



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON 5**  
**YILDA TEDAVİ GÖREN PULMONER EMBOLİ VAKALARININ**  
**RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih ALTUNYAPRAK**

**KONYA, 2020**



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SON 5 YILDA**  
**TEDAVİ GÖREN PULMONER EMBOLİ VAKALARININ RETROSPEKTİF**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatih ALTUNYAPRAK**

**Tez Danışmanı: DR. ÖĞR. ÜY. SONER DEMİRBAŞ**

**KONYA, 2020**

## ÖZET

Venöz tromboemboli (VTE) alt kümesi olan pulmoner (PE), dünya çapında morbidite ve mortalitenin başlıca önlenebilir nedenidir. VTE insidansının yılda 1.000 kişi başına 1 olduğu tahmin edilmektedir ve DVT bu olayların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. DVT'nin ölümcül bir komplikasyonu olan pulmoner emboli (PE), vakaların üçte birinde görülür ve mortaliteye birincil katkıda bulunur. Antikoagülasyon, PE'ye ilerlemeyi ve trombozun tekrarlanmasını önlemek amacıyla DVT tedavisinin temel dayanağıdır. Antikoagüle edilmemiş DVT hastalarında 30 günlük mortalite oranı %3'ü aşmaktadır ve bu mortalite riski PE gelişen hastalarda 10 kat artmaktadır. Direk oral antikoagülanların (DOAC'lar) ortaya çıkması, bu yeni ajanların PE tedavisi için daha geleneksel vitamin K-antagonistleri (VKA) ile karşılaştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalar bu soruyu ele almıştır ve iki ilaç sınıfı arasında benzer bir güvenlik ve etkinlik profili göstermiştir. Daha fazla terapötik seçenekle, klinisyenler artık PE'nin tıbbi yönetimine, hastalığa ve hastaya özgü hususları göz önüne alarak tedavi seçeneklerini geliştirmektedir.

Bu çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesinde 1 ocak 2014 ile 31 aralık 2019 tarihleri arasında Avrupa Solunum Derneği Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği ve Türk Toraks Derneği tanımlamaları kullanılarak bilgisayarlı tomografi , ventilasyon perfüzyon sintigrafileri laboratuvar testleri ve fizik muayene ile pe tanısı konulan 18 yaş üstü bireyleri geriye dönük olarak inceledik. Tüm olguların yaş cinsiyet antikoagulan kullanım süresi ventilasyon perfüzyon sintigrafileri bilgisayarlı tomografileri ve mortaliteleri incelendi. Hastaların kullandığı ajan (warfarin ve faktör x 'a inhibitörleri) ile kanama riskleri araştırıldı. Çalışmamız kapsamında 2720 hasta incelendi mükerrer kayıtlar ve yanlış teşhis konulan 1942 hasta çalışmadan çıkarıldı 778 hastaya pulmoner emboli teşhisi doğrulandı. Direk oral antikoagulan veya warfarin kullanan 450 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların anamnez ve fizik muayene notları endoskopik girişim sonuçları değerlendirildi E reçete kayıtlarından ve anamnez notlarından hangi ilaçları kullandığı tespit edildi. Kanama riskleri arasındaki DOAC ve warfarin tedavisi arasında belirgin bir farklılığa rastlanılmamış güvenlik profilleri de benzer şekilde bulunmuştur. Çalışmamız literatür bilgilerini desteklemektedir.

Çalışmamız da warfarin kullanan 90 hastada kanama meydana gelmiş olup bu oran yüzde %25 dolayındadır DOAC kullanan 18 hastada kanama meydana gelmiş olup bu Oran %13 tür (odds ratio :5) (güvenlik aralığı: %95 (0.93-26.79)  $p=0.075$  tir. Fisher's Exact test sonucuna göre istatistiksel bir anlamlı farklılık yoktur. Yine de bu durum klinik olarak warfarin kullanımında daha çok hemorajik olaylara sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir.



## **ABSTRACT**

Deep vein thrombosis (DVT), a subset of pulmonary embolism (PE), is a major preventable cause of morbidity and mortality worldwide. The incidence of VTE is estimated to be 1 per 1,000 people annually (1,2), with DVT accounting for approximately two-thirds of these events (3). Pulmonary embolism (PE), a dreaded complication of DVT, occurs in up to one-third of cases and is the primary contributor to mortality (4). (5,6). Anticoagulation is the mainstay of therapy for DVT, with the goal of preventing progression to PE and recurrence of thrombosis. The 30-day mortality rate exceeds 3% in patients with DVT who are not anticoagulated, and this mortality risk increases 10-fold in patients who develop PE (7). The advent of direct oral anticoagulants (DOACs) has generated a need to compare these newer agents with the more conventional vitamin K-antagonists (VKAs) for the treatment of PE. Several recent clinical trials have addressed this question and demonstrated a similar safety and efficacy profile between the two drug classes. With more therapeutic options, clinicians are now better able to incorporate disease- and patient-specific considerations into the medical management of pulmonary embolism (PE).

in this study, we retrospectively analyzed individuals over 18 years of age who were diagnosed with pulmonary embolism by using computed tomography and ventilation perfusion scintigraphy using Turkish Thoracic Society and European Respiratory Society Respiratory Research Association of Turkey guides at the Necmettin Erbakan University Meram Medical School Hospital between January 1, 2014 and December 31, 2019. age, sex, anticoagulant use, ventilation perfusion scintigraphy, computed tomography and mortality of all cases were examined. Anamnesis and physical examination notes of the patients were evaluated. Endoscopic intervention results were evaluated. No significant difference was found between doac and warfarin treatment between bleeding risks, and safety profiles were similarly found. Within the scope of our study, 2720 patients were examined and 1942 patients with duplicate records and

misdiagnosis were excluded from the study. The diagnosis of pulmonary embolism was confirmed in 778 patients. 450 patients using direct anticoagulants or warfarin were included in the study. No significant difference was found. Our study supports the literature. In our study, bleeding occurred in 90 patients using coumadin. This rate is around 25%. Bleeding occurred in 18 patients using doac. The ratio is 13% (odds ratio: 5) (safety range: 95% (0.93 -26.79)  $p = 0.075$ ). but there is no statistical significance according to Fisher's Exact test result. However, it should not be overlooked that this situation may cause more hemorrhagic events in coumadin use clinically.

*Keywords : pulmonary embolism bleeding anticoagulation doac warfarin*

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NUMARASI

ÖZET _____	3
ABSTRACT _____	5
İÇİNDEKİLER _____	7
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ _____	10
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ _____	12
1. GİRİŞ _____	13
2. GENEL BİLGİLER _____	15
2.1. Pulmoner Emboli Tanım _____	15
2.2. Pulmoner Emboli Epidemiyoloji _____	16
2.3. Risk Faktörleri _____	17
2.3.1. Edinsel Risk Faktörleri _____	17
2.3.1.1. Büyük Cerrahi Operasyon _____	17
2.3.1.2. Pelvis ve Kalça Fraktürleri _____	17
2.3.1.3. Multipl Fraktürler _____	17
2.3.1.4. Yaş _____	18
2.3.1.5. Obesite ve İmmobilizasyon _____	18
2.3.1.6. Varikoz Venler _____	18
2.3.1.7. Gebelik ve Sonrası _____	18
2.3.1.8. Oral Kontraseptifler _____	18
2.3.1.9. Antifosfolipit ve Antibody Sendromu _____	18
2.3.2. Kalıtsal Risk Faktörleri _____	20
2.3.2.1. Antitrombin Eksikliği _____	20
2.3.2.2. Protein C ve protein S eksikliği _____	21
2.3.2.3. Apc Resistansı _____	21
2.3.2.4. Faktör II (Protrombin ) G20210A _____	21
2.3.2.5. Koagulasyon Faktörleri _____	21
2.4. Pulmoner Emboli Patofizyoloji _____	22

2.11. Prognostik Değerlendirme Stratejisi	54
2.12. Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri	56
2.12.1. Solunum desteği	56
2.12.2. Hemodinamik Destek	56
2.12.3.İntravenöz Sıvı	56
2.12.4. Vazopresörler	57
2.12.4.1. Dobutamin	57
2.12.5. Antikoagulasyon	57
2.12.5.1. Varfarin	57
2.12.5.2.Dabigatranın	59
2.12.5.3. Rivaroksaban	59
2.12.5.4. Apiksaban	61
2.12.5.5.Edoksaban	62
2.12.5.6. Trombolitik ajanlar	63
2.12.5.7.Heparin	64
2.12.5.7.1. UFH	64
2.12.5.7.2. DMAH	65
2.12.1. Cerrahi tedavi	66
2.12.1.1. Embolektomi	66
2.12.1.2. Katater Yönelimli Yöntemler	67
2.12.1.2.1. Aspirasyon Trombektomi	68
2.12.1.2.2. Greenfield Embolektomi Cihazı	68
2.12.1.2.3. Trombus Parçalanması (Mekanik Trombektomi)	68
2.12.1.2.4. Reolitik Embolektomi	68
2.12.1.2.5. Ultrason Yardımı İle Trombolektomi	68
2.12.2. Venöz Filtreler	69
2.13.1 Gebelik ve pulmoner emboli	69
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	71
4. SONUÇLAR	71
5. TARTIŞMA	75
6. KAYNAKLAR	82

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

**AKG:** Arteriyel Kan Gazı

**AKS:** Akut Koroner Sendrom

**AMİ:** Akut Miyokard İnfarktüsü

**APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

**BNP:** Beyin Natriüretik Peptid

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**DVT:** Derin Ven Trombozu

**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

**DSA:** Digital Substraksiyon Anjiyografi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**EKO:** Ekokardiyografi

**ELİSA:** Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

**ESC:** European Society of Cardiology

**INR:** International Normalized Ratio

**IV:** İntravenöz

**MDBT:** Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi

**MRA:** Manyetik Rezonans Anjiyografi

**NT-proBNP:** N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide

**PBTA:** Pulmoner BT Anjiyografi

**PE:** Pulmoner Emboli

**PERC:** Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri(Pulmonary Embolism Rule-out Criteria)

**PEEP:** Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı(Pozitive End-Expirasüre Pressure)

**PESI:** Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (Pulmonary Embolism Severity Index)

**PIOPED:** Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis

**PTE:** Pulmoner Tromboemboli

**Rt-PA:** Recombinant doku plasminojen aktivator (Rekombinant doku plazminojen aktivatörü)

**RV:** Sağ Ventrikül

**SaO<sub>2</sub>:** Arteriyel oksijen saturasyonu

**SC:** Subkütan

**SK:** Streptokinaz

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**sPESI:** Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

**UFH:** Unfraksiyone heparin

**UK:** Ürokinaz

**VKA:** Vitamin K antagonisti

**V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon

**VTE:** Venöz Tromboemboli

**DOAC:** direk oral

antikoagulanlar

**SD:**Ani kalp durması

**EKG:**elektrokardiyografi

**LV:** sol ventrikul

**LA:** sol atriyum

**APE:** akut pulmoner emboli

**PFO:**patent fpramen pvale

**LV:**sol ventrikul

**IVF:**intravenöz sıvı

**DMAH:** düşük molekül ağırlıklı

heparin

**SVO:**serebrovaskuler olay

## **TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Tablo 1. Pe risk faktörleri**

**Tablo 2. genetik risk faktörleri insidansı hastayla ilgili koşullarla ilgili**

**Tablo 3. genetik risk faktörleri edinsel risk faktörleri**

**Tablo 4. Ülkemizde genetik risk faktörleri insidansı ile ilgili yapılan çalışmalar**

**Tablo 5. pe patofizyolojisi**

**Tablo 6. pulmoner emboli klinik olasılık değerlendirilmesi wells skorlaması**

**Tablo 7. pulmoner emboli klinik olasılık değerlendirmesi geneva skorlaması**

**Tablo 8. pulmoner emboli ekokardiyografi bulguları**

**Tablo 9. pulmoner emboli eko bulguları**

**Tablo 10. pulmoner emboli klinik sınıflandırması (spesi )**

**Tablo 11. trombolitik ajan pozolojisi**

**Tablo 12. doac ve warfarin tedavisi komplikasyon sonuçlarının istatistiki olarak karşılaştırılması**

**Tablo 13. yaşlara göre kullanılan ilaçların toplam dağılımının ki- kare test sonucu**

**Tablo 14. Yaş gruplarına ve kullanılan ilaçlara göre meydana gelen komplikasyon sayıları**

**Tablo 15. 60 yaş altı ve üstü hastaların ilaçlara göre görülen komplikasyon sayıları. Fisher Exact test sonuçları ve OR değerleri**

**Tablo 16. İlaçlara göre kanamalı ve kanamasız komplikasyonlara göre Fisher's Exact test sonucu ve Odds oranı**

**Tablo 17. Komplikasyonların ve ilaçların grafik ile gösterilmesi**

**Tablo 18. PE'nin genişletilmiş tedavisi için NOAC'lerin etkinliği ve güvenliği: klinik çalışmaların sonuçlar**

## 1. GİRİŞ

DVT, en sık alt ekstremitelerde görülür ancak üst ekstremiteleri de etkileyebilir. PE DVTnin ölümcül bir sonucudur. (1) VTE, önemli derecede morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ve önlenemez hastane ölümlerinin önde gelen nedeni olduğu için dünya çapında sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. (2-4,1) VTE'den tam olarak etkilenen hasta sayısı bilinmemekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl , 350.000 ila 900.000 kişide pulmoner emboli geliştiği, tahmin edilmektedir . (5-6) Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 60.000 ila 180.000 ölüm, doğrudan veya dolaylı olarak DVT veya PE'nin bir sonucudur. Modelleme verileri, her yıl 300.000 VTE ile ilişkili ölümün olabileceğini düşündürmektedir. (2,3,5,7) Bununla birlikte, Avrupa'da her yıl yaklaşık 544.000 VTE ile ilgili ölüm meydana gelmektedir. (8) Amerika Birleşik Devletleri'nde VTE'li hastalar arasındaki 30 günlük mortalite oranının %10 ila %30 olduğu tahmin edilmektedir ve PE'li hastaların %20 ila %25'inde ani ölüm meydana gelir. (1)

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 7,7 milyon ila 8 milyon hasta VTE riski altındadır. (9-10) Yaşlı hastalar ve hastaneye yatırılanlar özellikle yüksek risk altındadır. (1, 9) Dünya çapında, her yıl yaklaşık 10 milyon hastane ile ilişkili VTE vakası vardır ve bu vakaların %60 kadarı hastaneye yatış sırasında veya sonrasında ortaya çıkar. (11,2,12) Amerika Birleşik Devletleri'nde, ayakta tedavi gören VTE yaklaşık yarısı kadarı hastane yatışıyla ilişkilendirilebilir ve hastanede yatan hastalar arasındaki risk taburcu olduktan sonra en az 30 gün ve 3 aya kadar devam eder (1,13) VTE'li hastalar ayrıca kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve kronik venöz yetmezlik komplikasyonları dahil olmak üzere rekürrens ve komorbidite riskinde artışa sahiptir. (1)

VTE, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük teşkil etmektedir: ani ve tekrarlayan DVT veya PE vakaları için tahmini yıllık sağlık maliyetleri hasta başına 7.594 \$ ila 16.644 \$ arasında değişmektedir. (1) Her yıl tahmini toplam VTE vakasında varyasyonlar göz önüne alındığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde VTE ile ilgili harcamaların tahmini yıllık 2 milyar \$ ila 10 milyar \$ arasında değişmektedir. (1) Sağlık sistemleri, hastaneye yatış sırasında hastanın tromboz riskini değerlendirerek ve antitrombotik tedaviyi uygun şekilde başlatarak VTE ile ilişkili klinik ve ekonomik yükü azaltma potansiyeline sahiptir.

Fizyolojik yaşlanma sürecinin bir parçası olarak, insan vücudu hemostatik sistemde yaşa bağlı değişiklikler yaşar ve bu da aşırı kanama ve tromboz arasında bir dengesizliğe yol

açar. Bu değişiklikler artmış bir prokoagülan duruma ve tromboembolik durumlar için artmış risk ile sonuçlanır. 1856'da Virchow, trombozun altında yatan mekanizmaları patolojik olan staz , endotel hücre hasarı ve hiperpıhtılaşılabirlik olarak tanımladı. (14) Hem arteryel hem de venöz trombozlar, iskemik inme ve venöz tromboembolizm (derin ven trombozu [DVT] ve pulmoner emboli [PE] dahil) gibi ana bozuklukların patogenezinde rol oynar. (11) Tromboz, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. (2-4,1)

50 yıldan uzun bir süredir, warfarin ile oral antikoagülan tedavi, VTE'nin tedavisi ve önlenmesi ve atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda inme profilaksisi için kullanılmıştır. Bu K vitamini antagonisti (VKA) veya kumarin sınıfı antikoagülan, önce Wisconsin inekleri tarafından yutulan şımarık tatlı yoncada keşfedildi ve daha sonra bir rodentisit olarak kullanıldı. Warfarin daha sonra 1950'lerden başlayarak insanlarda test edildi. (15) VKA'lar çok etkili ilaçlar olduğunu kanıtlamış olsa da, AF'li hastalarda inme riskini üçte iki oranında azaltmış olsalar da, birçok klinik sınırlama ile ilişkilidirler. (16) Kumarinlerle tedavi sık kan testi gerektirir. (örn. Protrombin zamanı ve uluslararası normalleştirilmiş oran [INR]) Hastaları terapötik INR aralığında tutmak için warfarin dozaj ayarlamaları gereklidir. (15, 17) Kumarin metabolizmasındaki ilaçlara uyulmaması ve genetik varyasyonlar, terapötik INR düzeylerinin elde edilmesinde ve korunmasında zorluklara neden olabilir. Ayrıca kumarinler, çoklu ilaç etkileşimleri ve diyet kısıtlamaları ile ilişkilidir ve alkol tüketimi, warfarin metabolizmasını etkileyebilir. (18-21)

Son on yılda, doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC'lar) VKA'lara alternatif olarak kabul edilmiştir. Çünkü bunların kullanımı kolay olması ve takip gerektirmemesi (yani rutin kan testlerine gerek yoktur) ve tromboz azaltmada etkindirler. Bu yeni bileşikler, antikoagülan üreten organizmaları içeren araştırmalarla keşfedildi. Bir faktör Xa (FXa) inhibitörü kene tükürüğünden izole edildi ve ilk trombin inhibitörü veya faktör IIa (FIIa) inhibitörü sülüklerden izole edildi. (22) Bu 2 ilaç sınıfının oral formlarının gelişimi antikoagülyasyonda bir devrim başlattı. Birçok klinik çalışma ve meta-analiz, DOAC'ların klinik olarak avantajlı olduğunu ve en azından ABD'de kullanılan birincil VKA olan warfarin kadar etkili olduğunu göstermiştir. (17,23-26) DOAC'ların kanıtlanmış etkinliği, tromboembolik olayların tedavisi ve önlenmesi için doğrudan trombin inhibitörü dabigatran ve FXa inhibitörleri rivaroksaban , apixaban ve edoxaban'ın FDA onayına yol açtı . (27-30) Halen ek bir DOAC (betrixaban) geliştirilmektedir. (31-32)

DOAC'lar tromboembolik olaylar açısından risk altındaki hastalar için klinik kullanıma sahiptir: warfarine bir alternatif sunulmuş antikoagülasyon tedavisinin kalitesini artırmışlardır. Çalışmalarda warfarinin, antikoagülan tedavisi alan hastaların yarısından daha azında kullanıldığını göstermiştir. (9,33-36)

Klinik kullanım kolaylığı nedeniyle, warfarin yerine DOAC'lar giderek daha fazla reçete edilmektedir. (26,36-37-38) Bununla birlikte, tüm antikoagülanlarda olduğu gibi DOAC'lar yaşamı tehdit eden kanama riski ile ilişkilidir. Tromboembolik koşullardan etkilenen büyük hasta popülasyonunun hızla artması ve DOAC kullanımları göz önüne alındığında, klinisyenlerin DOAC tedavisi nedeniyle majör kanama olayları olan hastalarla karşılaşma olasılıkları giderek artmaktadır. (26,38, 37) ve warfarin'den farklı olarak, FXa inhibitörleri için onaylanmış bir geri dönüşüm ajanı yoktur. (39) Bu nedenle, yaşamı tehdit eden kanamanın yönetimi veya acil cerrahi durumunda bu antikoagülanlara karşı kullanılacak antidot olmaması büyük bir sorun teşkil etmektedir. (26)

Bu çalışmada 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan üniversitesi meram tıp fakültesi hastanesinde pulmoner emboli tanısı alan hastaları geriye dönük olarak inceledik antikoagülan kullanımı ile kanama riski arasındaki ilişki araştırıldı

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Pulmoner Emboli Tanım**

Venöz tromboembolizm (VTE), pulmoner tromboemboli (PTE) ve derin ven trombozu (DVT) undan oluşan ortak predispozan faktörleri olan bir klinik tablodur. Ve sıklıkla derin bacak venlerinden kopan pıhtıların akciğer damarlarını tıkaması olarak tanımlanır (39) Akut pulmoner emboli, VTE'nin en ciddi klinik tablosudur. VTE epizotlarının yaklaşık üçte ikisini DVT oluştururken, üçte birini DVT'nin eşlik ettiği ve etmediği PTE vakaları oluşturur. PE, geniş spektrumlu ve sıklıkla spesifik olmayan belirtiler nedeniyle teşhis edilmesi zor olabilen yaygın ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir kardiyovasküler durumdur. (40)

### **2.2. Epidemiyoloji**

Kesin veri mevcut olmamakla birlikte PE insidansının 100.000'de 60-70 olduğu tahmin edilmektedir. VTE insidansının ise 100.000'de 124 olduğu tahmin edilmektedir (41-42) Klinik olarak DVT veya pulmoner emboli olarak adlandırılan VTE; miyokard infarktüsü ve inmenin arkasından evrensel olarak 3. sıklıkla görülen kardiyovasküler sendromdur. (43)

PE için Avrupa kılavuzları venöz tromboz ve PE'nin insidans oranlarını 1000 kişi başına yaklaşık 0,5 ila 1,0 olarak bildirmektedir. (44) Bununla birlikte, gerçek rakamlar büyük olasılıkla daha yüksek olacaktır. Çünkü derin ven trombozu (DVT) olan hastaların %40 ila %50'sinde sessiz PE gelişebilir. (45)

Venöz tromboembolizm, yılda ~10 milyon vaka ve buna bağlı önemli bir morbidite ve mortalite ile dünya çapında önemli bir hastalık yüküdür. (46)

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede tedavi gören hastaların üçte birinin VTE riski taşıdığı ve 600.000'nin üstünde vaka olduğu, bunların 100.000'nin bu hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği düşünülüyor. (47-48)

Yine yapılan başka bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde, VTE'nin tahmini insidansı 100.000'de 117'dir. Teşhis edilemeyen vakalar veya sadece otopside teşhis edilenler eklendiğinde bu insidansın daha fazla olduğu düşünülmektedir. (49-50-51)

Ulusal veriler göz önüne alındığında; PE tanı sayısı 1993'te yaklaşık 60.000'iken (100.000'de 23) 2012'de 202.000 (100.000'de 65) olarak gerçekleşti (49) Avusturalya veri tabanına göre 2009 yılı için 100.000'de 53 olarak bulunmuştur. (52)

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika popülasyonlarındaki zaman eğilimi analizleri, akut PE'nin vaka ölüm oranlarının düşmekte olabileceğini düşündürmektedir. (53-58)

Yine yapılan bir çalışmada 16.972.182 hastane kabulünden 18.206 hasta PE tanısı almıştır. Yıllık insidans %0,1 idi. (%95 CI: %0,1 ila %0,2). Erkek hastalarda genel PE insidansı (%0,2, %95 CI: %0,1 ila %0,3) kadın hastalardan (%0,1 ve %95 CI: %0,0 ila %0,1) daha yüksekti. (59)

PE için başvurular 1993 yılında 100.000'de 23 iken, 2012'de 100.000'de 65'e yükselmiştir. (P <0.01) Masif PE için kriterleri karşılayan hasta yüzdesi azaldı. (%5,3 ila %4,4 P = .002) Ancak masif PE için mutlak kabul sayısı arttı. (60)

PE ve DVT için 65-69 yaşlarında 1000 hasta başına yıllık insidans oranları sırasıyla 1,3 ve 1,8 idi. Her iki oran da 85 ila 89 yaşlarında yaşla birlikte 2,8 ve 3,1'e yükseldi. (61)

### **2.3. Risk Faktörleri**

Pulmoner emboli koşullarla ilgili ve hasta ile ilişkili risk faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

#### **2.3.1. EDİNSEL Risk Faktörleri**

##### **2.3.1.1. Büyük Cerrahi Operasyon**

Büyük cerrahi operasyonda VTE/PE riski kanıtlanmıştır. Büyük cerrahi operasyon 30 dakikadan fazla anestezi alınması olarak tanımlanır. (62-63)

Yüksek VTE riski taşıyan operasyonlar jinekolojik maligniteler, koroner arter bypass cerrahisi, (64-65) ve ürolojik cerrahi girişimlerdir. (63,66) Ancak kafa içi cerrahide antikoagülan profilaksisi nispi kontrendikasyon mevcuttur. Ancak bir çalışmada elektif enoksaparin kafa içi cerrahi operasyonda güvenli bulunmuştur. (67) Büyük ortopedik cerrahi özellikle alt ekstremitte cerrahisi daha yüksek risk taşımaktadır. Profilaksi verilemeyen elektif cerrahi operasyon geçiren hastalarda bu oran yaklaşık %5' dir. (68-69-70-63)

Spinal kord travması paraliziden sonra ilk 3 ay içinde DVT gelişme riski %38 pulmoner emboli insidansı %5 olarak bulunmuştur. (71)

##### **2.3.1.2. Pelvis ve Kalça Fraktürleri**

##### **2.3.1.3. Multipl Fraktürler**

Geerts ve arkadaşları multipl fraktür hastalarında DVT insidansını %47 olarak bulmuşlardır. (72)

##### **2.3.1.4 Malign hastalıklar**

VTE, özellikle meme, akciğer, beyin, pelvis kanserleri, rektum, pankreas ve gastrointestinal sistem maligniteleri ile ilişkilidir. (72)

##### **2.3.1.5 Pulmoner emboli geçirilmesi**

Pe geçirenler arasında gözlemsel bir çalışmada 1.231 hastanın takibinde %19' unda 1 epizot daha geçirdiği görülmüştür. Bir vaka kontrol çalışmasında PE ve DVT hastalarının, PE

ve DVT olmayan hastalardan Miyokard infarktüsü açısından 8 kat daha riskli olduğu görülmüştür. (72)

#### **2.3.1.6. Yaş**

40 yaşın üstündeki hastalarda riskin genç hastalara oranla yükseldiği görülmüştür. Sonraki her dekatta risk 2 kat artar. (73)

#### **2.3.1.7. Obezite ve İmmobilizasyon**

Obezite ve İmmobilizasyonu olan hastalarda, Gibbs ve arkadaşları 1 hafta yatak istirahati sonrası olan ölümlerin otopsisinde %15'inde tromboz bulmuştur. Süre uzadığında oran %80'e çıkmıştır. (73)

#### **2.3.1.8. Variköz Venler**

#### **2.3.1.9. Gebelik ve Sonrası**

1.000 gebelikte 1 hastada pulmoner emboli'ye rastlanmaktadır. 100.000 gebelikte 1 hastada ölümcül pulmoner emboli'ye rastlanır. (74-75)

#### **2.3.1.10. Oral Kontraseptifler**

Bir vaka kontrol çalışmasında VTE insidansının yılda 10.000'de 1-3 arasında bulunmuştur. (75)

#### **2.3.1.11. Antifosfolipit ve Antibody Sendromu**

Antikardiyolipin ve lupus antikoagulanların genel popülasyondaki insidansı kesin bilinmemekle birlikte % 1-5 arasında değişmektedir. (75)

Zemin hazırlayan etken	Hastayla ilgili	Koşullarla ilgili
<b>Güçlü zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı &gt;10)</b>		
Kırık (kalça ya da bacak)		✓
Kalça ya da diz eklemi replasmanı		✓
Majör genel cerrahi		✓
Majör travma		✓
Omurilik hasarı		✓
<b>Orta düzeyde zemin hazırlayan etkenler (olasılık oranı 2-9)</b>		
Artroskopik diz cerrahisi		✓
Santral venöz kateter		✓
Kemoterapi		✓
Kronik kalp ya da solunum yetersizliği	✓	
Hormon yerine koyma tedavisi	✓	
Malignite	✓	
Oral kontraseptif tedavisi	✓	
Paralitik inme	✓	
Gebelik/doğum sonrası		✓
Önceki VTE	✓	
Trombofili	✓	
<b>Zayıf zemin hazırlayan etkenler (risk oranı &lt;2)</b>		
Yatak istirahati >3 gün		✓
Oturmaya bağlı hareketsizlik (örneğin; uzun süren araba ya da uçak yolculuğu)		✓
İleri yaş	✓	
Laparoskopik cerrahi (örneğin; kolesistektomi)		✓
Obezite	✓	
Gebelik/doğum öncesi	✓	
Varisler	✓	

Circulation, Vol.

107”de yayınlanmıştır Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism, I-9-I-16.© (2003) Amerikan Kalp Derneği.

Kalıtsal faktörler	Edinsel faktörler
Faktör V Leiden	Travma
Protrombin gen mutasyonu	Cerrahi
Antitrombin eksikliği	Malignite
Protein C eksikliği	Gebelik ve peripartum dönem
Protein S eksikliği	Östrojen tedavisi
	Yaşlılık
	Obezite

### 2.3.2. Kalıtsal Risk Faktörleri

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir. (76-77)  
Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda (76-77)

Tekrarlayan tromboembolilerin %'10 unda kalıtsal trombofilik bozukluklar bulunmuştur. (78)

#### 2.3.2.1. Antitrombin Eksikliği

VTE hastalarında at eksikliği %2,4 olarak bulunmuştur. Byine'nin bir çalışmasında at eksikliği olan hastalarda VTE'nin 50 yaşından önce görüldüğü bildirilmiştir.

### **2.3.2.2. Protein C ve protein S eksikliği**

Protein C ve protein S eksikliği riski büyük ölçüde artırır. Heterozigotların %50' sinde 50 yaşa kadar VTE meydana gelir. (79) Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir. (80-81)

Heterozigot protein C veya protein S prevalansı genel popülasyonda düşüktür. (63) VTE hastalarında prevalansı %5-10 arasında değişir. (82-83-84-79-85)

### **2.3.2.3. Apc Resistansı**

Tekrarlayan VTE hastalarında laboratuvar testlerinde %20-60 oranında görülür. (86-78)

Avrupa beyazları arasında en yaygın kalıtsal trombolifili bozukluğu faktör V leiden mutasyonudur. Genel popülasyondaki insidansı %4-6 arasındadır. Afrikalılar ve Güney Asya ve Avusturalyalılar arasında çok daha nadirdir. Apc direnci güçlü bir risk olarak görülmesi de 3-7 kat arasında risk artışı vardır. (87-86)

**2.3.2.4Faktör v leiden mutasyonu** VTE riskini büyük ölçüde artırır. 1 yaşından başlayan 70 yıllık bir çalışmada VTE hastalarının %11'inde mutasyon tespit edilmiştir. (88) faktör v leiden mutasyonu VTE riskini yüksek oranda artırır. (89)

### **2.3.2.5. Faktör II (Protrombin ) G20210A**

Faktör V Leiden'da olduğu gibi, protrombinin G20210A mutasyonunda Avrupa'daki beyaz bireylerde en yüksektir ve oran % 1.7 ila % 3 arasında değişmektedir. (90) G20210A mutasyonunda rölativ risk %2,8 olarak bulunmuştur.

### **2.3.2.6. Koagülasyon Faktörleri**

Faktör VIII IX XII düzeylerinin yüksek olması VTE riski ile ilişkilidir . Hiperhomosisteinemi leiden trombofili çalışmasında ilk DVT atağı geçiren hastaların %10'unda homosistein seviyeleri %95 persentel yüksek olarak bulunmuştur. (90)

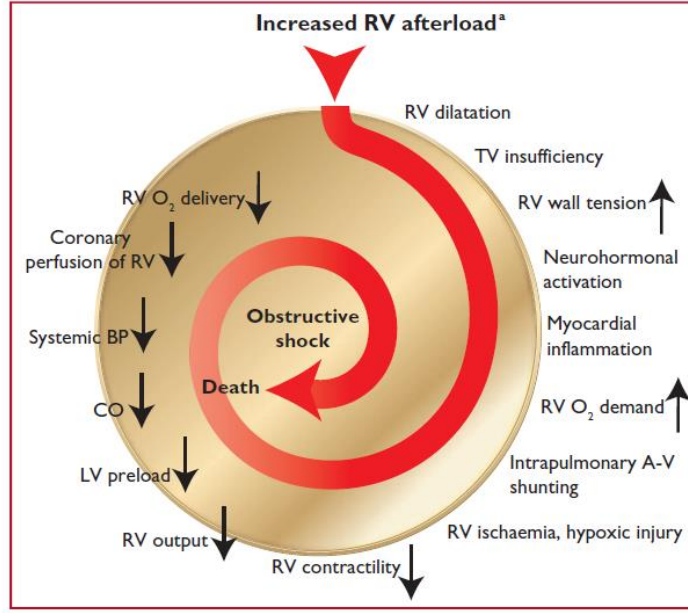
**Tablo 3.** Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları (63 - 81)

	Sağlıklı toplum (%)	DVT'li hastalar (%)	PTE'li hastalar (%)	VTE'li hastalar (%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot + homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3.0	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4.8	6.5	0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3.0	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1.0-5.4
Antifosfolipid antikorları	6.1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3.0-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofili	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

#### 2.4. Pulmoner Emboli Patofizyolojisi

Akut pulmoner embolinin şiddeti pulmoner hipertansiyon gelişimi ve hemodinamik instabilite ile yakından ilişkilidir. Hemodinamik stabilite ise kardiopulmoner rezerve bağlıdır ve nörohumoral merkezlerle yönetilir. Sonuç olarak; masif ve submasif pulmoner embolinin hemodinamisi embolinin büyüklüğünden bağımsız ve değişken olabilir. Genel olarak kalp ve akciğer hastalığı öyküsü olmayanlarda pulmoner hipertansiyon gelişebilmesi için %30- %50 arasında pulmoner arter damar yatağında trombus ile tıkanıklık olması gerekir. (91)

Bununla birlikte kalp veya akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner dolaşımdaki minor bir obstrüksiyon tıkanma bile pulmoner hipertansiyon nedeni olmak için yeterlidir. Klinik uygulamada deneysel ortamda olan humoral ve refleks pulmoner arter obstrüksiyonu dikkate alınmamıştır.



**Figure 2** Key factors contributing to haemodynamic collapse and death in acute pulmonary embolism (modified from Konstantinides et al.<sup>65</sup> with permission). A-V = arterio-venous; BP = blood pressure; CO = cardiac output; LV - left ventricular; O<sub>2</sub> = oxygen; RV = right ventricular; TV = tricuspid valve.  
<sup>a</sup>The exact sequence of events following the increase in RV afterload is not fully understood.

Akut gelişen pulmoner embolide morfolojik olarak RV art yükünde artış meydana gelir. Sağ ventrikül bu yükü tolere edemez ve RV dilatasyonu oluşur.; pulmoner arter duvar yapısı uyum sağlayamaz ve pulmoner hipertansiyon meydana gelir. Sonuç olarak ani ölüm ve kardiyojenik şok oluşur.

Sağ ventrikül (RV) outputunda daha hafif bir düşme meydana gelirse; sol ventrikül dolusunda bozukluk diyastolik disfonksiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu ve interventrikuler septal şişkinlik meydana gelir. Bu olaylar hipotansiyon senkop ve kardiyojenik şoka neden olur.

Masif pulmoner embolide RV basıncının yükselmesi ve sağ ventrikül yüklenmesi ikincil olarak koroner arter akışını bozar. Bunun sonucunda subendokardiyal iskemi; infarkt ve potansiyel ateroskleroz oluşur. İlk anda hayatta kalan insanlarda sempatik sistem aktive olarak bu mekanizma kompanse edilir.

İnotropik ve kronotropik stimülasyon ile birlikte Frank-Starling mekanizması yoluyla pulmoner arter akım korunmaya çalışılır ve pulmoner hipertansiyon gelişimi ve sistemik hipotansiyon gelişimi önlenmeye çalışılır. Bu mekanizmalarla birlikte sistemik vazokonstriksiyon, kan basıncı ve organ fonksiyonlarını korumaya çalışılır.

PE'de solunum yetmezliğinin ana nedeni hemodinamik instabilitedir. Düşük kardiyak outputun sonucu karışık venöz kandaki saturasyon düşüklüğüdür. (92) Düşük pulmoner arter akımı ve ventilasyon perfüzyon bozukluğu sonucu hipoksemi oluşur. Hastaların yaklaşık üçte birinde ekokardiyografi ile patent foroman ovale ve sağdan sola sant görülür. (93)

Sonuç olarak; küçük pulmoner emboliler hemodinamik instabilite oluşturmasalar bile; hemoptizi ile klinik veren alveolar hemoraji, plevral efüzyon ve plörit oluşturur. Bu klinik pulmoner infarkt olarak adlandırılır.

## **2.5. Pulmoner Emboli Klinik Belirti ve Bulguları**

**Ağrı;** pulmoner dolaşımdaki lokal bozukluklar, plevral tutulum veya koroner dolaşım bozukluğu ile ilişkili olabilir. PE, RV iskemisine bağlı olarak tipik anjina oluşturabilirken; plöritik göğüs ağrısı ise plevral hasar sonucu oluşabilir. Küçük distal pulmoner arter (PA) embolizasyonuna sekonder akciğer enfarktüsü ile oluşabilir (94-96). **Dispne,** bronkospazm veya vazospazm, pulmoner dolaşımdaki bozukluklar, hareketsizlik, diyaframın solunuma katkısında azalma, atelektazi ve / veya pulmoner enfarktüs, hipoksi veya kalp fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan çok faktörlü bir kökene sahiptir. Önceden var olan kalp yetmezliği veya akciğer hastalığı olan hastalarda kötüleşen dispne, PE'nin tek belirtisi olabilir. Hipoksi, klinik olarak siyanoz ile kendini gösterir. Karaciğer hasarı ile birlikte ortaya çıktığında hiperbilirubinemi oluşabilir. Dispne, göğüs ağrısı ve öksürük PE'nin en sık görülen semptomları iken ateş, taşikardi, anormal pulmoner bulgular ve periferik vasküler kollaps en sık görülen fiziksel bulgulardır. Siyanoz, hemoptizi, senkop ve akut kor pulmonale ait diğer belirtiler daha az görülür.

### **2.5.1 Klinik Görünüm**

Bu nedenle PE tanısı, acil tıp, kardiyoloji, dahiliye, kadın doğum ve jinekoloji, cerrahi hizmetler ve bazen acil girişimsel radyoloji dahil olmak üzere birçok uzmanlık içerebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir dizi tıp merkezi, Massachusetts Genel Hastanesi ile Bringham ve Kadın Hastanesi de dahil olmak üzere tanı ve ileri tedavilere erişimi iyileştirmek için çok disiplinli PE müdahale ekipleri kurmuşlardır. Bu öneri göz önüne alındığında, PE hastalarına daha kapsamlı bir bakış açısı gerekir. (96)

#### **2.5.1.1. Ape'nin Klinik Görünümleri**

**i.SD** (ani kalp durması; SCA)

- ii.** Akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) benzer
- iii.** Tipik solunum yetmezliği (hipoksi ve hipokapni)
- iv.** Astımlı kriz benzeri sendrom
- v.** Psödopnömoni olan veya olmayan ateş sendromu (plevral efüzyon olan veya olmayan)
- vi.** Akut sağ kalp yetmezliği / şok / hipotansiyon (genellikle epigastrik ağrı ile)
- vii.** Sol kalp yetmezliği (akciğer tıkanıklığı ile)
- viii.** Hemoptizi olan veya olmayan (efüzyonlu veya efüzyonlu olmayan) plöritik sendroma benzer göğüs ağrısı
- ix.** Akut koroner sendroma (ACS) benzer (göğüs ağrısı olan veya olmayan)
- x.** pe veya Paradoksik emboli (: AMI, inme, yan ağrısı akut dalak enfarktüsü veya akut böbrek enfarktüsü nedeniyle, akut karın, üst veya alt ekstremitelerde emboli. Tüm bu paradoksal emboli koşullarında ana semptom sistemik olabilir veya olmayabilir)
- xi.** Senkop
- xii.** İdiovventriküler ritim ile komple atriyoventriküler (AV) blok
- xiii.** Kalıcı veya paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF), atriyal flutter, atriyal taşikardi, paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT)
- xiv.** DVT ve sessiz PE
- xv.** Platipnea-ortodeoksi
- xvi.** Karın ağrısı
- xvii.** Deliryum

### **i. Suddenly Death (Ani Kalp Durması)**

SD, dakikalar içinde ortaya çıkan bir kardiyak neden (koroner hastalık, hipertrofik kardiyomiyopati, kapak hastalığı, yapısal anormallik yok) (97) veya kardiyak olmayan

(solunum yetmezliği, serebral, aşırı dozda uyuşturucu, kanama, sepsis, boğulma hipotermi travması) (98) nedeniyle potansiyel olarak ölümcül bir durumu olmayan hastalarda kısa bir zaman aralığı (genellikle semptomların başlamasından sonraki 1 saat içinde) beklenmedik doğal ölüm olarak tanımlanır. (99-101) Çoğu hastanın (>%90) altta yatan kalp anomalisi vardır. (102) SD'nin en sık nedeni, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olma riski olan koroner hastalık (vakaların %80'i) ve daha yüksek koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların sadece küçük bir yüzdesi yapısal anormallik göstermez. (103-104) Amerika Birleşik Devletleri'ndeki SD insidansı 1 yıl başına 1/1000 kişidir. SD, PE hastalarının %25-30'unda ilk klinik bulgudur ve batı ülkelerindeki toplam ölümlerin yaklaşık %1,3'ünü oluşturmaktadır. (1-105) SD vakalarının yüzde yetmiş beşi aşırı kilolu / obez hastaları içerir ve bu hastaların %31'inin farmakolojik tedavide psikiyatrik bozukluk öyküsü vardır ve ruhsal bozukluklar ile PE riski arasında yakın zamanda bildirilen ilişkiyi destekler. (106-108) Hastane içi SD'ye neden olan klinik olarak kanıtlanmamış PE yüzdesinin %50 ila %80 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. (109-110) PE'ye bağlı SD, ACS varlığında, ventriküler aritmi veya şok ortaya çıkabilir. Son zamanlarda, Bougouin ve ark. (108) büyük bir nüfusa dayalı PE ile ilişkili SD'nin nadir olmadığı, hastanede yaşanan tüm SD hastalarının %3'ünü oluşturduğu kaydedildi. Ayrıca, bu çalışma PE ile ilişkili SD'nin, kadınlarda ve daha önce tromboemboli olanlarda şüphelenilmesi gerektiğini vurgulamıştır. (112) Kardiyak arrestin nedeni, özellikle ilk ritim ventriküler fibrilasyondan farklı olduğunda kolayca tanınmaz; vakaların çoğunda, masif PE'de kardiyak arrest mekanizması nabızsız elektriksel aktivitedir. (PEA) (organize elektriksel aktivitesi olan bilinçsiz bir hastada palpe edilebilir bir nabzın olmaması ile karakterize edilen bir sendrom) (113)

## ii. Ards İle Benzerlikler

Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem veya ARDS, hipovolemik şok, major travma ve septisemi gibi çok çeşitli klinik durumlarda ortaya çıkar. 1973'te Windebank ve Moran tarafından klasik PE'nin bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. 1982'de Adrian ve ark. sağ kalp kateterizasyonu yaparken normal postkapiller basınç gösteren pulmoner ödem, sol ventrikül (LV) yetmezliği hariç pulmoner ödem nedeni olarak PE olan hastalarda belgelenmiş; ayrıca, pulmoner kapiller yatağın engelsiz kısımlarıyla sınırlı olan pulmoner ödem bulgusu tanıyı doğrulamıştır. Vazoaktif maddelerin pıhtılardan salınmasının doğrudan artmış kılcal geçirgenliğe veya venöz daralmaya ve artmış kılcal hidrostatik basınca yol açabileceği ileri sürülmüştür; ek olarak, fibrin mikroemboli'nin pulmoner kılcal damarlara zarar vermesi mümkündür. Tüm bu olasılıklar elbette tıkanıklığın akış sonrasında ödem üretebilir. Önerilen

bir diğerk mekanizma, akciğerkn bazı bölgelerinin aşırı perfüze olmasına neden olan ve interstisyel ve alveoler ödemle sonuçlanan kan akışının yanlış dağılımıdır. (113)

### **iii. Tipik Solunum Yetmezliğı (Hipoksi Ve Hipokapni)**

Kan gazı analizinde hipoksemi tipik bir APE (akut pulmoner emboli) bulgusu olarak kabul edilir ancak bu hastaların % 40'ında normal arteryel oksijen doygunluğu vardır ve % 20'sinde normal alveol-arteryal oksijen gradyanı vardır. (114-115) Bununla birlikte, PE dispnesi sırasında hipoksemi olduğunda bu hemodinamik bozuklukların bir sonucu olarak solunum yetmezliğinin ilk belirtisidir. Hemodinamik instabilite, düşük venöz kan akışının desatürasyonuna yol açan düşük kardiyak çıkışı içerir, bu da azalmış akış alanlarıyla (tıkanmış damarlardan dolayı) ve akışın arttığı alanlarla ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna yol açar. Hastaların yaklaşık üçte birinde sağdan sola şant (patent foramen oval [PFO] aracılığıyla) mevcut olduğunda şiddetli hipoksemi tespit edilebilir. Bu klinik tablolarda hipokapni de sıklıkla mevcuttur. Göğüs röntgeni sıklıkla anormaldir ve bulgular PE'de genellikle spesifik olmasa da. Diğerk dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlıdır.

Solunum yetmezliğı olan kritik hastalarda APE'nin klasik sunumunu tanımak zor veya imkânsız olabilir. Entübasyon yapılan ve mekanik ventilasyon ile tedavi alan hastalarda semptomların elde edilmesi ve değerlendirilmesi zordur. Daha önce kronik obstrüktif akciğerk hastalığı (KOA) tanısı konan hastalarda, pulmoner emboli (semptomlar, bulgular, göğüs röntgen filmi, elektrokardiyogram (EKG) ve arteryel kan gazı seviyelerindeki değişiklikler) altta yatan şiddetli akciğerk hastalığı ve pulmoner emboli ile üst üste binen herhangi bir bulgu belirgin olmayabilir. Şu anda, pulmoner anjiyografi PE'yi doğrulamak veya dışlamak için tek güvenilir teknik olmaya devam etmektedir. (116)

### **iv. Astım Krizi (PE'nin Neden Olduğı Bronşiyal Astım Benzeri Semptomlar)**

PE'nin bronşiyal astım gibi semptomları indüklediğı bilinmektedir, bu nedenle daha önceki bir astım öyküsü varsa PE tanısı zor olabilir. (117-118) Ancak PE'de bronkonstriksiyon arkasındaki mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Farmakolojik olarak aktif maddelerin tromboembolik bölgelerde salınabileceğı ve bu da belirli kemoreflkslerin uyarılmasına yol açabileceğı ileri sürülmüştür. Bu tür ajanlar, hepsi bronkonstriktör özelliklere sahip asetilkolin, histamin, serotonin ve plazma kininleri içerir. (119-120) PE içeriğı spesifik olmayan ve pulmoner emboli ile ortaya çıkan bronkokonstriksiyon kanıtı objektif ve duyarlı olan aktivitesi

veya salınımı heparin tarafından bloke edilen bir maddenin varlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (121-123) Yukarıda belirtildiği gibi, kronik astım için geniş bir ayırıcı tanı vardır. Yetişkinlerde, akut şiddetli astım neredeyse her zaman kronik astım tanısı ile ilişkilidir. (121)

Bununla birlikte, PE'de, semptomların başlangıcı (esas olarak nefes darlığı), akut (dakikalar), veya net bir tetikleyici olmadan daha yavaş (günler) arasında değişir. Akut şiddetli astım ile uyumlu bulgular arasında cümleleri tamamlamada zorluk, taşikardi, taşipne ve oksijenasyonla yaygın bir polifonik hırıltı sıklıkla duyulur Ayırıcı tanı koymak için rutin araştırmalar, ek bir akut patolojinin varlığını ve / veya yokluğunu değerlendirmek için uygun kan testleri, 12 derivasyonlu EKG ve göğüs röntgeni içermelidir. (Örneğin; lobar pnömoni, pnömotoraks) RV şeklini ve fonksiyonunu değerlendirmek için bir ekokardiyografi yapılabilir. (124)

#### **v. Psödopnömoni Olan veya Olmayan Ateş Sendromu (Plevral Efüzyonlu veya Plevral efüzyonOlmayan)**

PE'ye ateş eşlik edebilir ve röntgende pulmoner infiltratlar gösterebilir; bu durumda pnömoni gibi diğer hastalıklardan ayırıcı tanı zorunludur. Pnömoni ve PE'nin klinik özellikleri çok farklıdır. PE'nin daha ani bir başlangıcı vardır ve dispne öksürük ve balgamdan daha belirgindir. Ek olarak, dispne ile ilişkili PE'nin radyolojik özellikleri yoktur ve ateş hastalığın daha sonraki bir fenomeni olan antibiyotiklere cevap vermez. Pnömoni, daha önce ortaya çıkan daha belirgin bir öksürük, balgam ve ateş ile ilerleyici bir başlangıca sahiptir. Genellikle PE'de göğüs ağrısı vardır. Açık PE özellikleri olmayan genç hastalara dikkat edilmeli ve zamanında tanı ve uygun tedaviyi sağlamak için pnömoni ve PE arasında ayırım yapılmalıdır. (125)

#### **vi. Akut Sağ Kalp Yetmezliği / Şok / Hipotansiyon (Genellikle Epigastrik Ağrı ile)**

Şağ kalp fonksiyonu ve hemodinamik tablo PE hasta sınıflamasında önemli bir rol oynar. Hipotansiyon varlığı prognozun en önemli göstergesidir ve masif PE veya yüksek riskli PE olan hastaları tanımlar. Ekokardiyografi ile değerlendirilen RV disfonksiyonu olan normotansif hastalar submasif kategoriye tanımlar ve orta derecede kötü prognozu olan hastalardır.(91)

Şok veya hipotansiyon, PE hastalarının %5-10'unda görülür. Miyokard hasarı veya şok indeksi (kalp hızı / sistolik kan basıncı [mmHg])> 1 olan hastalar hızlı tanı ve tedavinin zorunlu olduğu en kötü prognoza sahiptir. (126-127) Bu hastaların fizik muayenesi son derece

önemlidir: juguler venöz nabız genellikle belirgin bir V dalgası ile yükselir, parasternal RV vurusu palpe edilebilir. Oskültasyonda, S2 de artmış triküspidalik bir üfürüm ve sağ vektörel bir S4 (hastaların %25'ine kadar) bulunabilir. RV yetmezliği olan hastalarda EKG de, sinüs taşikardisi, RV yüklenme belirtileri, yeniden polarizasyon anormallikleri veya sağ eksen sapması ( $> 90^\circ$ ) veya S1Q3T3 paterni olan tam veya eksik bir sağ dal bloğu içeren iskemiye gösterebilir; diğer EKG bulguları ise V1'de Qr, ST yükselmesi veya kordial T dalga inversiyonları olabilir. Pre-kordial derivasyonlardaki T-dalga inversiyonlarının hem PE'nin şiddeti hem de RV disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili olduğu görülmektedir. AF, düşük QRS voltajı ve erken ventrikül kasılmaları olan hastaların hepsinde RV yetmezliğinin derecesini ve hemodinamik bozulmayı yansıtan mortalite artışı gösterilmiştir. (128-129)

APE'de hemodinamik durum salınan vazoreaktif maddelere fizyolojik reaksiyon, hastanın başlangıçtaki kardiyopulmoner durumu ve embolinin büyüklüğü ve pulmoner vasküler tıkanıklığın derecesi gibi birçok faktöre bağlıdır. (130) Ekokardiyografik incelemede %30 dan fazla olan pulmoner vasküler obstruksiyon RV fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (131)

Transtorasik ekokardiyogramda (TTE) dilatasyonlu RV disfonksiyonu belirtileri şunları içerir:

- 1) Apikal dört odacık görünümünde RV / LV uç diyastolik  $\text{çap} > 1$  oranı,
- 2) RV ucu diyastolik  $\text{çapı} > 30$  mm ve / veya inferior vena kavanın inspiratuar kollaps kaybı.

McConnell'in işareti, sağ ventrikül apeksinin normal veya hipoknezik olması ile sağ ventrikül bazal ve orta lateral duvarının hipokinezi veya akinezik olmasıdır. McConnell işaretinin %94 özgüllüğe sahip olduğu ve PE (132) ekokardiyografik incelemeyi teşhis etmek için %77 duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Kronik PAH gibi önceden var olan kardiyopulmoner hastalığın varlığını düşündürmeye yardımcı olabilir. (133)

### **vii. Olası Akciğer Tıkanıklığı ile Sol Kalp Yetmezliği**

PE hastalarında karyojenik pulmoner ödem aşağıdakilere bağlı olabilir. (134)

- 1) Yüksek akciğer kılcal basınca neden olan PE olmayan dallarda akımın artması,
- 2) LV'nin dilate olması ve RV' e bası yapması

İlk senaryo hemen teşhis edilebilse de LV'nin dilate olması ile RV basısı nedeniyle pulmoner ödemi olan hastalarda PE teşhisi zor olabilir. Aslında bu hasta kategorisi sadece klinik

sunum temelinde ve ekokardiyografi gibi teknolojinin yardımı olmadan çözülmesi imkânsız olabilecek karmaşık bir klinik tabloya sahiptir; genel olarak, ekokardiyografik incelemede dilate RV uzamış dispne, bilateral pulmoner konjesyon ve sol ventrikül basısına neden olur. (135-136)

### **viii. Hemoptizi Olan veya Olmayan (Efüzyonlu veya Efüzyonlu Olmayan)**

#### **Plöritik Sendroma Benzer Göğüs Ağrısı**

plöritik sendromu, ağrının solunum ve pozisyon ile ilişkili olduğu akciğer infiltrasyonu ve göğüs ağrısı içeren bir tabloyu tanımlar; bu klinik tablo pulmoner enfarktüsün kanıtıdır. (137-138) Hemodinamik tablo ile ilgisi olmayan alveoler kanama alanları oluşturan küçük distal emboli ile hemoptizi, plörit ve genellikle hafif olan plevral efüzyon ile sonuçlanır. (138)

### **ix. ACS (akut koroner sendrom) Benzeri Sendrom (Göğüs Ağrısı eşlik ettiği ve eşlik etmediği)**

Bazı durumlarda masif bir PE, göğüs ağrısı, hipotansiyon, taşikardi, hipoksi ile ACS'yi taklit edebilir; arttırılmış sağ vektörde (aVR) ST yükselmesi I' de ve arttırılmış sol vektörde (aVL) ST depresyonu görülebilir. Anjiyografide ise obstrüksiyon saptanmayabilir. (139)

Öncü aVR, LV boşluğuna bakmaktadır ve RV infundibulum ve bazal interventriküler septum hakkında spesifik bilgi vermektedir. Bu nedenle, masif APE'de aVR'deki ST yükselmeleri sıklıkla görülür ve genel olarak daha kötü bir prognozla ilişkilidir. AVR ve V1'de ST yükselmelerinin bulunması ve masif APE'de lateral derivasyonlarda yaygın ST çöküntülerinin olası nedenleri; LV bozukluğu ve müteakip zayıf koroner kan akışının yanı sıra akut RV aşırı yükü ve olası RV enfarktüsüdür. Akut masif PE hastalarında, hızlı tanı gereksinimi ve uygun tedaviyi takiben bu paternin tanınması son derece önemlidir. (140-141) Anterior interventriküler koroner hastalığa benzerdir.

- ✓ Psödo-anterior- non ST- eleve miyokard enfarktüsü (STEMI)

Şiddetli APE'li hastalarda prekordiyal derivasyonlarda (derivasyon V1–4) sıklıkla negatif T dalgası gözlenir. Uygun tedavilerin seçimi için 2 hastalık arasında hızlı bir ayırım yapılması çok önemlidir. V1–4 derivasyonlarında negatif T dalgası olan APE ve ACS hastalarında, V1-2 derivasyonlarında tepe negatif T dalgası APE'yi ACS'den basit fakat doğru bir şekilde ayırır. APE'de negatif T, RV'nin genişlemesinin bir sonucudur ve ayrıca V1 ve V2'nin RV'nin ön bölgesine baktığı gerçeği göz önüne alındığında RV iskemisinin bir işareti

olabilir. Ek olarak, III. derivasyonun RV'nin alt bölgesine bakması nedeniyle III. derivasyonlardaki negatif T dalgaları çok yaygındır. (142) Negatif T dalgaları, ek EKG bulguları olan sol ana hastalığı olan kayda değer sayıda hastada EKG'de de bulunur. Ancak bu hasta kategorisinde, negatif T dalgaları ekstremitelerde derivasyonlarında ve prekordiyalde aVR etrafında öncü hariç daha geniş olarak dağılır. (143)

✓ Pseudo antero-septal STEMI

APE hastalarının %70-80'inde EKG anormallikleri görülür. V1 – V3 / V4 ST elevasyonu olan birçok APE vakası literatürde tarif edilmiştir. (144-145) Özellikle STEMI tanısı konulmazsa ölümcül sonuçları olabileceğinden APE'yi STEMI'den ayırmak oldukça önemli ve zordur. EKG özellikleri STEMI için klasik değilse (örneğin karşılıklı ST sapmasının olmaması); APE'yi daha anlamlı kılar ve pulmoner anjiyografi ve tomografi (BT) incelenmesi yapılmalıdır. Bu durumda ekokardiyogramda duvar hareketi anormallikleri ve RV genişlemesi kanıtı da yararlı olabilir. (146) Bununla birlikte, klinik tablo çok net olmadığında, APE'yi STEMI'den ayırmak çok zorlaşır.

APE'de ST segment yükselmesinin gelişimi için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir: RV transmural iskemi ve enfarktüs gelişimi; RV dilatasyonu ve yetmezliği ile bu tabloda RV ardyükün akut artışın üstesinden gelmek için yeterli sistolik basınç üretemez, bu da RV oksijen talebinin artmasına ve pulmoner perfüzyonun önemli ölçüde azalmasına neden olur. Bu interventriküler septumun sola kayması ile birlikte, LV ön yükünü azaltacaktır kardiyak debi ve koroner akımı bozulacaktır ayrıca hipoksi, oluşacak sonuç olarak V1 – V3 / V4 derivasyonlarında ST segment yükselmesine yol açan ciddi RV transmural iskemisine neden olabilir. (147-149) Bu klinik özellikleri olan ve oklüzif KAH bulunmayan çok sayıda masif PE çalışması bildirilmiştir. (150-151) APE'de V1-V3 / V4 derivasyonlarında ST segment yükselmesi için başka bir açıklama, ani bir RV basıncında artış sonucunda atriyal septal defekt veya PFO (patent foramen ovale otopsi serisinde %25-35 prevalansı olan) ile paradoksal koroner emboli oluşur. Kalp basıncı, sağdan sola şant yaratır. (152-153,134) Bu, STEMI ile ilk kliniğinin eşzamanlı bir APE'yi maskeleyebileceğini ve her iki patolojinin hemen tanınması ve tedavisinin büyük önem taşıdığını göstermektedir. Aslında paradoksal koroner emboli hastalarında altta yatan ateroskleroz olmayabilir ve trombus aspirasyonu tercih edilen tedavi olabilir. (153)

**x. Paradoksal Emboli ile Pe (Bölgeye Bağlı Klinik Tablo Embolizasyon)**

Paradoksal emboli ile PE, venöz yapılardan köken alan ve intrakardiyak veya pulmoner şant yoluyla sistemik dolaşıma giden klinik tromboembolizm fenomenidir.

Pulmoner hipertansiyon ve masif veya sub-masif PE, paradoksal periferik arteriyel emboli için yüksek risk faktörleridir. PFO en sık görülen intrakardiyak şanttır. PFO prevalansı, artan yaşla birlikte, ilk otuz yılda %34, üçüncü ila yedinci on yılda %25 ve oktogenaryalılar arasında <%20'lik bir insidansla azalmaktadır. (154) Fizyolojik koşullar altında basınç gradyanı korunur sol ve sağ atriyum arasında PFO'nun pasif olarak kapanmasına neden olur. Valsalva manevralarının (öksürük, hapşırma, çömelme, dışkılama ve işeme) sonunda gözlemlendiği gibi, sol atriyal basıncı aşan sağ atriyum basıncının artması durumunda, sistemik dolaşımda trombüs varlığına yol açabilecek geçici bir sağdan sola şant oluşabilir. PE veya pulmoner arteriyel hipertansiyonun diğer nedenlerinden sonra sağ kalp basıncında kalıcı bir artış, paradoksal emboli riskini artırarak muhtemelen kalıcı sağdan sola şant ile sonuçlanabilir. (155)

Ek anatomik varyasyonlar da PFO ile ilişkilidir:

- Eustakian valfi, uterusdaki oksijenli venöz kanı alt vena kavadan foramen ovale'ye yönlendiren sinüs venözünün sağ valfinin embrionik bir kalıntısıdır. Eustakian valfi, bireylerin çoğunda doğumdan sonra yavaş yavaş kaybolur ve bazı kişilerde önemli sağdan sola şanta neden olabilir. PFO ve artık Eustakian valfi özellikle paradoksal emboli hastalarında birlikte bulunur (vakaların yaklaşık %70'i). (155)
- Genel popülasyonun %2-4'ünde görülen Chiari ağı, sinüs venözünün sağ kapağının başka bir embriyonik kalıntısıdır. (Sağ atriyumda) Embriyonik kalp gelişimi sırasında eksik yeniden düzenlenmeden kaynaklanır. Sıklıkla PFO, sağdan sola şant veya atriyal septal anevrizma (ASA) ile ilişkilidir, bunların hepsi paradoksal embolizmi kolaylaştırır.

Ventriküler septal defektler dahil tüm intrakardiyak geçişlerde paradoksal emboli için belirli bir risk vardır. Aksine, pulmoner arteriyovenöz malformasyonları olan hastalarda, sağdan sola şant kalıcıdır ve trombüs veya septik embolilerin sistemik dolaşıma girmesine izin verilir. (156)

- AMI (STEMI): Bir PFO aracılığıyla paradoksal emboli, AMI'nin en olası nedenidir ve yaklaşık 5/1000 hastada görülür. Bu oldukça düşük bir oran olmasına rağmen, insidans özellikle genç hastalarda veya RV enfarktüsü durumunda klinik dikkat gerekecek kadar yüksektir. (157-158, 93)

- İnme: Serebrovasküler olaylar paradoksal emboli için en sık karşılaşılan klinik bulguları oluşturur. İnme nedeni, kriptojenik inme olarak bilinen hastaların yaklaşık %40'ında rutin tanı testi ile tanımlanmamıştır. (159) PFO kriptojenik inme hastalarında geleneksel inme nedenleri olan hastalara göre 2 kattan fazla artmıştır.
- Yan ağrısı (akut böbrek enfarktüsü nedeniyle, hematüri ile yan ağrısı) (160)
- Akut mezenterik iskemi (akut karın) (161)
- Alt ekstremitte embolisi: periferik arter oklüzyonuna sekonder soğuk ve nabızsız ekstremiteler. (162)

Cerrahi tromboembektomi, tromboliz veya antikoagülasyon ile konservatif tedaviye kıyasla mortalite oranını etkili bir şekilde azaltır.

Pulmoner hipertansiyon ve masif veya submasif PE paradoksal periferik arteriyel emboli için yüksek risk faktörleridir. Paradoksal periferik arter embolisinin ikincil önlenmesi için, kombine tıbbi tedavi tekrarlayan embolik olaylar veya ölüm riskinde önemli bir azalmaya neden olabilir. (163-164) Bu vakalar, eş zamanlı arteriyel ve venöz emboli nedeniyle olası paradoksal emboli açısından yüksek insidansı göstermektedir. Doğru ve hızlı tanı son derece önemlidir ve ekokardiyografik incelemelerin ve daha hassas trans-özofageal ekokardiyografi ve transkraniyal doppler (TCD) sonografinin kullanımı, konumundan bağımsız olarak soldan şantın saptanmasında anahtar rol oynamaktadır. (165)

## **xi. Senkop**

Senkop, serebral hipoperfüzyona atfedilebilen geçici bir bilinç kaybı olarak tanımlanır ayrıca hızlı başlangıç, kısalık ve spontan iyileşme ile karakterize edilir. Acil servise gelmenin yaygın bir nedenidir ve hastaların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, bu tür hastaların % 30-40'ında daha ileri araştırmalar gerekir. Senkop için yatırılan hastalar arasında PE prevalansı iyi belgelenmemiş ancak Duplyakov ve ark. (143) ve Alman, Pulmoner Emboli kayıt sistemi (MAPPET) Yönetim Stratejisi ve Prognozu tarafından yapılan son çalışmalar, yüksek riskli PE'li hastalarda senkop oranının sırasıyla %29,9 ve % 35 olduğunu göstermiştir.144

PE'li hastalarda üç olası senkop mekanizması önerilmiştir:

• Senkop, akciğer arteriyel sisteminin %50'sinden fazlasının trombozundan kaynaklanabilir, bu da kardiyak outputun azalmasına ve ardından arteriyel hipotansiyona ve serebral kan akışının azalmasına neden olabilir.145

• Senkop oluşturan ikinci bir mekanizma, vazovagal refleksin aktivasyonu olabilir. 1867'de von Bezold, daha sonra Jarisch tamamlanan kardiyak depresör refleksi teorisini önerdi. Bezold-Jarisch refleksinin temel noktası, sol ventrikülde bulunan mekanik reseptörlerdir. Akut pulmoner trombo-embolide, bir embolus PA'nın büyük bir dalına yerleştiğinde hiper-adrenerjik bir durumu tetikleyebilir ve diyastolik dolumun kısıtlanmasıyla LV kontraktilesinde bir artışa neden olabilir. Bu Bezold-Jarisch refleksinde yer alan ventriküler mekanoreseptörleri (tip C afferent lifler) uyarabilir ve kalp hızı oranında bir azalmaya, AV iletiminde bir gecikmeye ve sempatik tonusta bir azalmaya neden olarak etkin vagal yanıtta bir artışa yol açabilir, periferik vazodilatasyon ve son olarak senkop ile sonuçlanır.

• Mümkün olan üçüncü açıklama kalp ritmi ve RV aşırı yüklenmesinden kaynaklanan iletim bozukluklarıdır.

PE şüphesi olan hastalarda senkop öyküsü, hastane içi dönemde yüksek ölümcül komplikasyon riski için olası bir kriter olarak düşünülmelidir.

## **xii. İdiyoventriküler Ritim ile Komple Av Bloğu**

İdiyoventriküler ritim ile komple AV blok, bazen senkop ile birlikte bir APE'nin ilk belirtisi olabilir. Masif emboli ve Bezold-Jarisch refleksine bağlı pulmoner tromboembolizm sırasında senkop varlığında, çeşitli derecelerde AV bloğu oluşabilir. Bununla birlikte, önceden var olan tam sol demet bloğu varlığında tam AV bloğu mümkündür. Aslında bu hasta alt kümesinde tam AV blok oluşmasının nedeni yeni gelişen sağ dal bloğudur ve senkop ile sonuçlandığı bilinmektedir. Sağ dal bloğunun gelişimi anatomik pozisyonuyla bağlantılıdır; aslında his demetinin sağ dalı, septumun RV yüzündeki yüzeysel sub-endokardiyal yörüngesinden dolayı özellikle ortaya çıkar ve bu nedenle sağ boşlukların ani bir distansiyonuna çok duyarlıdır. (146)

Kalıcı veya paroksizm AF, atriyal çarpıntı, atriyal taşikardi, PSVT

Atipik semptomları nedeniyle PE genellikle teşhisi zordur ve tanı sadece klinik tablo hastayı hastaneye gitmeye zorlayan bir aritminin başlaması ile komplike olduğunda yapılır.

## **xiv. DVT ve Sessiz PE**

PE hastalarında tromboflebit düşündüren klinik belirti ve bulgular vakaların %32'sinde mevcuttur. Bununla birlikte, DVT vakaların %79'unda mevcuttur ve mevcut değilse zaten embolize olduğu anlamına gelebilir. DVT'li çoğu hastada pıhtılar, PE'nin bulunduğu ancak sıklıkla sessiz olduğu daha karmaşık bir klinik tabloya sahip vakaların %40-50'si ile proksimal olarak lokalizedir. Sessiz PE, ameliyat sonrası aşamada, her şeyden önce profilaksisi olmayan hastalarda siktir. APE, DVT'den 3-7 gün sonra gelişir ve vakaların %10'unda semptomların başlamasından sonraki 1 saat içinde ölümcül olabilir. (167)

#### **xv. Platipne-Ortodeoksi**

Platipne-ortodeoksi, dik duruşta (desatürasyon SO<sub>2</sub>) nefes darlığı ve hipoksi sendromudur. Platipne-ortodeoksi ayrıca PE'li ve PE olmayan ve paradoksal emboli olan veya olmayan PFO'larla da ilişkilidir. Bu sendroma nedeni için iki koşul bir arada olmalıdır: interatriyal iletişim şeklinde bir anatomik bileşen olmalı ve atrial semptomda deformite üreten fonksiyonel bir defekt olmalıdır. Dik duruş varsayımı ile şant akışının yön değiştirmesine neden olur. Birincisi bir atriyal septal defekt, bir PFO veya bir fenestre ASA olabilir. İkincisi, perikardiyal efüzyon veya restriktif perikardit gibi kardiyak olabilir; amfizem, arteriyovenöz malformasyon, pnömonektomi veya amiodaron toksisitesi gibi pulmoner; siroz veya ileus gibi karın veya aort anevrizması vasküler neden olmalıdır

Platipne-ortodeoksi, anormal şantın pozisyonel modifikasyonu temelinde açıklanabilir. Dikey pozisyon, kalıcı bir Östaki valfi bir arada olsun ya da olmasın, venöz kanın inferior vena kavadan defektten daha fazla akmasına izin veren interatriyal iletişimi (bir PFO, atriyal septal defekt veya fenestre ASA) uzatabilir. Bir PFO durumunda, PE oluşumu, şant ve platipne ortodeoksiyi açıklayan unsurlardan biri olabilecek daha yüksek sol atriyal basınç oluşturur. (168)

#### **xvi. Akut Karın Olmadan Karın Ağrısı**

Hemodinamik stabil PE'den etkilenen bir dizi hastada geleneksel PE semptomu olmaksızın göğüs ağrısı ve karın ağrısı olduğu bildirilmektedir (166)

#### **xvii. Delirium**

Akut konfüzyonel bir durum olan deliryum, 65 yaş ve üstü hastalar arasında ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili yaygın karmaşık bir tıbbi bozukluktur. Bu potansiyel olarak geri dönüşümlü bilişsel rahatsızlık, altta yatan ciddi hastalığın bir işareti olarak kabul

edilmektedir. Hipoksi, deliryum için iyi bilinen bir tetikleyici faktördür ve PE, hipoksinin yaygın bir nedenidir. (167)

Bu nedenle deliryum, hastalığın diğer kanıtlarına sahip hastalarda PE'yi karmaşıktırabilir. Yaşlılarda deliryum, hipoksemi tablosu, akut ventriküler bozukluk, hipotansiyon ve / veya bu “akciğer-beyin bağlantısını” açıklayabilecek paradoksal emboli ile ilgili atipik bir PE sunumu olarak düşünülmelidir, ancak tüm mekanizmalar bilinmemektedir. (167) (169)

### **Sonuç**

APE’de farklı sistemlerin etkilenmesi nedeniyle farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir. (Şekil 1) Teşhis edilmesi zor olabilecek potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir kardiyovasküler duruma yol açabilir; hasta değerlendirmesini iyileştirmek ve mümkün olan en iyi bakımı sağlamak için klinik karar almaya yardımcı olmak için çoklu ekip yaklaşımı gerekli olabilir; bu yönde çalışmak gelecekteki hedefimiz olmalıdır. (170)

### **2.6. Pulmoner Emboli Klinik Olasılık Değerlendirilmesi (Testler Öncesi)**

Semptomlar, klinik bulguların varlığı ve/veya predispozan faktörlerin varlığı PE sınıflandırılmasında ve testler öncesi değerlendirmede bize yardımcı olur. Bu yaklaşım, PE ile ilgili bütün tanı algoritmalarında temel basamak haline gelmiştir. (170-171) Bu yaklaşım sadece testler öncesi değil test sonrası uygulamalarda da önemli bir yol göstericidir.

Klinik karar genellikle şunları içerir; EKG ve arka ön akciğer filmi ayırıcı tanıda faydalıdır. Ancak halen klinik karar kesinlikten uzak olup şüphe içerir. Bunlardan en çok kullanılan 2 tanesi geneva ve wells skorlamasıdır. (Tablo 6- Tablo 7) (172-173)

Revize wells skorlaması

Değişken	Orjinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Klinik DVT bulguları	3	1
PE'den başka muhtemel alternatif tanı yoksa	3	1
Geçirilmiş PE ve DVT öyküsü	1,5	1
Kalp hızı $\geq 100$ /dk	1,5	1
Son 4 hafta içinde geçirilmiş cerrahi ve immobilizasyon öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser	1	1
Klinik olasılık değerlendirilmesi		
3 seviyeli skorlama		
Düşük	0-1	
Orta	2-6	
Yüksek	$\geq 7$	
2 seviyeli skorlama		
PE muhtemel değil	0-4	0-1
PE muhtemel	$\geq 5$	$\geq 2$

DVT:Derin ven trombozu, PE:Pulmoner tromboemboli

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014



Revize cenevre skorlaması

Değişken	Klinik karar verme puanları	
	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Revize Cenevre Skoru		
Geçirilmiş PE veya DVT öyküsü	3	1
Kalp hızı		
75-94/dk	3	1
≥ 95/dk	5	2
Son 1 ay içerisinde geçirilmiş cerrahi veya fraktür öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Alt ekstremitte palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş >65	1	1
Klinik olasılık değerlendirilmesi		
3 seviyeli skorlama		
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	≥11	≥5
2 seviyeli skorlama		
PE muhtemel değil	0-5	0-2
PE muhtemel	≥6	≥3

DVT:Derin ven trombozu, PE:Pulmoner tromboemboli

Kaynak:ESC Guidelines,European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

Hangi skorlama sistemi kullanılırsa kullanılsın hastaların yaklaşık %10'unun düşük %30'unun orta %65'inin yüksek olasılık grubunda olması beklenir prospectiv çalışmalarda bu olasılığı doğrular niteliktedir. (174,170-171)

## 2.7. Pulmoner Embolide Tanı

### 2.7.1.Göğüs Röntgeni

Arteriyel kan gazı analizi ile hipoksemi saptanan ancak normal göğüs röntgeni olan ve hava yolu tıkanıklığına dair kanıt bulunmayan hastalarda pulmoner emboli olduğundan şüphelenilmelidir. PE ile ilişkili spesifik olmayan göğüs röntgeni bulguları olmasına rağmen; göğüs röntgenleri dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamakta yararlıdır.

Subsegmental atelektazi, plevral efüzyon, plevral bazlı opaklaşma (hampton hörgücü), diyafram yüksekliği, pulmoner arter genişlemesi, damarların ani körelmesi, belirgin bir sağ ventrikül, lokal vaskülarizasyonda azalma ve / veya artmış berraklık (Westermarck işareti) de olabilir. (183)

### **2.7.2. Elektrokardiyografi**

EKG değişiklikleri PE'ye özđü olmasa da sağ ventrikül yüklemesi ile ilişkilidir. Sağ ventrikül yükünü gösteren elektrokardiyografi bulguları arasında sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, atriyal ekstrasistoller, V1-V4 derivasyonlarında T dalga inversiyonu veya V1 derivasyonunda QR paterni, akut sağ ventrikül disfonksiyonu (klasik S1Q3T3 paterni), 1.5'ten daha derin bir S dalgası olabilir. DI veya aVL türevlerinde mm, DIII ve aVF'de bir Q dalgası, ekstremitte derivasyonlarda voltaj azalması ve eksik veya tam bir sağ dal bloğu. Pulmoner emboli hastalarında genellikle normal EKG görülür.

### **2.7.3. Kan Gazları**

Kan gazı analizi için arteriyel veya venöz kan örnekleme rutin bir laboratuvar testidir. Akut PE'nin kompensatuar edici hiperventilasyonun bir sonucu olarak hipoksemi ve hipokapni ile solunumsal alkaloz kombinasyonudur. (184) Nadiren, şiddetli PE formlarında hiperkapni mevcut olabilir. PE hastalarında kan gazı analizi, öncelikle organ disfonksiyonunun gelişimi açısından (hem tanıyı doğrularken hem de hastalığın gelecekteki seyrini ve tedaviye yanıtı izlerken zaman içinde) bireysel bir hastanın daha doğru risk sınıflandırmasını sağlar.(185) Organ fonksiyonunun izlenen parametreleri; temel olarak hem PE (ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu düzeyi) hem de ileri kardiyak output ve düşük kardiyak output sendromunun potansiyel gelişimi üzerindeki etkisi ile uyumlu solunum ve böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığı ve gelişimini içerir.(186) Bununla birlikte, kan gazı analizi için herhangi bir kan örneği alınması veya düzenli kan alımı için herhangi bir kanülasyon dikkatle düşünölmelidir. Çünkü trombolizden önce gereksiz ponksiyon veya kanülasyon sadece rahatsızlığa değil, aynı zamanda ölümcül kanamaya da neden olabilir. (187)

### **2.7.4. D- Dimer**

Akut tromboz varlığında koagülasyon ve fibrinoliz aktivasyonu nedeniyle D-dimer yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir. PE ve DVT'de normal d-dimer seviyeleri olası değildir. Öte yandan yüksek D-dimer seviyeleri pozitif prediktif değeri düşüktür PE DVT'yi doğrulamak için yeterli değildir. Ayrıca kanser hastalarında d-dimer yüksek olarak bulunur. (175-176) Yine ayrıca hospitalize edilen hastalarda hamilelerde ve şiddetli enfeksiyon geçiren hastalarda yüksek olarak bulunur. (177-178) Bu sebeplerle D-dimer PE'yi dışlamak için kullanılmalıdır.

Birden çok D-dimer testi olduğundan her klinisyen kendi hastanesinde D-dimer testinin tanısal belirleyiciliğini kendisi karar vermelidir. Kantitatif enzime bağlı immunosorban

test (elisa) veya elisadan üretilen testlerin tanı duyarlılığı % 95 oranındadır ve düşük ve orta dereceli risk skorlamasında olanlar için PE'yi dışlamak için kullanılabilir. Acil servis şartlarında negatif bir elisa D-dimer testi ve düşük klinik olasılık hastaların % 30' unda daha fazla ek teste ihtiyaç duymadan PE tanısını dışlayabilir. (179-181)

Çalışmalarda düşük klinik olasılık ve orta klinik olasılık olanların içinde tedavi verilmeyen negatif test sonucu olanlarda tromboemboli riski %1'den düşüktür. (182)

### **Dimer Ölçümü**

Çapraz bağlı fibrinin parçalanma ürünü olan Plazma D-dimer, VTE tanısında kapsamlı olarak araştırıldı. (188) Akut pıhtısı olan hastalarda D-dimer seviyeleri yükselir. Farklı özelliklere sahip çok sayıda tahlil mevcuttur. (188)

D-dimerler bir dışlama testi olarak kullanıldığından, bir hastada kullanılan testin duyarlılığı çok önemli bir konudur. Kantitatif ELISA veya ELISA türevi deneyler en yüksek duyarlılığa (% 95'in üzerinde) ve % 40 civarında bir özgüllüğe sahiptir. (188-189) Acil serviste, negatif bir D-dimer ELISA, yüksek olmayan veya beklenmedik bir klinik olasılık ile birlikte daha fazla test yapılmadan PE'yi hariç tutabilir. Sonuç çalışmalarını sistematik olarak kullanarak PE'yi dışlamak için yapılan VIDAS D-dimer testi, negatif bir test sonucundan sonra tedavi edilmeyen hastalarda üç aylık tromboembolik risk % 1'in çok altında gösterdi. (182) Bu nedenle klinik tanı ve D-dimer, torasik görüntüye gitmeden için çoğu tanı stratejisinde ilk filtre olarak kullanılır. Başka bir test yapılmadan PE olduğundan şüphelenilen 3 ayaktan hastadan yaklaşık 1'inde PE'nin güvenli bir şekilde dışlanmasını sağlar. (190-192,180,179)

VTE için pozitif D-dimer'in özgüllüğü zayıf olduğundan, bu değişken PE'yi doğrulamak için yararlı değildir. Pozitif bir D-dimer testi, PE şüphesini artırmak ve tanısız bir çalışmaya başlamak için bir neden olarak düşünülmemelidir. Doktorlar bazen bir D-dimer testi pozitif olduğunda torasik bir görüntüleme testi önermek zorunda kalırlar. D-dimer ölçümünün ancak klinik bir PE şüphesi ortaya çıktıktan sonra ve torasik görüntülemenin başka türlü yapılacağı hastalarda yapılması gerektiğini hatırlamak önemlidir. (193) Önceden PE şüphesi olmayan bir hastada pozitif bir D-dimer testi klinik olarak anlamlı bir bulgu değildir. Bu nedenle, tıbbi değerlendirmeden önce D-dimer testi, triyaj testi olarak yapılmamalıdır. (193)

- **D-dimer testinin tanısal yararlılığı nasıl artırılır?**

D-dimer seviyeleri kanser, inflamasyon, enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, hamilelik, önceki VTE ve ilerleyen yaş gibi çok çeşitli koşullarda arttığından pozitif D-dimer spesifik değildir. (194-196) Sonuç olarak, yaşlı hastalarda testin klinik yararlılığı, yani PE'nin ekarte edilebileceği negatif D-dimer (yani, önceden belirlenmiş eşik değerinin altında, çoğu ticari test için  $<500 \text{ lg L 1}$ ) hastalarının oranı azalmaktadır. (197) Son zamanlarda, yaşa göre ayarlanan progresif bir D-dimer eşik değeri elde edildi ve 1712 hastadan oluşan bir örnekte geriye dönük olarak doğrulandı. (197) Yaşa göre ayarlanmış optimal limit, 50 yaşın üzerindeki hastalarda hastanın yaşı ile 10'un çarpımı veya 50 yaşından küçük hastalar için normal  $500 \text{ lg L 1}$  limit değeri kullanılarak tanımlanmıştır. Bu yaklaşım, D-dimer düzeyleri yaşına göre ayarlanmış eşik değerinin altında olan tüm yüksek değerleri veya PE olası olmayan hastalarının daha ileri tanısal testler yapılmaksızın tedavi edilmeden bırakılan yakın tarihli büyük çok merkezli bir prospektif sonuç çalışmasında yaşa göre ayarlanmış eşik değeri kullanmanın güvenliğini doğrulamıştır. (198) Bu çalışmada kullanılan D-dimer testleri oldukça hassas tahlillerdir. (ELISA veya immünoturbidimetrik). Dahil edilen 3.346 hastadan 817'sinde (%28) geleneksel  $500 \text{ lg L1}$  eşik değerinin altında bir D-dimer seviyesi vardı ve ilave 337'de (% 12)  $500 \text{ lg L1}$ 'in üzerinde fakat yaşa göre ayarlanmış eşik değerlerinin altında bir D-dimere sahipti. Negatif bir D-dimere dayalı PE hariç üç aylık tromboembolik risk düşüktür ve her iki grupta da  $1/817$  (% 0.1, % 95 CI % 0.0-0.7) ve  $1/331$  (% 0.3, % 95 CI 0.1-%.1,7) benzer olmuştur.

75 yaşın üzerindeki hastalarda D-dimerin tanısal verimindeki artış daha belirgindi: Yaşa göre ayarlanmış eşik değerinin kullanılması, PE'nin konvansiyonel eşik değere kıyasla güvenli bir şekilde yönetilebildiği hastaların oranında %6'dan %30'a kadar beş kat artış ile sonuçlanmıştır. (198) Bu, bir negatif test elde etmek için test edilmesi gereken hasta sayısının 3 olduğu anlamına gelir. Yani PE, yaşlılarda bile üç hastadan birinde negatif D-dimerleriyle yaşa göre ayarlanmış eşik kullanılarak dışlanabilir. D-dimerin tanısal yararlılığındaki bu büyük artış nedeniyle, Yaşa göre ayarlanmış D-dimer kesimi, dünyadaki birçok ülkede tanı algoritmalarında ve ayrıca akut PE'den şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi için Amerikan Doktorlar Koleji En İyi Uygulama Önerileri'nin bir parçası olarak uygulanmıştır. (199) Ön test klinik olasılığı (NCT02483442) olan hastalarda daha yüksek bir kesme değeri kullanılarak veya gebelik trimesterinde ayarlanan kesme değerleri kullanılarak D-dimer testinin verimini artırmak için başka yaklaşımlar geliştirilmektedir. (200-201)

### **2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi-Pulmoner Anjiyografi (CTPA)**

CTPA 1990'ların başında tanıtıldı. İyotlu kontrast maddenin intravenöz enjeksiyonundan sonra pulmoner arterlerin doğrudan görüntülenmesini sağlar. Şüpheli PE'de karar vermede CTPA'nın değeri, teknolojideki gelişmelerle birlikte gelişmiştir. Eski tek dedektörlü CTPA, PE'yi dışlamak için bağımsız bir test olarak kullanılmasının önüne geçmek için yüksek bir özgüllüğe ancak PE için düşük bir duyarlılığa (yaklaşık %70) sahipti. (202-203) Ek alt ekstremite venöz kompresyon ultrasonu (CUS) gerekiyordu ve hastaların %10-15'inde negatif tek dedektörlü CTPA olmasına rağmen proksimal DVT vardı. CUS ve tek dedektör içeren bir strateji kullanarak CTPA, iki büyük ölçekli sonuç çalışmasında PE'yi dışlamada güvenli olduğunu kanıtlamıştır. (180,204) Daha yüksek çözünürlüklü çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (MDCT) kullanılmaya başlandığından şüpheli PE için görüntüleme gerektiğinde CTPA tercih edilen yöntem haline gelmiştir. (205) Pulmoner arterlerin en azından segmental seviyeye kadar doğrudan görüntülenmesini sağlar. (206) Birçok yeni prospektif sonuç çalışması, negatif bir CTPA'dan sonra PE'yi ekarte etmenin güvenli olduğunu kanıtlamaktadır. (190,191,179,207)

Negatif CTPA ve yüksek klinik olasılığı olan hastaların venöz CUS ve / veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner anjiyografi ile daha fazla araştırılıp araştırılmayacağı halen tartışmalıdır. (191,208,209) Başka bir tartışmalı alan izole edilmiş subsegmental PE'nin klinik önemi, bu da MDCT'de PE'den şüphelenilen hastalarda %1-5 oranında bulunan tek bir subsegmental intraluminal defektin varlığıdır. Gerçekten de bu tür bulguların pozitif prediktif değeri düşüktür ve sınırlı veriler antikoagülanlar tarafından tedavi edilmeyen bu tür hastaların sorunsuz bir seyir izleyebileceğini göstermektedir. (210) Son ACCP kılavuzları, DVT'siz izole edilmiş subsegmental PE'li bazı hastaların antikoagülan tedavi gerektirmeyebileceğini düşündürmektedir. Uluslararası bir prospektif kohort çalışması, bu yaklaşımın güvenliği hakkında daha fazla veri sağlayacaktır (NCT01455818). (210 )

#### **2.7.6. Havalandırma – Perfüzyon Akciğer Sintigrafisi (V / Q Taraması)**

Ventilasyon – perfüzyon akciğer sintigrafisi, genellikle PE'yi temsil eden uyumsuz bir kusur (normal ventilasyon ile perfüzyon defekti) olarak adlandırılan dolaylı bir PE tanısına izin veren invazif olmayan bir tekniktir. V / Q taramasının yorumlanması uzun zamandır Simgesel Pulmoner Emboli Tanısı Üzerine Prospektif Araştırma (PIOPED) çalışmasında (211) ve müteakip önerilerinde (212) doğrulanan kriterlere dayanmaktadır.

Son zamanlarda, büyük ölçüde basitleştirilmiştir ve V / Q tarama sonuçları şu anda üç kategoride sınıflandırılmaktadır: normal, yüksek olasılıklı ve tanısız olmayan (207) Normal bir

V / Q taramasının yüksek negatif prediktif değeri, büyük bir sonuç çalışması da dahil olmak üzere birçok çalışma ile doğrulanmıştır (207) ve PE'yi dışlamak için geçerli bir kriter olarak kabul edilmektedir. Yüksek olasılıklı V / Q taramasının pozitif prediktif değeri yaklaşık %90'dır (211) ve çoğu klinisyen böyle bir sonuca yüksek olasılıkla pe düşünmektedir. V/Q taramasının temel zayıflıkları, tanısız olmayan sonuçların yüksek oranı (son serilerde yaklaşık %50) ve CTPA'nın aksine alternatif tanı koyamamasıdır. (207) Bununla birlikte; V / Q taramasına dayanan tanı stratejileri birçok sonuç çalışmasında prospektif olarak doğrulanmıştır ve çok düşük üç aylık tromboembolik riskle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca V / Q taraması ve CTPA'yı karşılaştıran randomize bir çalışma, her iki testin de benzer güvenlik ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (207) Genel olarak, V / Q taraması yaygın olarak CTPA ile değiştirilmiştir ve çoğunlukla CTPA'ya karşı kontrendikasyon gösteren, çoğunlukla böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılır. V / Q taramasının, başlangıçtaki PE sonrası kalıcı semptomları ve şüpheli kalp ekosu olan bir hastada kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (CTEPH) hariç tutmak için ilk tanı testi olduğunu belirtmek de önemlidir.

#### **2.7.7. Kompresyon Ultrasonografisi**

Alt ekstremite venlerinin CUS'si DVT için ana tanı aracıdır. PE olduğundan şüphelenilen hastalarda kullanılabilir. Gerçekten de, proksimal DVT varlığı PE'yi oldukça öngörücüdür ve daha fazla torasik görüntüleme olmadan PE tanısı konulmasına izin verir. (213) PE tanısı koymak için CUS performanslarının yakın tarihli bir sistematik incelemesi % 41 duyarlılık (% 95 güven aralığı [CI],% 36-46) ve % 96 özgüllük (% 95 CI,% 94-98) rapor etmiştir. (214)

CUS, tek dedektörlü CTPA'ya dayalı teşhis algoritmalarında fazlaca kullanıldı. Çok dedektörlü CT'nin gelişmiş doğruluğu sayesinde, negatif CTPA'sı olan hastada DVT'nin bulunmamasını sağlamak artık gerekli değildir (190) Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda, iyot kontrast maddelerine karşı alerjide veya hamile kadınlarda olduğu gibi CTPA'nın kontrendike olduğu veya istenmediği hastalarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte pozitif bir CUS, PE tanısının doğrulanmasına ve dolayısıyla antikoagülasyon ihtiyacına, PE'nin risk sınıflandırmasına izin verse bile klinik skorlar, yankı ve / veya biyobelirteçler için hala gereklidir. Ne yazık ki sık karşılaşılan bir mantık hatası, normal bir CUS'dan sonra daha fazla araştırmayı durdurmaktır. Proksimal DVT'nin yokluğu PE'yi dışlamadığından ve alternatif bir tanı netleşmediği veya PE'den artık şüphelenilmediği sürece bu ortamda halen torasik görüntüleme gerekli olduğu için bu elbette kabul edilemez.

### **2.7.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi (Mra)**

Gadolinyumla güçlendirilmiş MRA'nın doğruluğu, PIOPED III çalışmasında bir kompozit referans standardıyla (D-dimer, V / Q tarama, CTPA) karşılaştırıldı. (215) Bu çalışmada, MRA hastaların büyük bir kısmında (%25) teknik olarak yetersizdi. Teknik olarak yeterli testler arasında duyarlılık %78 ve özgüllük %99 idi. (215) MRA'nın da yapıldığı CTPA için başvuran 300 hastayı içeren prospektif bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur. (216) Bir kez daha MRA sonuçlarının %30'u sonuçsuz kalmıştır.

Kesin MRA sonuçları olan hastalarda, duyarlılık ve özgüllük CTPA dahil standart tanısal çalışmayla karşılaştırıldığında sırasıyla % 85 ve % 97 idi. (216) Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve hasta temelli metaanaliz, %75'lik genel duyarlılık (%95 CI%70-79) ve genel özgüllük %80 (%95 CI%77-83) ile benzer sonuçlar bildirmiştir. (217)

MRA kullanımının, CTPA'nın bazı rahatsızlıklarını, özellikle radyasyon ve iyot kontrast ortamına maruz kalmanın üstesinden gelebilmesine rağmen, yukarıda bahsedilen sonuçsuz sonuçların yüksek oranı ve duyarlılık eksikliği hakkındaki veriler, MRA'nın günlük klinik uygulamalarda PE'yi dışlamak için rutin bir test olarak kullanılmasını açıkça engeller. Dahası MRA CTPA kadar yaygın değildir ve edinme süreleri çok daha uzundur. Devam eden bir çalışma, bacak ven CUS ve MRA kombinasyonunun şüpheli PE'de MRA'nın tanısal performanslarını artırıp artırmayacağını değerlendirmektedir. (NCT02059551)

### **2.7.9. Ventilasyon / perfüzyon tek foton emisyon tomografisi (V / Q SPECT)**

BT teknolojisindeki çarpıcı ilerlemenin yanı sıra, PIOPED çalışmasının düzlemsel V / Q taramalarıyla yapılmasından bu yana geçen yirmi beş yıl içinde nükleer tıp görüntülemesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Adından da anlaşılacağı gibi, V / Q SPECT, düzlemsel görüntüler yerine tomografik (enine, koronal ve sagittal) sağlar. Hasta sırtüstü pozisyonda iken yapılır. Günümüzde en çok 25–30 MBq Technegas soluma ile yapılan ventilasyon çalışmasından sonra perfüzyon görüntüleme için intravenöz olarak 100-120 MBq radyoaktif işaretli albümin (99mTc-MAA) intravenöz olarak verilmektedir. Toplam kazanım süresi yaklaşık 20 dakikadır. (218) Üç boyutlu görüntüleme daha iyi kontrast çözünürlüğü sağlar ve küçük perfüzyon kusurlarının normal doku ile üst üste binmesini sınırlar. Bu avantajlar, V / Q SPECT'i PE tanısı için düzlemsel V / Q'dan daha üstün hale getirir

Son zamanlarda yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde, yazarlar duyarlılıkların ve özgüllüklerin basit bir şekilde bir araya getirilmesinin sınırlamalarının

üstesinden gelmek için görüntüleme testlerinin meta-analizine uygulanan istatistiksel bir teknik olan bir özet alıcı çalışma özellikleri (SROC) analizi gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada V / Q SPECT için SROC eğrisi altındaki alan 0.99 (%95 CI 0.96-1.00), düzlemsel V / Q ile karşılaştırıldığında 0.85 (% 95 CI 0.75-0.95) ve CTPA için 0.98 (% 95 CI 0.94-1.00). (219) Hasta popülasyonu sırasıyla görüntüleme yöntemlerinden her biri için 2.435, 3.028 ve 1.904 hastadan oluşmaktaydı. V / Q SPECT'in performansı açısından bu analizin sonucu, V / Q SPECT'in CTPA kadar doğru olması ve her iki yöntemin de düzlemsel V / Q'dan daha doğru olmasıdır. (219)

Tıpkı radyoloji topluluklarının CTPA'yı PE tanısında tercih edilen görüntüleme testi olarak önermesi gibi, Avrupa Nükleer Tıp Derneği de mümkün olan yerlerde CTPA yerine V / Q SPECT'i önermektedir. (220) Bununla birlikte; SPECT'in açık üstünlüğüne ilişkin sağlam klinik kanıtlar nadirdir. Ayrıca, V / Q SPECT'in günlük klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için, bu test temelinde klinik kararların alınacağı bir yönetim çalışmasının yapılması gerekmektedir. Böyle bir stratejinin güvenliği ileriye dönük olarak onaylanırsa Sonuç çalışması, V / Q SPECT, özellikle radyasyonun özellikle endişe duyduğu hastalarda (genç kadın hastalar veya böbrek yetmezliği veya iyot kontrast ortamına alerjisi olarak CTPA'ya kontrendikasyon gösteren hastalarda) CTPA'ya çok ilginç bir alternatif olabilir.

### **2.7.7. BT venografi**

CTPA kullanıldığında, aynı edinim sırasında bacakların derin damarlarını görüntülemek de mümkündür. (221) Bununla birlikte, bu yaklaşım tek başına CTPA'nın PE'yi güvenli bir şekilde ekarte edebildiği ve katma değerinin büyük olasılıkla çok sınırlı olduğu göz önüne alındığında yaygın olarak uygulanmamıştır. (193) 190Ayrıca, BT venografi kullanımını artan ışınlama dozlarıyla ilişkilidir. (222-223)

### **2.7.8. Ekokardiyografi**

Herhangi bir yoğun bakım ünitesinde her saat mevcut olması gereken ekokardiyografi, şu anda fizik muayeneye ek olarak akut PE'de ana ek muayene yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografi, sağ kalp odaları üzerindeki hastalığın hemodinamik etkisinin değerlendirilmesine dayalı olarak acil risk sınıflandırması için bir potansiyel sunar ve aynı zamanda hastanın hemodinamik durumunun kapsamlı invaziv olmayan değerlendirmesine izin verir. Ekokardiyografik değerlendirme sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve

tedaviye yanıtta son derece yardımcı olabilir. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarın paradoksal hareketi, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya şiddetli hipokinezi, sağ ventrikül içinde hareketli bir trombus, pulmoner hipertansiyon, dilate pulmoner arter, inferior vena kava tıkanıklığı ve patent foramen ovale varlığı görülebilir.(184, 224) Ekokardiyografide sağ / sol ventrikül diyastol sonu çapı  $\geq 0.9$ , mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.(225) Ekokardiyografi, acil servise şok ve PE şüphesi ile başvuran hastalarda kullanılan ilk değerlendirme yöntemi olmalıdır. Daha önce ekokardiyografinin PE tanısı için %29-52 duyarlılığa ve %87-96 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (226)

- **Masif akut PE'de ekokardiyografi:**

Fizik muayene masif / yüksek riskli PE'de önemli bir rol oynasa da ekokardiyografi PE hastalarını kritik durumda değerlendirmek için vazgeçilmez bir araçtır (227). Hemodinamik instabilite göz önüne alındığında; bu hastalar genellikle yoğun bakım ünitesine transfer edilir ve bu nedenle değerlendirme için morfolojik muayene ve / veya nakil yapılamaz. (Yani BT anjiyografi ve VP taraması bu durumda kesinlikle uygun değildir.) Ek olarak, PE'nin tanı ve yönetimi için mevcut kılavuzlardaki tanı algoritması (228-229)- özellikle akut PE'den şüpheleniliyorsa (DVT belirtileri, bir risk faktörünün varlığı)- hemodinamik olarak dengesiz bir hastada, doğrudan morfolojik onay olmadan bile daha agresif bir terapötik müdahaleyi (yani tromboliz) acilen tercih etmek uygundur. Bununla birlikte PE tanısı; yüksek şüphe, ekokardiyografi ile belgelenmiş hemodinamik sonuçların belirtileri ile doğrulanmalıdır. (Yani akut RV aşırı yüklenmesi kanıtı) (Tablo 9) Bu nedenle kritik derecede dengesiz hastada veya kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası bir hastada başucu ekokardiyografi, yoğun bakım ünitesine kabul edildikten hemen sonra yapılmalıdır.

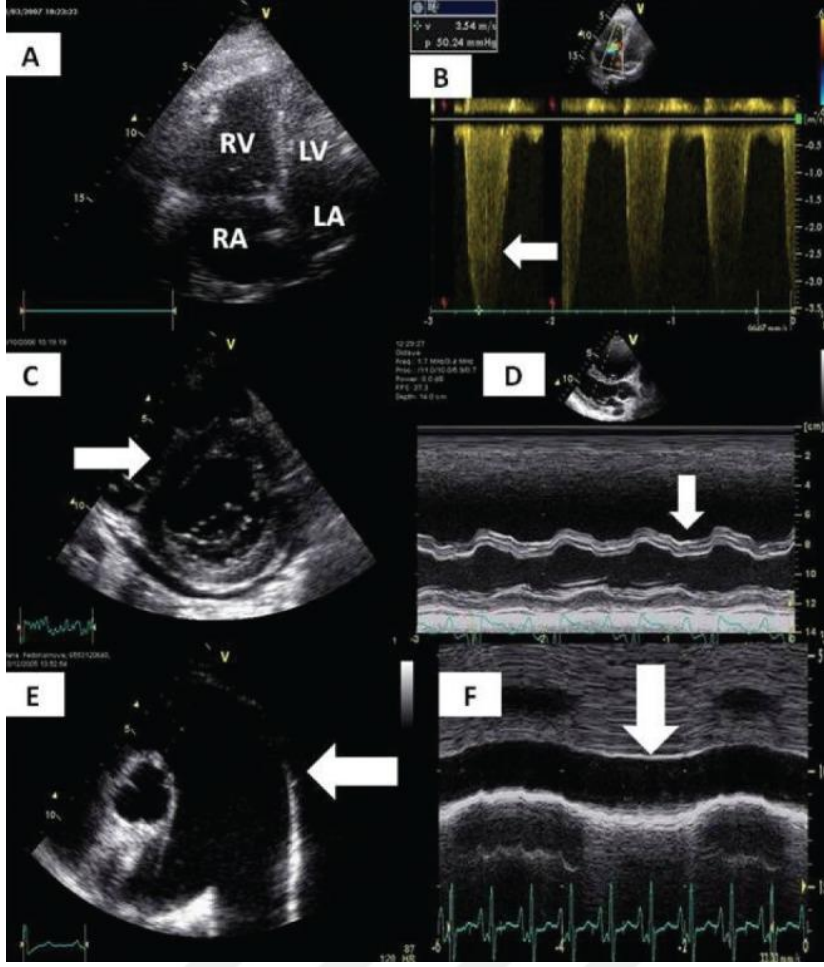
TABLO 8

Sağ kalp aşırı yüklenmesi ekokardiyografik bulguları

RV / LV boyut oranında artış
Hipertrofik olmayan RV dilatasyonu (5 mm'ye kadar)
RV serbest duvarının kontraktıl asynerji, hipokinezi veya akinezi
Paradoksal ventriküler septal hareket, interventriküler septumun 'D şekli'
RV genişlemesi
Pulmoner arter genişlemesi
Triküspit kapakta yetersizlik akışı $> 2,8$ m / s = gradyan 31 mmHg
Solunum ile düşük vena kava dalgalanmalarında azalma ( $< \% 40$ )

- **Submasif akut PE'de ekokardiyografi**

Ekokardiyografi; masif emboliyi submassif (orta riskli) emboliden ayırt etmek için kullanılan nihai tekniktir ve ikisi tamamen farklı prognoza sahiptir. (231- 230) Hastalığın sağ kalp odaları üzerinde ekokardiyografik belirtilerinin varlığının daha ileri tedavilere rehberlik etmede yardımcı olup olamayacağına dair kanıtlar oldukça yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni yayınlanmış çalışmaların çoğunun ve sağ kalp fonksiyon bozukluğunu tanımlamaması ve ayırt edememesidir; RV aşırı yüklenmesi varlığında etkilenen LV ün diyastolik yetmezliği ve kardiyak output gibi diğer parametrelerin invaziv olmayan ölçümü gibi genel hemodinamik etkiyi de değerlendirmezler. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarına göre; orta riskli PE tipik olarak RV dilatasyonu, RV duvar hipokinezi, diyastolde sağdan sola ventriküler boyut oranındaki artış, kısa eksene parasternal projeksiyonda sol ventrikülün şekli (D-şekli), vena kava inferior dilatasyonu, solunum ve pulmoner hipertansiyon belirtilerinin varlığının olmasına bağlıdır. Bu parametreler şüphesiz PE'nin sağ kalp odaları üzerindeki etkisini göstermesine rağmen birtakım sınırlamaları vardır. Bunlar arasında özellikle RV dilatasyonunun sistolik disfonksiyonu ile korelasyonu ve büyük ölçüde bireyler arası değişkenlik ile karıştırılabilen RV serbest duvar hipokinezi değerlendirmesi yer almaktadır. Bu nedenle RV sistolik fonksiyonunu ve LV diyastolik fonksiyonunu tanımlayan ek parametreler kullanarak ventriküler arasındaki ilişki ve kardiyak çıkışın invaziv olmayan değerlendirmesine göre RV fonksiyonu üzerindeki etkinin ekokardiyografik tabloyu daha doğru bir şekilde belirlemek en uygun olacaktır. Bu ekokardiyografik parametreler şunları içerir: triküspit / mitral annüler düzlem sistolik hareketi. (232) M-modu, RV bölgesinde fraksiyonel değişiklik ve doku Doppler ekokardiyografi ile belgelenmiş triküspit halka şeklindeki düzlem hareketi kullanılarak değerlendirildi. Bu parametreler daha yeni ekokardiyografi cihazları kullanılarak kolayca değerlendirilebilse de bugüne kadar klinik faydayı doğrulayan sadece birkaç çalışma yayınlanmıştır (233).



Şekil

Masif ve submasif pulmoner embolilerin klasik ekokardiyografik bulguları. **A** Bir sağ atrium (RA) ve sağ ventrikül (RV) genişlemesi. **B** Ağır pulmoner hipertansiyona karşılık gelen triküspit yetersizliği jeti, gradyan > 50 mmHg. Sol ventrikülün **C** 'D-Şekli' (LV). **D** İnterventriküler septumun anormal hareketi. **E** Pulmoner arterin genişlemesi. **F** Artan RA basıncına karşılık gelen inferior vena kava dilatasyonu ve solunum değişkenliğinin olmaması. LA Sol atriyum

- **Küçük bir PE'de ekokardiyografi:**

Küçük PE'nin hemodinamik etkisinin ekokardiyografik görüntüsü tanım gereği normaldir. Bununla birlikte ve 'ekokardiyografi-hemodinamik olarak' normal PE'de bile paha biçilmez bilgiler sağlayabilir. Bu yararlı bilgiler sağ kalp odalarında, PFO'da veya PE'nin kendisinin prognozunu ve risk sınıflandırmasını etkileyebilecek ve böylece durumun ayırıcı tanısını kolaylaştıracak diğer durumlarda mobil bir trombüsün görüntülenmesinde elde edilebilir. Açıklamak gerekirse; Uluslararası Pulmoner Emboli Kayıt Defteri (ICOPER) verilerinin bir alt analizi, sağ kalp odalarında mobil trombüsün varlığının daha şiddetli PE formları ve daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi (% 45'e kadar) (234). Ekokardiyografik olarak belirlenmiş mobil tromboz varlığı tüm PE hastalarının %4 ila %18'i arasında değişir. PFO saptanması sistemik embolizasyon riski ve iki kat mortalite riski ile bağlantılıdır. (234,211,235,198)

- **VTE'de çözülmemiş sorunlar**
- **Önceden VTE'si olan hastalar**

Önceden VTE'si olan hastalar genellikle kalıcı olarak yüksek D-dimer seviyelerine sahiptir.: PE'nin negatif D-dimer temelinde dışlandığı hastaların oranı geçmiş VTE öyküsü olan ve olmayan hastalarda sırasıyla %16 ve % 33'tür. (236) Daha önce VTE'si olan hastalar, önceki geçirilmiş pe bulguları (DVT sonrası kronik bacak ağrısı ve şişlik, PE sonrası kalıcı nefes darlığı) nedeniyle akut pe den ayırt etmek zorlaşmıştır. (237-238) Son olarak, akut tekrarlayan bir trombüsten ayırt edilmesi bazen zor olan kronik trombüsün sık görülmesi nedeniyle görüntüleme testlerinin yorumlanması zordur bu nedenle aşırı tanı ile sonuçlanır. (239-240)

## **2.8. Pulmoner Emboli Şiddetinin ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi**

Akut PE'li hastaların risk sınıflandırması, uygun terapötik yönetim yaklaşımının belirlenmesi için zorunludur. İlk risk sınıflandırması, yüksek erken ölüm riskini gösteren klinik semptomlara ve hemodinamik instabilite bulgularına dayanmaktadır. Hemodinamik instabilite olmadan başvuran PE'li büyük hasta grubunda, ileri risk sınıflandırması iki prognostik kriter setinin değerlendirilmesini gerektirir: çoğunlukla RV disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili PE şiddetinin klinik, görüntüleme ve laboratuvar göstergeleri ve komorbiditenin varlığı ve erken prognozu olumsuz etkileyebilecek diğer ağırlaştırıcı durumlar.

### **2.8.1. Pulmoner Emboli Şiddetinin Klinik Parametleri**

RV dolumunda bozulma ve / veya azalmış RV akış çıktısından kaynaklanan sistemik tıkanıklık ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut RV yetmezliği (130), akut PE'deki sonucun kritik bir belirleyicisidir. Taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği (taşipne ve / veya düşük oksijen saturasyonu) ve senkop, tek başına veya kombinasyon halinde, akut PE'de olumsuz kısa süreli prognoz ile ilişkilidir.

#### **2.8.1.1. Sağ Ventrikül Boyutu ve Fonksiyonunun Görüntülenmesi**

##### **2.8.1.1.1. Ekokardiyografi**

PE hastalarının erken riskini sınıflandırmak için kullanılan ekokardiyografik parametreler mevcuttur. Bunlardan RV / LV çap oranı > 1,0 ve TAPSE <16 mm olumsuz prognoz ile ilişkisi olan bulgular en sık bildirilenlerdir. (241)

Genel olarak, ekokardiyografide RV disfonksiyonuna dair kanıtlar, akut PE'li seçilmemiş hastaların % 25'inden fazlasında bulunmuştur.(242) Sistemantik incelemeler ve meta-analizler, ekokardiyografide RV disfonksiyonunun başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil görünen hastalarda kısa süreli mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğunu,(243-244) ancak bir meta analizde PE ile ilişkili ölüm için genel pozitif prediktif değeri (<% 10) düşük olduğu görüldü.(243) Bu zayıflık kısmen ekokardiyografik parametrelerin standartlaştırılmasının zor olduğu gerçeğiyle ilişkilidir. (241,243) Bununla birlikte, RV'nin morfolojisi ve fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi, klinik uygulamada akut PE'li normotansif hastaların prognostik değerlendirmesi için yaygın olarak değerli bir araç olarak kabul edilmektedir.

RV disfonksiyonuna ek olarak; patent foramen ovale varlığında sağ kalp trombüsü ve sağdan sola şant artmış mortalite ile ilişkili bulundu. (94,245) Patent foramen ovale ayrıca akut PE ve RV disfonksiyonu olan hastalarda paradoksal emboli nedeniyle iskemik inme riskini arttırır. (246-247)

#### **2.8.1.1.2. Bilgisayarlı Tomografik Pulmoner Anjiyografi**

PE'li hastaların erken ciddiye riskini sınıflandırmak için kullanılan CTPA parametreleri. Kalbin BT anjiyografi ile dört odacık görünümü RV disfonksiyonunun bir göstergesi olarak RV genişlemesini (enine veya dört odacık görünümünde ölçülen RV uç diyastolik çapı ve RV / LV oranı) tespit edebilir. Büyümüş bir RV'nin prognostik değeri, 457 hastada prospektif çok merkezli bir kohort çalışmasının sonuçları ile desteklenmektedir. (248) Bu çalışmada, RV genişlemesi RV / LV oranı > 0.9 olarak tanımlanmıştır) hem PE'li genel popülasyonda [tehlike oranı (HR) 3.5, % 95 CI 1.67.7 ] hem de hemodinamik olarak stabil hastalarda (HR 3.8, % 95 CI 1.310.9) olumsuz bir hastane dışı sonucun bağımsız bir öngörücüsüdür. (248) 13.000 'den PE'li hastayı araştıran 49 çalışmanın bir meta-analizi, BT'de RV / LV > 1 oranının, tüm nedenlere bağlı mortalite için 2,5 kat artmış bir riskle ilişkili olduğunu doğrulamıştır [olasılık oranı (OR) 2.5, % 95 CI 1.83.5] ve PE ile ilişkili mortalite için beş kat riski vardır . (OR 5.0,% 95 CI 2.79.2)(249)

BT'de hafif RV dilatasyonu (RV / LV 0,9'un biraz üzerinde) sık görülen bir bulgudur (hemodinamik olarak stabil PE hastalarının >%50'si (250), ancak muhtemelen küçük prognostik öneme sahiptir. Bununla birlikte, artan RV / LV çap oranları, klinik kriterlere göre 'düşük' risk altında olduğu düşünülen hastalarda bile (250) artan prognostik özgüllük ile ilişkilidir. (251-252) Bu nedenle BT anjiyografisindeki RV / LV oranları > 1.0 (0.9 yerine) kötü prognozu belirtmek için daha uygun olabilir. RV boyutu ve RV / LV oranı dışında BT, kalp odalarının volumetrik analizine (253-255) ve inferior vena kava (IVC) kontrast reflü değerlendirmesine dayanarak daha ileri prognostik bilgi sağlayabilir. (249,256,257)

### **2.8.1.2. Laboratuvar Biyobelirteçleri**

#### **2.8.1.2.1. Miyokardiyal Hasar Belirtileri**

Başvuru sırasında yükselmiş plazma troponin konsantrasyonları PE'nin akut fazında daha kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Kardiyak troponin I veya T yükselmesi normal sınırların üzerindeki konsantrasyonlar olarak tanımlanır ve eşikler kullanılan tahlile bağlıdır; metanaliz ile cut-off değerlerine genel bir bakış sağlanmıştır. (258) Akut PE'li hastaların %30 (konvansiyonel tahliller kullanılarak) (258-259) ila %60'ında (yüksek duyarlılık tahlilleri kullanılarak) (260-261) kardiyak troponin I veya T konsantrasyonları yükselmiştir. Bir meta-analiz, yüksek troponin konsantrasyonlarının, hem seçilmemiş hastalarda (OR 5.2, % 95 CI 3.38.4) hem de başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil olan hastalarda (OR 5.9, % 95 CI 2.713.0) mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.(259)

Kendi başlarına, artan dolaşımdaki kardiyak troponin seviyeleri, akut PE'li normotansif hastalarda nispeten düşük özgüllüğe ve erken mortalite için pozitif prediktif değere sahiptir. Bununla birlikte, klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte yorumlandığında, yüksek PE ile ilişkili riskin tanımlanmasını ve bu tür hastaların ileri prognostik tabakalmasını iyileştirebilirler. (Ek Veriler Tablo 4) Şiddet spektrumunun diğer ucunda, yüksek hassasiyetli troponin analizleri akut PE ortamında yüksek negatif prediktif değere sahiptir. (261) Örneğin, 526 normotansif hastanın prospektif çok merkezli kohortunda, yüksek duyarlılıklı troponin T konsantrasyonları <14 pg / ml'den düşük olan, olumsuz bir sonucu hariç tutmak için %98 negatif prediktif değere sahipti. (262) Yaşa göre ayarlanmış yüksek hassasiyetli troponin T eşik

değerleri (<75 yaşından büyük hastalar için> \_14 pg / mL ve> \_75 yaşından büyükler için> \_45 pg / mL), bu biyobelirteçin negatif prediktif değerini daha da artırabilir. (260)

Miyokard hasarının erken ve hassas bir belirteci olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), hem seçilmemiş (263-264) hem de normotansif hastalarda akut PE'de prognostik bilgi sağlar. (265-266) PE'li 1680 hastayı araştıran bir meta-analizde, \_6 ng / mL'den büyük H-FABP konsantrasyonları, olumsuz kısa süreli sonuç (OR 17.7, % 95 CI 6.051.9) ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (OR 32.9,% 95 CI 8.8123.2) (267)

#### **2.8.1.2.2. Sağ Ventrikül Disfonksiyonu Belirteçleri**

Akut PE'ye bağlı RV basıncı aşırı yüklenmesi, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT) -proBNP'nin salınmasına yol açan artmış miyokardiyal gerilmeyle ilişkilidir. Bu nedenle, natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri, akut PE'de RV disfonksiyonunun ve hemodinamik instabilitenin şiddetini yansıtır. (268) Bir meta analiz, akut PE'li seçilmemiş 1132 hastanın %51'inin başvuru sırasında BNP veya NT-proBNP konsantrasyonlarında artış olduğunu; bu hastalarda %10 erken ölüm riski (% 95 CI 8.013) ve % 23 (% 95 CI% 2026) olumsuz klinik sonuç riski olduğu görülmüştür (269)

troponinlere benzer şekilde, yüksek BNP veya NTproBNP konsantrasyonları, PE'li normotansif hastalarda düşük özgülüğe ve pozitif prediktif değere (erken mortalite için) sahiptir. (270) Ancak düşük BNP veya NT-proBNP seviyeleri, yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri olan olumsuz bir erken klinik sonucu dışlayabilir. (243) Bu bağlamda, çok merkezli bir yönetim çalışmasında hastalara ev tedavisine geçmek için NT-proBNP kesme değeri <500 pg / ml kullanıldı. (271) kötü prognostik özgülüğün artırılmasına için , > 600 pg / mL'den yüksek kesme değerleri daha uygun olabilir.(272)

#### **2.8.1.3. Diğer Laboratuvar Biyobelirteçleri**

Laktat, doku oksijen arzı ve talebi arasındaki bir dengesizliğin ve bunun sonucu olarak açık veya yakın hemodinamik uzlaşmaya sahip şiddetli PE'nin bir belirtecidir. Yüksek arteriyel plazma seviyeleri> \_2 mmol / L, hem seçilmemiş (273) hem de başlangıçta normotansif (274-275) PE hastalarında PE ile ilişkili komplikasyonları öngörür. Artmış serum kreatinin düzeyleri ve azalmış (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon hızı, akut PE'de 30 günlük tüm nedenlere bağlı

mortalite ile ilişkilidir. (276) Her ikisi de akut böbrek hasarını gösteren yüksek nötrofil jelatinaza bağlı lipokalin ve sistatin C de prognostik değerdedir. (277) Akut PE'li 18.166 hastayı araştıran yeni bir meta-analiz hiponatreminin hastane içi mortaliteyi öngördüğünü bulmuşlardır. (OR 5.6, % 95 CI 3.49.1) (278)

Vazopressin; endojen stres, hipotansiyon ve düşük CO ile salınır. Vekil belirteci kopeptin'in akut PE'li hastaların risk sınıflandırması için yararlı olduğu bildirilmiştir. (279-280) 268 normotansif PE hastasını araştıran tekil bir derivasyon çalışmasında, kopeptin seviyeleri > 24 pmol / L, 5.4 kat (% 95 CI 1.717.6) artmış kötü sonuç riski ile ilişkilendirilmiştir. (281) Bu sonuçlar prospektif olarak üç Avrupa grubuna dahil olan 843 normotansif PE hastasında doğrulanmıştır. (282)

## **2.9. Pulmoner Emboli Şiddetinin Değerlendirilmesi İçin Kombine Parametreler ve Skorlar**

Hemodinamik instabilite olmadan başvuran hastalarda, bağımsız bazal bulgular, bağımsız parametreler olarak kullanıldığında PE şiddetini ve PE ile ilişkili erken riski belirlemek mevcut bulgularla için yeterli olmayabilir. Sonuç olarak, yukarıda açıklanan klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin çeşitli kombinasyonları, erken PE ile ilişkili ölüm riskinin kantitatif değerlendirilmesine izin veren prognostik skorlar oluşturmak için kullanılmıştır. Bunlardan Bova (283-286) ve HFABP (veya yüksek hassasiyetli troponin T), Senkop, Taşikardi (FAST) skorları (284,287,288) kohort çalışmalarında onaylanmıştır. Bununla birlikte, bunların hasta yönetimi üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır. Bugüne kadar, bir ekokardiyogramdaki (veya CTPA) pozitif bir kardiyak troponin testi ile RV disfonksiyonunun bir kombinasyonu, hemodinamik instabilite olmadan başvuran PE hastalarının geniş randomize kontrollü (RCT) bir çalışmasında doğrudan erken tedavi kararları için bir rehber olarak (sadece antikoagülasyon artı reperfüzyon tedavisi - antikoagülasyona karşı) test edilmiştir.(289)

## **2.10. Ağırlaştırıcı Koşulların ve Komorbiditenin Akut Pulmoner Emboli Risk Değerlendirmesine Entegrasyonu**

Klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularına ek olarak PE şiddeti ve PE ile ilişkili erken ölüm ile doğrudan bağlantılı olan, hastanın genel mortalite riskini ve erken sonucunu değerlendirmek için ağırlaştırıcı koşullar ve komorbidite ile ilgili temel parametreler gereklidir. PE şiddeti ve komorbiditeyi bütünleştiren klinik skorlardan, Pulmoner Emboli Şiddeti Endeksi

(PESI) (Tablo 7) bugüne kadar en çok kabul gören skorlamadır. (290-293) PESI'nin temel gücü, 30 günlük mortalite için düşük risk altındaki hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır. (PESI sınıf I ve II) Bir randomize çalışmada akut PE'nin evde tedavisi için temel inklüzyon ölçütü olarak düşük bir PESI kullanıldı. (294)

11 farklı ağırlıklı değişken içeren orijinal PESI'nin karmaşıklığı göz önüne alındığında, basitleştirilmiş bir versiyon geliştirilmiş ve onaylanmıştır. (295-297) PESI'nin orijinal versiyonunda olduğu gibi, sPESI'nin gücü, 30 günlük mortalite riski düşük olan hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanmasında yatmaktadır. SPEI'nin prognostik performansı gözlemsel kohort çalışmalarında (292-293) doğrulanmıştır ancak bu indeks henüz düşük riskli PE hastalarının terapötik yönetimini yönlendirmek için prospektif olarak kullanılmamıştır. Eşlik eden DVT tanısı, akut PE'den sonraki ilk 3 ay içinde bağımsız olarak ölümle ilişkili olan olumsuz bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. (298) PE'li 8.859 hastayı araştıran bir meta analizde, eşlik eden DVT varlığı, 90 günlük PE ile ilişkili olumsuz sonuçları öngörmese de 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin (OR 1.9, %95 CI 1.52.4) bir prediktörü olarak doğrulanmıştır. (299) Bu nedenle eşlik eden DVT, akut PE'de anlamlı komorbiditenin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

### **2.11. Prognostik Değerlendirme Stratejisi**

. Akut PE'nin risk değerlendirmesi, hastalığın şüphesi ve teşhis çalışmasının başlatılmasıyla başlar. Bu erken aşamada, yüksek riskli PE'li (şüpheli) hastaları tanımlamak önemli Yüksek riskli PE hastalarında acil tedavi kararları için kardiyak troponinler veya natriüretik peptitler gibi laboratuvar biyobelirteçlerinin test edilmesi gerekli değildir.

Başvuru sırasında hemodinamik instabilitenin yokluğunda, erken taburcu olma, hastanın hastaneye yatma veya izlenmesine ilişkin sonuçları olduğu için PE'nin daha fazla risk sınıflandırması önerilir, orta ve düşük riskli PE'yi ayırt etmek için kullanılan klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerine genel bir bakış sunmaktadır. PESI- orijinal veya basitleştirilmiş haliyle- akut PE bölümünün şiddetinin temel göstergelerini ağırlaştırıcı koşullarla ve hastanın komorbiditesi ile birleştirdiğinden bugüne kadar en yaygın olarak onaylanmış ve en yaygın olarak kullanılan klinik skordur. Genel olarak, sınıf III PESI veya 0 sPESI, düşük riskli PE'nin güvenilir bir ön gördürücüsüdür.

Parametre	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Yaş	+(Yaş)	1 puan (80 yaş üstü)
Erkek cinsiyet	+10 Puan	-
Bozulmuş Mental Durum	+60 puan	-
Nabız $\geq 110$ / dk	+20 Puan	1 Puan
Sistolik kan basıncı $< 100$ mmHg	+30 Puan	1 Puan
Solunum sayısı $> 30$ /dk	+20 Puan	-
Vücut ısısı $< 36^\circ$	+20 Puan	-
Arteriyel oksijen saturasyonu $< \%90$	+20 Puan	1 Puan
Kanser	+30 Puan	1 Puan
Kronik akciğer hastalığı	+10 Puan	1 Puan
KKY	+10 Puan	
	<b>Risk</b>	<b>değerlendirilmesi</b>
	Sınıf I $\Rightarrow \leq 65$ puan 30 günlük mortalite çok düşük (%0-1,6) Sınıf II $\Rightarrow 66-85$ puan Düşük mortalite riski (%1,7-3,5) Sınıf III $\Rightarrow 86-105$ puan Orta mortalite riski (%3,2-7,1) Sınıf IV $\Rightarrow 106-125$ puan Yüksek mortalite riski (%4,0-11,4) Sınıf V $\Rightarrow \geq 125$ puan Çok yüksek mortalite riski (%10-24,6)	0 puan $\Rightarrow$ 30 günlük mortalite riski %1,0  $\leq 1$ puan $\Rightarrow$ 30 günlük mortalite riski %10,9

Klinik parametrelere ek olarak, orta riskli hastalar dolaşımında hem RV disfonksiyonu (ekokardiyografi veya CTPA'da) hem de kardiyak biyomarker düzeylerinin (özellikle pozitif bir kardiyak troponin testi) yükseldiğini gösteren grup orta-yüksek risk kategorisine ayrılmıştır. Bu durumlarda hemodinamik dekompanasyonun veya çökmenin erken saptanmasına ve sonuç olarak kurtarma reperfüzyon terapisine ihtiyaç duyulmasına izin vermek için yakından izleme önerilmektedir. (300) Ekokardiyografide RV normal görülen veya CTPA ve / veya normal kardiyak biyobelirteç seviyeleri olan hastalar, düşük riskli orta seviye kategoriye aittir. Alternatif bir yaklaşım olarak, PE bölümünün şiddetini yarı kantitatif olarak değerlendirmek ve orta-yüksek riskli ve orta-düşük riskli PE'yi ayırt etmek için klinik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerini birleştiren başka prognostik skorların kullanılması düşünülebilir.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, PESI III veya sPESI 0 bazında 'düşük riskli' PE'li toplam 3.295 hastayla 21 kohort çalışması yer aldı. (301) Genel olarak %34'ünde (%95 CI % 30-39) ekokardiyografi veya CTPA'da RV disfonksiyonu belirtileri olduğu bildirilmiştir. Erken mortalite verileri yedi çalışmada sağlandı ve RV disfonksiyonunun varlığında herhangi

bir nedenden ötürü 4.19'luk bir OR (%95 CI 1.3912.58) olduğunu ortaya çıkardı; yüksek kardiyak troponin düzeyleri, karşılaştırılabilir büyüklükte bir risk yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur. (301) Erken tüm mortalite neden oranları (RV disfonksiyonu için %1,8 ve yüksek troponin düzeyleri için %3,8 (301)), orta riskli PE hastaları için daha önce bildirilenlerden daha düşüktü. (302) Bu tür tutarsızlıkların klinik sonuçları açıklığa kavuşana kadar düşük PESI veya 0 sPESI değerine rağmen RV disfonksiyonu veya yüksek kardiyak biyobelirteçleri olan hastalar orta düşük risk kategorisinde sınıflandırılmalıdır.

## **2.12. Pulmoner Embolide Tedavi Yöntemleri**

### **2.12.1. Solunum desteği**

Oksijen doyunluğunu  $\geq$  yüzde 92 hedefleyen ek oksijen uygulanmalıdır. Şiddetli hipoksemi, hemodinamik instabilite veya solunum yetmezliği entübasyon ve mekanik ventilasyonu uygulanması hemen düşünülmelidir. Önemli olarak, birlikte sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar entübasyonu takiben hipotansiyona eğilimlidir. ve yüksek plato basınçlarından kaçınılmalıdır. Entübasyon, mekanik ventilasyon ve refrakter hipoksemi ve / veya hipotansiyonu olan ağır hastalarda başarılı bir şekilde kullanılan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu prensipleri ayrı ayrı tartışılmaktadır.

### **2.12.2. Hemodinamik Destek**

Hemodinamik desteği gerektiren durumlar , hastanın başlangıçtaki kan basıncına ve hipoperfüzyonun klinik kanıtlarının olup olmadığına (örn. Bilinç durumdaki değişiklik, idrar çıkışında azalma) bağlıdır. Genel olarak, genellikle 500 ila 1000 ml normal salin içeren küçük hacimli intravenöz sıvı (IVF) ve ardından perfüzyonun IVF'ye yanıt verememesi durumunda vazopressör tedavisi tercih edilir.

### **2.12.3. İntravenöz Sıvı**

IVF, hipotansiyonu olan hastalar için birinci basamak tedavidir. Ancak, sağ ventrikül (RV) fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, sınırlı veri agresif sıvı resüsitasyonunun yararlı olmadığını ve zararlı olabileceğini düşündürmektedir. (303-306,40) pulmoner embolide sınırlamanın mantığı klinik öncesi çalışmalardan ve insanlarda küçük bir gözlemsel çalışmadan gelir; bu, küçük hacimli IVF'nin PE'li hastalarda kardiyak yetmezliği arttırdığını bildirirken, aşırı miktarda IVF, RV aşırı gerilmesine (yani RV aşırı yüklenmesine), RV iskemisi ve kötüleşen

RV yetmezliğine neden olur Hastanın sıvı açlığı dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü bu sıvı uygulamasına yaklaşımı etkileyebilir.

#### **2.12.4. Vazopresörler**

IVF ile yeterli perfüzyon sağlanmadığında intravenöz vazopresörler uygulanır. Akut PE nedeniyle şoku olan hastalar için optimal vazopresör bilinmemektedir, ancak norepinefrin genellikle tercih edilmektedir. (304,307-309) :

**Norepinefrin** - , bu popülasyonda en sık kullanılan ajandır çünkü etkili ve taşikardiye neden olma olasılığı daha azdır. (304) Diğer alternatifler dopamin ve epinefrini içerir, ancak hipotansiyonu arttırabilen taşikardi bu ajanlarla ortaya çıkabilir. (307)

##### **2.12.4.1. Dobutamin**

Dobutamin b PE'den dolaşım şoku olan hastalarda miyokardiyal kontraktileti arttırmak için kullanılır. Bununla birlikte, özellikle düşük dozlarda hipotansiyonu kötüleştiren sistemik vazodilatasyon ile sonuçlanır. (308-309) Bu etkiyi hafifletmek için başlangıçta dobutamine norepinefrin ekliyoruz; dobutamin dozu arttıkça, dobutamine bağlı miyokard kontraktilesinin etkileri, potansiyel olarak norepinefrinin kesilmesine izin veren vazodilatasyonun etkilerini aşar. İzoproterenol, amrinon ve milrinon hayvan modellerinde araştırılmıştır ancak akut PE'ye bağlı hipotansiyon için yararlı değildir. (310-311) Vazopresörlerin fizyolojik özellikleri ve kullanımı ayrı ayrı tartışılmaktadır.

#### **2.12.5. Antikoagulasyon**

##### **2.12.5.1. Warfarin**

Warfarinin en önemli K vitamini antagonistidir. Warfarin etkisini, K vitamini ve K vitamininin 2, 3-epoksitinin döngüsel dönüşümüne müdahale ederek gösterir, böylece K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörü sentezini bloke eder (faktör II, VII, IX ve X). Bu nedenle warfarinin antikoagülan etkisi, dolaşımda zaten mevcut olan faktörler metabolize olana kadar, tipik olarak 36-72 saat süren bir süreçte ortaya çıkmaz. Warfarin tedavisinin ilk günlerinde protrombin süresinin uzaması, faktör VII'nin (yarı ömrü 5-7 saat olan) kaybını yansıtır ve intrensik pıhtılaşma yolunun işlevsel kaldığı göz önüne alındığında, bu yeterli

antikoagülasyonu temsil etmez. Bu yolun etkili blokajı yaklaşık 5 gün sürer. (Bu nedenle, bu dönemde intravenöz veya subkütan antikoagülan tedaviyi sürdürmek gerekir) 3 ayın sonunda antikoagülan tedaviye devam etme ihtiyacı değerlendirilmeli ve bu durumda bu uzun süre antikoagülasyonun faydaları (VTE rekürrensini önlenmesi) potansiyel zararlarını (kanama riski) aştığı sürece devam etmelidir. (312)

Warfarin tedavisinin uzun vadeli ve uzun dönemlerde VTE rekürrensini önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. (313-314) 2.994 PTE hastasını içeren 8 randomize çalışmanın meta-analizi, warfarin ile uzun süre tedavi edilen hastalar ile 1-4 aylık tedaviden sonra warfarinin kesildiği hastalar arasından nüks olma olasılığının daha düşük olduğunu gösterdi (OR = 0.18; % 95 GA: 0.13-0.26). (315)

Etkili olmasına rağmen, warfarin kullanımının birtakım dezavantajları vardır. (316) Warfarinin dar terapötik aralığı göz önüne alındığında; her zaman mümkün olmayan etkisinin sürekli olarak izlenmesine ihtiyaç vardır. (317)

Warfarin kullanımındaki bir diğer zorluk güvenlik konusudur. Herhangi bir antikoagülanda olduğu gibi kullanımının bir yan etkisi olarak kanama olasılığı vardır. (318) Warfarinin bir avantajı ise INR (protrombin zaman testi sonuçları) aracılığıyla antikoagülasyon yoğunluğunu izlemeyebilmesidir. Bu nedenle bir hastada terapötik aralık (2 ve 3 arasında) bir INR varsa, kanama riski minimal veya mevcut değildir. Bununla birlikte en son çalışmalardan elde edilen kanıtlar %60'ın üzerinde kanama zamanı olan hastaların daha düşük VTE rekürrensine sahip olmasına rağmen aynı durum kanama oranları için doğru değildir. (319) Başka bir deyişle, INR seviyelerini sabit ve önerilen aralıkta tutmak kanama riskini azaltmaz; sadece nüks riskini etkiler.

Warfarin kullanımının diğer dezavantajları arasında, çok sayıda gıda ve ilaç etkileşimi, hasta yaşam kalitesinin bozulması ve sonuçta olumsuz olay korkusu göz önüne alındığında doktorlar için suboptimal tedavi anlamına gelen yönetim zorluğu bulunmaktadır. (316)

K vitamini antagonistlerinin kullanımında yaşanan sorunlara dayanarak, optimal antikoagülanda olması gereken özellikleri tasarlamak mümkündür: oral uygulama; hızlı bir eylem başlangıcı, kısa bir yarı ömür; geniş bir terapötik marj, sabit bir dozla veya vücut ağırlığına göre terapötik etki; az sayıda ilaç veya gıda etkileşimi, izlenmesinin gerekmemesidir. (Ancak istenirse mümkündür); karaciğer veya böbrek yetmezliği varlığında kontrol edilebilir farmakokinetik; kanama varlığında kolayca geri dönüşümlü etkiler ve maliyet etkinliği. Bu

ilkeler son on yılda yeni antikoagülanların ortaya çıkmasına yol açtı. Daha iyi özellikler sunan ilaçların ortaya çıkması VTE hastalarında tedavi olanaklarının iyileşmesini sağladı.

### **2.12.5.2. Dabigatranın**

Dabigatran doğrudan bir trombin (veya faktör II) inhibitörüdür. Gıda ile etkileşimi olmayan ön ilaç şeklinde uygulanan oral bir ilaçtır. Etki başlangıcı uygulamadan 2 saat sonra gerçekleşir ve yarı ömrü 12-17 saattir. Dabigatranın % 80'i böbrekler tarafından atıldığından, kreatinin klerensi <30 mL / dak olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Biyo yararlanımı verilen dozun %3-7'sidir. Dabigatran, vakaların %5-10'unda klinik olarak anlamlı dispepsi oluşturur ve eşzamanlı proton pompası inhibitörü kullanımı dabigatran emilimini %20-30 oranında azaltır. (320)

Dabigatran, VTE tedavisi için sistematik olarak değerlendirilen ilk yeni antikoagülandı. Bir çalışmada (321) Akut VTE'si olan 2.539 hasta (DVT ile %70, PTE ile % 20 ve her ikisi ile % 10), 5 gün boyunca tam doz enoksaparin ile tedavi edildikten sonra 12 saatte bir 150 mg dabigatran veya warfarin almak üzere randomize edildi. 6 aylık tedaviden sonra dabigatran VTE nüksünü önlemede warfarin kadar etkili olduğunu kanıtladı. (%2,4'e karşı % 2.1; p <0.001) (322)

VTE tedavisi için warfarine karşı uygulanabilir, etkili ve potansiyel olarak daha güvenli bir alternatif olduğunu kanıtlanmıştır. Hem uzun vadede hem de uzun dönemde. Koroner arter hastalığı, dispepsi veya böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda dabigatran kullanılıyorsa dikkatli olunması önerilir. 5 günlük parenteral veya subkutan antikoagülasyondan sonra dabigatran ile VTE tedavisi için önerilen doz, 12 saatte bir 150 mg'dır. Tahmini kreatinin klerensi <30 ml / dak ise dabigatran kontrendikedir. Kreatinin klerensi 30-50 mL / dak ve > 80 yaşından büyük olan hastalar her 12 saatte bir 110 mg doz kullanmalıdır, kanama riski yüksek olanlar gibi. Kreatinin klerensi > 50 mL / dk olsa bile, 80 yaşın üzerindeki hastalar için her 12 saatte bir 110 mg doz da düşünülebilir. (323)

### **2.12.5.3. Rivaroksaban**

Rivaroksaban bir faktör Xa antagonistidir. Aktif formunda uygulanan oral bir ilaçtır. Etki başlangıcı uygulamanın 2-3 saatinde ortaya çıkar. Rivaroksabanın biyoyararlanımı, gıda ile uygulandığında artar. (Gıda olmadan % 66 ve gıda ile % 100) Bu nedenle gıda ile uygulanması tavsiye edilir. Proton pompa inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile anlamlı bir dispeptik etki veya rivaroksaban emiliminde azalma gözlenmemiştir. Rivaroksabanın yaklaşık %35'i böbrekler tarafından atılır; yarılanma ömrü genç bireylerde 5-9 saat ve yaşlı bireylerde

11-13 saattir. Ketokonazol, ritonavir, klaritromisin ve eritromisin gibi (hepatik) sitokrom CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşim vardır. (320)

VTE'li hastalarda rivaroksabanı değerlendiren ilk randomize çalışma 2010 yılında yayınlanmıştır. EINSTEIN programı bu alanda iki açıdan önemli gelişmeler sağlamıştır: DVT'li hastalar (324) ve PTE'li hastalar (325) ayrı ayrı değerlendirildi, ikincisi farklı hastalık şiddeti ve farklı prognozlu hastalar olarak biliniyor ve randomize çalışmaların protokolleri, VTE teşhisi konulduktan sonra ilk aşamadaki intravenöz veya subkütan antikoagülasyonun doğrudan bir oral ilaçla değiştirilmesini öneren ve tek ilaç yaklaşımını başlatan ilk kişilerdi. Bu nedenle öneri; VTE (DVT veya PTE) epizodunu tanıdan uzun süreli (3 aya kadar) ve tek bir oral ilaçla tedavi etmektir.

2010 yılında yayınlanan EINSTEIN-DVT adlı çalışmada (324) DVT'li 3.449 hasta, rivaroksaban (3 hafta boyunca her 12 saatte bir 15 mg, ardından 3, 6 veya akut VTE teşhisinden sonra her 24 saatte bir 20 mg) veya enoksaparin (her biri 1 mg / kg) almak üzere randomize edildi. En az 5 gün 12 saat, ardından aynı süre boyunca warfarin) Rivaroksabanın VTE rekürrens oranı açısından geleneksel tedavi kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. (% 2.1'e karşı % 2.1; p <0.001) (324)

EINSTEIN programını içeren çalışmalar, rivaroksabanın akut VTE tedavisinde konvansiyonel tedavi (akut fazda enoksaparin ve uzun süreli ve uzun dönemlerde warfarin) kadar etkili olduğunu ve majör kanama oranında önemli faydalar sağladığını göstermiştir. Bu nedenle tanı konulduğu andan itibaren hem DVT hem de PTE'nin tedavisi için geleneksel tedaviye benzer etkinliğe ve potansiyel olarak daha yüksek güvenliğe sahip olan tek bir ilacın uygulanması mümkün hale gelmiştir. (324)

VTE tedavisi için rivaroksaban, 3 hafta boyunca her 12 saatte bir 15 mg'lık bir dozda kullanılmalıdır. Daha sonra, uzun süreli ve uzatılmış tedavi periyotları için 20 mg / gün doz önerilir. Bu dönemlerde, hastanın kreatinin klerensi 15-50 mL / dk ise veya > 75 yaşından büyükse; önerilen doz 15 mg / gündür. Kreatinin klerensi <15 mL / dk olan hastalar için rivaroksaban kullanılması önerilmez. Uygun dozlama programı (tek bir günlük doz) dikkate alınması gereken bir faktördür çünkü hastanın tedaviye uyumunu etkileyebilir ve sonuçlarını iyileştirebilir. Bununla birlikte antikoagülan etkisini tersine çevirmek için tek bir dozun bile eksik olduğu göz önüne alındığında; hastalara rivaroksaban tedavisine sıkı sıkıya bağlı kalmanın gerekli olduğunu vurgulamak önemlidir, hastaları korumasız bırakır ve bu nedenle başka bir VTE olayına maruz kalabilir. (322)

#### 2.12.5.4. Apiksaban

Apiksaban bir faktör Xa antagonistidir. Aktif formunda uygulanan oral bir ilaçtır. Etki başlangıcı, uygulamadan sonraki 3 saat içinde gerçekleşir. Apiksabanın biyoyararlanımı %50'dir ve gıdaya bağlı değildir. Proton pompa inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile anlamlı bir dispeptik etki veya apiksaban emiliminde azalma gözlenmemiştir. Apiksabanın yaklaşık %27'si böbrekler tarafından atılır ve yarı ömrü 12 saattir. (Hepatik) sitokrom CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlarla hafif bir etkileşim vardır. (320)

2013 yılında Apiksaban'ın pulmoner emboli ve derin ven trombozunun ilk tedavisi için ilk basamak tedavi (AMPLIFY) denemesi sonuçları yayınlandı. (326) Bu çalışmada, akut VTE'li 5.395 hasta (DVT ile %65, PTE ile %25; ve her ikisiyle birlikte % 10) her iki apiksaban (7 gün boyunca her 12 saatte 10 mg ve ardından her 12 saatte 5 mg) almak üzere randomize edildi. 6 ay); veya konvansiyonel antikoagülan tedavi-subkutan enoksaparin ve bunu takiben warfarin. Yine seçim; VTE teşhisi konduğu andan itibaren tek bir ilaç kullanmaktı. Apiksaban, VTE nüksü açısından geleneksel tedavi kadar etkiliydi. (%2,3'e karşı% 2.7; aşağılık olmaması için  $p < 0.001$ ) Apiksaban, geleneksel tedavi için % 1.8 ile karşılaştırıldığında % 0.6'lık majör kanama oranıyla daha iyi bir güvenlik profiline sahipti. (RR = 0.31; %95 CI: 0.17-0.55;  $p < 0.001$ )

Başka bir çalışma AMPLIFY-Extension denemesi 2013 yılında yayınlanmıştır. (327) Bu çalışmada antikoagülanlarla 6 ila 12 aylık tedaviyi tamamlamış VTE'li 2.486 hasta randomize edilerek 12 saatte bir 2,5 mg, apiksaban 5 mg, apiksaban 5 mg her 12 saatte bir veya plasebo (hepsi 12 ay boyunca uygulandı). VTE rekürrens oranı plasebo grubunda %8,8, apiksaban 2,5 mg grubunda %1,7 ve apiksaban 5 mg grubunda %1,7 idi. (plasebo grubu ile her iki karşılaştırma için  $p < 0.001$ ) Bu çalışmada bildirilen güvenlik sonuçları da oldukça anlamlıydı. (327)

AMPLIFY çalışmalarına dayanan çalışmalar; apiksabanın, VTE tedavisinin ilk aşamasında antikoagülan olarak kullanılabilen başka bir ilaç olan geleneksel tedaviye kıyasla iyi bir etkinlik profiline ve üstün etkinliğe sahip olduğunu bildirmiştir. Ek olarak tam doz ve profilaktik doz apiksabanın uzatılmış tedavi periyodunda mükemmel bir güvenlik profiline sahip olduğu ve kanama oranlarını artırmadan geç VTE rekürrensini önlediği gösterilmiştir. (327)

VTE tedavisi için apiksaban dozlama programı 7 gün boyunca her 12 saatte bir 10 mg'dır. Daha sonra 6 ay boyunca (AMPLIFY algoritmasına göre) her 12 saatte bir 5 mg'lık bir doz kullanılır. Hasta bu üç özellikten ikisine sahipse- 80 yaş, ağırlık <60 kg ve serum kreatinin <1.5 mg / dL - doz tam doz ile tedavinin ilk haftasından sonra her 12 saatte bir 2.5 mg'a düşürülmelidir. 6 aylık tedaviden sonra uzun süre boyunca VTE nüksüne karşı profilaksi olarak kullanılan doz 12 saatte bir 2.5 mg'dır. (327)

#### **2.12.5.5. Edoksaban**

Edoksaban bir faktör Xa antagonistidir. Aktif formunda uygulanan oral bir ilaçtır. Edoksaban'ın biyoyararlanımı %62'dir ve gıda ile birlikte uygulandığında emilimi %6-22 oranında arttırılır. Bununla birlikte edoksaban'ın gıda ile birlikte uygulanması önerisi yoktur. Proton pompa inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile anlamlı bir dispeptik etki veya edoksaban emiliminde azalma gözlenmemiştir. Edoxaban'ın yaklaşık %50'si böbrekler tarafından atılır ve yarı ömrü 9-11 saattir. (Hepatik) sitokrom CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlarla minimal etkileşim vardır ve edoksabanın %4'ünden azı karaciğer tarafından elimine edilir. (320)

2013 yılında Hokusai-VTE denen bir çalışma yayınlandı. (328) Faktör Xa antagonistleri için literatür eğiliminin aksine yazarlar ilacı ilk aşamada değil, sadece VTE tedavisinin uzun döneminde test etmeyi seçtiler. Bu nedenle; DVT'li 4.921 hasta ve PTE'li 3.319 hasta fraksiyone olmayan heparin veya enoksaparin ile en az 5 gün tedavi edildikten sonra 60 kg vücut ağırlığına sahip hastalarda ya 60 mg / gün veya 30 mg / gün <3 ila 12 ay arasında bir süre boyunca veya kreatinin klerensi 30-50 mL / dak) veya warfarin. Edoksaban VTE rekürrensini önlenmesi için warfarin kadar etkiliydi. (rekürrens oranı: edoksaban grubunda % 3.2, warfarin grubunda % 3.5; p <0.001). (328)

Hokusai-VTE çalışması (328) akut VTE'de oldukça sağlam olduğunu kanıtladı. Edoxaban'ın warfarinden daha düşük olmadığını, PTE ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar için warfarinden daha üstün olduğunu ve potansiyel olarak kanama açısından faydalı olduğunu gösterdi. Bununla birlikte uygun dozlama programına rağmen (günde bir kez) çalışma tasarımı, tek bir ilaç olarak edoksaban'ın kullanılmasına izin vermez ve uygulanmasından önce en az 5 günlük bir tür intravenöz veya subkutan antikoagülasyon yapılmalıdır.

Tavsiye edilen edoksaban dozu Hokusai-VTE çalışmasında kullanılan dozla aynıdır: 60 mg / gün. (328) Vücut ağırlığı <60 kg veya kreatinin klerensi 15-50 mL / dak olan hastalarda 30 mg / gün doz önerilir. Dozlama programı da bu durumda uygundur ve bu hastanın tedaviye uyumunu etkileyerek sonuçlarını iyileştirebilir. Edoksaban'ın VTE'nin ilk tedavisinde kullanılmadığı sınırlaması vurgulanmalıdır. (328)

#### **2.12.5.6. Trombolitik Ajanlar**

1960'ların sonlarından bu yana akut PE tedavisinde trombolitik ajanlar kullanılmaktadır. (329) Günümüzde intravenöz tromboliz ile acil sistemik reperfüzyon tedavisi, yüksek riskli (veya masif) PE tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. (132,97,312) Bu öneri trombolizin yaklaşık üçte iki oranında erken mortalite veya daha fazla “kurtarma” tedavisi gerektiren hemodinamik dekompanasyonu azaltabileceğini öneren randomize çalışmaların meta analizleri ile desteklenmektedir. (330) Tabii ki bu fayda sadece antikoagülasyondan daha sık görülen majör kanama riski ile dengelenebilir (olasılık oranı (OR) 2.91, %95 güven aralığı (CI): 1.95-4.36), özellikle ölümcül veya intrakraniyal olduğunda kanama olasılığı düşünülmelidir. (OR 3.18, %95 CI: 1.25–8.11) (330) Bu hassas denge ışığında; mevcut kılavuz ilkeler akut PE'li orta veya düşük riskli hastaların rutin sistemik tromboliz kullanımından yararlanamayacağını ve bu nedenle bu tedavinin (sadece) yüksek riskli kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Sadece antikoagülasyon altında hemodinamik dekompanasyon durumunda kurtarma tedavisi olarak. (132,312) Akut PE ve RV disfonksiyonu olan pozitif bir kardiyak troponin testi ve pozitif kardiyak troponin testi ile tespit edilen miyokardiyal yaralanma ile tek bir tenekte plaz bolusu (artı heparin) plasebo (artı heparin) ile karşılaştıran Pulmoner Emboli Tromboliz (PEITHO) çalışmasının sonuçları bu önerinin temelini oluşturmuş olması; bu orta-yüksek-risk grubunda, trombolizin klinik yararları kafa içi ve diğer büyük kanama risklerinden daha ağır basmıştır. (300)

PE'nin reperfüzyon tedavisinde ortaya çıkan yaklaşımlar sistemik (intravenöz) tam doz tromboliz ile ilişkili kanama riskini en aza indirirken karşılaştırılabilir, etkinlik elde etmeye yardımcı olabilir. Küçük çalışmalardan elde edilen ön kanıtlar; düşük dozlu sistemik trombolizin bu tedavinin etkinliğini korurken güvenliği arttırmak için bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. 118 hastanın vaktinden önce sonlandırılmış bir çalışmasında yarım doz rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörü (alteplaz) etkinlik açısından tam dozla

karşılaştırılabilir ve muhtemelen gelişmiş güvenlik ile ilişkilendirilmiştir; (331) “orta PE” olan 121 hastanın başka bir çalışmada düşük dozlu rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) iki yıldan uzun bir takip süresi boyunca güvenli ve etkili olduğu görülmüştür. (332) Bununla birlikte şu anda bu veriler tarafından üretilen hipotez standart seçim kriterleri ve sonuçları olan daha geniş, uygun şekilde tasarlanmış çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, “düşük doz” trombolitik rejimlerin kullanımı onaylanan doza alternatif olarak sistemik (intravenöz) kullanım için önerilemez.

İlaç	Yarılanma ömrü	Tedavi süresi	Yükleme dozu	İdame dozu
rt-PA	2-6 dk	2 saat	- <sup>1</sup>	50 mg/saat <sup>2</sup>
Streptokinaz	18-25 dk	24 saat	4400 IU (10dk'da)	4400 IU/kg/saat
Ürokinaz	13-20 dk	12 saat	250000 IU (30 dk'da)	100000 IU/saat
rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü				
<sup>1</sup> : Bazı uzmanlar 1-2 dakik 10 mg yükleme dozu, sonrasında 90 mg/iki saatlik infüzyonu kullanmaktadır				
<sup>2</sup> : 65 kilogramın altında olan hastalarda 1,5 mg /kg olarak 2 saatlik doz şeklinde uygulanır				

## 2.12.5.7. Heparin

### 2.12.5.7.1.UFH

DMAH'lerin fondaparinux ve DOAC'ların aksine UFH'nin öngörülebilir farmakokinetiği yoktur. UFH, alternatif D - glukozamin ve üronik asit veya glukoronik asit veya iduronik asit kalıntıları içeren polisakarit zincirlerinin heterojen bir karışımından oluşan bir glikozaminoglikandır. Molekül ağırlığı yaklaşık 3000 ila 30000 Da arasında değişir. UFH kas veya yağ dokusuna dağılmaz ve nispeten kısa bir yarı ömürlü (yaklaşık 0.5-1 saat) (333) ile 0.07 l kg<sup>-1</sup> bir hacim (Vd) verir. UFH'nin yarı ömrü daha önce açıklanan heterojenliği (334) nedeniyle değil, aynı zamanda iki aşamalı ve doza bağlı eliminasyonundan dolayıdır. (Yarı ömür artan dozla artar) (335) Hızlı, doyum eliminasyon fazının vasküler endotel hücrelere, makrofajlara ve retikuloendotel hücrelere (336-340) UFH bağlanmasını yansıttığı düşünülür, burada daha küçük ve daha az sülfatlı formlara (340-342) metabolize edilir. Yavaş faz böbrek klerensine karşılık gelir. Düşük dozlarda (1000 IU'dan az), heparin esas olarak yüksek verimli doyurulabilir mekanizma (341) ile temizlenir. Daha yüksek dozlarda, hücresel bağlanma yerleri doymuştur ve heparin ağırlıklı olarak böbrek eliminasyonu ile

temizlenmektedir. (335-341) UFH'nin öngörülemeyen farmakokinetik için bir başka neden onun histidin bakımından zengin glikoprotein (HRGP) de dahil olmak üzere, endojen plazma proteinlerinin bir dizi bağlayıcı, trombosik faktör (PF4), vitronektin, fibronektin ve von Willebrand (vWF) (343) UFH'nin plazma proteinlerine bağlanması antikoagulan aktivitesini azaltır. Çünkü antitrombin ile etkileşim için daha az UFH mevcuttur ve öngörülemeyen antikoagulan tepkisi heparin bağlayıcı proteinlerin plazma konsantrasyonlarındaki geniş değişkenliği yansıtır. Bu heparin bağlayıcı proteinlerin bazıları, konsantrasyonu hastalarda artabilen akut faz reaktanlarıdır, oysa PF4 ve vWF gibi diğerleri pıhtılaşma işlemi sırasında salınır. Farmakokinetik olmayan faktörler UFH'nin öngörülemeyen terapötik etkisine katkıda bulunur: antitrombine bağlanma için yüksek ve düşük afiniteli bir kısım vardır) ve yüksek afiniteli kısım daha uzun bir yarı ömüre sahiptir. Düşük afiniteli kısım ise daha -Life (334) Heterojenitesi nedeniyle (değişen yüksek ve düşük afiniteli yarımlarla) yarılanma ömrü değişecektir. Öngörülemeyen antikoagulan yanıt nedeniyle UFH terapötik dozlarda verildiğinde dikkatli / yakından izleme gereklidir.

#### **2.12.5.7.2. DMAH**

DMAH'ler, ortalama 5000 da (344) moleküler ağırlığa sahip zincirler sağlayan kontrollü enzimatik veya kimyasal depolimerizasyon işlemleriyle üretilen UFH parçalarıdır. DMAH'ler endotelial hücrelere, makrofajlara veya retikuloendotelial hücrelere bağlanmadığından plazma yarılanma ömrü UHF'ninkinden 2-4 kat daha uzundur. (Sırasıyla 3-6'ya karşı 0.5-1.5 saat) (344) Fondaparinux'un yarı ömrü 17-21 saat daha uzundur. Buna ek olarak; DMAH ve fondaparinux, heparin bağlayıcı plazma proteinleri için çok daha düşük bir afiniteye sahip olduğundan ve esas olarak böbrek filtrasyonu ile elimine edilir, bunların klirensi doz ve plazma konsantrasyonundan (345) bağımsızdır. Ayrıca UFH ve DMAH aksine, fondaparinux nadiren heparin ile indüklenen trombositopeni (HIT) neden olur. Çünkü fondaparinux PF4 bağlamaz. (neo pi epitoplara HIT - indükleyen antikolar tarafından tanınır) (346) Bununla birlikte fondaparinux, HIT'de tedavi için lisanssızdır. Çünkü nadir durumlarda fondaparinux, HIT'e benzeyen (347), altta yatan mekanizmanın açıklanmaya devam ettiği bir bozukluğa neden olabilir.

Dikkate değer bir şekilde; obez hastalar, hiperfiltrasyon nedeniyle DMAH'leri obez olmayan hastalardan daha hızlı temizler ve DMAH'lerin hidrofilik olması nedeniyle, DMAH'lerin dağılım hacminin obez hastalarda çok fazla artmaması beklenebilir. Bununla birlikte; DMAH'ler yalın ya da ayarlanmış vücut ağırlığına değil toplam vücut ağırlığına dozlanmaktadır. Bu toplam vücut ağırlığının kullanımının, ayarlanan vücut ağırlığı kadar uygun

olduğunu gösteren üç küçük çalışmaya dayanmaktadır: hem toplam vücut ağırlığı hem de ayarlanan vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve klerens ile orta derecede bir korelasyon sağladı (yalın ile zayıf bir korelasyon görüldü vücut ağırlığı) (348), toplam vücut ağırlığına verildiği zaman ve ortalama değeri, anti-faktör Xa aktivitesi obez ve obez olmayan hastalarda eşit olarak bulundu (349,350)

### **2.12.1. Cerrahi Tedavi**

#### **2.12.1.1. Embolektomi**

Geleneksel cerrahi pulmoner embolektomi (CPE), kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanması gerekebilecek, hızlı müdahale gerektiren, tromboliz için kontrendikasyonu olan ya da trombolize yetersiz yanıt veren, açık foramen ovalesi ve kalp içi trombüsü olan hastalarda değerli bir tedavi seçeneğidir. (351)

Pulmoner emboli ve sol ventrikül işlev bozukluğu olan, persistan hipotansiyon ya da şok saptanmayan hastalarda da cerrahi uygulanabilir. Ancak erken dönemdeki mortalite oranları %6-8 olarak bildirilmiştir. (351-352)

Pulmoner emboli cerrahlar tarafından son çare olarak uygulanmaktadır .

Genel anestezi altında median sternotomiyi takiben normotermik kardiyopulmoner baypas (KPB) altında atan kalpte, pulmoner arter gövdesine yapılan arteriyotomi ile her iki pulmoner arterdeki pıhtılar doğrudan görülerek rahatlıkla çıkartılabilir. İşlem sonrası sağ ventrikül fonksiyonlarının normale dönmesi biraz zaman alabilir (352)

Masif ya da submasif PE’de pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmak için uygulanan perkütan teknikler, yüksek riskli PE’deki bazı kritik durumlarda hayat kurtarıcı olabilir. (353)

Cerrahi embolektomi endikasyonları: 1-) masif PE, mümkünse tanısı anjiyografi ile kesinleştirilmiş; 2-) antikoagülasyon ve destek tedaviye rağmen devam eden hemodinamik bozukluk; 3-) başarısız trombolitik tedavi ya da kullanılmasının kontraendike olması; 4-) sistemik trombolitik tedavi etkinliğinin beklenemeyeceği durumu ağır olan hastalar 5-) Ek endikasyon olarak patent foramen ovale içinde hapsolmuş veya sağ atriyumda veya sağ ventrikülde bulunan bir embolinin varlığıdır. (44-354-355)

Transözofageal ekokardiyografi (TEE), ekstrapulmoner trombusleri (ör. sağ atriyum, sağ ventrikül veya vena cava) saptamak için embolektomi öncesi veya sırasında yapılmalıdır. (356)

Cerrahi tedavi kontraendikasyonları kronik PE'de akut hadise aktif kanama, (gastrointesinal ya da diğer cerrahi alan) göreceli kontraendikasyonlar, başarısız trombolitik tedavi ve acil hasta Stroke'dir. (iskemik ya da hemorajik) (357)

Trombolitik tedavi ile cerrahi embolektominin karşılaştırıldığı bir çalışmada, trombolitik tedavinin başarısı %73, cerrahi tedavinin başarısı % 85 bulunmuş; mortalite oranları medikal tedavi ile % 33, cerrahi tedavi ile % 23 olarak bildirilmiştir. (358)

Komplikasyonlar arasında kalp cerrahisi ve anestezi ile ilişkili olanların yanı sıra pulmoner arterin delinmesi ve kalp durması gibi embolektomiye özgü komplikasyonlar da bulunur. (359)

#### **2.12.1.2. Katater Yönelimli Yöntemler**

Kateter temelli girişimlerin amacı hızlıca PAB'I, sağ ventrikül yüklenmesini ve pulmoner vasküler direnci azaltmak, sistemik perfüzyonu artırmak ve sağ ventrikül fonksiyonlarını düzeltmektir. (360)

Proksimal arterdeki pıhtılarda, kateterle embolektomi ya da fragmantasyon gibi başarılı girişimsel tedavi hakkındaki yayımlar; çok küçük geriye dönük çalışmalar ve vaka sunumları ile sınırlı olsa da trombolizin mutlak kontrendike olduğu ya da başarısızlıkla sonuçlandığı yüksek riskli hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olabileceği düşünülmelidir. (44)

Reolitik trombektomi, aspirasyon trombektomi, ultrason ile hızlandırılmış trombolitik tedavi ve trombus parçalanması gibi yöntemler olsa da hiçbirinin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. (361)

Kateter-yönelimli teknikler, orta riskli PE'li hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır; masif PE ile takipli hastalarda deneyim ise daha az sayıdadır. (359)

İntrapulmoner trombolitik tedavi sistemik trombolitik tedavinin

kontrendike olduğu durumlarda trombüs içerisine selektif bir kateter yerleştirilerek uygulanır. Amaçları trombolitik tedavinin etkinliğini artırmak ve daha dűřük doz ilaç kullanmaktır. (44) İntrapulmoner trombolitik tedavinin sistemik uygulama üzerine herhangi bir stünlüđu olmamakla birlikte kılavuzların hiçbirisinde tavsiye edilmemektedir. (362)

#### **2.12.1.2.1. Aspirasyon Trombektomi**

Anjio vac aspirasyon sistemi; anjio vac cihazı (Vortex Medikal, Norwell, Massachusetts) yardımıyla trombüsün aspirasyonu esasına dayanır. (363)

#### **2.12.1.2.2. Greenfield Embolektomi Cihazı**

Lazar Greenfield tarafından masif PE tedavisi için dizayn edilmiş Amerika Birlesik Devletleri Gıda ve İlaç Endüstrisi onayı almış olan ilk ve tek perkütan embolektomi cihazıdır. Kateter bir vakum sistemine bağlıdır ve işlem trombüsün geniş bir enjektörle elle kateter ucundan aspire edilmesi prensibine dayanır. (364)

#### **2.12.1.2.3. Trombus Parçalanması (Mekanik Trombektomi)**

Bu tedavideki amaç; trombüsü küçük parçalara ayırarak pulmoner vasküler direnci azaltmaktır. Pıhtının parçalanması ile yüzey alanı arttırılır; böylece trombolitik ilaçların ve spontan intrinsic litik aktivitenin etkisi arttırılmaya çalışılır. En büyük dezavantajı ise büyük tam tıkayıcı olmayan bir trombüsü parçalayarak hemodinamik bozulmaya neden olabilecek makroembolizasyon riskidir. (365)

#### **2.12.1.2.4. Reolitik Embolektomi**

Trombus kateter portundan aspire edilirken kateterin distal ucundan basınçlı salın enjekte edilmesidir. (366-371)

Yapılan çalışmada masif veya submasif reolitik embolektomi uygulanan 16 hastanın tamamında semptomlarda ve sağ ventrikül disfonksiyonunda düzelme sağlandı. (370)

#### **2.12.1.2.5. Ultrason Yardımı İle Trombolektomi**

Ultrasonik enerji fibrine yayılarak distal embolizasyona neden olmadan fibrin liflerini inceltir ve gevşetir. Böylece plazminojen reseptör bölgeleri açığa çıkar. Trombüs geçirgenliği ve trombolitik penetrasyonu artar. Trombolitik ajanın etkisi hızlanır, dűřük dozlarda ve hemolize yol açmadan pıhtıyı temizler. Ancak başarılı bir işlem için birkaç saat gerekir.

Kateter temelli trombektomi ile birlikte trombolitik ajan kullanımlarını analiz eden 348 vakalı bir sistematik derlemede, akut masif PE'de yalnız başına kateter temelli girişimle % 81 oranında olan klinik başarı oranının lokal trombolitik tedavi ile birleştirildiğinde; % 95'lere kadar ulaştığı izlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda; her üç tedavi modelinin de (aspirasyon trombektomi, trombüs parçalanması ve reolitik trombektomi) akut masif PE tedavisinde iyi birer seçenek olabileceği belirtilmiştir. (353)

### **2.12.2. Venöz Filtreler**

Vena cava filtreleri pulmoner emboliyi önlemek için alt vena cava (IVC) veya daha az yaygın olarak üstün vena cava (SVC) içine yerleştirilebilir. (372) Hastanın antikoagülanlara kontrendikasyon varsa, alt vena cava (IVC) filtre genellikle dikkate alınır. (373)

İki genel vena cava filtresi tipi mevcuttur: kalıcı ve geri alınabilir. Çıkarılabilir IVC filtreleri kullanıldığında, korumaya gerek kalmaz ise filtreyi çıkarmak için bir plan oluşturmak önemlidir. (372)

Amerika'da 1979 yılında 2.000 adet vena cava filtresi yerleştirilmişken, 1999 yılında 25 kat artarak 50.000'e yükselmiştir. (374) Tüm VTE hastaları arasında IVC filtresi uygulananlar %12 ila % 17 arasında değişmektedir. Amerika'da, Avrupa'dan 25 kat fazla IVC filtresi kullanılmaktadır. (375) Yaygın olarak kullanılmasına rağmen transfüzyon veya cerrahi müdahale gerektirecek kanama bakımından düşük risk taşımaktadır. (376)

VC filtrelerinin kullanımı büyük ölçüde değişmektedir. Ultrasonografi rehberliği altında hasta başında olmak üzere vena cava filtrelerinin yerleştirilme kolaylığının olması nedeniyle bu teknik hızla artmaktadır. (377-383)

#### **• GEBELİK VE PE**

Gebelik sırasında PE riski önemli ölçüde artar ve venöz tromboembolik hastalık, gelişmiş ülkelerde anne ölümlerinin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Venöz tromboembolik hastalığın teşhisi hamile kadınlarda hala sorun olmaya devam etmektedir: Nefes darlığı veya bacak şişmesi gibi semptomlar normal hamilelik sırasında yaygındır ve venöz tromboembolik hastalığın semptom ve bulguları hamilelik sırasında değiştirilir.

D-dimer seviyeleri hamilelik sırasında artar ve olumsuz bir sonuç olasılığını azaltır. Chan ve diğ. Birçok D-dimer testi için uyarlanmış D-dimer eşikleri önerdi. (384) Bununla


birlikte; bu kesintileri kullanan gebe kadınlarda VTE'yi dışlama güvenliğini desteklemek için prospektif bir sonuç çalışmasından kaynaklanan veri yoktur. Ayrıca, ön test klinik olasılığını değerlendirmek için hiçbir kural doğrulanmamıştır. Sonuç olarak, PE'den şüphelenilen kadınların çoğu gebe olmayan hastalara göre çok daha sık negatif olduğu ortaya çıkan görüntüleme testlerinden geçmektedir. (385-386)

PE'den şüphelenilen hamile kadınlarda, torasik testin seçiminde, esas olarak fetus ve anne ışınlanması ile ilişkili risk etrafında bir tartışma vardır. Bazı çalışmalar fetüste radyasyon seviyesinin CTPA de V / Q taramasına göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir. (387) Öte yandan, bazı çalışmalar gebelikte daha da yüksek olabilen CTPA'ya maruz kalan kadınlarda meme kanseri riskinde olası bir artış ve gebe kadınlarda daha yüksek sonuçsuz CTPA oranı konusunda uyardı. (388)

Her durumda, bu riskler PE yanlış teşhisi risklerinden açıkça daha ağır basmaktadır. Gerçekten de radyasyona maruz kalma açısından, tüm radyolojik testler fetus için tehlikeli olarak kabul edilen sınırın oldukça altındadır. (132), PE'den şüphelenilen tüm gebe kadınların tam bir tanısal tetkik geçirmeleri gerektiğidir. (132,389) Bununla birlikte, gebe kadınlarda PE için bir teşhis stratejisinin resmi prospektif validasyonu hala eksiktir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ilaç ve tıbbi cihaz dışı araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.03.2020 tarihli onayı alındıktan sonra geriye dönük olarak yapılmıştır.

Bu çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Ocak 2014  1 Aralık 2019 tarihleri arasında pulmoner emboli tanısı alan hastaları çalışmaya dahil ettik. Bilgisayarlı tomografi, ventilasyon perfüzyon sintigrafileri, laboratuvar testleri ve fizik muayene ile PE tanısı konulan 18 yaş üstü bireyleri retrospektif olarak inceledik. Tüm olguların yaş, cinsiyet, antikoagulan ajan, antikoagulan kullanımı süresi, ventilasyon perfüzyon sintigrafileri, bilgisayarlı tomografileri ve 30 günlük mortaliteleri hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla elde edildi.

Elde ettiğimiz veriler microsoft online 365 ve SPSS v.17 yazılımlarıyla analiz ettik. Hastane bilgi yönetim sistemi 18 yaş üstü pulmoner emboli tanısı olan 2.720 hasta dosyası incelendi. Mükerrer başvurular ve yanlış teşhis alan 1.942 hasta çalışmadan ayrıldı. Heparin kullanan hastalar ayrıldıktan sonra kalan 480 hasta çalışmaya dahil edildi

### **3.1.İstatiksel Analiz**

Tarama sonucu elde edilen veriler warfarin ve direk orak antikoagülan kullananlar olarak 2 grup halinde ayrılacaktı Veriler her bir değişken için “1” ve “0” olarak kodlanacaktır. Burada “1=var” ve “0=yok” olarak anlamlandırıldı. 9 komplikasyona ait frekans değerlerinin oluşturduğu satır veya sütunu 2’den büyük RxC (RowX Column) çapraz tablolarda gruplar arasındaki karşılaştırılması Pearson ki-kare testi ile yapıldı. Uygun durumda ikili karşılaştırmalar z testi puanları dikkate alınarak değerlendirildi. 2X2 çapraz tablo şeklinde oluşan kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher’s Exact testi kullanıldı. Test istatistiğinin doğru yorumlanabilmesi için tablolarda yer alan hücrelerdeki frekans değerleri 5 ve altında ise uygun gruplar (satır veya sütun) ile birleştirildi. Pearson ki kare değeri beklenen değerin altında ise Fisher exact test değerine göre anlamlılığına karar verildi. Diğer durumlarda  $P < 0,05$  düzeyinde ise anlamlı kabul edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler için grupların karşılaştırılmasında grup sayısı  $> 3$  ise ANOVA varyans analizi veya grup sayısı  $= 2$  ise bağımsız t testi kullanıldı. Tablolarda kategorik değişkenler için frekans değerler veya yüzdelik değerler halinde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart hata ifade edildi.

## **4. SONUÇIAR**

Hastanemizde pulmoner emboli tanısı almış 778 hasta mevcuttu ve ortalama yaş 66.3’ dü. Bu hastalardan 402 (%52)’si kadındı, erkek sayısı 376 (%48) idi. Toplamda 23 hasta ex olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 31 hastanın hangi ilacı kullandığı bilinmediği için bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. 244 hasta takipleri boyunca sadece heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 480 hasta üzerinde çalışma yapıldı. En genç hasta 18 yaşındayken en yaşlı hasta 102 yaşındaydı.

18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Öncelikle hastane bilgi yönetim sistemi üzerinde pulmoner emboli tanısı almış hastaların dosyalarına ulaşıldı. Türk toraks derneği türkiye solunum araştırmaları derneği tanımlamaları kullanılarak anamnez fizik muayene, eko, pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafileri incelendi.

Pulmoner emboli tanısı doğrulanmışlar çalışmaya alındı. Pulmoner emboli tanısı alan hastaların hangi ilacı kullandığı tespit edildi. Kontrol aralıkları değerlendirildi. Hastaların takiplerindeki anamnez notları ve endoskopi bulguları değerlendirilerek komplikasyonlar tespit edildi.

Hastalar için 2 ayrı kol oluşturuldu. 1. kolda faktör xa inhibitörü (apiksaban, rivoraksaban, dabigatran, apiksaban) kullanan hastalar 2. kolda warfarin kullanan hastalar alındı. Kanamaya ait komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirilmek suretiyle komplikasyon farklılıkları araştırıldı.

Çalışmamızda her iki ayrı kol için ayrı ayrı en sık rastlanan komplikasyonlar incelendi. Hastaların kullandığı iki farklı antikoagulan için yeniden pulmoner emboli geçirme olasılıkları ve iskemik svo geçirme olasılıkları incelendi. Çalışmamızda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastaların oranı da araştırıldı.

Hastalarda o anda kullandığı ilaca bağlı komplikasyon o ilacın komplikasyonu olarak değerlendirildi. Hastaların yaş aralıkları ve kullandığı ilaçlarla komplikasyon farklılıkları ayrıca araştırıldı.


Pulmoner emboli tanısı almış hastaların kullandıkları warfarin ve DOAC ile birlikte ortaya çıkan komplikasyonların karşılaştırması;

		İlaçlar		Odds Ratio (OR)	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Coumadine	Yoak		Alt Sınır	Üst Sınır	
Gis kanama	Yok	326	124	1,52	0,61	3,81	0,524
	Var	24	6				
epistaksis	Yok	340	129	3,79	0,48	29,94	0,303
	Var	10	1				
Subkonjunktival kanama	Yok	348	129	0,74	0,07	8,25	1
	Var	2	1				
p emboli	Yok	348	128	0,37	0,05	2,64	0,297
	Var	2	2				
svo'n olmayan	Yok	349	129	0,37	0,02	5,95	0,471
	Var	1	1				
svo hemorajik	Yok	343	129	2,63	0,32	21,61	0,689
	Var	7	1				
hematüri	Yok	340	127	1,25	0,34	4,60	1
	Var	10	3				
yüzeysel kanama	Yok	336	129	5,38	0,70	41,29	0,08
	Var	14	1				

hemoptizi	Yok	327	125	1,76	0,65	4,73	0,38
	Var	23	5				

Tablo 12. N (Sayı) olarak ifade edilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Epistaksis (OR=3,79), svo hemorojik (OR=2,63) ve yüzeysel kanama (OR=5,38) komplikasyonlarında coumadine DOAC'a göre daha riskli görünmektedir. Ancak fisher's exact sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer komplikasyonlarda da herhangi bir istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.

	Coumadine	Yoak	$\chi^2$ / P değeri
20-30	9	4	7,651 / 0,364
30-40	33	8	
40-50	44	12	
50-60	60	18	
60-70	63	29	
70-80	76	24	
80-90	51	26	
90-100	14	9	
Toplam	350	130	




Tablo 13. Yaşlara göre kullanılan toplam ilaç dağılımları. Ki-kare test sonucu.

Oluşturulan yaş sınıflarına göre kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

		20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100	Toplam
gis	Coumadine	1	3	2	4	3	4	6	1	24
	Yoak	0	0	0	1	1	1	2	1	6
epistaksis	Coumadine	1	2	1	1	3	0	1	1	10
	Yoak	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Subkonjunktival kanama	Coumadine	0	0	1	0	0	0	0	1	2
	Yoak	0	0	0	1	0	0	0	0	1
P embol	Coumadine	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	Yoak	0	0	1	0	0	0	1	0	2
Svo h olmayan	Coumadine	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Yoak	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Svo hemorojik	Coumadine	0	0	0	1	2	3	0	1	7
	Yoak	0	0	0	0	0	0	0	1	1
hematüri	Coumadine	0	0	1	0	2	5	2	0	10

	Yoak	0	0	0	1	1	0	1	0	3
yüzeysel kanam	Coumadine	0	1	2	1	1	2	5	2	14
	Yoak	0	0	0	0	0	0	0	0	1
hemoptizi	Coumadine	1	2	1	3	8	5	2	1	23
	Yoak	1	0	0	1	2	0	1	0	5
Toplam		4	8	10	15	23	20	22	9	

Tablo 14. Yaş gruplarına ve kullanılan ilaçlara göre meydana gelen komplikasyon sayıları.

		İlaçlar		Odds Ratio (OR)	%95 Güven Aralığı		P değeri
		Coumadine	Yoak		Alt Sınır	Üst Sınır	
gis	<60	10	2	0,56	0,09	3,49	0,676
	>60	14	5				
hematüri	<60	3	2	3	0,285	31,633	0,547
	>60	9	2				
hemoptizi	<60	15	4	1,42	0,272	7,438	1
	>60	16	3				

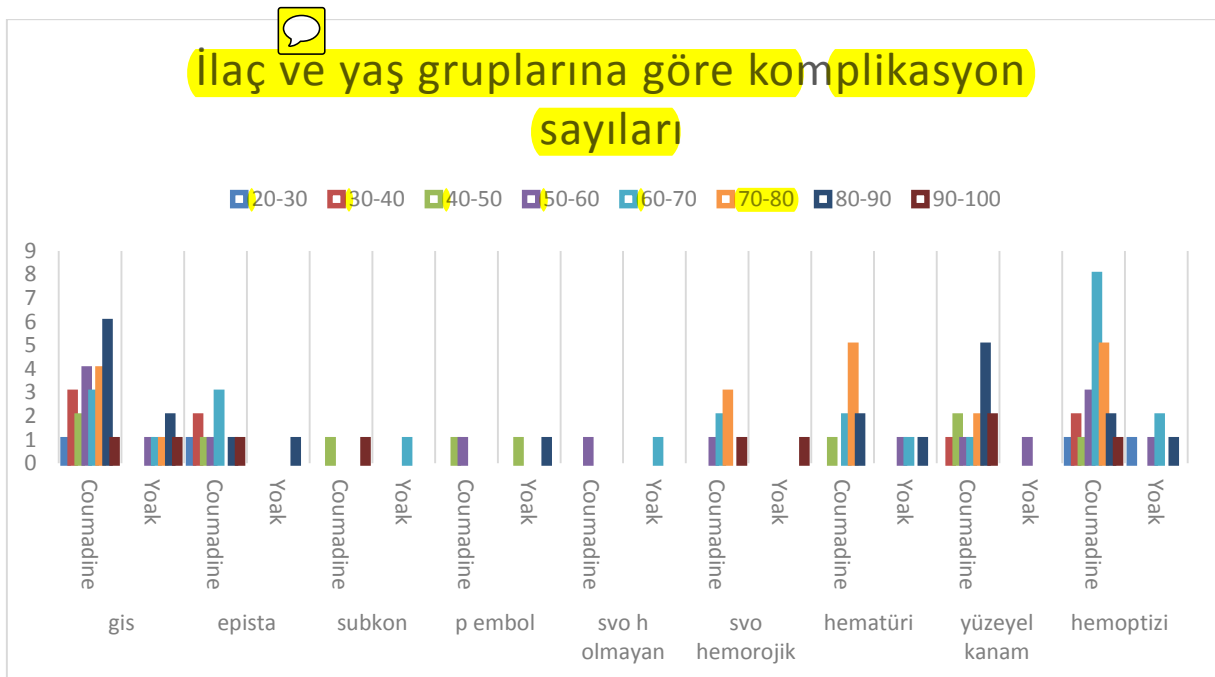
Tablo 15. 60 yaş altı ve üstü hastaların ilaçlara göre görülen komplikasyon sayıları. Fisher Exact test sonuçları ve OR değerleri.

Tablodaki komplikasyonlar da ilaç kullanımına bağlı herhangi bir fark gözlenmemiştir. Diğer komplikasyonlar için hücrelerde %20 üzerinde beklenen değer 5'ten küçük olduğu için hesaplanamadı.

	İlaçlar		Odds Ratio (OR)	95% Güven Aralığı		P değeri
	Coumadine	Yoak		Alt Sınır	Üst Sınır	
Hemorajik	90	18	5	0,93	26,79	0,075
Hemorajik olmayan	3	3				

**Tablo 16. İlaçlara göre kanamalı ve kanamasız komplikasyonlara göre Fisher's Exact test sonucu ve Odds oranı.**

Fisher's Exact test sonucuna göre istatistiksel bir anlamlılık yoktur. Yine de bu durum klinik olarak coumadin kullanımında daha çok hemorajik olaylara sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir. Tablo 17



## TARTIŞMA

Son on yılda, **direk** oral antikoagülanlar (DOAC) (örn., **Direk** trombin inhibitörü ve faktör Xa [FXa] inhibitörleri), trombozun klinik avantajları ve etkinliği nedeniyle warfarine alternatif olarak kabul edilmiştir. Tüm antikoagülanlarda olduğu gibi, DOAC'larla tedavi, hayatı tehdit eden gastrointestinal kanamalar ve intrakraniyal kanamalar (ICH'ler) dahil olmak üzere büyük kanama riski ile ilişkilidir. DOAC'ların hızlı bir şekilde benimsenmesi ve tromboembolik hastalıklardan etkilenen büyük hasta popülasyonunda öngörülen kullanım göz önüne alındığında, klinisyenlerin DOAC tedavisi nedeniyle büyük kanama olayları olan hastalarla karşılaşma olasılığı giderek artmaktadır.

Biz de yaptığımız bu çalışmada pulmoner emboli hastalarında kullanılan antikoagulanlar DOAC ve warfarin tedavi protokollerini , kanama riskleri ve pulmoner emboli antikoagulan yeterlilikleri kıyaslanarak incelendi .

Yapılan literatür taramasında (Google Scholar ve Pubmed'den 1Mayıs 2019 tarihi itibariyle yapılan taramalarda)warfarin vs DOAC kanama riski antikaogulasyon ve kanama riski warfarin kanama riski pulmoner emboli kanam riski adı geçen çok sayıda çalışma mevcuttu . Ancak çalışmaların birçoğu atrial fibrilasyonlu hasatlarda kanam risklerini karşılaştırmış bizim çalışmamızda pulmoner embolili hastalarda kanama riski incelenmiştir

### Pulmoner emboli

Bizim çalışmamızda erken mortalite(ilk 1 ay içerisinde ) 23 (%4.8) olarak bulunmuştur literatürde yapılan taramalarda daha az olmasının nedenin erken teşhis ve tedavi ve izlem olduğunu düşündürmektedir

PE'nin genişletilmiş tedavisi için DOAC'ların etkinliği ve güvenliği: klinik çalışmaların sonuçları tablo 18 karşılaştırılmalı olarak verilmiştir,



Deneme	dabigatran		rivaroksaban		apiksaban	Edoksaban ellerinde	Warfarin vs noac
	YENİDEN ORTAM [ 391 ]	YENİDEN SONAT [ 391 ]	EINSTEIN-EXT [ 392 ]	EINSTEIN-SEÇİM [ 393 ]	AMPLIFY-EXT [ 394 ]	Hokusai-VTE [ 396 ]	Demirbaş , altunyalprak Pulmnoner emboli
Yıl	2013	2013	2010	2017	2013	2013	2020
Tasarlamak	Çift bağlamak	Çift kör	Çift kör	Çift kör	Çift kör	Çift kör	retrospektif
Hasta sayısı	2856	1343	1196	3396	2486	8292	480
Karşılaştırma kolu	Warfarin	plasebo	plasebo	ASA günlük 100 mg	plasebo	Warfarin	Warfarin
Tedavi protokolü	Dabigatran 150 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroksaban günlük 20 mg	Rivaroksaban günde 20 mg veya 10 mg, günlük ASA 100 mg'a karşı	Apiksaban 5 mg BID veya apixaban 2.5 mg BID	Edoksaban günlük 60 mg; veya CrCl 30-50 ml / dak, ağırlık ≤ 60 kg olan veya P-glikoprotein inhibitörleri alan hastalar için günlük 30 mg	Noac
Terapi süresi (ay)	6-36 ay; ilk 3 ayı tamamladıktan sonra	6 ay; ilk 3 ayı tamamladıktan sonra	6-12 ay; ilk 6-12 ayını tamamladıktan sonra	12 aya kadar; ilk 6-12 ayını tamamladıktan sonra	12 ay; ilk 6-12 ayını tamamladıktan sonra	3-12 ay	3 ay sonrası
Etkinlik etkinliği sonuç oranı: DOAC ve karşılaştırmanın karşılaştırması	Dabigatran 150 mg BID:% 1.8 Warfarin:% 1.3	Dabigatran 150 mg BID:% 0,4 Plasebo:% 5,6	Rivaroksaban 20 mg:% 1.3 Plasebo:% 7.1	Rivaroksaban 20 mg:% 1.5 Rivaroxaban 10 mg:% 1.2 ASA 100 mg:% 4.4	Apiksaban 5 mg:% 4.2 2.5 mg:% 3.8 Plasebo:% 11.6	Edoxaban:% 3.2 Warfarin:% 3.5	Coumadin %0.8 Doac%2.8 İsttistiksel olarak anlamlı farklılık sptanmadı
Tehlike oranı (HR),% 95 güven aralığı (CI)	1.44 (0.78-2.64) P = 0.01	0,08 (0,02-0,25) P <0,001	0,18 (0,09-0,39) P <0,001	ASA'ya karşı 20 mg: 0.34 (0.20-0.59) P <0.001 10 mg'a karşı ASA: 0.26 (0.14-0.47) P <0.001 20 mg'a karşı 10 mg 1.34 (0.65-2.75) P = 0.42	Plaseboya karşı 2.5 mg: 0.33 (0.22-0.48) Plaseboya karşı 5 mg: 0.36 (0.25-0.53)	0,89 (0,70-1,13) P <0,001	Anlamlı fark saptanmadı
Birincil güvenlik sonucu	Büyük kanama	Büyük kanama	Majör veya CRNM kanaması	Büyük kanama	Büyük kanama	Majör veya CRNM kanaması	Kanama
Birincil güvenlik sonucunun olay oranı: DOAC ve karşılaştırma	Dabigatran 150 mg BID:% 0,9 Warfarin:% 1,8	Dabigatran 150 mg BID:% 0,3 Plasebo:% 0	Rivaroksaban 20 mg:% 6 Plasebo:% 1.2	Rivaroksaban 20 mg:% 0.5 Rivaroxaban 10 mg:% 0.4 ASA 100 mg:% 0.3	Apiksaban 5 mg:% 0.1 2.5 mg:% 0.2 Plasebo:% 0.5	Edoxaban:% 8.5 Warfarin:% 10.3	Warfarin %25 Doac %3.9
HR,% 95 CI, P değeri	0,52 (0,27-1,02) P = 0,06	Tahmin edilemez, P = 1.0	5,19 (2,3-11,7) P <0,001	ASA'ya karşı 20 mg: 2.01 (0.50-8.04) P = 0.32 10 mg'a karşı ASA: 1.64 (0.39-6.84) P = 0.50 20 mg'a karşı 10 mg: 1.23 (0.37-4.03) P = 0.74	Plaseboya karşı 2.5 mg 0.49 (0.09-2.64) 5 mg'a karşı plasebo 0.25 (0.03-2.24) 2.5 mg'a karşı 5 mg 1.93 (0.18-21.25)	0,81 (0,71-0,94) P = 0,004	%95 güven aralığı(0.93-26.79) (P:0.075) Or: 5

ASA aspirin, BID günde iki kez doz, CRNM majör olmayan kanama VTE venöz tromboemboli

tromboembolik olayların nüksünün yaklaşık üçte ikisi, her iki tedavi grubunda antikoagülasyonun kesilmesinden sonraki ilk yılda meydana geldi ve 3 yıllık takipte, iki tedavi grubu arasında nüks insidansında anlamlı bir fark yoktu; böylece uzatılmış antikoagülasyon tedavisinin nüks riskini azaltmak yerine nüksü geciktirdiğini düşündürmektedir. Ek olarak,

majör kanama oranları, genişletilmiş tedavi grubunda plasebo grubuna kıyasla%3,0 ila 1.5 idi. (390)

PADIS-PE çalışması (395) benzer şekilde genişletilmiş VKA kullanımının rolünü fakat DVT yerine PE'li hastalarda araştırmıştır. 6 aylık warfarin tedavisinden sonra PE'li hastalar plaseboya karşı 18 aya (12 ek ay) uzatılmış tedaviye randomize edildi. Bir kez daha, genişletilmiş warfarin tedavisi, 18 aylık çalışma döneminde tekrarlayan VTE'nin (%3,3 oranı) sonucunu önemli ölçüde azalttı, ancak plasebo grubunda%13,5'lik bir nüks oranıyla kanıtlandığı gibi, fayda kesildikten sonra korunmadı [tehlike oran (HR), 0.22; %95 güven aralığı (CI), 0,09-0,55;  $P = 0.001$ ]. 42 aylık denemenin sonunda tekrarlayan VTE oranları farklı değildi. Bizim çalışmamızda doac ve warfarin tedavisi kıyaslandı her iki hasta grubunda 2 şer hastada tekrarlayan vte tespit edildi or: 0.37 güven aralığı %95 (0.05-2.65) p.0.29 anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı

Görüldüğü üzere 2 ilaç düzeyinin koruculuğu arasında fark yoktur

37 aylık takip döneminde, çalışma kriterlerini karşılayan 68 056 yeni antikoagülan kullanıcı tespit edildi: Warfarin üzerinde 49418 ve DOAC tedavisi üzerinde 18 638 (apiksaban) 6547 (azaltılmış dozda%33,3), dabigatran 6651 (110'da%33,5) mg doz) ve 5440 rivaroksaban (azaltılmış dozda%32,4). H Mortalite sonucu için medyan takip NOAC grubunda 0,71 yıl ve warfarin grubunda 1,74 yıl idi,  $p < 0.001$ . (390) Bizim çalışmamızda 480 hastadan 350 (%72) si warfarin 130 (%28) noac kullandığı görüldü dabigatran kullanan 5 %3 Edoksaban kullanan (5 % 3 ) rivoraksaban kullanan (92 % 70 ) apiksaban kullanan (28% 21 ) idi yukardada görüldüğü üzere bizim çalışmamızda en çok kullanılan ajan Warfarin sonrasında **rivoraksabandır**

Bu farklılık muhtemel sosyal destek ödemelerinde ilaç fiyat farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz

Yine aynı çalışmada inme veya sistemik emboli bileşiğinin düzeltilmemiş insidansı DOAC ve warfarin ile benzerdi (%2.27- yılda%2.03). Kofaktörler ve ölüm riski için ayarlandıktan sonra, tüm nedenli inme veya sistemik emboli (sub-HR (SHR) 1.04, %95 CI (0.91 ila 1.18)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (390)

İskemik inmenin düzeltilmemiş insidansı ,DOAC ve warfarin ile istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi (%1,88'e karşılık%1.51). Ayarlamalardan sonra DOAC'lı iskemik inme için sınırdaki istatistiksel anlamlılıktaki Warfarine göre%16 daha yüksek risk vardı

(SHR 1.16, CI 1.00 ila 1.35). (1243) bizim çalışmamızda (%1- %0.3) or (0.37) istatistiksel olarak değerlendirdiği( % 95 güven aralığı 0.02-5.95 ) p. 0.471 anlamlı bir fark rastlanılmadı

Majör kanama olaylarının düzeltilmemiş insidansı, DOAC'lerle varfarinden daha düşüktü (%2,70'e kıyasla%3.01). Düzeltmelerden sonra, varfarine göre DOAC'li majör kanamalarda istatistiksel olarak anlamlı %15 daha düşük risk görülmüştür (SHR 0.85, CI 0.76 ila 0.96) (1243)

Bizim çalışmamızda tüm kanamlar (major veya major olmayan ) birlikte değerlendirilmiştir

Intrakraniyal kanama insidansı, Warfarin ile DOAC 'lara göre daha yüksekti (%0,89'a karşılık%0.56). Ayarlamalardan sonra risk, varfarine göre DOAC'lerde% 40 daha düşüktü (SHR 0.60, CI 0.46 ila 0.76). (390) bizim çalışmamızda warfarin ile DOAC ( %2- %0.7 ) or (2.63) istatistiksel olarak değerlendirildiği( %95 güven aralığı ( 0.32 - 21.61 ) p. 0.689 warfarin DOAC a göre daha riskli görülmektedir. **Ancak fisher's exact sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir.** Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarını destekler durumdadır

Gastrointestinal kanamalar, warfarin ile karşılaştırıldığında DOAC 'larda daha sıkı (% 1.25'e karşılık% 0.97) bizim çalışmamızda warfarin ve DOAC karşılaştırıldığında (%7.3 karşılığında %4.3 or(1.52) istatistiksel olarak (%95 güven aralığı 0.61-3.81 ) p. 0.524 ile anlamlı bir farka rastlanılmadı


Tüm nedenli inme veya sistemik emboli bileşiğinin düzeltilmemiş insidansı DOAC ve warfarin ile benzerdi (%2.27- yılda%2.03). Kofaktörler ve rakip ölüm riski için ayarlandıktan sonra, tüm nedenli inme veya sistemik emboli (sub-HR (SHR) 1.04, %95 CI (0.91 ila 1.18)) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (390). Bizim çalışmamızda tekrarlayan pulmoner emboli insidansı Warfarin ve DOAC sırasıyla(0.5 - 1.5) istatistiksel olarak or (0.37 ) (güven aralığı %95 0.05- 2.64 ) **p. 0.297** ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tüm çalışmalar ve ilgili çalışmamız ele alındığında büyük ölçüde çalışmamız ile literatür bilgileri desteklenir durumdadır kaldı ki koruyuculuk ve tekrarlayan pulmoner emboli insidanları arasında fark görülmemesi, kanama komplikasyonlarında arasında istatistiksel olarak fark bulunmaması bizi bu düşünceye sevk etmektedir

İlgili çalışmamızda yaşla ve warfarin kullanımının takip gerektirmesi ile ilgili olarak **fazlaca** komplikasyon olması beklenirdi ancak çalışmamız farklılık tespit etmemiştir.



## KAYNAKLAR

1. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. Am J Prev Med. 2010;38(suppl 4):S495–S501. doi: 10.1016/j.amepre.2009.12.017. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#) 

2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res.* 2016;137:3–10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res.* 2014;134(5):931–938. doi: 10.1016/j.thromres.2014.08.014. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Streiff MB, Brady J, Grant AM, Grosse SD, Wong B, Popovic T CDC. CDC Grand Rounds: Preventing Hospital Associated Venous Thromboembolism. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(9):190–193. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. SEER stat fact sheets: breast cancer. [Accessed November 23, 2016];National Cancer Institute website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
7. Office of the Surgeon General (US); National Heart, Lung, and Blood Institute (US) The Surgeon General’s Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2008. [Accessed March 14, 2017]. Section I: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism as major public health problems; pp. 9–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/> [\[Google Scholar\]](#)
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–764. doi: 10.1160/TH07-03-0212. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Huang W, Anderson FA, Rushton-Smith SK, Cohen AT. Impact of thromboprophylaxis across the US acute care setting. *PLoS One.* 2016;10(3):e01214–1229. doi: 10.1371/journal.pone.0121429. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Anderson FA, Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2007;82(9):777–782. doi: 10.1002/ajh.20983. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

11. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1580–1590. doi: 10.1111/jth.12698. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modeling of observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(10):809–815. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001748. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Real-world rates of in-hospital and postdischarge deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in at-risk medical patients in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):611–619. doi: 10.1177/1076029611405035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Virchow RLK. Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn; 1856. pp. 219–732. Translation in Matzdorff AC, Bell WR. *Thrombosis and Embolie (1846–1856)*. Canton, MA: Science History Publications; 1998. ISBN 0-88135-113-X. [[Google Scholar](#)]
15. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141(6):757–763. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450–2458. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Coumadin [prescribing information] Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2016. [[Google Scholar](#)]

19. Rubin E, Hutterer F, Lieber CS. Ethanol increases hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug-metabolizing enzymes. *Science*. 1968;159(3822):1469–1470. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Ha CE, Petersen CE, Park DS, Harohalli K, Bhagavan NV. Investigations of the effects of ethanol on warfarin binding to human serum albumin. *J Biomed Sci*. 2000;7(2):114–121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Tatsumi A, Ikegami Y, Morii R, Sugiyama M, Kadobayashi M, Iwakawa S. Effect of ethanol on S-warfarin and diclofenac metabolism by recombinant human CYP2C9.1. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(3):517–519. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Tanaka-Azevedo AM, Morais-Zani K, Torquato RJS, Tanaka AS. Thrombin inhibitors from different animals. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:641025. doi: 10.1155/2010/641025. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwold E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013;383(9921):955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [erratum in *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877] *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Summers RL, Sterling SA. Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Air Med J*. 2016;35(3):148–155. doi: 10.1016/j.amj.2016.01.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Pradaxa [prescribing information] Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2015. [[Google Scholar](#)]
28. Xarelto [prescribing information] Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2016. [[Google Scholar](#)]

29. Eliquis [prescribing information] Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; 2016. [[Google Scholar](#)]
30. Savaysa [prescribing information] Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo, Inc; 2016. [[Google Scholar](#)]
31. Connolly SJ, Eikelbloom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) *Eur Heart J*. 2013;34(20):1498–1505. doi: 10.1093/eurheartj/ehf039. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. EX Investigators. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534–544. doi: 10.1056/NEJMoa1601747. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387–394. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Fitch K, Broulette J, Pyenson B, Iwasaki K, Kwong WJ. Utilization of anticoagulation therapy in Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am Health Drug Benefits*. 2012;5(3):157–168. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Sen S, Dahlberg KW. Physician’s fear of anticoagulant therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med Sci*. 2014;348(6):513–521. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch monitoring FDA MedWatch reports: annual report issue. [Accessed November 10, 2016];Institute for Safe Medication Practices website. <https://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2015Q4.pdf>. Published June 29, 2016.
37. Barnes GD, Lucas EG, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med*. 2015;128(12):1300–1305. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- 38.** Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* 2012;87(suppl 1):S141–S145. doi: 10.1002/ajh.23202. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 39.** Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology* 2012;27(Suppl 2):2-11
- 40.** Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k
- 41.** Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000;83:657–60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 42.** Widimský J, Malý J, Eliáš P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie. *Vnitř. Lék.* 2008;54:1S25–1S72. [[Google Scholar](#)]
- 43.** Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371
- 44.** Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29:2276–315. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 45.** Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000;160:159–64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 46.** Raskob G E, Angchaisuksiri P, Blanco A N et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(07):724–735. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 47.** Anderson F A, Jr, Zayaruzny M, Heit J A, Fidan D, Cohen A T. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2007;82(09):777–782.
- 48.** Heit J A, Kobbervig C E, James A H, Petterson T M, Bailey K R, Melton L J., III Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697–706.

- 49.** Silverstein M D, Heit J A, Mohr D N, Petterson T M, O'Fallon W M, Melton L J., III Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(06):585–593. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 50.** Anderson F A, Jr, Wheeler H B, Goldberg R J et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(05):933–938. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 51.** Goldhaber S Z, Hennekens C H, Evans D A, Newton E C, Godleski J J. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982;73(06):822–826. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 52.** Shiraev T.P., Omari A., Rushworth R.L. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res.* 2013;132(1):19–25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 53.** Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522529.
- 54.** de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942950.
- 55.** Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016;115: 399405.
- 56.** Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539546.
- 57.** Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162170.

- 58.** Agarwal S, Clark D III, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:12701276.
- 59.** pulmonary Embolism Incidence and Fatality Trends in Chinese Hospitals from 1997 to 2008: A Multicenter Registration Study. Yuanhua Yang , Lirong Liang , Zhenguo Zhai,
- 60.** Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism  
Sean B. Smith, MD,<sup>a,\*</sup> Jeffrey B. Geske, MD,<sup>b</sup> Parul Kathuria, BA,<sup>a</sup> Michael Cuttica, MD,<sup>a</sup> Daniel R. Schimmel, MD,<sup>c</sup> D. Mark Courtney, MD,<sup>d</sup> Grant W. Waterer, MD,<sup>a,e</sup> and Richard G. Wunderink, MD
- 61.** The Epidemiology of Diagnosed Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in the Elderly  
W. D. Kniffin Jr, MD; John A. Baron, MD; Jane Barrett, MSc; et al
- 62.** Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208: 227–240.
- 63.** Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318: 1162–1173.
- 64.** Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol.* 1987;69:146–150.
- 65.** Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970–1985. *Am Heart J.* 1987;114:1262–1264
- 66.** Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery.* 1978;83:230–234
- 67.** Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparn plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998;339:80–85.

- 68.** Bergqvist D. Postoperative Thromboembolism. New York: SpringerVerlag, 1983;16–22.
- 69.** Paiement GD, Bell D, Wessinger SJ. New advances in the prevention, diagnosis, and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in patients with total hip replacement, in: The Hip, Proceedings of the Fourteenth Open Scientific Meeting of the Hip Society. Saint Louis, C. V. Mosby. 1987;94–119.
- 70.** Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, et al. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:194–201
- 71.** Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119(Suppl 1):132S–175S
- 72.** Samama MM. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice: the SIRIUS study. *Thromb Haemost.* 1993;69:763.
- 73.** Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest. *Br J Surg.* 1957;45:209–236.
- 74.** Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;109:1128–1136.
- 75.** Hogberg U. Maternal deaths in Sweden, 1971–1980. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:161–167.
- 76.** McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
- 77.** Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32
- 78.** Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:1004–1008
- 79.** Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet.* 1993;341:134–138.

- 80.** 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.
- 81.** British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–84.
- 82.** Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1990;323:1512–1516.
- 83.** Taberner MD, Tomas JF, Alberca I, et al. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol.* 1991;36:249–254.
- 84.** Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol.* 1981;10:369–390.
- 85.** Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA, et al. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992;3:547–553.
- 86.** Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342:1503–1506
- 87.** Svensson PJ, Dahlback, B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994;330:517–522.
- 88.** Ridker PM, Glynn RJ, Miletich JP, et al. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 1997;126:528–53
- 89.** De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med.* 1999; 341:801–806.
- 90.** Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698–3703

- 91.** McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-94.
- 92.** Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365376.
- 93.** Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:19461951
- 94.** Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
- 95.** Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238:2509-11.
- 96.** Islam M, Filopei J, Frank M, et al. Pulmonary infarction secondary to pulmonary embolism: an evolving paradigm. *Respirology*. 2018 [Epub ahead of print].
- 97.** Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
- 98.** Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:216-25
- 99.** Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
- 100.** Knight B. Forensic pathology. 2nd ed. London: Edward Arnold; 1996.
- 101.** Chugh SS. Sudden cardiac death with apparently normal heart: clinical implications of progress in pathophysiology. *Card Electrophysiol Rev* 2001;5:394-402.
- 102.** Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254-61.

- 103.** Lucena J, Rico A, Vázquez R, et al. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med* 2009;16:196-201.
- 104.** Kürkciyan I, Meron G, Behringer W, et al. Accuracy and impact of presumed cause in patients with cardiac arrest. *Circulation* 1998;98:766-71.
- 105.** Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-9.
- 106.** Patriquin L, Khorasani R, Polak JF. Correlation of diagnostic imaging and subsequent autopsy findings in patients with pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:347-9.
- 107.** Bharadwaj RS, Slade TB. Diagnosis of pulmonary thromboembolism in psychiatric patients. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13:PCC.10101076.
- 108.** Bougouin W, Marijon E, Planquette B, et al. Factors associated with pulmonary embolism-related sudden cardiac arrest. *Circulation* 2016;134:2125-7.
- 109.** Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.
- 110.** 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.
- 112.** Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.
- 113.** Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
- 114.** Page IH. Serotonin (5-hydroxytryptamine); the last four years. *Physiol Rev* 1958;38:277-335.
- 115.** Lewis GP. Active polypeptides derived from plasma proteins. *Physiol Rev* 1960;40:647-76.
- 116.** Boyer NH, Curry JJ. Bronchospasm associated with pulmonary embolism. *Arch Intern Med (Chic)* 1944;73:403-9.

- 117.** Xu K, Tang X, Song Y, Chen Z. The diagnostic dilemma between pulmonary embolism with positive chest imaging and pneumonia: a case report and literature review. *J Transl Med Epidemiol* 2015;3:1039
- 118.** Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-91.
- 119.** Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
- 120.** Tzoran I, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. VTE registry: what can be learned from RIETE? *Rambam Maimonides Med J* 2014;5:e0037
- 121.** Karabulut N, Kiroğlu Y. Relationship of parenchymal and pleural abnormalities with acute pulmonary embolism: CT findings in patients with and without embolism. *Diagn Interv Radiol* 2008;14:189-96.
- 122.** Duru S, Keleşoğlu A, Ardiç S. Clinical update on pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2014;10:557-65.
- 123.** Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:496-501.
- 124.** Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847-54.
- 125.** McMichael J. Pulmonary heart disease acute and chronic. *Br Heart J* 1948;10:80-7.
- 126.** Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994;127:1371-5.
- 127.** McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-73.
- 128.** Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.

- 129.** Luisada AA, Cardi L. Acute pulmonary edema; pathology, physiology and clinical management. *Circulation* 1956;13:113-35.
- 130.** Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-41.
- 131.** Wolff L. Pulmonary embolism. *Circulation* 1952;6:768-76.
- 132.** ESC Committee for Practice guidelines (CPG), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. 2014 ESC 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* 2014;35:3033-73.
- 133.** Amini R, Jyothidasan A, Poommipanit P, Kapoor D. EKG findings mimicking left main coronary disease in a patient with acute massive pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 suppl:A699.
- 134.** Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:403-15.
- 135.** Manne JR. Acute ST segment elevation in a patient with massive pulmonary embolism mimicking acute left main coronary artery obstruction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1118.
- 136.** Ciliberti P, Rapezzi C, Villani C, Boriani G. Massive pulmonary embolism with acute coronary syndrome-like electrocardiogram mimicking acute left main coronary artery obstruction. *J Emerg Med* 2012;43:e255-8.
- 137.** Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple electrocardiographic criteria for discriminating between acute pulmonary embolism and acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:528.
- 138.** Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:349-5.
- 139.** Yaméogo NV, Mbaye A, Kagambèga LJ, et al. Pulmonary embolism mimicking acute anterior myocardial infarction: diagnostic trap. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60:169-72.

- 140.** Falterman TJ, Martinez JA, Daberkow D, Weiss LD. Pulmonary embolism with ST segment elevation in leads V1 to V4: case report and review of the literature regarding electrocardiographic changes in acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001;21:255-61.
- 141.** Omar HR. ST-segment elevation in V1-V4 in acute pulmonary embolism: a case presentation and review of literature. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:579-86.
- 142.** Mittal SR, Maheshwari M. Electrocardiographic changes in submassive pulmonary embolism. *Indian Heart J* 2005;57:80-1.
- 143.** Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, et al. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:353-8.
- 144.** Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Alemzadeh-Ansari MJ, et al. Correlates of syncope in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:772-6.
- 145.** Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Presence of lower limb deep venous thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:225-31.
- 146.** Lin JF, Li YC, Yang PL. A case of massive pulmonary embolism with ST elevation in leads V1-4. *Circ J* 2009;73:1157-9.
- 147.** Mittal SR, Arora H. Pulmonary embolism with isolated right ventricular infarction. *Indian Heart J* 2001;53:218-20.
- 148.** Mittal SR, Jain S, Maheshwari S. Pulmonary embolism with isolated right ventricular infarction. *Indian Heart J* 1996;48:704-6.
- 149.** Jerjes Sánchez C, Gutiérrez-Fajardo P, Ramírez-Rivera A, et al. Acute infarct of the right ventricle secondary to a massive pulmonary thromboembolism. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995;65:65-73.
- 150.** Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-56.
- 151.** Kleber FX, Hauschild T, Schulz A. Paradoxical embolic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:TCT-163.

- 152.** Wąsek WC, Samul W, Ryczek R, Skrobowski A. Unique case of ST-segment-elevation myocardial infarction related to paradoxical embolization and simultaneous pulmonary embolization: clinical considerations on indications for patent foramen ovale closure in no-guidelines land. *Circulation* 2015;131:1214-23.
- 153.** Yildiz A, Bostan C, Akin F, Arat Ozkan A, Gurmen T. Concurrent pulmonary embolism and acute coronary syndrome with dynamic electrocardiographic changes. *Am J Emerg Med* 2012;30:637.e1-637.e4.
- 154.** Carey HB, Boltax R, Dickey KW, Finkelstein FO. Bilateral renal infarction secondary to paradoxical embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;34:752-5.
- 155.** Vicente DC, Kazmers A. Acute mesenteric ischemia. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:453-8.
- 156.** Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986;112:141-5.
- 157.** Wei F, Zhang Y, Tian H, Zhang J, Ma Q. Pulmonary hypertension and massive or sub-massive pulmonary embolism are the high risk factors for paradoxical peripheral arterial embolism. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:C154.
- 158.** Akrawinthawong K, Damrongwatanasuk R, Abuzahra M. Acute limb ischemia and silent pulmonary emboli as a key to identify thrombus-in-transit through patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1194.
- 159.** Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke* 1993;24:1020-4.
- 160.** Pinto FJ. When and how to diagnose patent foramen ovale. *Heart* 2005;91:438-40.
- 161.** Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-31.
- 162.** Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I22-30.
- 163.** Varkul M, Robinson T, Ng E, Hyland R. Orthodeoxia and platypnea secondary to a patent foramen ovale despite normal right-sided cardiac pressures. *Can Respir J* 2001;8:105-7.

- 164.** Sentjens RE, Houtman S, Meijerink MR, Konings TC. Emboli on the move. *J Crit Care* 2010;14:399-401
- 165.** Giorgi-Pierfranceschi M, Cattabiani C, Mumoli N, Dentali F. Abdominal pain as pulmonary embolism presentation, usefulness of bedside ultrasound: a report of two cases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:107-111.
- 166.** Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
- 167.** Laack TA, Goyal DG. Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:961-83.
- 168.** Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:829-36.
- 169.** Carrascosa MF, Batán AM, Novo MF. Delirium and pulmonary embolism in the elderly. *Mayo Clin Proc* 2009;84:91-2.
- 170.** Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
- 171.** Penaloza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013;62:117124 e2.
- 172.** Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al . Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.
- 173.** Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al . Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–420.
- 174.** Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic

management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709718.

**175.** Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95:715719.

**176.** Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:12391242

**177.** Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150152.

**178.** Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78:399405.

**179.** Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:17601768.

**180.** Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116:291299.

**181.** Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. 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;135:98107

**182.** Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin WA, Le Gal G. 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;101:886892

- 183.** United States Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism; 2008. [[Google Scholar](#)]
- 184.** Torbicki A, Perrier A, Stavros K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J. 2008;29:2276–315. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 185.** Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. Circulation. 2008;118:1612–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 186.** Serapinas D. The role of hormonal contraception for procreation and pulmonary thromboembolism. Health Sci J. 2011;3:33–9. [[Google Scholar](#)]
- 187.** Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. Lancet. 2007;370:1773–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 188.** 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: 296–304.
- 189.** Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 589–602.
- 190.** Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. The Lancet 2008; 371: 1343–52.
- 191.** van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 2006; 295: 172–9.

- 192.** Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–5.
- 193.** Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism. *JAMA* 2015; 313: 1668–9.
- 194.** Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age—a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 621–33.
- 195.** Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357–61.
- 196.** Robert-Ebadi H, Bertoletti L, Combescure C, Le Gal G, Bounameaux H, Righini M. Effects of impaired renal function on levels and performance of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 614–20.
- 197.** Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Buller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340: c1475.
- 198.** Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, TrinhDuc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117–24.
- 199.** Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2015; 163: 701–11.
- 200.** Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 983–7.

- 201.** Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, Akolekar R, Staboulidou I, Nicolaides KH. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: e1 –8.
- 202.** Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, Slosman D, Junod A, Bounameaux H. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88–97.
- 203.** Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227–32.
- 204.** Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914–20.
- 205.** Le Gal G, Righini M, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography for pulmonary embolism. *JAMA* 2015; 314: 74–5.
- 206.** Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629–36.
- 207.** Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743–53.
- 208.** Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, De Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1491–8.
- 209.** Moores L, Kline J, Portillo AK, Resano S, Vicente A, Arrieta P, Corres J, Tapson V, Yusen RD, Jimenez D. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 114–20.

- 210.** Le Gal G, Righini M, Parent F, van Strijen M, Couturaud F. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724–31.
- 211.** The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263: 2753–9.
- 212.** Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119– 26.
- 213.** Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 963–6.
- 214.** Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1765–72.
- 215.** Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK, Investigators PI. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152: W142–3.
- 216.** Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the ‘IRM-EP’ study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 743–50.
- 217.** Zhou M, Hu Y, Long X, Liu D, Liu L, Dong C, Wang J, Kong X. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1623–34.
- 218.** Bajc M, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnosis of pulmonary embolism and other diseases. *Int J Mol Imaging* 2011; 2011: 682949.
- 219.** Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/ perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and

meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1392–400.

**220.** Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1528–38.

**221.** Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–27.

**222.** Begemann PG, Bonacker M, Kemper J, Guthoff AE, Hahn KE, Steiner P, Adam G. Evaluation of the deep venous system in patients with suspected pulmonary embolism with multi-detector CT: a prospective study in comparison to Doppler sonography. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 399–409.

**223.** Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 297–9.

**224.** Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136:691–700. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**225.** Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest.* 2008;133:358–62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**226.** Bova C, Greco F, Misaruca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003;21:180–3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**227.** Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M, Laurent F. Reproducibility of multi-detector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2005;15:2057–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- 228.** Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163:1711–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 229.** Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108:2726–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 230.** Ersoy H, Goldhaber SZ, Cai T, et al. Time-resolved MR angiography: a primary screening examination of patients with suspected pulmonary embolism and contraindications to administration of iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1246–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 231.** Duru S, Ergün R, Dilli A, Kaplan T, Kaplan B, Ardıç S. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. *Anadolu Kard Derg.* 2012;12:142–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 232.** Emadi A, Streiff M. Diagnosis and management of venous thromboembolism: an update a decade into the new millennium. *Arch Iran Med.* 2011;14:341–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 233.** Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, et al. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. *AJR.* 2000;175:1525–31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 234.** British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003;58:470–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 235.** Sostman D, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008;246:941–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 236.** Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, Bounameaux H. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006; 166: 176–80.
- 237.** Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Lamping DL, Johri M, Ginsberg JS.

Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707.

**238.** Klok FA, Tijmensen JE, Haeck ML, van Kralingen KW, Huisman MV. Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 625–9.

**239.** Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Solymoss S, Crowther M, Righini M, Perrier A, White RH, Vickars L, Rodger M. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 752–9.

**240.** Hamadah A, Alwasaidi T, G LEG, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, Gonsalves C, Forgie M, Kovacs MJ, Rodger MA. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2406–10.

**241.** Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:553560.

**242.** Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907913.

**243.** Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.

**244.** Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:15691577.

**245.** Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients

with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409416.

**246.** Doyen D, Castellani M, Mocerri P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest* 2014;146:967973.

**247.** Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzynski M, Kostrubiec M, Golebiowski M, Babiuch M, Paczynska M, Koc M, Palczewski P, Wyzgal A, Pruszczyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014;134:10521056.

**248.** Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:16571663.

**249.** Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747759.e2.

**250.** Cote' B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;50:1701611.

**251.** George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, Dunne RM, Saboo SS, Khandelwal A, Hunsaker AR, Rybicki FJ, Gerhard- Herman M. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* 2014;29:W7W12.

**252.** Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016;11:405413.

- 253.** Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Meilik A, Topilsky Y. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest* 2016;149:667675.
- 254.** Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost* 2012;108:384393.
- 255.** Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:841849.
- 256.** Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015;84:332337.
- 257.** Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;142:808818.
- 258.** Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:327334.
- 259.** Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427433.
- 260.** Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Giannitsis E, Pruszczyk P, Konstantinides S, Lankeit M. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:13231331.
- 261.** Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31:18361844.
- 262.** Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:27162724.

- 263.** Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160:294300.
- 264.** Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224229.
- 265.** Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:21502157.
- 266.** Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jimenez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol* 2018;265:223228.
- 267.** Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care* 2015;30:1151.e17.
- 268.** Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012;39:919926.
- 269.** 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;178:425430.
- 270.** Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:21912194.
- 271.** Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der GR, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8:12351241.

- 272.** Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43:16691677.
- 273.** Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013;61:330338.
- 274.** Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, LopezR, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015;70:333338.
- 275.** Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangioli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657665.
- 276.** Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism: a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:140148.
- 277.** Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012;98:12211228.
- 278.** Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251256.
- 279.** Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One* 2016;11:e0155973.
- 280.** Wyzgal A, Koc M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Goliszek S, Paczynska M, Palczewski P, Pruszczyk P. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563568.

**281.** Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J* 2015;46:17011710.

**282.** Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, Kostrubiec M, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J* 2018;51:1702037.

**283.** Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfín C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD; PROTECT Investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thromb Haemost* 2016;115:827834.

**284.** Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;47:11701178.

596 ESC Guidelines

Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/41/4/543/5556136> by guest on 28 February 2020

**285.** Fernandez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernandez-Golfín C, Yusen RD, Jimenez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest* 2015;148:211218.

**286.** Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;44:694703.

**287.** Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111:9961003.

- 288.** Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;102:7380.
- 289.** Committee TPS. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163:3338.
- 290.** Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943948.
- 291.** Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:10411046.
- 292.** Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324.
- 293.** Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015;147:10431062.
- 294.** Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:4148.
- 295.** Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:13831389.

**296.** Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:21152117.

**297.** Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimenez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;37:762766.

**298.** Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983991.

**299.** Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jimenez D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and Meta-analysis. *Chest* 2016;149:192200.

**300.** Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, ESC Guidelines 595

Downloaded from <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/41/4/543/5556136> by guest on 28 February 2020

.....  
.....  
.....

Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:14021411.

**301.** Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with

low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902910.

**302.** Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780786.

**303.** Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112:e28.

**304.** Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60:132.

**305.** Mathru M, Venus B, Smith RA, et al. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14:120

**306.** Molloy WD, Lee KY, Girling L, et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:870.

**307.** Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:300.

**308.** Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13:1009.

**309.** Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, et al. Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine, and dobutamine. *Am J Physiol* 1978; 235:H237.

**310.** Tanaka H, Tajimi K, Matsumoto A, Kobayashi K. Vasodilatory effects of milrinone on pulmonary vasculature in dogs with pulmonary hypertension due to pulmonary embolism: a comparison with those of dopamine and dobutamine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17:681.

**311.** Wolfe MW, Saad RM, Spence TH. Hemodynamic effects of amrinone in a canine model of massive pulmonary embolism. *Chest* 1992; 102:274.

- 312.** Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 313.** Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1982;306(4):189–194. doi: 10.1056/NEJM198201283060401. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 314.** Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1425–1434. doi: 10.1056/NEJMoa035029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 315.** Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001367–CD001367. doi: 10.1002/14651858.cd001367.pub2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 316.** Phillips KW, Ansell J. The clinical implications of new oral anticoagulants: will the potential advantages be achieved? *Thromb Haemost*. 2010;103(1):34–39. doi: 10.1160/TH09-06-0361. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 317.** Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS One*. 2013;8(5): doi: 10.1371/journal.pone.0063479. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 318.** Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–1106. doi: 10.1001/archinte.165.10.1095. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 319.** Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-

learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):150–159. doi: 10.1007/s11239-013-1048-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**320.** Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2094–2106. doi: 10.1093/eurheartj/eh134. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**321.** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**322.** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709–718. doi: 10.1056/NEJMoa1113697. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**323** New anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism Julio Cesar dos Santos Fernandes , <sup>1</sup> José Leonidas Alves Júnior , <sup>1</sup> Francisca Gavilanes , <sup>1</sup> Luis Felipe Prada , <sup>1</sup> Luciana Kato Morinaga , <sup>1</sup> ve Rogerio Souza

**324.** EINSTEIN Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**325.** EINSTEIN-PE Investigators. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**326.** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 327.** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 328.** Hokusai-VTE Investigators. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 329.** Konstantinides S. Akut pulmoner emboli. Klinik uygulama. *N Engl J Med* 2008; 359 : 2804-13. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
330. Marti C, John G, Konstantinides S, vd. Akut pulmoner emboli için sistemik trombolitik tedavi: sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz. *Eur Heart J* 2015; 36 : 605-14'te açıklanmaktadır. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 331.** Wang C, Zhai Z, Yang Y, vd. Akut pulmoner tromboembolizm tedavisi için düşük doz rekombinant doku tipi plazminojen aktivatörün etkinliği ve güvenliği: randomize, çok merkezli, kontrollü bir çalışma. *Göğüs* 2010; 137 : 254-62'de açıklanmaktadır. [ PMC ücretsiz makale ] [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 332.** Şerifi M, C Koyu, Skrocki L, et al. Tromboliz ile tedavi edilen orta pulmoner emboli (“MOPETT” Denemesinden). *J Cardiol* 2013; 111 : 273-7. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 333.** Middeldorp S. Heparin: hayvansal organ ekstraktından tasarımcı ilaca . *Thromb Res* 2008; 122 : 753-762. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 334.** Caranobe C, Petitou M, Dupouy D, Gabaig AM, Sie P, Buchanan MR, vd. Antitrombin III'e yüksek ve düşük afinitesi olan heparin fraksiyonları farklı oranlarda temizlenir . *Thromb Res* 1986; 43 : 635-641. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 335.** Boneu B, Caranobe C, Sie P. Heparinin farmakokinetiği ve düşük molekül ağırlıklı heparin . *Bailliere Kliniği Haematol* 1990; 3 : 531-544. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 336.** Hiebert LM, Jaques LB. Enjeksiyondan sonra endotel üzerinde heparinin gözlenmesi . *Thromb Res* 1976; 8 : 195-204. [ PubMed ] [ Google Akademik ]

- 337.** Barzu T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen JP. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin fragmanlarının kültürdeki insan vasküler endotel hücrelerine bağlanması . *Nouv Rev Franc Hemat* 1984; 26 : 243-247. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 338.** Jaques LB, Mahadoo J, Riley JF. Mast hücresi / heparin paradoksu . *Lancet* 1977; 1 : 411-413. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 339.** Palm M, Mattsson C. Böbrek veya metabolik klerensi bozulmuş tavşanlarda heparinin farmakokinetiği ve düşük molekül ağırlıklı heparin fragmanı (Fragmin) . *Thromb Haemost* 1987; 58 : 932-935. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 340.** Barzu T, van Rijn JL, Petitou M, Tobelem G, Caen JP. Endotel hücrelerinde heparin bozulması . *Thromb Res* 1987; 47 : 601-609. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 341.** Dawes J, Papper DS. İnsanlarda düşük doz heparin katabolizması . *Thromb Res* 1979; 14 : 845-860. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 342.** McAllister BM, Demis DJ. Heparin metabolizması: üroheparinin izolasyonu ve karakterizasyonu . *Nature* 1966; 212 : 293-294. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 343.** Manson L, Weitz JI, Podor TJ, Hirsh J, Young E. Fraksiyonlanmamış heparine *in vivo* değişken antikoagülan tepki, klirens yerine plazma proteinlerine bağlanmayı yansıtır . *J Lab Clin Med* 1997; 130 : 649-655. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 344.** Hirsh J, Levine MN. Düşük molekül ağırlıklı heparin . *Blood* 1992; 79 : 1-17. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 345.** Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, *et al.* Sağlıklı gönüllülerde fondaparinux sodyumun farmakokinetiği . *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 ( Ek 2 ): 1-9. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 346.** Greinacher A. Heparine bağlı trombositopeni . *N Engl J Med* 2015; 373 : 1883-1884. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 347.** Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Fondaparinux ile ilişkili heparine bağlı trombositopeni . *N Engl J Med* 2007; 356 : 2653-2655 tartışma 53-5. [ PubMed ] [ Google Akademik ]

- 348.** Yee JY, Duffull SB. Vücut ağırlığının dalteparin farmakokinetiği üzerine etkisi: bir ön çalışma . Eur J Clin Pharmacol 2000; 56 : 293-297. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 349.** Bazinet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, *et al.* Obez ve böbrek yetmezliği olan hastalarda enoksaparin dozu . Thromb Res 2005; 116 : 41–50. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 350.** Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, *vd.* Obez gönüllülerde enoksaparinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği . Clin Pharmacol Ther 2002; 72 : 308-318. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 351.** Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, DidierPetit K, Briand F, *et al.* Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest 2006;129:1043-50.
- 352.** Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. Circulation 2002;105:1416-9
- 353.** Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, Janjua M, Patel NR, Stein PD. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. Am J Cardiol 2007;99:415-20.
- 354.** Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141: e419S94S.
- 355.** Bloomfield P, Boon NA, de Bono DP. Indications for pulmonary embolectomy. Lancet 1988; 2:329
- 356.** Rosenberger P, Shernan SK, Mihaljevic T, Eltzschig HK. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. Ann Thorac Surg 2004; 78:862
- 357.** Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. Surg Today 2011; 41: 1-6.
- 358.** Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for mas sive pulmonary embolism. Lancet 1994;343:576-7.

- 359.** Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults  
Authors: Victor F Tapson, MD Aaron S Weinberg, MD, MPhil
- 360.** Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978-81
- 361.** Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* 1991; 338:1186.
- 362.** De Gregorio MA, Gimeno MJ, Malnar A, et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Vase Interv Radiol* 2002; 13(2 Pt 1):163-9.
- 363.** Todoran TM, Sobieszczyk PS, Levy MS, et al. Percutaneous extraction of right atrial mass using the Angiovac aspiration system. *J Vase Interv Radiol* 2011;22(9):1345-7.
- 364.** Greenfield U, Proctor MC, Williams DM, Wakefield TW. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vase Surg* 1993;18(3):450-7.
- 365.** Banovac F, Buckley DC, Kuo WT, et al. Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Reporting standards for endovascular treatment of pulmonary embolism. *J Vase Interv Radiol*
- 366.** Koning R, Cribier A, Gerber L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism: percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96:2498.
- 367.** Kuo WT, van den Bosch MAAJ, Hofmann LV, et al. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest* 2008; 134:250.
- 368.** Chechi T, Vecchio S, Spaziani G, et al. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:506.
- 369.** Margheri M, Vittori G, Vecchio S, et al. Early and long-term clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2008; 101:252.
- 370.** Nassiri N, Jain A, McPhee D, et al. Massive and submassive pulmonary embolism: experience with an algorithm for catheter-directed mechanical thrombectomy. *Ann Vasc Surg* 2012; 26:18.
- 371.** Ferrigno L, Bloch R, Threlkeld J, et al. Management of pulmonary embolism with rheolytic thrombectomy. *Can Respir J* 2011; 18:e52.

- 372.** Placement of vena cava filters and their complications Authors: Peter F Fedullo, MD Anne Roberts, MD Section Editors: Jess Mandel, MD Joseph L Mills, Sr, MD John F Eidt, MD
- 373.** Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-1052
- 374.** Stein PD, Matta F, Hull RD. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med* 2011;124:655-61
- 375.** Alkhouli M, Bashir R. Inferior vena cava filters in the United States: less is more. *Int J Cardiol* 2014;177:742-3
- 376.** Martin MJ, Blair KS, Curry TK, et al. Vena cava filters: current concepts and controversies for the surgeon. *Curr Probl Surg* 2010;47:524-618
- 377.** Meisner RJ, Labropoulos N, Gasparis AP, et al. Review of indications and practices of vena caval filters at a large university hospital. *Vasc Endovascular Surg* 2012; 46:21.
- 378.** Baadh AS, Zikria JF, Rivoli S, et al. Indications for inferior vena cava filter placement: do physicians comply with guidelines? *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23:989.
- 379.** White RH, Geraghty EM, Brunson A, et al. High variation between hospitals in vena cava filter use for venous thromboembolism. *JAMA Intern Med* 2013; 173:506
- 380.** Meltzer AJ, Graham A, Kim JH, et al. Clinical, demographic, and medicolegal factors associated with geographic variation in inferior vena cava filter utilization: an interstate analysis. *Surgery* 2013; 153:683.
- 381.** Knudson MM. Hospital-specific risk factors for filter fever. *JAMA Surg* 2013; 148:687.
- 382.** Hemmila MR, Osborne NH, Henke PK, et al. Prophylactic Inferior Vena Cava Filter Placement Does Not Result in a Survival Benefit for Trauma Patients. *Ann Surg* 2015; 262:577.
- 383.** Reddy S, Lakhter V, Zack CJ, et al. Association Between Contemporary Trends in Inferior Vena Cava Filter Placement and the 2010 US Food and Drug Administration Advisory. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1373.
- 384.** Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. 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.
- 385.** Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, RobertEbadi H, Riberdy L, Louis P, Delluc A, Labalette ML, BabaAhmed M, Bounameaux H, Mottier D, Righini M. Diagnostic

value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2012; 344: e2635.

**386.** Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170–5.

**387.** Nijkeuter M, Geleijns J, de Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1857–8.

**388.** Moradi M, Monfared LJ. Qualitative evaluation of pulmonary CT angiography findings in pregnant and postpartum women with suspected pulmonary thromboembolism. *J Res Med Sci* 2015; 20: 1088–93.

**389.** Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A for the EMDEPU Study Group\*. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157–64.

**390.** Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation Leif Friberg,1 Jonas Oldgren2

**391** .. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, vd. Avrupa'daki VTE Etki Değerlendirme Grubu (VITAE). Avrupa'da venöz tromboembolizm (VTE). *Thromb Haemost.* 2007; 98 (4): 756-764. doi: 10.1160 / TH07-03-0212. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Akademik](#) ]

**392.** Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. Güvenli olmayan tıbbi bakımın küresel yükü: gözlemsel çalışmaların analitik modellenmesi. *BMJ Qual Saf.* 2013; 22 (10): 809-815. doi: 10.1136 / bmjqs-2012-001748. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Akademik](#) ]

**393.** Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Birleşik Devletler'deki risk altındaki tıbbi hastalarda gerçek dünyadaki hastane içi ve taburcu sonrası derin ven trombozu ve pulmoner emboli oranları. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17 (6): 611-619'da açıklanmaktadır. doi: 10.1177 / 1076029611405035. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Akademik](#) ]

**394.** Ustrell X, Pellisé A. İskemik inmenin kardiyak çalışması. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6 (3): 175-183. doi: 10.2174 / 157340310791658721. [ [PMC ücretsiz makale](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Akademik](#) ]

**395.** Streiff MB, Brady J, Grant AM, Grosse SD, Wong B, Popovic T CDC. CDC Grand Rounds: Hastane ile İlişkili Venöz Tromboembolizmin Önlenmesi. *MMWR Morb Mortal Wkly Temsilcisi* 2014; 63 (9): 190–193. [ [PMC ücretsiz makale](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Akademik](#) ]

**396** . Huang W, Anderson FA, Rushton-Smith SK, Cohen AT. ABD akut bakım ortamında tromboprofilaksinin etkisi. PLoS One. 2016; 10 (3): e01214–1229. doi: 10.1371 / günlük.pone.0121429. [ [PMC ücretsiz makale](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Akademik](#) ]











