



## Pulmoner Embolinin Güncel Tedavisi Current Treatment of Pulmonary Embolism

Abdullah Tekin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

Pulmonary embolism remains a major contributor to global disease burden. Risk-adapted treatment and follow-up contributes to a favorable outcome. The recommended definitive treatment for patients with high risk pulmonary embolism is thrombolysis. For patients with a contraindication to anticoagulation and thrombolytic therapy, surgical embolectomy and catheter-based therapies are options. In patients with intermediate-high risk pulmonary embolism, initiation of parenteral anticoagulation is recommended without delay and thrombolytic therapy should only be given in case of hemodynamic worsening. Finally, direct oral anticoagulants have been shown to be as effective as and safer than the combination of low molecular weight heparin and vitamin K antagonist(s) in patients with low- to intermediate-risk pulmonary embolism.

**Key words:** Pulmonary embolism, thrombolysis, anticoagulation.

### ÖZET

Pulmoner emboli küresel hastalık yüküne önemli bir katkıda bulunmaktadır. Risk uyumlu tedavi ve takip olumlu sonuçlar doğurmaktadır. Yüksek riskli pulmoner emboli hastasında tavsiye edilen kesin tedavi trombolizdir. Antikoagülasyon ve trombolitik tedaviye kontraendikasyonu olan hastalarda cerrahi embolektomi ve kateter aracılı tedaviler diğer seçeneklerdir. Orta-yüksek riskli pulmoner embolide parenteral antikoagülasyon gecikmeden başlanmalı ve hemodinamik kötüleşme olduğu takdirde trombolitik tedavi verilmelidir. Son olarak, düşük-orta riskli pulmoner embolide direkt oral antikoagülanların, düşük molekül ağırlıklı heparin ve K vitamini antagonisti kombinasyonu kadar etkin ve daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner emboli, tromboliz, antikoagülasyon.



## Giriş

Pulmoner emboli (PE) kardiyovasküler acil bir durumdur. Miyokard enfarktüsü ve inme ile birlikte PE üç büyük kardiyovasküler ölümcül hastalığı oluşturmaktadır<sup>1</sup>. PE'ye bağlı vaka ölüm oranı miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranından yüksektir<sup>2</sup>. Tanının konması ile birlikte hastalığın ciddiyeti bir sınıflama ile belirlenmeli ve bu riske göre hastalara verilecek tedaviler seçilmelidir. Tedavide amaç erken dönem iyileşmeyi sağlamak ve geç dönemdeki hastalık tekrarlarını engellemektir. Bu derlemede pulmoner emboli akut dönem ve geç dönem tedavisini detaylı bir şekilde sunmak amaçlanmıştır.

## Akut Dönem Tedavisi

### Hemodinamik ve Solunum Desteği

Yüksek riskli PE'de düşük kardiyak debiye neden olan akut sağ kalp yetersizliği ölümün önde gelen sebebidir. Deneysel çalışmalar yoğun sıvı tedavisinin faydalı olmadığını ve hatta mekanik aşırı gerilmenin, kasılmayı baskılayan refleks mekanizmaları ortaya çıkararak sağ ventrikül fonksiyonunu daha da baskılayabileceğini göstermiştir<sup>3</sup>. Diğer yandan orta derecede bir sıvı desteği (500cc) düşük kardiyak indeksi olan normotansif hastalarda kardiyak indeksi arttırmaya yardımcı olabilir<sup>4</sup>.

Farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon stratejilerini beklerken veya bu tedavilerle birlikte, vazopressor ajanlara sıklıkla ihtiyaç duyulur. Noradrenalin, bir yandan periferik alfa reseptörlerini uyararak ve sistemik kan basıncını yükselterek sağ ventrikül koroner perfüzyonunu artırırken, bir yandan da doğrudan pozitif inotropik etki göstererek sağ ventrikül fonksiyonunu düzeltmektedir. Noradrenalinin kullanımı hipotansif hastalarla sınırlı kalması uygun olabilir<sup>5</sup>. Kardiyak indeksi düşük, kan basıncı normal olan PE hastalarında dobutamin ve/veya dopamin kullanımı düşünülebilir. Ancak, kardiyak indeksi fizyolojik değerlerin üzerine çıkarmak, akımın (kısmen) tıkalı damarlardan tıkalı olmayan damarlara yeniden dağılımını sağlayarak, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu daha da artırabilir<sup>6</sup>. Vazodilatörler, pulmoner arteriyel basıncı ve pulmoner vasküler direnci azaltır, fakat bu ilaçların sistemik (intravenöz) uygulama sonrası gösterdiği etkinin pulmoner damar yatağına özgü olmaması bir sorundur. Küçük klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre, nitrik oksit inhalasyonu, PE'li hastalarda hemodinamik durum ve gaz alışverişini düzeltebilir<sup>7,8</sup>. Deneysel ön veriler, akut PE'de levosimendanın, sağ ventrikül-pulmoner arter bağlantısını sağ ventrikül

kasılabilirliğini ve pulmoner vazodilatasyon oluşturarak düzenleyebileceğini düşündürmektedir<sup>9</sup>.

PE'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye sık rastlanır; ancak bunların ciddiyeti, olguların çoğunda orta derecedir. Açık foramen ovale, sağ atriyum basıncının sol atriyum basıncını aşdığı durumda gelişen şant nedeniyle hipoksemiye kötüleştirir<sup>10</sup>. Hipoksemi, genellikle nazal oksijen uygulamasıyla azalır ve mekanik ventilasyon nadiren gerekir. Mekanik ventilasyon gerektiğinde, istenmeyen hemodinamik etkilerin sınırlandırılması için özen gösterilmelidir. Özellikle, mekanik ventilasyonun uyardığı pozitif intratorasik basınç venöz dönüşü azaltarak, masif PE'li hastalarda sağ ventrikül yetersizliğini kötüleştirir. Bu nedenle, pozitif ekspirasyon sonu basıncı temkinli uygulanmalıdır. İnspirasyon sonu plato basıncını 30 cm H<sub>2</sub>O'nun altında tutabilmek için, düşük tidal volümler (yaklaşık 6 mL/kg yağsız vücut ağırlığı) kullanılmalıdır<sup>11</sup>.

DeneySEL çalışmalar ekstrakorporeal kardiyopulmoner desteğin masif PE'de faydası olabileceğini göstermiştir<sup>12</sup>. Bu durum seyrek vaka bildirimleri ile desteklenmektedir<sup>13-15</sup>.

### **Antikoagülasyon**

Akut PE'de erken ölümü ve tekrarlayan ölümcül veya semptomatik venöz tromboembolizmi (VTE) engellemek için antikoagülasyon önerilmektedir. Antikoagülasyonun standart süresi en az 3 ayı kapsamalıdır. Bu dönemin akut fazında 5-10 gün boyunca parenteral antikoagülasyon (unfarksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinux) verilir. Parenteral heparin verilirken o esnada vitamin K antagonisteride birlikte verilmelidir. Alternatif olarak parenteral heparin sonrası dabigatran veya edoxaban verilebilir<sup>16</sup>. Eğer rivoraksaban veya apiksaban verilecekse bu ilaçlar tek başına direkt olarak veya UFH, DMAH veya fondaparinux verilmesini takiben 1-2 gün içinde başlanmalıdır. Son durumda rivoraksaban 3 hafta boyunca ve apiksaban ilk 7 gün boyunca yüksek doz verilmelidir. Bazı durumlarda antikoagülasyon hastanın riski ve kanama potansiyeli göz önünde bulundurularak bireyselleştirilebilir ve 3 aydan fazla, hatta sürekli verilebilir<sup>16</sup>.

### **Parenteral Antikoagülasyon**

PE klinik olasılığı orta veya yüksek olan kişilerde tanısal testlerin sonuçları beklenmeden parenteral antikoagülasyon başlanmalıdır. Erken antikoagülasyon damar içi UFH, ciltaltı DMAH veya ciltaltı fondaparinux ile sağlanabilir. Major kanama ve heparin bağımlı

trombositopeni riski daha düşük olması nedeni ile ciltaltı DMAH veya ciltaltı fondaparinux tercih edilir<sup>17,18</sup>. Diğer taraftan primer reperfüzyon düşünülen, ciddi böbrek bozukluğu olan (kreatin klerensi <30mL/dk) veya ciddi obez kişilerde UFH tercih edilir. UFH dozu aPTT düzeyine göre ayarlanır<sup>19</sup>.

Akut PE'de onaylanmış DMAH'lar Tablo 1'de gösterilmiştir. DMAH için rutin bir takip gerekmez fakat hamilelerde anti-faktör Xa aktivitesinin (anti-Xa seviyesi) ölçülmesi düşünülebilir<sup>20</sup>. Anti-Xa maksimum seviyesi son dozdan 4 saat sonra ölçülmelidir. Minimum düzeyi bir sonraki DMAH'dan hemen öncedir. Günde iki kez uygulama için hedef aralığın 0.6-1.0 IU/mL, günde bir kez uygulama için ise 1.0-2.0 IU/mL olması önerilmektedir<sup>21</sup>. Kiloya göre ayarlanmış dozlarda, ciltaltı yolla uygulanan, seçici faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux, günde bir kez uygulanır ve laboratuvar testleri ile takibi gerekmez. Trombolitik endikasyonu olmayan PE'de, fondaparinux tekrarlayan VTE ve kanama açısından UFH'ye benzer bulunmuştur<sup>22</sup>. Heparin bağımlı trombositopeni fondaparinux ile bildirilmemiştir<sup>23</sup>. Kreatinin klerensi <30 mL/dk altında olan kişilerde ciltaltı fondaparinux kontraendikedir ve orta derecede böbrek yetersizliğinde (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk) dozu %50 azaltılmalıdır<sup>24</sup>.

**Tablo 1. Pulmoner embolide kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve fondaparinux<sup>16</sup>**

	Doz	Aralık
Enoxaparin	1.0 mg/kg / 1.5 mg/kg	12 saatte birkez / Günde birkez
Tinzaparin	175 U/kg	Günde birkez
Dalteparina	100 IU/kg / 200 IU/kg	12 saatte birkez /Günde birkez
Nadroparin	86 IU/kg / 171 IU/kg	12 saatte birkez / Günde birkez
Fondaparinux	5 mg (vucüd ağırlığı <50 kg) 7.5 mg (vucüd ağırlığı 50-100 kg) 10 mg (vucüd ağırlığı >100 kg)	Günde birkez

<sup>a</sup> Dalteparin kanser hastalarında günde birkez 200 IU/kg (maksimum 18 000 IU) bir ay boyunca verildikten sonra 150IU/kg günde tek doz 5 ay verilir. Daha sonra DMAH veya vitamin K antagonisti ile süresiz veya kanser iyileşene kadar devam edilir.

### K Vitamini Antagonistleri

Oral antikoagülanlar en erken dönemde, tercihen parenteral antikoagülasyonun başladığı gün başlanmalıdır. K vitamini antagonistleri 50 yıldan daha uzun süredir oral antikoagülasyonda altın standarttır. Varfarin, acenocoumaral, phenprocoumon, phenindione ve flunidione PE' de en sık kullanılan ilaçlardır<sup>25</sup>.

UFH, ciltaltı DMAH veya ciltaltı fondaparinux ile antikoagülasyon minimum 5 gün olmalıdır ve INR değeri iki ardışık gün 2.0-3.0 arasında olana kadar devam edilmelidir. Varfarin 60 yaşından küçük ve diğer sağlık sorunları bulunmayan kişilerde poliklinik şartlarında ilk dozu 10 mg olacak şekilde başlanabilir. Yatan hastalarda ve daha yaşlı kişilerde ilk doz 5 mg olmalıdır<sup>16</sup>. Daha sonraki 5-7 gün içerisinde INR 2.0-3.0 arasında olacak günlük dozu ayarlanabilir. İki gendeki farklılıklar varfarin dozundaki farklılığı üçte birinden sorumludur<sup>26</sup>. Fakat bugüne kadar ki güncel çalışmaların sonuçları farmokogenetik testlerin sonuçları ile verilen varfarin doz ayarlamasının klinik parametrelerle yapılan ayarlama ek bir katkıda bulunmadığını göstermiştir<sup>27</sup>.

### Yeni Oral Antikoagülanlar

VTE akut tedavisi, tekrarının önlenmesi ve kanama komplikasyonları açısından yapılan bütün faz 3 çalışmalarında yeni nesil oral antikoagülanların (YOAK) Vitamin K antagonistlerine kıyasla benzer etkinlikte (non-inferiorite çalışmaları) olduğunu göstermek hedeflenmiştir. Çalışma sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Akut derin ven trombozu (DVT) ve PE tanısı almış hastalarda yapılan çift kör, randomize faz 3 çalışması olan RE-COVER'de ortalama 10 günlük heparin tedavisi sonrası verilen günde çift doz dabigatran 150 mg ile varfarin karşılaştırılmıştır<sup>28</sup>. Birincil sonlanım noktası olarak tekrarlayan semptomatik VTE ve ilişkili ölümler alınmıştır. Bu çalışmaya toplam 2539 hasta katılmış %21'de sadece PE ve %9.6'sında ise PE ve DVT birlikte. Çalışma sonucunda dabigatranın, doz ayarlı varfarine akut VTE tedavisinde benzer (non-inferior) olduğu gösterilmiştir. Major kanama açısından gruplar arasında fark gözlenmez iken, dabigatran grubunda gastrointestinal sistem kanamalarında artış tespit edilmiştir. Benzer kanama oranları dabigatranın AF çalışmalarında da görülmüştür. Ölüm, akut koroner sendrom ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir.

RE-COVER çalışmasının ikiz çalışması olan RECOVER II'de VTE tedavisinde dabigatranın varfarine benzer etkinlikte olduğu (tekrarlayan VTE dabigatran ile %2.3, varfarin ile %2.2, p<0.0001 non-inferiorite için) ve benzer güvenlik profilinde olduğu kaydedilmiştir<sup>29</sup>. Bu iki çalışmanın sonucunda sabit doz dabigatran tedavisinin varfarin kadar etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.

**Tablo 2. Venöz tromboembolizm akut faz tedavisinde yeni oral antikoagulanların vitamin K antagonistleri ile karşılaştırılması<sup>16</sup>**

İlaç	Çalışma Adı	Dizayn	Tedavi şekli	Hasta Sayısı	Etkinlik Sonuçları	Güvenlik Sonuçları
Dabigatran	RE-COVER 28	Çift-kör	Enoksaparin/dabigatran (150 mg b.i.d)a karşı enoksaparin/varfarin	Akut VTE'li 23539 hasta	Tekrarlayan VTE ya da ölümcül PTE:dabigatran ile %2.4, varfarin ile %2.1	Major kanama dabigatran ile %1.6 varfarin ile %1.9
Dabigatran	RE-COVER-II29	Çift-kör	Enoksaparin/dabigatran (150 mg b.i.d)a karşı enoksaparin/varfarin	Akut VTE'li 2589 hasta	Tekrarlayan VTE ya da ölümcül PTE :dabigatran ile %2.3, varfarin ile %2.2	Major kanama dabigatran ile 15 hasta, varfarin ile 22 hasta
Rivoraksaban	EINSTEIN-DVT30	Açık Etiketli	Rivoraksaban (15 mg 2x1, 3 hafta sonra 20 mg 1x1 karşı enoksaparin /varfarin	Akut DVT'li 3449 hasta	Tekrarlayan VTE/ölümcül PTE: rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %3.0	Major ya da klinik olarak önemli kanama rivoraksaban ile %8.1 varfarin ile %8.1
Rivoraksaban	EINSTEIN-PE 31	Açık Etiketli	Rivoraksaban (15 mg 2x1, 3 hafta sonra 20 mg 1x1 karşı enoksaparin /varfarin	Akut PE tanılı 4832 hasta	Tekrarlayan VTE / ölümcül PTE: rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %1.8	Major ya da klinik olarak önemli kanama rivoraksaban ile %10.3, varfarin ile %11.4
Apiksaban	AMPLIFY32	Çift-kör	Apiksaban 10 mg 2x1 7 gün sonra 5 mg 2x1 karşı enoksaparin /varfarin	Akut VTE'li 5395 hasta	Tekrarlayan VTE/ölümcül PTE: apiksaban %2.3 varfarin ile %2.7	Major kanama Apiksaban ile %0.6 ile , varfarin ile %1.8
Edoksaban	Hokusai-VTE33	Çift-kör	DMAH/edoksaban karşı DMAH/varfarin	Akut VTE'li 8240 hasta	Tekrarlayan VTE / ölümcül PTE: edoksaban ile %3.0 varfarin %3.5	Major ya da klinik olarak önemli kanama edoksaban %8.5 , varfarin %10.3

EINSTEIN faz 3 programı açık etiketli bir çalışmadır. Rivoraksaban ilk 3 hafta 15 mg günde iki doz, sonrasında ise 20 mg günde tek doz şeklinde verilerek, enoksaparin yada fondaparinux tedavisi ile başlayıp, vitamin K antagonistleri ile devam eden tedavi rejimi ile karşılaştırılmıştır<sup>30,31</sup>. EINSTEIN DVT kolunda, akut DVT atağı ile gelen 3449 hasta her iki gruptan birine randomize edilmiş ve hastalar hekimin kararına göre 3, 6 veya 12 ay boyunca tedavi almışlardır. Çalışma sonucunda rivoraksabanın, akut DVT tedavisinde standart tedaviye benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Tekrarlayan VTE rivoraksaban ile %2.1, varfarin ile %3.0,  $p < 0.0001$  non-inferiorite için, saptanmıştır. Çalışmanın EINSTEIN-PE kolunda ise DVT eşlik eden ya da etmeyen akut PE hastaları alınmış ve trombolitik endikasyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır<sup>31</sup>. DVT kolu ile aynı tedavi rejimi uygulanmıştır. Akut PE'de tek oral antikoagulan kullanılarak tedavinin yapıldığı ilk çalışmadır ve standart tedaviye benzer olduğu gösterilmiştir.

AMPLIFY (The Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy), çift kör randomize non-inferiorite çalışması olup, akut proksimal DVT ya da akut semptomatik PE geçiren hastalarda apiksaban tedavisi ile standart tedavi karşılaştırılmıştır<sup>32</sup>. Apiksaban ilk 7 gün 10 mg günde iki doz sonrasında 5 mg günde 2 doz şeklinde 6 ay boyunca verilmiş ve standart DMAH, varfarin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktaları açısından apiksabanın konvansiyonel tedaviye benzer etkinlikte olduğu ve major kanamaların ise daha az gözlendiği (apiksaban grubunda %4.3, konvansiyonel tedavi grubunda %9.7  $p < 0.001$ ) tespit edilmiştir.

Hokusai VTE çalışmasında akut VTE tanısı olan hastalara en az 5 gün heparin tedavisi verildikten sonra edoksaban 60 mg günde tek doz ya da varfarin tedavisine randomize edilmiştir<sup>33</sup>. Hastalar 3-12 ay tedavi almışlardır. Çalışmanın sonucunda edoksabanın konvansiyonel tedaviye benzer olduğu ve major kanamaların ise daha az gözlendiği kaydedilmiştir. Bu çalışmadaki akut PE ve artmış NT-proBNP olan hastalarda edoksaban grubunda tekrarlayan VTE %3.3 iken varfarin grubunda %6.2 saptanmıştır.

Sonuç olarak tüm bu çalışmalarda, akut VTE tedavisinde YOAK'ların varfarin tedavisine benzer etkinlikte oldukları hatta major kanamalar açısından daha güvenilir oldukları gösterilmiştir. Bugün için YOAK'ların varfarine alternatif ilaç olabileceğini söylemek mümkündür. FDA ilk olarak 2012 yılında rivoraksabana, 2014 yılında da sırasıyla dabigatran ve apiksabana akut VTE tedavisinde kullanım onayı vermiştir. Yakın zamanda yayınlanan Avrupa Kardiyoloji

Derneğin PE tanı ve tedavi kılavuzunda orta düşük riskli PE vakalarında sınıf 1 endikasyonla kullanılabilecekleri belirtilmiştir (Tablo 3)<sup>16</sup>.

**Tablo 3. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2014 pulmoner emboli (düşük-orta risk) akut dönem tedavisi**

	Sınıf	Düzy
Akut dönemde parenteral antikoagulan tedavi DMAH veya fondaparinux ile yapılmalıdır	I	A
Parenteral antikoagülasyonla birlikte varfarin tedavisi birlikte başlanmalıdır. Hedef INR 2.5 (2.0-30) olmalıdır.	I	B
Parenteral tedavi ve varfarin kombinasyonuna alternatif olarak tedavi tek başına rivaroksaban 15 mg 2x1 3 hafta ve devamında 20 mg 1x1 ile yapılabilir.	I	B
Parenteral tedavi ve varfarin kombinasyonuna alternatif olarak tedavi tek başına apiksaban 10 mg 2x1 7 gün, devamında 5 mg 2x1 ile yapılabilir	I	B
Parenteral antikoagulan tedaviyi takiben, varfarin tedavisine alternatif olarak tedavi dabigatran 150 mg 2x1 ( $\geq 80$ yaş veya verapamil tedavisi altında ise 110 mg 2x1) ile yapılması önerilmektedir.	I	B
Düşük riskli akut pulmoner emboli hastaları eğer uygun şartlar sağlanabilirse erken dönemde taburcu edilmeli ve tedaviye evde devam edilmelidir.	Ila	B

### Trombolitik Tedavi

PE'de trombolitik tedavi UFH'ye kıyasla pulmoner perfüzyonu daha hızlı düzeltir<sup>34,35</sup>. Pulmoner darlıktaki erken dönem azalma pulmoner arter basıncını ve direncini düşürerek sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye meydana gelir<sup>35</sup>. Trombolitikten hemodinamik fayda ilk birkaç günle sınırlıdır ve sağ kalanlarda tedaviden 1 hafta sonra farklılık saptanmamaktadır<sup>36,37</sup>. PE'de onaylanmış tedaviler Tablo 4'de gösterilmiştir. İki saatlik hızlı rejimler ilk nesil ajanların 12-24 saatlik infüzyonlarına tercih edilebilir<sup>38-41</sup>. Streptokinaz ve urokinaz infüzyonu sırasında UFH kesilmelidir, fakat rtPA infüzyonunda UFH infüzyonuna devam edilebilir<sup>16</sup>. Eğer hasta trombolitik tedavi öncesi DMAH veya fondaparinux almışsa UFH infüzyonuna son DMAH dozundan 12 saat (günde 2 defa veriliyorsa) veya 24 saat sonra (günde tek doz veriliyorsa) başlanmalıdır<sup>16</sup>. Trombolitik sonrası kanama ve heparinin antikoagulant etkisinin hemen geri döndürülmesi istenmesi olasılığı nedeniyle DMAH veya



fondaporinuksa geçmeden önce UFH ile antikoagulasyona trombolitik sonrası saatlerce devam edilmelidir.

**Tablo 4. Pulmoner embolide onaylanmış trombolitik tedavi rejimleri**

Streptokinaz	250.000 IU 30 dakika yükleme dozunu takiben 12-24 saat boyunca saatte 100.000 IU infüzyon Hızlandırılmış tedavi: 2 saatte 1.5 milyon IU
Urokinaz	4400 IU 10 dakika yükleme dozunu takiben 12-24 saat boyunca saatte 4400 IU infüzyon Hızlandırılmış tedavi: 2 saatte 3 milyon IU
rtPA	2 saatte 100 mg veya 15 dakikada 0.6 mg/kg (maksimum doz 50 mg' dir)

Hastaların >%90 'ı trombolitik tedaviye, 36 saat içindeki klinik ve ekokardiyografik iyileşme ile gösterilen, olumlu yanıt verir<sup>42</sup>. En büyük fayda semptomların başlamasını takip eden ilk 48 saatte tedavi alanlarda görülmekle birlikte 6-14 günden beri semptomları olanlarda da faydalı olabilirler<sup>43</sup>. Kliniği kararsız veya hemodinamisi bozuk olan hastalarda yapılmış çalışmalarda mortalitede azalma sağlanmıştır<sup>44</sup>. Eğer hayatı tehdit eden bir PE vakası varsa trombolitiklere kontraendikasyonların çoğu rölatif kontraendikasyon olarak değerlendirilebilir. Hemodinamik bozukluğun olmadığı hastalarda trombolitik tedavisi yıllardır tartışmalıdır. Akut PE ve sağ ventrikül disfonksiyonu veya pulmoner hipertansiyonu olan normotansif 256 hastada heparin alteplaz ile karşılaştırılmıştır. Alteplaz mortaliteyi azaltmamış fakat hastaların acil tedaviye gidişlerinin azaltmıştır<sup>45</sup>. Çok yakın bir zamanda Pulmoner Embolide Tromboliz (PEITHO) çalışması yayımlanmıştır<sup>46</sup>. Bu çalışma çok merkezli, randomize, çift kördür ve kilo ayarlı tek doz tenekteplazla birlikte heparin eşliğinde trombolizi heparin ve plasebo birlikteliğine kıyaslamıştır. Hastalar çalışmaya BT anjiyografi veya ekokardiyografi ile gösterilmiş sağ ventrikül disfonksiyonu ve pozitif troponin I veya T ile gösterilmiş miyokardiyal hasar varsa dahil edilmiştir. Toplam 1006 hasta çalışmaya katılmıştır. Primer sonlanım noktası randomizasyon sonrası ilk 7 gündeki tüm nedenlere bağlı ölüm ve hemodinamik bozukluk birlikteliği olarak değerlendirilmiştir. Tenekteplaz ile primer sonlanım belirgin azalmıştır (%2.6 kıyasla %5.6, p = 0.015). Asıl belirgin etkinlik hemodinamik bozulmadaki azalma ile sağlanmıştır ( %1.6 kıyasla %5.0 p =0.002) . Yedi günlük ölüm her iki grupta da düşük idi ( tenekteplaz grubunda %1.2 ve plasebo grubunda %1.8 (p=0.43)).

Trombolitik tedavi kafa içi kanama dahil major kanamalarda artışa neden olur. Kafa içi kanama oranı %1.9 ile %2.2 arasındadır<sup>47,48</sup>. PEITHO çalışmasında kafa içi kanama tenektaplaz ile %2 plasebo ile %0.2 saptanmıştır<sup>46</sup>. Ayrıca kafa içi kanama dışı major kanamalarda da artış saptanmıştır ( %6.3 kıyasla %1.5 p <0.001)<sup>46</sup>. Düşük doz rtPA içeren bir strateji kanamaları azaltmak için faydalı olabilir<sup>49,50</sup>. Bir alternatif yöntemde kateter aracılı ultrason yardımı düşük doz lokal trombolizdir. Hareketli sağ ventrikül trombozu olanlarda trombolizin faydası tartışmalıdır. Kimi çalışmalarda fayda görülmüş<sup>51,52</sup> diğer çalışmalarda ise kısa dönem mortalitenin %20'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir<sup>53-55</sup>.

### **Cerrahi Embolektomi**

Cerrahi embolektomi yüksek riskli PE ve seçilmiş orta-yüksek riskli hastalarda trombolitik tedavi kontraendike olduğunda veya başarısız olduğunda yapılabilir Ayrıca patent foramen ovale aracılığıyla interatrial septumda yerleşmiş sağ kalp trombüslerinde de cerrahi embolektomi başarılı bir şekilde yapılabilmektedir<sup>56</sup>. Rutin kalp cerrahisi programları olan merkezlerde, pulmoner embolektomi basit bir girişimdir. Hızlı anestezi induksiyonu ve medyan sternotomiye takiben, normotermik kardiyopulmoner bypass uygulanır. Kalp içi trombüsler ya da açık foramen ovale olmadığı sürece, aortun çapraz klampe edilmesinden ve kardiyoplejik kalp durmasından kaçınılmalıdır<sup>57</sup>. Çift taraflı pulmoner arter insizyonu ile, her iki pulmoner arterdeki pıhtılar subsegmental seviyeye kadar, doğrudan görülerek çıkartılabilir. Sağ ventrikül fonksiyonu düzeline kadar, kardiyopulmoner bypass sonrası uzun bir nekahet dönemi geçmesi gerekebilir. Hemodinamik bozukluk ortaya çıkmadan hızlı kişiselleştirilmiş bir cerrahide mortalite %6 civarındadır. Önceden uygulanmış tromboliz cerrahi embolektomi için bir kontrendikasyon olmamasına karşılık, preoperatif tromboliz uygulanan hastalarda kanama sorunu olabilir. Daha önceden nefes darlığı ve pulmoner hipertansiyon öyküsü olan hastalarda gelişen ek bir PE durumunda hastanın kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu vardır. Bu hastalar pulmoner endarektomi için özel bir merkeze yönlendirilmelidir.

### **Perkütan Kateter Yollu Tedaviler**

Trombolitik tedaviye kesin kontraendikasyonu olan hastalarda girişimsel tedavi seçenekleri (a) pigtail veya balon kateterle trombüs parçalanması, (b) hidrodinamik kateterle rheolitik trombektomi, (c) aspirasyon kateteri ile trombektomi ve (d) rotasyonel trombektomi'dir<sup>61</sup>. Diğer taraftan trombolitik tedaviye kesin kontraendikasyon yoksa kateter yollu tromboliz ya da farmakomekanik tromboliz tercih edilmelidir. Girişimsel yolla tedavi edilen 35 çalışmadaki

594 hasta analiz edildiğinde hemodinamik parametrelerin dengeli hali, hipoksinin düzeltilmesi ve taburculuğa kadar yaşama gibi klinik başarı oranı %87 bulunmuştur<sup>62</sup>. Bu çalışmalardan sadece kateter yollu tedavinini başarısını anlamak mümkün değildir, çünkü hastaların %67'sine ek lokal trombolitik tedavi verilmiştir. Hastalarda komplikasyon olarak sağ ventrikül fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı ölüm, distal embolizasyon, pulmoner arter perforasyonu sonucu akciğer kanaması, sistemik kanama, perikardiyal tamponat, kalp bloğu ya da bradikardi, hemoliz ve kontrast bağımlı nefropati izlenmiştir<sup>62</sup>. Komplikasyon oranı %2 civarındadır<sup>62</sup>. Düşük doz kateter yollu tromboliz standart doz trombolitik kadar etkin bulunmuştur.

### **Venöz Filtreler**

Filtreler genellikle vena kava inferiorun (VKİ) infrarenal bölümüne yerleştirilir. Trombüs renal ven seviyesinde ise, filtrenin daha yukarı yerleştirilmesi gerekebilir. Vena kava süzgeçleri emboli parçalarını mekanik olarak tutup, akciğere ulaşarak PE'ye neden olmasını engellemek için kullanılan metal araçlardır. Günümüzde vena kava süzgeç kullanımının iki endikasyonundan biri antikoagülasyonun kontrendike olduğu yüksek risk taşıyan DVT diğeri ise optimum antikoagülasyon altında tekrarlayan PE'dir<sup>16</sup>. Kalıcı olmayan ya da kalıcı olmak üzere iki farklı şekli vardır. DVT ve PE tedavisinde vena kava filtrelerinin sınırlı fakat önemli bir yeri vardır. Filtrelerin erken dönemdeki sorunu yerleştiği yerde trombozdur (%10)<sup>63</sup>. Geç dönem komplikasyonları sıktır ve hastaların %20'sinde tekrarlayan DVT ve %40'da postrombotik sendrom izlenmiştir<sup>64</sup>. Beş yıl içerisinde %22, 9 yıl içerisinde ise %33 oranında vena kava inferior oklüzyonu izlenir<sup>65</sup>.

Kalıcı olmayan filtreler geçici ve çıkarılabilir olmak üzere ikiye ayrılır. Geçici filtreler 1-2 gün içerisinde çıkarılmalıdır. Çıkarılabilir filtreler daha uzun süre orada bırakılabilirler. Kalıcı olmayan filtreler kullanıldığında antikoagülasyon kullanımının güvenli olduğu andan itibaren hızlıca çıkarılması tavsiye edilmektedir<sup>66</sup>. Proksimal venlerde serbest trombüs varlığında rutin filtre kullanımını destekleyen veri yoktur. Ayrıca sistemik trombolitik, cerrahi embolektomi ya da pulmoner tromboendarektomi öncesi filtre kullanımını destekleyen delil yoktur.

### **Erken Taburculuk ve Ev Tedavisi**

Erken taburculuk ve ev tedavisini göz önüne almak için kritik karar, olay gelişim düşük riskli hastayı seçmektir. Bunlardan PESI skorlaması en fazla araştırılmış olanıdır. Bir randomize

çalışma PESI sınıfına (PESI I ve II) göre hastaları ev tedavisine yönlendirmiştir<sup>67</sup>. Bir diğer klinik parametreler dayanan Hestia kriterleri ise hastaları ev tedavisine yönlendirmek için kullanılmıştır<sup>68</sup>. İlk 24 saatte taburcu olanlarda tekrarlayan VTE %2 bulunmuştur. BNP seviyesi <500pg/mL olan ve düşük riskli PE hastalarında ev tedavisi yapılmış ve bu hastaların hiçbirinde ölüm, kanam ve tekrarlayan VTE izlenmemiştir<sup>69</sup>.

**Tablo 5. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet endeksi (PESI)**

Parametre	Orijinal versiyon	Basit versiyon
Yaş	Yıla göre yaş	1 puan (eğer yaş > 80 yıl)
Erkek Cinsiyet	+10 puan	-
Kanser	+30 puan	1 puan
Kronik kalp yetersizliği	+10 puan	1 puan
Kronik akciğer hastalığı	+10 puan	
Nabız $\geq$ 110 vuru/dk	+20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı < 100 mm Hg	+30 puan	1 puan
Solunum hızı > 30 nefes/dk	+20 puan	-
Ateş < 36°C	+20 puan	-
Mental durum bozukluğu	+60 puan	-
Arter oksijen saturasyonu <%90	+20 puan	1 puan
<b>Risk Katmanı</b>		
	Sınıf I: $\leq$ 65 puan 30 günlük mortalite çok düşük (%0-1.6) Sınıf II: 66-85 puan Mortalite düşük (%1.7-3.5) Sınıf III: 86-105 puan Mortalite orta derecede (%3.2-7.1) Sınıf IV: 106-125 puan Mortalite yüksek (%4-11.4) Sınıf V: > 125 puan Çok yüksek mortalite (%10-24.4)	0 puan = 30günlük mortalite % 1  $\geq$ 1 puan= 30 günlük mortalite %10.9

## Tedavi Stratejisi

### Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Ettiği Pulmoner Emboli (Yüksek-Riskli Pulmoner Emboli)

Bu hastalar, hastahane yatışından sonraki ilk birkaç saat özellikle olmak üzere, hastane içi ölüm riski yüksek hastalardır. Hemodinamik ve solunum desteğine ek olarak UFH tercih edilen antikoagülan olmalıdır<sup>16</sup>. DMAH ve fondaparinuks bu durumda test edilmemiştir. Yüksek-riskli hastalarda sistemik trombolitiklerin kullanıldığı primer reperfüzyon öncelikli tedavi seçeneğidir<sup>16</sup>. Eğer trombolitlere kontraendikasyon varsa veya trombolitik tedavi hemodinamiyi düzeltmiyorsa cerrahi embolektomi önerilir. Cerrahiye bir alternatif olarak perkütan kateter yolu tedaviler eğer yeterli deneyim ve kaynak varsa göz önünde bulundurulabilir.

### Şok veya Hipotansiyonun Eşlik Etmediği Pulmoner Emboli (Orta ya da Düşük Riskli)

Ciddi böbrek yetersizliği yoksa hemodinamik sorunu olmayan PE hastalarının çoğunda tedavi ciltaltı DMAH veya fondaparinuktur. Şok veya hipotansiyona maruz kalmayan hastalarda da kendi aralarında bir risk sınıflaması yapılmalıdır. Başlangıçta kullanılması gereken PESI veya sPESI'dir (Tablo 5). Eğer hasta PESI sınıf I veya II ya da sPESI 0 ise *düşük riskli*dir. Bu hastalar erken taburculuk ve ev tedavisi hastanın sosyokültürel şartları uygunsu düşünülebilir. Diğer hastaların ekokardiyografi (veya BT anjiyografi) ile sağ ventrikül fonksiyonlarına ve kardiyak troponinlerine bakılmalıdır. Eğer hasta da sağ ventrikül bozukluğu ve troponin pozitifliği birlikte varsa hasta *orta-yüksek-risk* grubuna girer<sup>70</sup>. Bu hastalarda sistemik tam doz trombolitik potansiyel hayatı tehdit eden hemodinamik bozukluğu engelleyebilir. Fakat bu fayda kafa içi kanama ve major diğer kanamalar nedeniyle nötrleşmektedir. Dolayısıyla orta-yüksek grubuna rutin trombolitik önerilmemektedir. Fakat bu hastalarda hemodinamik bozukluğun klinik bulguları görülürse trombolitik tedavi düşünülmelidir.

Bu hastalarda trombolitik tedavi kontraendike ise veya kanama riski yüksek ise cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel tedaviler hemodinamik bozukluğun gelişimi bekleniyorsa düşünülmelidir. PESI III veya IV veya sPESI en az 1 olan hastalarda ekokardiyografi (veya BT anjiyografi) ile sağ ventrikül fonksiyonları veya kardiyak troponini veya her ikisinde normal ise hasta *orta-düşük risk* grubundadır ve antikoagülasyon verilmelidir.

Bu hastalarda reperfüzyonun yeri yoktur. Yatak istirahatinin bu hastalara bir fayda verdiğini gösteren bir delil de yoktur.

**Tablo 6 . Avrupa Kardiyoloji Derneği pulmoner emboli tedavi süresi önerileri**

Tedavi önerileri	Sınıf	Düzye
Geçici (geri dönüşümlü) bir risk faktörüne sekonder PE gelişen hastalar: 3 ay süreyle oral antikoagulan tedavi önerilmektedir.	I	B
Uyarılmamış PE: en az 3 ay süreyle oral antikoagulan tedavi önerilmektedir.	I	A
Uyarılmamış ilk PE epizodu ve düşük kanama riskinde uzun süreli oral antikoagülasyon düşünülmelidir.	IIa	B
Uyarılmamış ikinci PE epizodunda süresiz tedavi önerilmektedir.	I	B
Uzun süreli antikoagulan tedavi gerekli ise; Rivaroksaban 20 mg 1x1, dabigatran 150 mg 2x1 ( $\geq 80$ yaş veya verapamil tedavisi altında ise 110 mg 2x1) veya apiksaban 2.5 mg 2x1, varfarine alternatif olarak (ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar dışında) düşünülmelidir	IIa	B
Uzun süreli antikoagulan tedaviye devam etmek için fayda-risk oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.	I	C

### Antikoagulasyon Tedavisinin Süresi

PE'de uzun süreli tedavinin amacı tekrarlayan VTE ataklarını önlemektir. Çoğunlukla K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Kanseri hastalarda DMAH'ler tercih edilir<sup>71,72</sup>. Üç yeni ajan VTE tedavisinde uzun dönem tedavide test edilmiştir. Tablo 6'da Avrupa Kardiyoloji Derneğinin PE tanı ve tedavi kılavuzundaki tedavi süreleri özetlenmiştir. Uzun dönem tedaviyi araştıran çalışmaların çoğu PE olan ve olmayan DVT hastalarında yapılmıştır. Sadece tek bir çalışma sadece PE hastalarında tekrarları araştırmıştır<sup>73</sup>. PE'de olsun veya DVT'de olsun VTE tekrarlama riski benzerdir. Sadece PE geçiren hastalarda tekrarlama daha çok PE şeklinde, DVT geçiren hastalarda ise daha çok DVT şeklinde olmaktadır<sup>74</sup>.

Çalışmalarda elde edilen sonuçlar şunlardır: a) PE hastaları en az 3 ay antikoagülasyon almalıdır; b) 3 ay antikoagulan kullanıp bırakmakla 6-12 ay kullanıp bırakmanın arasındaki hastalık tekrarlama riski benzerdir; c) Süresiz antikoagulan kullanımı VTE tekrarını %90 azaltmaktadır, fakat bu fayda yıllık %1' lik major kanama ile kısmen zayıflamaktadır<sup>75-76</sup>. K vitamini antagonistleri hastalık tekrarını azaltmada oldukça etkindirler fakat tedavinin

birakılmasıyla oluşabilecek hastalık tekrarlama riskini azaltmamaktadır. Dolayısıyla, antikoagülasyona bağlı kanama riski ve tedavide kalmanın faydasının olmadığı düşünüldüğü zaman antikoagülanlar bırakılabilir.

Aktif kanser VTE tekrarlama için major bir risk faktörüdür ve ilk olaydan sonraki 12 ay içerisinde hastalık tekrar riski %20 civarındadır<sup>77,78</sup>. Dolayısıyla, bu hastalar PE sonrası süresiz antikoagülasyona adaydırlar. En az 3-6 ay DMAH, VTE ve kanseri olan hastalarda verilmelidir. Altı aydan sonraki tedavi net olmamakla birlikte hastalık aktif kabul edildiği süre boyunca DMAH veya K vitamini antagonistleri ile tedaviye devam edilmelidir.

Bir çalışmada geri dönüşümlü bir risk faktörüne bağlı PE'de yılda %2.5 ve tetiklenmemiş PE'de yılda %4.5 hastalık tekrarları izlenmiştir<sup>73</sup>. Tekrarlama oranları antikoagülen tedavi kesildikten sonra yılda %10'lara ulaşabilmektedir. Tetiklenmiş pulmoner embolide (geçici veya geri dönüşümlü risk faktörüne bağlı) antikoagülasyon 3 ay sürmelidir. Tetiklenmemiş PE'de tekrarlama riskini değerlendirmek daha karmaşıktır. Şu durumlarda uzun dönemde tekrarlama riski yüksek olabilir: a) Daha önce bir veya daha fazla VTE geçirmiş olmak, b) antifosfolipid antikor sendromu, c) herediter trombofili, d) proksimal venlerde rezidüel trombüs. Ekokardiyografi ile saptanmış sağ ventrikül disfonksiyonunun devam ediyor olması ek bir risk faktörüdür<sup>79</sup>. K vitamini antagonistleri kesildikten 1 ay sonra ölçülen normal D-dimer seviyeleri VTE tekrarinin seyrek olacağını göstermektedir<sup>80</sup>. Moleküler trombofilisi olan hastalar, lupus antikoagulanı olan hastalar, protein C veya S'de hasarı olan kişiler, faktör V Leiden için homozigot olanlar, protrombin G20210A için homozigot olan hastalar ilk tetiklenmemiş PE'de süresiz antikoagülasyon için adaydırlar. Heterozigot faktör V Leiden veya heterozigot protrombin G20210A olan kişilerde uzun dönem antikoagülasyonun klinik faydasını gösteren bir delil bulunmamaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulduğunda tetiklenmemiş PE'de kanama ve hastalık tekrarı arasındaki hassas denge gözetilerek en az 3 ay antikoagülasyon verilmelidir. Eğer hastanın tercihi de bu ise bu 3 aylık dönemden sonra kanama riski düşük olan hastalarda süresiz antikoagülasyona devam edilmelidir. Burada kullanılan süresiz kelimesi hayat boyu anlamı taşımamaktadır. Sadece 3 aylık tedaviden sonra tedaviye ne kadar devam edileceğinin süresinin tanımının olmadığını ifade etmektedir. Takip boyunca antikoagülasyonun bırakılması tekrarlama ve kanama riski gözönünde bulundurularak gözden tekrar tekrar geçirilmelidir. Hastalarda ikinci bir tetiklenmemiş PE veya DVT varsa hayat boyu antikoagülasyon önerilir. İki yeni çalışmada oral antikoagülasyon kesildikten sonra aspirin ile uzun dönem tedavi plasebo ile kıyaslanmış ve VTE tekrarı %30-35 azalma

saptanmıştır<sup>81,82</sup>. Bu azalma oral antikoagülanlarla olan azalmanın yarısı kadardır fakat aspirin ile kanamalar daha az olmaktadır.

**Tablo 7. Venöz tromboembolizm uzun süreli tedavisinde yeni oral antikoagülanların kullanıldığı klinik çalışmalar**

Çalışma	İlaç	Karşılaştırılan	Dizayn	Tedavi süresi	Tekrarlayan VTE de risk azalması
RE-SONATE <sup>21</sup>	Dabigatran 150mg 2x1	Plasebo	Superiorite	6 ay	%92
RE-MEDY <sup>21</sup>	Dabigatran 150mg 2x1	Varfarin (inr 2-3)	Non- inferiorite	18-36 ay	Risk farkı %0.038 vs varfarin
EINSTEIN Ext <sup>22</sup>	Rivoraksaban 20 mg 1x1	Plasebo	Superiorite	6-12 ay	%82
AMPLIFY Ext <sup>23</sup>	Apiksaban 5 mg 2x1	Plasebo	Superiorite	12 ay	%80
	Apiksaban 2.5 mg 2x1				%81

### Yeni Oral Antikoagülanların Uzun Dönem Tedavisinde Kullanımı

Dabigatran, rivoraksaban ve apiksabanın VTE'nin uzun dönemde tedavisinde kullanımı birçok çalışmada araştırılmıştır. Yapılan tüm bu araştırmalarda hasta popülasyonunun üçte birini PE, kalan bölümünü de DVT hastaları oluşturmaktadır. YOAK'ların uzun dönemde kullanıldığı klinik çalışmalar Tablo 7'de özetlenmiştir. RE-MEDY çalışmasında 150 mg günde çift doz kullanılan dabigatranın, tekrarlayan VTE ataklarının engellemede varfarin kadar etkili ve kanama açısından güvenli olduğu bulunmuştur<sup>83</sup>. RE-SONATE çalışmasında ise dabigatran plasebo ile karşılaştırılmış ve dabigatranın tekrarlayan VTE ataklarında ve ilişkili ölümlerde %92'lik risk azaltımı yaptığı gösterilmiştir<sup>83</sup>. EINSTEIN Extension çalışmasında akut DVT tedavisi yapıldıktan sonra günde 20 mg rivoraksaban tedavisinin 6-12 aya kadar uzatılmış kullanımı plaseboya üstün olduğu kaydedilmiştir<sup>84</sup>. AMPLIFY Extension çalışmasında ise hastalar apiksabanın 2 farklı dozuna (2.5 mg 2x1 ya da 5mg 2x1) ve plaseboya randomize edilmiş ve tedaviye 12 ay devam edilmiştir<sup>85</sup>. Apiksaban tedavisinin VTE risk azaltımı açısından plaseboya üstün olduğu ancak doz rejimleri arasında fark olmadığı bulunmuştur.



## Sonuç

Pulmoner arteriyel yatağın tıkanması yaşamı tehdit eden akut, ama potansiyel olarak geri dönüşümlü sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir. Yüksek riskli pulmoner emboli hastasında tavsiye edilen kesin tedavi trombolizdir. Orta-yüksek riskli pulmoner embolide parenteral antikoagülasyon gecikmeden başlanmalı ve hemodinamik kötüleşme olduğu takdirde trombolitik tedavi verilmelidir. Düşük-orta riskli pulmoner embolide tek başına yeni oral antikoagülanların başlanması veya düşük molekül ağırlıklı heparin ve K vitamini antagonisti kombinasyonu uygun tedavi şeklidir.

## Kaynaklar

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:14-18.
2. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul, Cortex, 2010.
3. 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;60:132-5.
4. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999;27:540-4.
5. Prewitt RM. Hemodynamic management in pulmonary embolism and acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med*. 1990;18:61-9.
6. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:130-6.
7. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 1997;23:1089-92.
8. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung*. 2006;184:1-5.
9. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35:1948-54.
10. 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;97:1946-51.

11. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32:548-53.
12. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res.* 2012;129:e147-51.
13. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, DonkerDW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolectomy. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care.* 2012;14:138-40.
14. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H et al. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol.* 2012;101:1017-20.
15. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M et al. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:64-7.
16. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N et al. 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) Endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-69.
17. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010;44:994-1002.
18. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD001100.
19. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996;156:1645-49.
20. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood.* 2011;118:5394-5400.
21. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med.* 1995;15:119-23.
22. Buñler HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695-702.

23. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med.* 2007;356:2653-5.
24. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e24S–e43S.
25. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-107.
26. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30:375-86.
27. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med.* 2013;369:2304-12.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
29. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-72.
30. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
31. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
33. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
34. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:520-6.
35. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341:507-11.

36. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125:e82–6.
37. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998;82:966-70.
38. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet.* 1988;2:293-8.
39. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism: a randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J.* 1997;18:1141-8.
40. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1057-63.
41. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:239-45.
42. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043-50.
43. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;80:184-8.
44. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012;125:465-70.
45. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest.* 1997;111:1241-5.
46. Meyer G, Vicaud E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-11.
47. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest.* 1995;108:2915-3015.
48. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J.* 1997;134:69-72.

49. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111:273-7.
50. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest.* 2010;137:254-62.
51. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005;127:1051-3.
52. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol.* 2005;99:381-8.
53. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2245-51.
54. Chartier L, Be´ra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation.* 1999;99:2779-83.
55. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J.* 1989;118:569-73.
56. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* 2010; 137:164-70.
57. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:1018-23.
58. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43: 90-4.
59. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:728-32.
60. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation.* 2002;105:1416-19.
61. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20: 1431-40.
62. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011;124:2139-44.

63. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev.* 2005;19:179-202.
64. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112:416-22.
65. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci.* 2005;330:82-7.
66. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:806-12.
67. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
68. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1500-7.
69. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1235-41.
70. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 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. *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
71. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005;23:2123-9.
72. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004;22:1944-8.
73. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:19-25.
74. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002;88:407-14.

75. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336: 393-8.
76. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr.* 1999;149:66-9.
77. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J.* 2002;115:257-60.
78. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078-83.
79. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivetto I, Conti A, Zanobetti M et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med.* 2006;166:2151–6.
80. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
81. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1959-67.
82. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367:1979-87.
83. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
84. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
85. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Abdullah Tekin  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Turkey  
e-mail: tekincardio@yahoo.com

**Geliş tarihi/ Received:** 03.04.2016**Kabul tarihi/ Accepted:** 12.05.2016