



T.C.
AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEVSİMSEL DEĞİŞİKLİKLER PULMONER
EMBOLİZM SIKLIĞI VE MORTALİTESİ ÜZERİNDE
ETKİLİ OLABİLİR Mİ?**

ARŞ. GÖR. DR. ŞULE ESEN KARAMİŞE
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ŞULE ÇİLEKAR

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEVSİMSEL DEĞİŞİKLİKLER PULMONER EMBOLİZM
SIKLIĞI VE MORTALİTESİ ÜZERİNDE
ETKİLİ OLABİLİR Mİ?

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR. DR. ŞULE ESEN KARAMİŞE

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ŞULE ÇİLEKAR

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez başlığı : MEVSİMSSEL DEĞİŞİKLİKLER PULMONER EMBOLİZM
SIKLIĞI VE MORTALİTESİ ÜZERİNDE
ETKİLİ OLABİLİR Mİ?**

Tezi hazırlayan : ARŞ. GÖR. DR. ŞULE ESEN KARAMİŞE
Tez Savunma Tarihi : 22.07.2019
Tez Kabul Tarihi : 22.07.2019
Tez Danışmanı : DR. ÖĞR. ÜYESİ ŞULE ÇİLEKAR

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Ersin GÜNAY

Üye
Doç. Dr. Ümran ERBAY

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygı değer hocam Doç. Dr. Ersin Günay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygı değer hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule Çilekar'a;

Değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Aydın Balcı'ya, Uzm. Dr. Okan Selendili'ye, Uzm. Dr. Adem Gencer'e ve Arş. Gör. Dr. Feyza Sekkin Sınıcı'ya;

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm hemşire, personel ve intern doktor arkadaşlarıma;

Bugünlere ulaşmamda en büyük emeğe sahip olan ve teşekkürlerin en büyüğünü hak eden kıymetli annem ve babama;

Geniş ailemin her bir üyesine;

Her zaman yanımda olan ve varlığıyla her şeyi güzelleştiren kıymetli hayat eşim Uzm. Dr. Gökhan Karamişe'ye;

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Şule Esen Karamişe

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLolar	VI
ŞEKİL DİZİNİ	VII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. FİZYOLOGİ	4
2.5. KLİNİK.....	5
2.6. TANI	7
2.6.1. Klinik Olasılık Skorlamaları	7
2.6.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	10
2.6.2.1. Postero-anterior Akciğer Grafisi	10
2.6.2.2. Elektrokardiyogram (EKG).....	11
2.6.2.3. Arter Kan Gazları (AKG).....	11
2.6.2.4. D-dimer	12
2.6.2.5. Akciğer Sintigrafisi	12
2.6.2.6. Spiral BT-Anjiyografi	13
2.6.2.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi.....	13
2.6.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
2.6.2.9. Ekokardiyografi (EKO).....	14
2.6.2.10. Pulmoner Anjiyografi	15
2.6.2.11. Kardiyak Belirteçler	15

2.6.3. Tanı Yaklaşımı	15
2.7. TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ.....	16
2.8. TEDAVİ.....	17
2.8.1. Genel Destek Tedavisi	18
2.8.2. Antikoagülan Tedavi.....	18
2.8.2.1. Standart Heparin.....	19
2.8.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)	20
2.8.2.3. Fondaparinuxs	21
2.8.2.4. K Vitamini Antagonistleri.....	22
2.8.2.5. Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK).....	22
2.8.3. Trombolitik Tedavi	23
2.8.4. Pulmoner Embolektomi	25
2.8.5. Vena Kava İnferior Filtresi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	44
7. ÖZET.....	45
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

AFS	Antifosfolipid sendromu
AKG	Arter kan gazları
AST	Aspartat transaminaz
aPTZ	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BNP	Beyin natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
Iv	Intravenöz
KUS	Kompresyon ultrasonografisi
KVA	K vitamini antagonistleri
LDH	Laktat dehidrojenaz
MD	Multidetektörlü
Maks	Maksimum
Min	Minimum
OKS	Oral kontraseptif

PAAG	Postero-anterior akciğer grafisi
PE	Pulmoner embolizm
PEEP	Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PESI	Pulmoner embolizm şiddet indeksi
PH	Pulmoner Hipertansiyon
rt-PA	Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
Sc	Subkutan
SH	Standart heparin
SK	Streptokinaz
sPESI	Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi
Ss	Standart sapma
UK	Ürokinaz
USG	Ultrasonografi
V/Q	Ventilasyon-perfüzyon
VTE	Venöz tromboemboli
YOAK	Yeni oral antikoagülan
CT	Computed tomography

TABLÖLAR

Tablo 1. VTE Risk Faktörleri.....	4
Tablo 2. PE’de Semptom ve Bulgular	7
Tablo 3. PE’de Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları.....	7
Tablo 4. PE Klinik Olasılık Skorlamaları	9
Tablo 5. PE’de akciğer grafisinde görülebilecek bulgular	11
Tablo 6. Orijinal ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm şiddet indeksi (PESI)	17
Tablo 7. Standart Heparin (SH) ile Antikoagülan Tedavi Yaklaşımı	20
Tablo 8. Ülkemizde Bulunan DMAH’lar ve Terapötik Dozları.....	21
Tablo 9. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	24
Tablo 10. Aylara Göre Hasta Sayıları	30
Tablo 11. Mevsimlere Göre Sağkalım ve Ölüm Değerleri.....	31
Tablo 12. Aylara Göre Sağkalım ve Ölüm Değerleri.....	32
Tablo 13. Risk Faktörlerinin Mevsimlere Göre Dağılımı	33
Tablo 14. BT Bulgusu ile Mevsim Arasındaki İlişki	34
Tablo 15. PE Hastalarında İncelenen Sayısal Veriler	35
Tablo 16. PE Hastalarında Saptanan Sayısal Veriler ile Prognoz İlişkisi	36
Tablo 17. PE Hastalarında Değerlendirilen Sayısal Verilerin Mevsimlere Göre Dağılımı.....	37
Tablo 18. PE Hastalarında Değerlendirilen Sayısal Verilerin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	37
Tablo 19. Mevsimler ile Wells Skoru’na Göre Emboli Gelişme Olasılıkları İlişkisi	38

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Mevsimlere Göre Pulmoner Embolizm Gelişme Sıklığı	29
Şekil 2. Aylara Göre Pulmoner Embolizm Gelişme Sıklığı	30
Şekil 3. Mevsimlerin Mortalite ile İlişkisi	31
Şekil 4. Ayların Mortalite ile İlişkisi	32
Şekil 5. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	33
Şekil 6. BT Bulgusu ile Mevsim Arasındaki İlişki	34



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. VTE derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm (PE) 'i kapsamaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar arasında en sık görülen üçüncü hastalıktır. VTE klinik belirti vermeden gelişebileceği gibi akut ve kronik süreçte ölümcül olarak sonlanabilir. Sıklığı 100.000'de 100-200 olarak bildirilmektedir (1).

Meteorolojik koşulların kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte VTE'nin en ciddi kliniği ve yüksek ölüm oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olan PE'nin gelişimi ile mevsimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma yayınlanmıştır. Son yıllarda bir yıl boyunca oluşan değişimlerin venöz tromboembolik olayların morbidite ve mortalitesine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmış ve kış aylarında PE olgularında artış saptanmıştır (1,2). Bazı diğer çalışmalarda ise PE insidansında kış aylarında azalış, ilkbahar ve sonbahar aylarında artış saptanmıştır (3,4,5). Birkaç çalışmada ise PE ve DVT sıklıklarında anlamlı mevsimsel farklılık saptanmamıştır (6).

Bu tez çalışması, kliniğimize başvuran ve diğer klinikler tarafından konsülte edilen PE vakalarının sıklığında dönemsel farklılıklar olması nedeniyle; PE sıklığı ile mortalitesi üzerinde mevsimsel değişikliklerin etkilerini araştırmak üzere yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

PE, venöz sistemde oluşan trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkayarak kan akımını engellemesidir. Olguların çoğunda PE alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüslerden kaynaklanır. PE ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, hastalık için iki olayı da ifade eden VTE terimi de kullanılmaktadır (7,8,9).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

VTE'nin yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır. Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulmadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. PE ciddi bir mortalite, morbidite ve hospitalizasyon nedenidir. Altı Avrupa ülkesinden alınan epidemiyolojik tabanlı verilere göre VTE ile ilişkili ölümlerin 2004 yılı için 317.000 olduğu tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde PE ile ilgili standardize edilmiş bir kayıt sistemi olmadığından, hastalıkla ilgili epidemiyolojik veriler oldukça yetersizdir. Sağlık Bakanlığı, 1975 yılına kadar bu hastalıkla ilgili veri vermezken; 1975-1994 yılları arasında ortalama 115 olan ölü sayısını 1994 yılında 386 olarak bildirmiştir. Hastalıktan kaba ölüm hızı, 1994 yılı için 6.4/100 milyon olarak hesaplanmıştır (10,13). Türkiye istatistik kurumu 2008 yılı verilerine göre; 1.272 kişinin VTE nedeniyle öldüğü saptanmıştır (14).

VTE riski yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (9). PE genellikle ileri yaş hastalığı olmasına karşın hereditör trombofili varlığında erken yaşlarda da görülebilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda PE'li hastaların yaş ortalaması 44-67 arasında değişmektedir (10). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir. Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır.

İdiopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (7,12).

2.3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

PE'lilerin %95 kadarı bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslerden gelişir. Alt ekstremitelerde trombüs proksimale yaklaştıkça PE riski artar. Olguların %5 kadarında üst ekstremitelerde, boyun venleri ve superior vena cava, az bir kısmında da sağ kalp boşluklarında ve pulmoner arterlerdeki primer trombüsler kaynak oluşturmaktadır. Trombüs dışında hava, yağ, yabancı cisim, parazit, tümör hücreleri ve amnion sıvısının dolaşıma karışması ile oluşan tabloya nontrombotik pulmoner embolizm adı verilir (1,7,8).

VTE'ye neden olan başlıca risk faktörleri majör travma, majör cerrahi girişim, alt ekstremitelerde kırıklar, kalça ve diz replasmanı ve spinal kord yaralanmalarıdır. Kanser, VTE için iyi tanımlanmış bir predispozan faktördür. Hematolojik kanserler, akciğer kanserleri, gastrointestinal sistem kanserleri, pankreas ve beyin kanserlerinde risk çok yüksektir. Oral kontraseptif (OKS) kullanımı ve gebelik VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir. Gebelikte PE riski 5 kat artmıştır. Risk 3.trimester ve post-partum 6 hafta boyunca en yüksektir ve gebe olmayan kadınlara göre yaklaşık 60 kat artmıştır (1,12,15). VTE risk faktörlerini kalıtsal risk faktörleri ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki grupta özetleyebiliriz (7) (Tablo1).

VTE'li olguların %30'unda hiçbir risk faktörü bulunamamıştır. Risk faktörü bulunamayanlarda gizli kanser veya trombofili olma olasılığı yüksektir.

Tablo 1. VTE Risk Faktörleri

KALITSAL RİSK FAKTÖRLERİ	KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ
- Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden) - Protrombin G20210A mutasyonu - Protein C eksikliği - Protein S eksikliği - Antitrombin III eksikliği - Hiperhomosisteinemi - Faktör VIII artışı - Faktör VII eksikliği - Konjenital disfibrinojenemi - Plazminojen eksikliği - Faktör IX artışı - Nefrotik sendrom	- Alt ekstremitte kırığı - Kalça veya diz replasmanı - Majör cerrahi (Pelvik, abdominal) - Majör travma - Miyokard infarktüsü - Spinal kord yaralanması - İmmobilizasyon - Konjestif kalp yetmezliği - Kemoterapi - AFS - OKS kullanımı - Östrojen tedavisi - Kanser - İnme - Şişmanlık - İleri yaş - Gebelik/Lohusalık - Santral venöz kateter - Polisitemia vera - Uzun süreli seyahat

AFS: antifosfolipid sendromu;OKS: oral kontraseptif

2.4. FİZYOPATOLOJİ

PE'nin sonuçları hemodinamiktir. Tromboksan A2 ve serotonin salınımının aracılık ettiği PE kaynaklı vazokonstriksiyon, vazodilatörler tarafından tersine çevrilebilen bir etki olan PE sonrası pulmoner vasküler dirençte başlangıçtaki artışa katkıda bulunur. Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte hastada hipoksemi gelişir. Hipoksemiye takiben perfüzyonu azalmış segmentte hipokapni gelişmesi ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içinde alt akciğer alanlarında subsegmenter plate atelektaziler oluşabilir. Pulmoner arter yatağının ancak %30-

50'sinden fazlası tıkanıldığında pulmoner arter basıncı artar. Pulmoner arter basıncının aniden 40 mmHg'nin üzerine çıkmasıyla sağ ventrikül dilatasyonu, sistolik disfonksiyon gelişir ve kardiyovasküler kollaps (sistemik hipotansiyon, şok) meydana gelir (1,7).

VTE patogenezindeki primer faktörler 1856 yılında Rudolf Virshow tarafından gösterilmiştir.

- a. Hiperkoagülabilité (kanın pıhtılaşma eğiliminde artma)
- b. Endotel hasarı
- c. Staz
 - a. Staz nedenleri: Yaşlılık, hastalık nedeni ile yatağa bağımlı olma, konjestif kalp yetersizliği, uzun süreli aynı pozisyonda kalmayı gerektiren seyahat, venöz yetersizlik, varisler, kemik kırıkları, inme, spinal kord hasarı, 30 dakikadan uzun süreli genel anestezi gerektiren cerrahi girişimler ve gebeliktir.
 - b. Endotel hasarı nedenleri: Kalça kırıkları, multiple travmaya neden olan yaralanmalar, büyük cerrahi operasyonlar, bakteriyel endokardit, vaskülitler ve kemoterapi olarak sayılabilir.
 - c. Hiperkoagülabilité nedenleri: Antitrombin III eksikliği, protein C ve protein S eksiklikleri, faktör V Leiden varlığı ve alfa-2 globulin eksikliği gibi hematolojik bozukluklar, AFS, homosisteinüri, OKS kullanımı, östrojen tedavisi, kemoterapi, nefrotik sendrom, dissemine intravasküler koagülopati, polisitemi ve malignite varlığıdır.

2.5. KLİNİK

Dispne ve taşikardi ile başvuran, postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PE'den kuşku lanılmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir. PE'ye bağı lı gelişecek semptom ve bulguların şiddeti; embolinin sayısına, obstrükte ettiğı damar yatağı nın

büyükluğüne, lokalizasyonuna, aktive olan trombositlerden salınan humoral faktörlerin etkilerine, rezolüsyon hızına, hastanın PE öncesi kardiyopulmoner rezervine, yaşına ve genel sağlık durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Semptomsuz seyrettiği halde tesadüfen tanı alan hastalar olabildiği gibi; beklenmeyen ani ölüm sonrası otopsi ile tanı alanlar da olabilmektedir. Bu nedenle PE tanısının ilk adımı klinik şüphedir (16,17).

Pulmoner tromboemboli klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır.

Masif PE’de, hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrest’in eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PE açısından değerlendirilmelidir.

Submasif PE’de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır.

Non-masif PE’de ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Bu sınıflama komplike klinik seyir, mortalite riski ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir (18).

PE’de gözlenen semptom ve klinik bulgular ile başlıca semptom ve bulguların görölme sıklıkları tablo 2 ve tablo 3’de özetlenmiştir (1,12,24).

Tablo 2. PE’de Semptom ve Bulgular

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı veya atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Senkop/presenkop	Ateş
Anksiyete	Üçüncü veya 4. kalp sesi
Öksürük	Pulmoner 2. seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit yetersizliği üfürümü

DVT: derin ven trombozu;dk: dakika

Tablo 3. PE’de Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları

Semptomlar	Yüzde (%)	Bulgular	Yüzde (%)
Dispne	82	Taşikardi	43
Göğüs ağrısı	34	Hipoksemi	68
Hemoptizi	3	Takipne	46
Senkop	12	DVT	12
Çarpıntı	4	Ateş	7
Baş dönmesi	6		
Sırt ağrısı	19		
Öksürük	15		

DVT: derin ven trombozu

2.6. TANI

2.6.1. Klinik Olasılık Skorlamaları

PE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Klinik olasılık değerlendirmesi ve D-Dimer ile hastaların %30’unda ileri tetkik gerekmeden tanı dışlanabilir (25). Wells (Kanada) skorlaması ve Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak

kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış klinik skorlama yöntemleridir (tablo 3). Geneva skorlamasının sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmış olup yatan hastalarda Wells skorlaması önerilmektedir (1,12).



Tablo 4. PE Klinik Olasılık Skorlamaları

Wells Skoru	Puan (orijinal versiyon)	Puan (basit versiyon)
DVT semptom ve bulgu varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Nabız > 100/dk	1,5	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1,5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Aktif kanser varlığı	1	1
Klinik olasılık (3 seviyeli)	Puan	Puan
Düşük	<2	-
Orta	2-6	-
Yüksek	>6	-
Klinik olasılık (2 seviyeli)	Puan	Puan
PE muhtemel değil	0-4	0-1
PE muhtemel	>4	>2
Modifiye Geneva Skoru	Puan (orijinal versiyon)	Puan (basit versiyon)
Kalp hızı > 95/dk	5	2
Kalp hızı 74-94/dk	3	1
Bacağın palpasyonu ile ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	3	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
1 hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktörü öyküsü	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
>65 yaş	1	1
Klinik olasılık (3 seviyeli)	Puan	Puan
Düşük	0-3	0-1
Orta	4-10	2-4
Yüksek	>10	>4
Klinik olasılık (2 seviyeli)	Puan	Puan
PE muhtemel değil	0-5	0-2
PE muhtemel	>5	>2

DVT: derin ven trombozu;dk: dakika;PE: pulmoner emboli

2.6.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

Dispne, takipne, taşikardi, göğüs ağrısı gibi sık rastlanan semptomların ve fizik muayene bulgularının sadece bu hastalığa özgü olmaması, DVT klinik bulgularının da hastaların %50'sinde olabileceği bilindiğinde; özellikle submasif embolilerde yalnızca klinik bulguların kullanılması tanıda hatalara neden olur. Hipotansiyonun eşlik ettiği masif emboli olgularında bile aort diseksiyonu, perikart tamponadı ve miyokard infarktüsü gibi tabloları klinik bulgular ile ayırt etmek çok zor olmaktadır. Günümüzde noninvazif tanı yöntemlerinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Özellikle ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, DVT'ye yönelik incelemeler, bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri, D-dimer tayini ve ekokardiyografik incelemeler yanında uygun tanı algoritmalarının kullanılması invaziv tanı yöntemlerine olan ihtiyacı belirgin olarak azaltmıştır.

2.6.2.1. Postero-anterior Akciğer Grafisi

PE'de ek hastalık yok ise %20-40 normal saptanır. Postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) normal olması PE'yi dışlamaz. Akut hipoksemi ile gelen ve obstrüksiyon saptanmayan bir hastada akciğer grafisi normal bulunduğunda ilk olarak PE olasılığı düşünülmelidir. PE'de saptanabilecek bazı bulgular; çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevra sıvısı, diyafragma elevasyonu, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal saydamlık artışı (Westermarck işareti) olarak sayılabilir (12,19,27). PE gelişen hastaların PAAG'lerinde görülebilen ancak bu hastalığa özgü olmayan akciğer grafisi bulguları Tablo 4'te sıklık sırasına göre verilmiştir (32).

Tablo 5. PE’de akciğer grafisinde görülebilecek bulgular

Bulgu	%
Çizgisel (subsegmental) atelektazi veya parankimal anormallikler	68
Plevral sıvı	48
Plevral tabanlı yoğunluk artımı (Hampton’s hump-Hampton hörgücü)	35
Diyafragma yükselmesi	24
Azalmış pulmoner damarlanma	21
Santral pulmoner damarlarda genişleme (Fleischner bulgusu)	15
Kalp boyutlarında büyüme	12
Bölgesel oligemi (Westermarck bulgusu)	7
Pulmoner ödem	4

2.6.2.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Nonmasif PE olgularında EKG genellikle normal saptanır. Submasif ve masif PE olgularında , akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır. Genellikle sinüs taşikardisi ve nonspesifik ST- T değişiklikleri saptanabilir. Massif PE’ ye bağlı olarak;p pulmonale (DII, DIII ve aVF), atriyal aritmiler, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu ve S₁ Q₃ T₃ gibi sağ kalp yüklenme bulguları görülebilir. PE olgularında EKG, akut myokard infarktüsü ve akut perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlanır (28).

2.6.2.3. Arter Kan Gazları (AKG)

Pulmoner embolizm V/Q uyumsuzluğu ve hiperventilasyonla karakterize olduğundan hipoksemi, normo/hipokapni, respiratuvar alkaloz ve alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış görülür. Hastaların % 10-25’inde arter kan gazları ve gradiyent normal bulunmaktadır (26). Nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında pulmoner emboli yönünden daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Arter kan gazlarından ayrıca pulmoner embolinin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanır.

2.6.2.4. D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi (kantitatif), ELISA veya Lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçülür. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Aktif PE'li olgularda D-dimer değerleri nadiren normal sınırlardadır. D-dimer düzeyi; cerrahi girişim, doğum, travma, renal patoloji, sistemik lupus eritematozus gibi bir çok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği tanı koydurucu olmaktan çok PE için incelemeye devam edilmesi gerektiğini gösterir (29,30,31). Klinik olasılık skorlamaları ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir. Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal dahi olsa PE dışlanamaz. Yaşa göre D-dimer testinin özgüllüğü değişir. PE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır (12).

2.6.2.5. Akciğer Sintigrafisi

PE tanısı ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinde ventilasyonun normal olduğu bölgelerde perfüzyon defektinin gösterilmesi ile konulabilir. Tek başına perfüzyon sintigrafisi ancak normal olduğunda PE tanısı ekarte edilebilir. Özellikle altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda tek başına perfüzyon sintigrafisi kullanılmamalıdır. Ventilasyon sintigrafisinin yapılamadığı durumlarda perfüzyon sintigrafisinin akciğer grafisi ile karşılaştırılarak yapılan sintigrafik olasılık saptanmasının mutlaka klinik ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. PE'li şüpheli hastada klinik olasılık düşük veya orta olasılıklı ise perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PE'yi %95-98 dışlar (7). PE'de Sintigrafik değerlendirme yenilenmiş PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterlerine göre: normal, düşük olasılık, orta olasılık ve yüksek olasılık şeklinde yapılır (1). PE sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle, tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı PE'den şüphelenilen hastalarda sintigrafi ile 24 saatte çekilmelidir (12).

2.6.2.6. Spiral BT-Anjiyografi

Kontrastlı spiral BT anjiyografi, pulmoner arter yatağındaki trombüsü segmental düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Ayrıca pulmoner emboliyi destekleyen veya alternatif bir patolojiye ait parankimal veya mediastinal bulguları saptayabilmektedir. PE bulguları intravasküler dolum defekti, damar duvarı ile daralan açı, damar opasifitesinin tam kesintiye uğraması, tıkalı damarın çapında artma, plevra tabanlı kama şeklinde opasite artımı ve lineer atelektazi olarak sayılabilir. Santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve daha distalinde periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Tek kesitli BT'de subsegmental trombüs saptanma sıklığı %4,7 iken, çok kesitlide bu oran %9,4 olarak bulunmuştur (33).

Böbrek yetmezliği varlığında (kreatinin klirensi 50 ml/dakika altındaki hastalarda) kontrastlı BT çekilmesi kontrendikedir. Kontrast alerjisi ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda alternatif olarak V/Q sintigrafisi çekilebilir. Son yıllarda spiral BT anjiyografi sırasında, aynı protokolün bir parçası olarak yapılan BT venografi çekimleri ile alt ekstremitte proksimal venlerinin incelemesi sağlanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi venografide gonadların aldığı doz, tek başına BT aniyografide alınan dozun iki katıdır. Bilgisayarlı tomografi venografi ile iliyak ven ve vena kava inferior da görüntülenebilir. Derin ven trombozu öyküsü, DVT semptom ve bulgularının varlığı, kompresyon ultrasonografisi ile tanı olasılığını belirgin olarak arttırır. Bu nedenle semptomatik olgularda DVT araştırılmasında BT venografi yerine alt ekstremitte USG incelemesi önerilir (7).

2.6.2.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

PE'lilerin %95 kadarı bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslerden gelişir. Günümüzde DVT şüphesi olan hastalarda, ilk sırada yapılması gereken görüntüleme yöntemi kompresyon ultrasonografisi (KUS)'dir. KUS'un proksimal DVT için duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98 civarındadır. DVT ile ilgili klinik bulguların varlığında, KUS ile proksimal trombüs tanı şansı artmaktadır. PE kuşkulu

hastada, alt ekstremitte venöz ultrasonografi (USG)'sinin pozitif bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar. USG'si tanısal olmayan, ancak PE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir (34,35).

2.6.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği, pulmoner arterler içinde trombüsün doğrudan görüntülenmesini sağlar. Gadolinum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilebilir. Bu teknik renal bozukluğu veya kontrast maddeye karşı allerji öyküsü olan hastalarda, BT anjiyografiye alternatif olarak kullanılabilir. Manyetik rezonans, diğer tekniklerle görüntülemenin güç olacağı pelvis içi damarlardaki ve vena kava inferiordaki trombüslerin saptanması için yararlı olabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeni ile gebelerde kullanılabilir. Ancak hareket artefaktlarının yarattığı görüntüleme, acil servislerde kolay ulaşılabilir olmaması ve daha düşük sensitivite sorunları nedeniyle spiral BT'den daha az kullanılır (1,12,36).

2.6.2.9. Ekokardiyografi (EKO)

PE olgularının %30-40 kadarında sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu, triküspit regürjitasyonu, sağ kalp boşluklarında flotan trombüs ve pulmoner hipertansiyon (PH) gibi ekokardiyografik bulgular mevcuttur. Bu bulgular yüksek mortalite ve morbidite riski ile ilişkilidir. Ekokardiyografi (EKO), şok bulgusu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuşkulanan ancak BT çekilemeyen olgularda yapılacak ilk işlem olmalıdır. EKO tanıya ek olarak trombolitik tedavi gereksiniminin belirlenmesinde de katkı sağlar. Submasif PE olgularında sağ ventrikül disfonksiyonun saptanması prognoz ve risk belirlenmesi açısından önemlidir (1,7).

2.6.2.10. Pulmoner Anjiyografi

Pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart testtir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleri ile PE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca katater ve cerrahi embolektomi öncesi trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilmektedir. Konvnsiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, morbidite oranı %1 civarındadır. Özellikle trombolitik uygulanacak hastalarda kanama riskini artırır.

2.6.2.11. Kardiyak Belirteçler

PE olgularında lökositoz, serum Laktat dehidrojenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ve Aspartat transaminaz (AST) düzey artışı ile sedimantasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular, PE için özgün değildir. Kardiyak troponin T ve I (cTnT,I) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. PE’de artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Beyin natriüretik peptid (BNP) yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Troponin, BNP ve NT-proBNP ölçümleri, prognostik değerlendirme amacıyla masif ve submasif PE olguların nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Ancak bu belirteçlerin KOAH alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükseldiği unutulmamalıdır (12).

2.6.3. Tanı Yaklaşımı

PE’de tanı klinik şüphe ile başlar. Ayaktan başvuran klinik durumu stabil hastada PE şüphesi varsa PE’nin dışlanması amacıyla klinik olasılık değerlendirme skorlaması ve D-dimer birlikte kullanılır. Klinik olasılık skorlamasında düşük veya orta olasılık bulunan hastanın ELISA veya hızlı ELISA yöntemleri ile ölçülen D-dimer değeri negatif ise ileri tetkik yapılmadan PE dışlanabilir. Bu dışlama stratejisinin genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalarda güvenilirliği yüksektir. Klinik skorlamanın yüksek olasılıklı olduğu hastalarda D-dimer incelemesi

yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir. Hastanede yatan hastalarda da ileri yaş ve/veya ek hastalıklar nedeniyle D-dimer testi yanlış pozitif olabileceğinden, PE kuşkusu varsa ilk inceleme olarak görüntüleme yöntemleri önerilir (37,38).

Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği bulguları ve hipotansiyon gibi bulgularla masif PE'den kuşku edilen durumlarda, kanama riski yüksek değilse derhal standart heparin ile antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Eğer hastanın hemodinamik durumu uygun ve olanak varsa bu aşamada multidetektörlü (MD) BT anjiyografi çekilmelidir. Klinik olarak masif PE kuşkulu hastada MD-BT anjiyografide yaygın/ büyük trombüs varlığı, trombolitik tedavi kararı için yeterli olacaktır. Buna karşılık ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle BT çekilemediğinde; hem acil reperfüzyon tedavi kararı için sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvüler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak torasik EKO yapılmalıdır. Bu inceleme ile bazen intrakardiyak trombüs gözlemlenebilir. Yatak başında alt ekstremitte doppler USG uygulanması ile trombotik olay kanıtlanabilir. USG'de pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar (12).

2.7. TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRMESİ

PE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırdedilmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/trombolitik) ve prognozu belirler (39). Prognostik değerlendirmede kullanılan en güncel skrolama pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI). Daha az komplike olan basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi (sPESI) de PESI ile aynı etkinlikte bulunmuştur. Bu skrolama sistemleri 30 günlük mortalite açısından düşük veya yüksek riski göstermektedirler (tablo 6).

Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girerler.

Tablo 6. Orijinal ve Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm şiddet indeksi (PESI)

Skor		
Değişken	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş	Yaş (yıl)	1 (yaş >80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız >110/dakika	+20	
Sistolik kan basıncı < 100 mm Hg	+30	1
Solunum hızı >30/dakika	+20	
Vücut ısı <36 °C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%90	+20	1
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	
Sınıf I: <65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: >1
	Sınıf V: >125	
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
sPESI: Basitleştirilmiş PESI		

2.8. TEDAVİ

Tedaviye başlanmadan önce hastalığın şiddeti ve uygulanacak olan tedavinin kanama riski birlikte değerlendirilir. Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir. Aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakranial kanama antikoagülan tedavi için mutlak kontrendikasyon oluşturur. Bu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır. Son iki hafta içinde cerrahi tedavi, travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200mm Hg, diyastolik

>120 mm Hg) ve diğer kanama riski bulunduran durumlar göreceli kontrendikasyonlardır. Bu durumda hekim antikoagülan uygulama açısından kar zarar hesabı yapmalıdır. Hipotansiyon ve şok tablosunun eşlik ettiği masif PE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır (7,12,39).

2.8.1. Genel Destek Tedavisi

VTE’de yatak istirahatinin gerekliliği konusunda bilimsel bir veri olmamakla birlikte, genel eğilim hastaların 24-48 saat süre ile ayağa kaldırılmamasıdır. Hastada ciddi yan ağrısı mevcut ise nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, narkotiklerden önce tercih edilmelidir. Antikoagülan tedavi altındaki hastalarda intramusküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır (41).

Hipoksemi ve solunum yetersizliği, masif ve bazı submasif PE hastalarında, V/Q uyumsuzluğu sonucu oluşan, en önemli komplikasyondur. Bu durumda oksijen tedavisi gereklidir ve nazal kanül veya yüz maskesi ile saturasyon %92’nin üzerinde olacak şekilde düzenlenmelidir. Oksijen destek tedavisine rağmen solunum yetmezliği derinleştğinde, O₂ desteği mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır. Mekanik ventilasyonun kaçınılmaz olduğu durumlarda, plato basınç seviyesini 30 cmH₂O’un altında tutacak şekilde ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) minimum düzeyde tutulmalı ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır (42).

2.8.2. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülanlar, yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısı ile mevcut trombüsün genişlemesini önler. Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA) ve yeni oral antikoagülanlardır (YOAK).

Hızlı antikoagülasyon SH, DMAH veya fondaparinux gibi antikoagülan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir. En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.

2.8.2.1. Standart Heparin

SH primer olarak trombin, faktör IIa, Xa, IXa, XIa ve XIIa gibi koagülasyon faktörlerini inhibe eden antitrombin III'e bağlanarak etki gösterir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz (iv) infüzyon veya subkutan (sc) enjeksiyon yoluyla uygulanır. Heparinin iv olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli iv infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir. Heparin, yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha avantajlıdır.

Akut masif PE olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile iv infüzyon tedavisi tercih edilmelidir. Sürekli iv infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin iv bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin, ya da normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır. aPTZ değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir. İdame aPTZ değeri, kontrol değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır. SH ile antikoagülan tedavi yaklaşımı tablo 7'de gösterilmiştir (12,39).

Heparin hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılır. Hiperpotasemi riski nedeniyle bir haftadan uzun süren heparin tedavilerinde potasyum düzeyleri

ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süren heparin kullanımı osteoporoza neden olabilir. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 ml/dk olanlarda) SH tercih edilmelidir (41).

Tablo 7. Standart Heparin (SH) ile Antikoagülan Tedavi Yaklaşımı

Endikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	- Bazal aPTZ, INR (veya PZ) ve hemogram alınır. - Heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır. - Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	- Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. - Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. - Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir. - Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı yapılır (Son 100 gün içinde heparin almış olanlarda tedaviden önce bazal tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir). - Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). - En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. - INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğunda SH kesilir. - INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.

*Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olgularda ve/veya kanama riski yüksek olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.

2.8.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

DMAH'lar heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. DMAH'ların SH'e göre biyoyararlanımları ve farmakokinetik özellikleri daha iyidir ve faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilirler. Eliminasyon yarı ömrü sc uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, SH'in aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlemi gerektirmeden

uygulanabilir. Uzun süreli kullanımlarda SH'e göre osteoporoz riski daha düşüktür. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlarda) DMAH kullanma zorunluluğu varsa günlük doz %50 azaltılmalıdır ve zirve anti-Xa aktivitesi monitorize edilerek doz ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda DMAH dozu, plazma anti-faktör Xa düzeyi ile kontrol edilmelidir. Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile anti faktör-Xa aktivitesi ortalama 4 saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki 4. saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır. DMAH'lar, tedavi dozları ve Hedef anti-Xa aktivite düzeyleri Tablo 8'de görülmektedir (42,43,44).

Tablo 8. Ülkemizde Bulunan DMAH'lar ve Terapötik Dozları

DMAH	Doz	Hedef Anti-Xa U/mL
Enoksoparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (<180 mg/gün)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (<18000 IU/gün)	1,05 (Tek doz)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (<17100 IU/gün)	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	
Bemiparin	115 IU/kg/24 saat	

*DVT tedavisinde

2.8.2.3. Fondaparinuks

Pentasakkarit (fondaparinuks), aktif faktör X'un (Xa) sentetif ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz sc uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Venöz tromboembolizmin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Ancak ülkemizde şu anda sadece ortopedik kalça operasyonları sonrası profilaksi için onayı bulunmaktadır. Heparine bağlı trombositopenide, yatan hastalarda sağlık raporu ile kullanılabilir (12). Ayaktan hastalarda, yalnızca Sağlık Bakanlığına indikasyon dışı başvuru ile geri ödemesi bulunmaktadır. Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmektedir. Tedavi dozu 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7,5

mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür. Tıpkı diğer parenteral antikoagülanlar gibi fondaparinuxs tedavisi de en az beş gün sürdürülmelidir (46).

2.8.2.4. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. SH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Heparin ve oral antikoagülan en az 5 gün birlikte verilir. Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri 24 saat ara ile 2 kez ≥ 2 olduğunda heparin kesilir. INR değeri 2-3 arasında olacak şekilde oral antikoagülana devam edilir (47).

2.8.2.5. Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Anfraksiyone heparin ve DMAH'ler, faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sırasında trombüsün büyümesi ve tedavi kesildikten sonra pıhtı oluşumunun aktive olması gibi sorunlara neden olabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle HIT komplikasyonu gelişebilir. Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler. Derin ven trombozu ve stabil PE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban ve apiksabanın VTE'nin akut döneminde nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (48). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. YOAK; oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, laboratuvar takip gerektirmemeleri, seyrek intrakraniyal

kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının bulunmaması, kısa yarı ömürleri nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem metodlarının bulunmaması; obezite, yaşlılık, renal yetersizlik, kanser gibi özel durumlarda doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları günümüzde henüz giderilememiş dezavantajlarıdır. Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından, kullanılmaları henüz önerilmemektedir. YOAK, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (49,50).

2.8.3. Trombolitik Tedavi

Kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyal kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif PE olgularında trombolitik tedavi uygulanır (12). Aktif kanama ve son 1 ay içinde geçirilmiş intrakranial kanamada mutlak kontrendikedir (tablo 9). Trombolitik tedavi, mevcut trombüsün hızla ermesini sağlayarak yeniden perfüzyonu sağlar. Trombolitik tedavi ilk 48 saat içinde uygulandığında daha etkilidir. Etkinliği ilk 7 günden sonra belirgin olarak azalmaktadır. Semptomların başlangıcından itibaren 14 gün geçtikten sonra uygulanması önerilmez (51).

Masif PE'nin tedavisinde kullanılan ve en iyi bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). SK, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptiddir. Diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkileri daha fazladır. SK antijenik yapıda olduğu için bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamaz. rt-PA, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlıdır. Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. Ancak, ilk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelme açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin fark bulunmamaktadır. İnfüzyon süresinin kısalığı oranında trombolitik etkinliğin artmasının yanı sıra,

kanama komplikasyonunun azaldığı gösterilmiştir (52). Bu durum, rt-PA için avantaj sağlamaktadır.

Tablo 9. Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları

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

Submasif PE'li hastalara trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Ancak bu grupta prognozu kötü olup, trombolitik verilmesi gereken yüksek riskli alt grubun belirlenmesi amacıyla, ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik skorlamalar (PESI, sPESI), sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri (ekokardiyografi, spiral BT, BNP/NT-proBNP, EKG bulguları), miyokard hasarı belirteçleri (kardiyak troponinler), hipoksemi düzeyi ve mental durum, olanaklar ölçüsünde birlikte değerlendirilerek trombolitik uygulanacak kötü prognozlu submasif PE olguları saptanmaya çalışılır. SH uygulanan bu yüksek riskli

grup hastalar yakından izlenmeli, hemodinamik bozukluk geliştiğinde trombolitik tedavi düşünülmelidir (12).

PE’de en sık kullanılan trombolitik ajan rt-PA’dır. Bu ilacın PE için onaylanan dozu 2 saatte 100 mg şeklindedir. Bu dozun başta serebral hemoraji olmak üzere major hemorajik komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının, standart doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur (53).

2.8.4. Pulmoner Embolektomi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye ilk 1 saatte yanıt alınamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PE’li hastalarda eğer deneyim mevcutsa, girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir. Cerrahi embolektomide mortalite %25-60 arasındadır.

Günümüzde cerrahi embolektomiye alternatif olan ve öncelikle invaziv radyoloji birimlerinde uygulanan girişimsel kateter embolektomi ile birlikte kateter ile düşük doz trombolitik verilmesi başarı şansını arttırmaktadır (7).

2.8.5. Vena Kava İnferior Filtresi

Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu ya da antikoagülan ile kanama gelişen proksimal DVT’li PE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT’u saptanan hastalarda vena kava inferior’a filtre takılması önerilir. Erken dönemde PE nüksünü azaltmalarında karşılık, kronik tromboz ve venöz yetersizliğe neden olabilirler. Vena kava filtreleri kalıcı olabildikleri gibi, geçici filtreler de mevcuttur. Hastalarda çıkartılabilen filtreler tercih edilmeli ve PE riski kalmadığı zaman filtrenin çıkartılması önerilmektedir.

Filtrelerin ıkartılması için ideal süre takıldıktan sonraki birkaç haftadır. Filtrenin güvenli olarak çıkartılabilmesi için bu srenin 90-120 günü aşmaması gerekir (54,55).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu tarafından 03.05.2019 tarihinde 2019/7-173 protokol numarası ile onaylanmıştır.

01.01.2014 ile 01.01.2019 tarihlerini kapsayan beş yıllık dönemde, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından akut PE tanısı konulan (kliniğimize başvuran veya diğer klinikler tarafından konsülte edilen) 402 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Araştırmanın konusu olan tıbbi durum özellikle belirli risk faktörlerini taşıyan hastalarda daha sık görülen ve toplumda ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olarak önem arz eden ‘Akut Pulmoner Emboli’ hastalığıdır.

Araştırmaya 18 yaş ve üzeri, PE tanısı spiral toraks BT ile doğrulanmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grubu için standart bir veri toplama formu oluşturulmuştur. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, başvuru ayları, PE’nin radyolojik olarak masif veya nonmasif oluşu, PE gelişimindeki risk faktörleri, başvuru anındaki başlıca laboratuvar parametreleri (wbc, nötrofil, lenfosit, hemogloblin, platelet, D-dimer, CRP), pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri, Wells skorları, Wells skorlarına göre PE gelişme olasılıkları, sPESI skorları, tedavileri ve akıbetleri kaydedilmiştir.

Spiral toraks BT değerlendirilirken pulmoner vasküler sahada %50’nin üzerinde, ana pulmoner arterde veya lobar arterlerin iki veya daha fazlasında obstrüksiyon bulunan hastalar masif PE olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel yöntemin detayları şu şekildedir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Komogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler median (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler hasta sayısı ve yüzde (n (%))

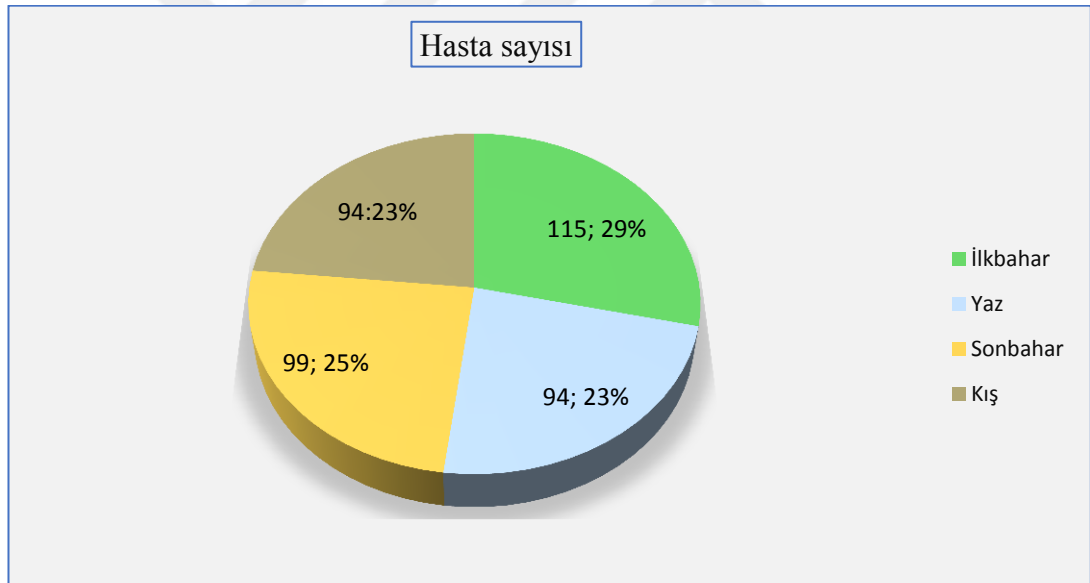
olarak ifade edilmiştir. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Student t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında; normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Anova testi, normal dağılmayan değişkenler için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Çoklu grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere post-hoc analizler (benferroni, tukey) uygulanmıştır. Ki kare testi grupların oranlarının karşılaştırılmasında kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

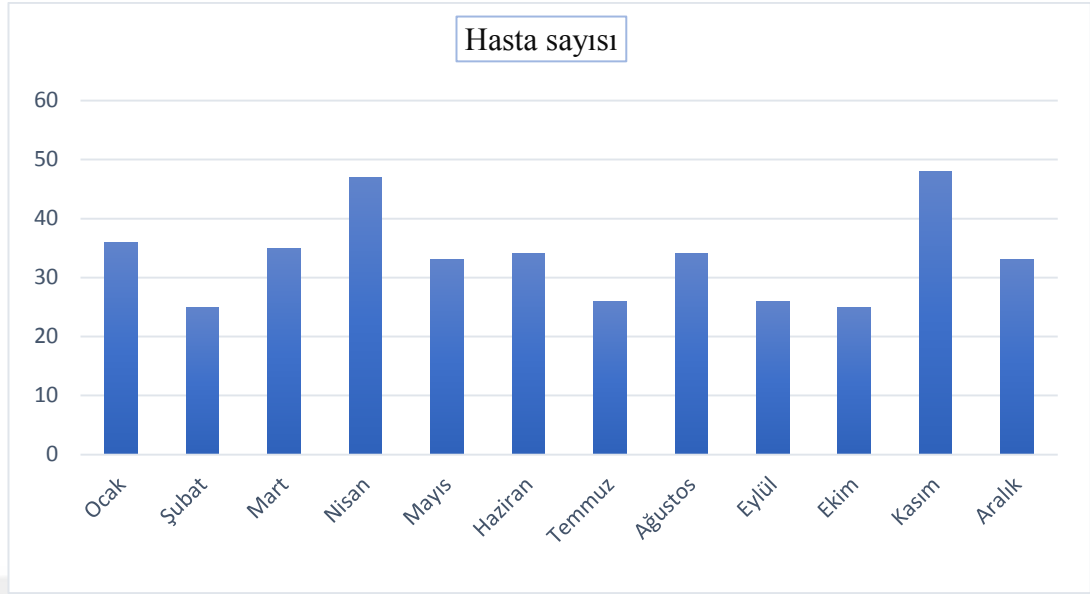
Çalışmaya PE tanısı konulan toplam 402 hasta alınmıştır. 208'i kadın (%51.7), 194'ü erkek (%48) olan hastaların ortalama yaşları 67 olup en küçüğü 19, en büyüğü 93 yaşındaydı.

Mevsimlere göre PE gelişme sıklığına bakıldığında en fazla hasta ilkbahar mevsiminde (n=115, %28,6) görülmüştür. Bunu sonbahar mevsimi (n=99,%25) izlemiştir. En az hasta sayısı kış ve yaz aylarında eşit olarak (n=94, %23,4) olarak saptanmıştır (Şekil 1). Mevsimlere göre pulmoner emboli gelişme sıklığındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).



Şekil 1. Mevsimlere Göre Pulmoner Embolizm Gelişme Sıklığı

PE gelişen hasta sayılarının aylara göre dağılımlarına bakıldığında en fazla hasta kasım (n=48, %11,9) ve nisan (n=47, %11,7) aylarında saptanmıştır. En az hasta sayısı şubat ve ekim aylarında eşit olarak (n=25, %6.2) saptanmıştır (şekil 2, tablo 10). Aylara göre pulmoner emboli gelişme sıklığındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).



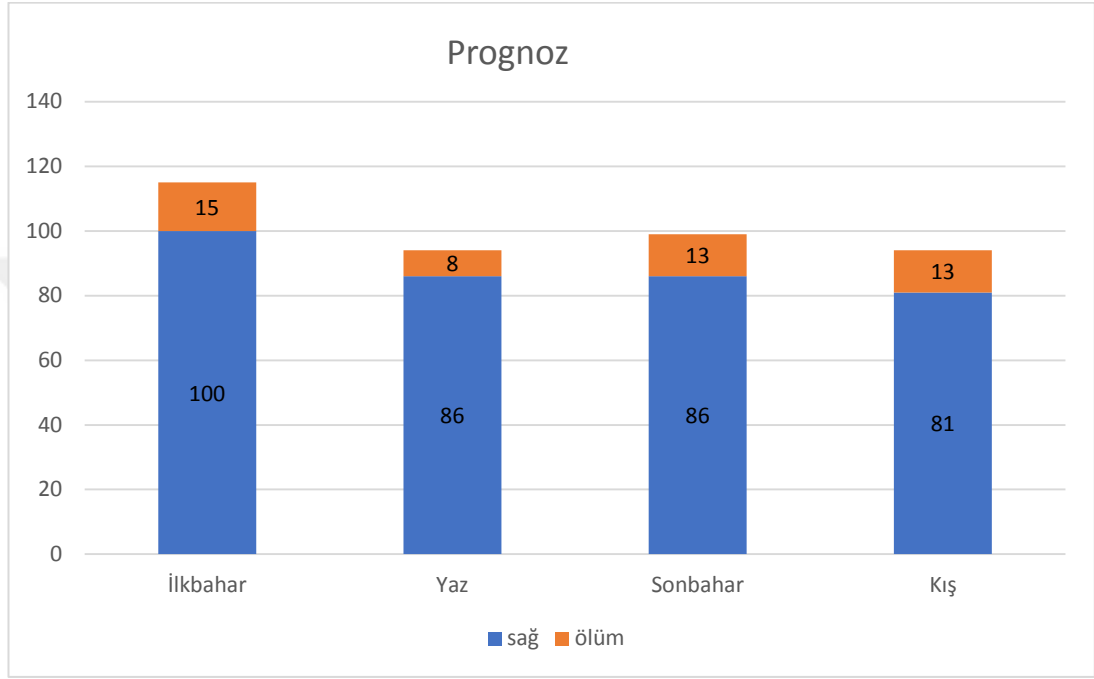
Şekil 2. Aylara Göre Pulmoner Embolizm Gelişme Sıklığı

Tablo 10. Aylara Göre Hasta Sayıları

Mevsim	n	%
Ocak	36	9
Şubat	25	6,2
Mart	35	8,7
Nisan	47	11,7
Mayıs	33	8,2
Haziran	34	8,5
Temmuz	26	6,5
Ağustos	34	8,5
Eylül	26	6,5
Ekim	25	6,2
Kasım	48	11,9
Aralık	33	8,2

Hastaların sağkalım ve ölüm oranları değerlendirildiğinde PE gelişen 402 hastanın 353'ünün sağ kaldığı (%87,8), 49'unun öldüğü (%12,2) saptanmıştır. Yaşayan hastaların 182'sinin kadın, 171'inin erkek; ölen hastaların 26'sının kadın 23'ünün erkek olduğu saptanmış, prognoz ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,844$).

Mevsimlere göre prognoz değerlendirildiğinde ölüm oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. ($p=0,663$). Mevsimlere göre yaşayan ve ölen hasta sayıları ile oranları şekil 3 ve tablo 11’de gösterilmiştir.



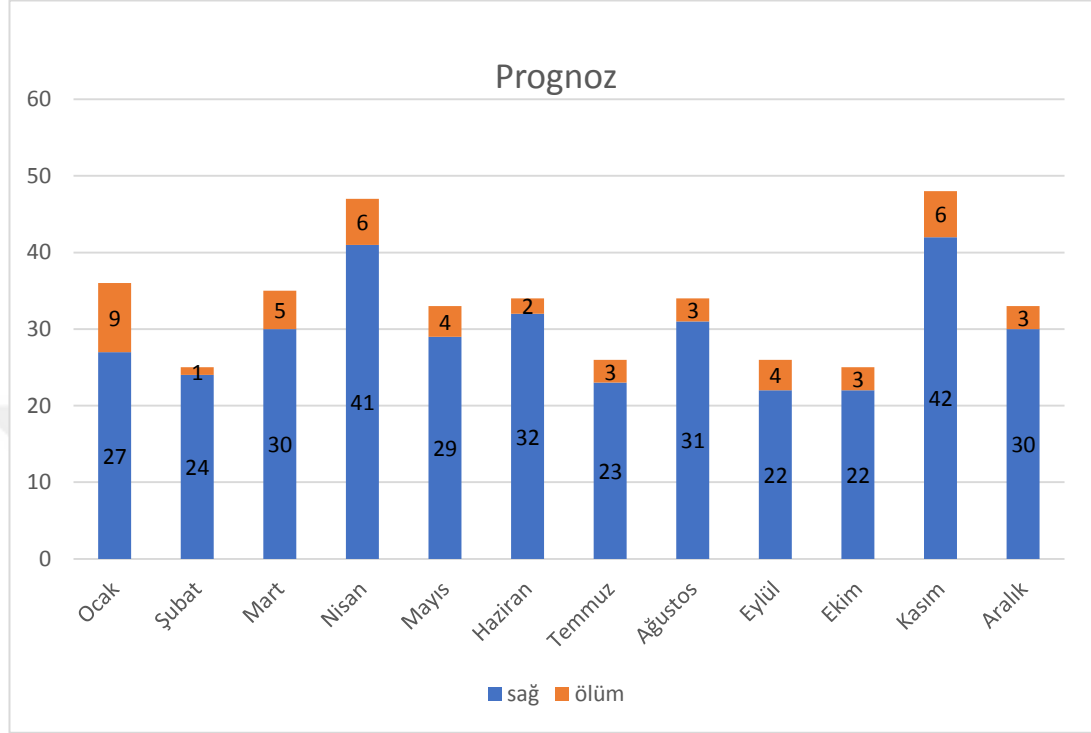
Şekil 3. Mevsimlerin Mortalite ile İlişkisi

Tablo 11. Mevsimlere Göre Sağkalım ve Ölüm Değerleri

Mevsim	Sağ n (%)	Ölüm n (%)
İlkbahar	100 (24,9)	15 (3,7)
Yaz	86 (21,4)	8 (2,0)
Sonbahar	86 (21,4)	13 (3,2)
Kış	81 (20,1)	13 (3,2)

Aylara göre prognoz değerlendirildiğinde ölüm oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

(p=0,582). Aylara göre sağ kalım ve ölüm oranları Şekil 4 ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

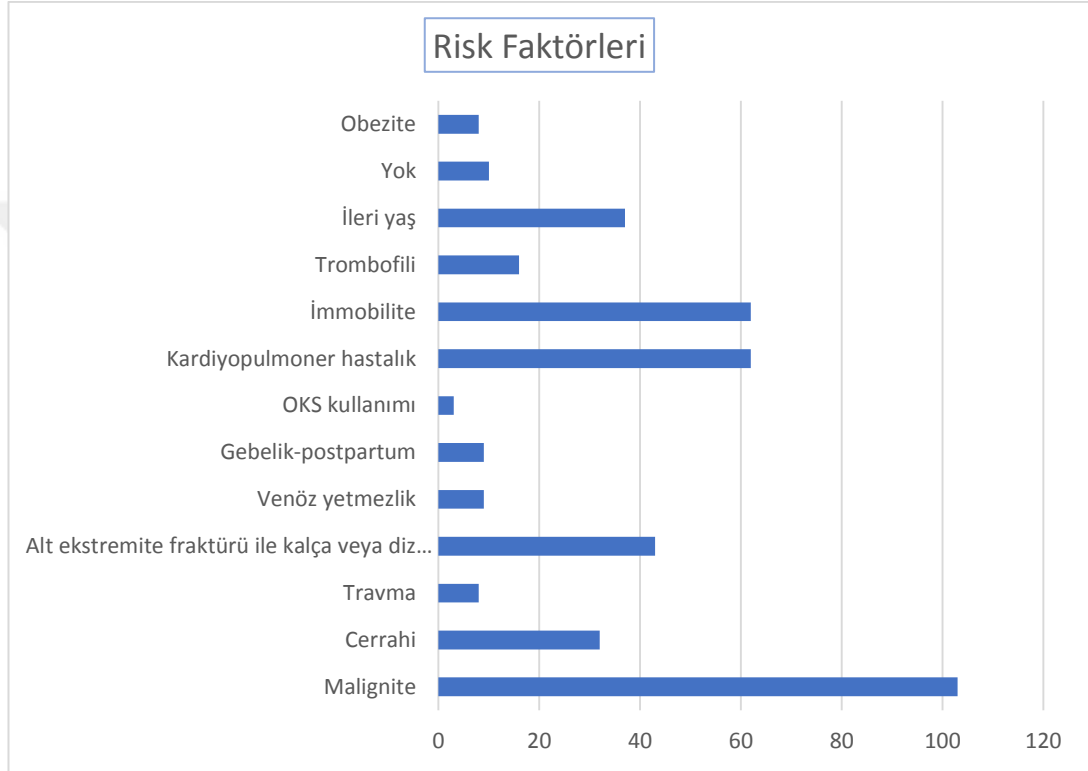


Şekil 4. Ayların Mortalite ile İlişkisi

Tablo 12. Aylara Göre Sağkalım ve Ölüm Değerleri

Tanı ayı	Sağ n (%)	Ölüm n (%)
Ocak	27 (6,7)	9 (2,2)
Şubat	24 (6,0)	1 (0,2)
Mart	30 (7,5)	5 (1,2)
Nisan	41 (10,2)	6 (1,5)
Mayıs	29 (7,2)	4 (1,0)
Haziran	32 (8,0)	2 (0,5)
Temmuz	23 (5,7)	3 (0,7)
Ağustos	31 (7,7)	3 (0,7)
Eylül	22 (5,5)	4 (1,0)
Ekim	22 (5,5)	3 (0,7)
Kasım	42 (10,4)	6 (1,5)
Aralık	30 (7,5)	3 (0,7)

Hastaların 392'sinde (%87,5) PE için en az bir risk faktörü saptanmıştır. En sık saptanan risk faktörleri malignite (%25,62) , KPH (%15,42) ve immobilité (%15,42)'dir. Hastaların 10'unda (%2,49) risk faktörü tespit edilememiştir (Şekil 5). Risk faktörlerinin mevsimsel dağılımında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tablo 13).



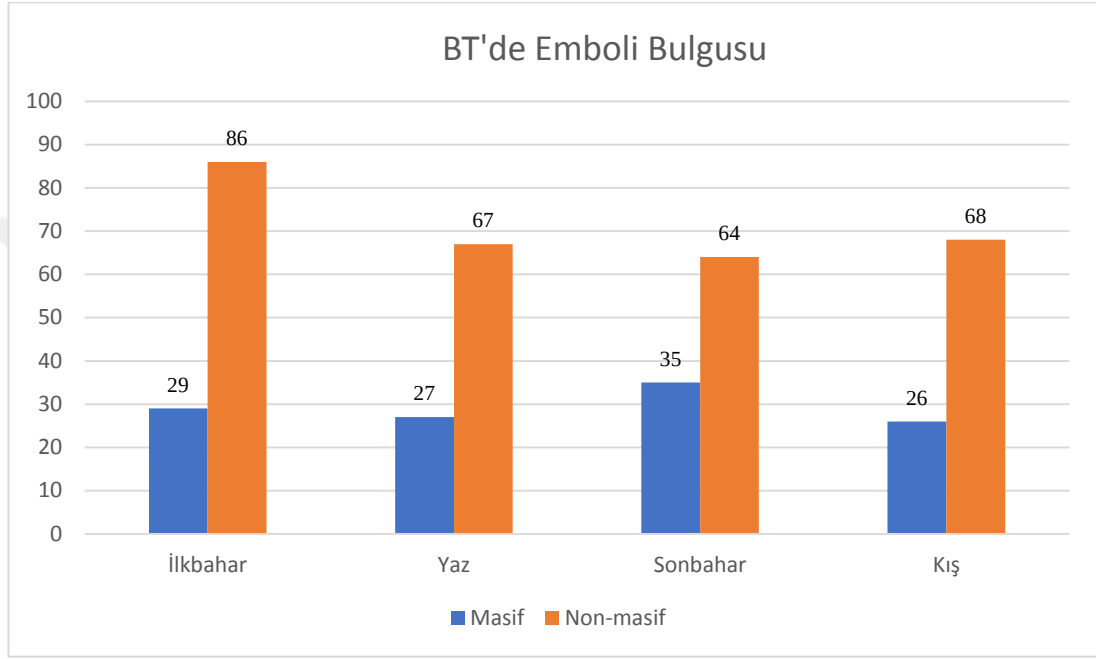
Şekil 5. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 13. Risk Faktörlerinin Mevsimlere Göre Dağılımı

Risk faktörü	İlkbahar n(%)	Yaz n(%)	Sonbahar n(%)	Kış n(%)	P değeri
Malignite	34 (29,6)	25 (26,6)	21(21,2)	23 (24,5)	0,560
Cerrahi	7 (6,1)	10 (10,6)	7 (7,1)	8 (8,5)	0,656
Alt ekstremité	10 (8,7)	12 (12,8)	9 (9,1)	12 (12,8)	0,661
Kalp hastalıkları	19 (16,5)	13 (13,8)	15 (15,2)	15 (16,0)	0,957
İmmobilité	17 (14,8)	12 (12,8)	20 (20,2)	13 (13,8)	0,482
İleri yaş	14 (12,2)	4 (4,3)	7 (7,1)	12 (12,8)	0,115
Diğer	14 (12,2)	18 (19,1)	20 (20,2)	11 (11,7)	0,205

%'ler her risk faktörünün o mevsimdeki oranını ifade etmektedir.

PE gelişen hastaların BT'leri incelendiğinde 117 hasta (%29,1) masif, 285 hasta (%70,9) ise non-masif olarak değerlendirilmiştir. Mevsimlere göre hastaların radyolojik olarak masif veya non masif olarak değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,421$). BT bulguları mevsimlere göre değerlendirildiğinde elde edilen sayı ve oranlar şekil 6 ve tablo 14'de verilmiştir.



Şekil 6. BT Bulgusu ile Mevsim Arasındaki İlişki

Tablo 14. BT Bulgusu ile Mevsim Arasındaki İlişki

Mevsim	Masif n (%)	Non-masif n (%)
İlkbahar	29 (7,2)	86 (21,4)
Yaz	27 (6,7)	67 (16,7)
Sonbahar	35 (8,7)	64 (15,9)
Kış	26 (6,5)	68 (16,9)

Hastaların 383'üne (%95,5) antikoagölan tedavi verilmiş, 17'sine (%4,2) trombolitik tedavi uygulanmıştır. 2 hasta (%0,5) cerrahi tedavi için dış merkeze sevk edilmiştir.

Tablo 15. PE Hastalarında İncelenen Sayısal Veriler

Sayısal Veriler	Ortanca Değer	Min-maks
Yaş	67,00	19-93
Wbc	10,70	2,20-34,00
Nötrofil	8,00	0,70-32,00
Lenfosit	1,40	0,10-10,00
Hb *	12,38±2,00	-
Plt	247,00	52,00-831,00
D-dimer	3,00	0,50-42,00
CRP	6,00	0,10-41,00
PAB	40,00	15,00-100,00
sPESI	1,00	0,00-4,00
Wells	4,50	0,00-10,00

Hb normal dağılmakta olup ortalama±standart sapma değeri verilmiştir.
min:minimum,maks:maksimum, Hb:hemoglobin, Plt:platelet

Hastaların yaş, wbc, nötrofil, lenfosit, hemoglobin (hb), platelet (plt), D-dimer, CRP, PAB değerleri kaydedilmiştir. sPESI ve Wells skorları hesaplanmıştır. Bu sayısal verilerden hb normal dağılmakta olup ortalama±standart sapma (ss) şeklinde hesaplanmıştır. Diğer veriler normal dağılmağından ortanca değerler ile minimum (min) ve maksimum (maks) değerler kaydedilmiştir.

Tablo 16. PE Hastalarında Saptanan Sayısal Veriler ile Prognoz İlişkisi

Sayısal Veriler	Sağ Ortan (min-maks)	Ölüm Ortan (min-maks)	P değeri
Yaş	66,00 (19,00-93,00)	79,00 (38,00-90,00)	<0,001
Wbc	10,50 (2,20-34,00)	13,00 (6,20-27,90)	0,001
Nötrofil	7,70 (0,70-32,00)	10,4 (2,90-27,00)	<0,001
Lenfosit	1,50 (0,10-10,00)	1,00 (0,20-10,00)	0,014
Hb *	12,40±1,95	12,25±1,99	0,611
Plt	253,00 (52,00-671,00)	207,00 (58,00-831,00)	0,004
D-dimer	3,00 (0,50-42,00)	6,00 (1,40-38,60)	<0,001
CRP	5,00 (0,10-33,00)	12,70 (0,20-41,00)	<0,001
PAB	40,00 (15,00-100,00)	60,00 (24,00-90,00)	<0,001
sPESI	1,00 (0,00-3,00)	3,00 (0,00-4,00)	<0,001
Wells	4,50 (0,00-10,00)	6,00 (1,00-10,00)	<0,001

*Hb normal dağıldığı için ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir.
Ortan:ortanca, min:minimum,maks:maksimum,Hb:hemoglobin, Plt:platelet

Hastaların yaş, wbc, nötrofil, lenfosit, plt, D-dimer, CRP, PAB değerleri ve sPESI ve Wells skorları ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup tablo 16’de özetlenmiştir. Hb ile prognoz arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Kaydedilen sayısal verilerden sadece wbc düzeyinin mevsimlere göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045). Buna göre wbc düzeyi yaz aylarında artmaktadır. PE hastalarında değerlendirilen sayısal verilerin mevsimlere göre dağılımı tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. PE Hastalarında Değerlendirilen Sayısal Verilerin Mevsimlere Göre Dağılımı

Sayısal Veriler	İlkbahar Ortan (min-maks)	Yaz Ortan (min-maks)	Sonbahar Ortan (min-maks)	Kış Ortan (min-maks)	P değeri
Yaş	68,00 (21,00-90,00)	65,00 (26,00-89,00)	66,00 (23,00-93,00)	68,00 (19,00-92,00)	0,303
Wbc	10,00 (2,20-24,00) [¥]	12,15 (2,30-34,00) ^{¥,µ}	11,30 (3,90-27,00)	10,00 (2,90-24,00) ^µ	0,045
Nötrofil	7,70 (1,30-23,60)	9,35 (0,70-32,00)	8,60 (2,00-23,60)	7,60 (1,60-22,00)	0,115
Lenfosit	1,50 (0,20-4,20)	1,40 (0,10-7,60)	1,50 (0,20-10,00)	1,30 (0,20-6,10)	0,835
Hb *	12,53±1,92	12,11±2,03	12,28±1,94	12,57±1,94	0,308
Plt	233,00 (58,00-529,00)	268,00(84,00-578,00)	253,00 (57,00-831,00)	246,50 (52,00-651,00)	0,185
D-dimer	3,00 (0,60-36,00)	3,00 (0,50-41,00)	4,00 (0,80-38,60)	3,00 (0,60-42,00)	0,141
CRP	5,00 (0,10-32,00)	6,00 (0,20-40,00)	5,80(0,40-38,00)	7,65 (0,40-41,00)	0,398
PAB	40,00 (15,00-100,00)	40,00 (15,00-80,00)	40,00 (15,00-90,00)	45,00 (17,00-80,00)	0,307
sPESI	1,00 (0,00-4,00)	1,00 (0,00-4,00)	1,00 (0,00-4,00)	1,00 (0,00-4,00)	0,852
Wells	4,50 (1,50-10,00)	4,50 (1,00-9,00)	4,50 (0,00-10,00)	4,50 (1,00-9,00)	0,499

*Hb normal dağıldığı için ortalama±SS şeklinde verilmiştir.

Ortan:ortanca, min:minimum,maks:maksimum,Hb:hemoglobin, Plt:platelet

Üst simgesi aynı olan parametrelerin post hoc analiz sonuçları;

¥, P=0.013;µ, P=0.023

Tablo 18. PE Hastalarında Değerlendirilen Sayısal Verilerin Cinsiyete Göre Dağılımı

Sayısal Veriler	Kadın Ortan (min-maks)	Erkek Ortan (min-maks)	P değeri
Yaş	68,50 (23,00-93,00)	64,50 (19,00-90,00)	0,086
Wbc	10,50 (2,20-34,00)	11,05 (2,90-25,00)	0,512
Nötrofil	7,95 (0,70-32,00)	8,30 (1,60-23,60)	0,350
Lenfosit	1,50 (0,10-10,00)	1,40 (0,20-4,70)	0,085
Hb *	12,02±1,79	12,78±2,06	0,611
Plt	252,00 (74,00-651,00)	235,00 (52,00-831,00)	0,225
D-dimer	3,20 (0,50-41,00)	3,00 (0,60-42,00)	0,530
CRP	5,80 (0,10-41,00)	6,00 (0,20-40,00)	0,674
PAB	40,00 (15,00-90,00)	40,00 (15,00-100,00)	0,252
sPESI	1,00 (0,00-4,00)	1,00 (0,00-4,00)	0,467
Wells	4,50 (0,00-10,00)	4,50 (1,00-10,00)	0,269

*Hb normal dağıldığı için ortalama±SS şeklinde verilmiştir.

Ortan:ortanca, min:minimum,maks:maksimum,Hb:hemoglobin, Plt:platelet

Mevsimler ile Wells skoruna göre emboli gelişme olasılıkları arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,851$). Bu ilişki tablo 18’de özetlemiştir.

Tablo 19. Mevsimler ile Wells Skoru’na Göre Emboli Gelişme Olasılıkları İlişkisi

Mevsim	Düşük olasılık n (%)	Orta olasılık n (%)	yüksek olasılık n (%)
İlkbahar	4 (%1)	77 (%19,2)	34 (%8,5)
Yaz	4 (%1)	62 (%15,4)	28 (%7,0)
Sonbahar	7 (%1,7)	58 (%14,4)	34 (%8,5)
Kış	5 (%1,2)	60 (%14,9)	29 (%7,2)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından tanı konulan Pulmoner Embolizm (PE) olgularının sıklığındaki mevsimsel farklılıkların istatistiksel anlamının ve mevsimlerin PE mortalitesi üzerine etkili olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

PE ciddi bir mortalite, morbidite ve hospitalizasyon nedenidir. Meteorolojik koşulların kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte VTE'nin en ciddi kliniği ve yüksek ölüm oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olan PE'nin gelişimi ile mevsimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yoktur.

Çalışmamızda en fazla PE hastası ilkbahar mevsiminde (n=115) saptanmış bunu sonbahar mevsimi (n=99) izlemiştir. En az hasta sayısı kış ve yaz aylarında eşit olarak (n=94) olarak saptanmıştır. PE'nin mevsimsel sıklığını araştıran diğer çalışmalar incelendiğinde; bazılarında bizim çalışmamızı destekler sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan ülkemizde Meral ve ark. (56)'nın yapmış oldukları 91 hastayı inceleyen çalışmada ilkbahar mevsiminde başvurup PE saptanan hasta sayısında, diğer mevsimlere oranla artış görülmüştür. Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapılan uzmanlık tezi çalışmasında 7 yıl boyunca acil serviste PE tanısı konulan 234 hasta incelenmiştir (21). Bu çalışmada da ilkbahar mevsiminde saptanan PE hasta sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş , bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak en az hasta sayısı sonbahar mevsiminde saptanmıştır. Öztuna ve ark. (20)'nın 2001-2006 yıllarında yaptıkları PE tanısı alan 206 hastayı inceledikleri çalışmada da bizimki ile benzer olarak en fazla hasta ilkbahar ayında kaydedilmiştir.

Bizim bulgularımızdan farklı olarak ülkemizde Anar ve ark. (2)'nin yapmış olduğu diğer bir çalışmada en yüksek hasta sayısı sonbaharda görülmüş en az hasta kış mevsiminde takip edilmiştir. Ercan ve ark. (58)'nin ülkemizde sınırlı sayıda hasta (n=49) ile yaptıkları diğer bir çalışmada da PE gelişiminin kış mevsiminde arttığı görülmüştür. Manfredini ve ark. (60)'nin İtalya'da 2,119 hasta ile yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada bizim çalışmamızın aksine en az VTE hastası ilkbahar mevsiminde, en çok hasta ise kış mevsiminde görülmüştür. İtalya'da Emilia-Roma bölgesindeki hastanelerde yürütülen bir diğer çalışmanın sonuçları da bizimkinin aksi yöndedir. Gallerani ve ark. (59)'nin toplam 19,245 hastanın incelediği bu çalışmada da PE gelişme sıklığının ilkbahar mevsiminde azalıp kış mevsiminde arttığı saptanmıştır. Kış aylarında PE gelişiminin arttığını saptayan diğer bir çalışma yine İtalya'da Masotti ve ark. (61)'leri tarafından 457 hasta ile yapılmıştır. Fransa'da Boulay ve ark. (57) tarafından yapılan PE ve DVT sıklığının mevsimler ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; 62.237 PE hastası ve 65.081 DVT tanılı hasta incelenmiştir. Sonuçta hem PE hem de DVT gelişiminin kış aylarında artıp yaz aylarında azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya benzer bir sonuç da İspanya'da Guijarro ve ark. (22)'i tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma 2001-2010 yıllarında yürütülmüş ve çalışmaya toplam 162,032 PE hastası dahil edilmiştir. PE gelişim sıklığında kış aylarında artış saptanmış, en az hasta yaz mevsiminde kaydedilmiştir.

PE gelişim sıklığının mevsimler ile ilişkisini inceleyen ve farklılıklar saptayan çalışmalar olduğu gibi; mevsimsel farklılık olmadığını gösteren bazı çalışmalar da vardır. Bunlardan en önemlisi Stein ve ark. (64)'nin yapmış olduğu çalışmadır. ABD'de yaptıkları 1980-1998 yıllarını kapsayan çalışmada 2.475.000 PE ve 5.767.000 DVT hastasını değerlendirmiş, yapılan bu geniş kapsamlı çalışma sonucunda PE ve DVT'nin mevsimlere ve aylara göre görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını saptamışlardır. Bilora ve ark. (62)'i nonmassif PE ve DVT ile mevsimsel ilişkiyi incelemişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada kış ve yaz aylarında saptanan hasta sayılarında artış mevcut olsa da bu farkın istatistiksel anlamı gösterilememiştir. Çalışmalarında PE ve DVT gelişimlerinde sirkadiyan ritm bulunduğunu ve PE emboli gelişim riskinin saat 10.26'da maksimum olduğunu

göstermişlerdir. Cumartesi günleri PE ve DVT gelişiminde artış olduğunu saptamışlardır. Scott ve ark. (63)'nın PE gelişiminin mevsimlere ve barometrik basınçlara göre sıklığını araştıran çalışmalarında; PE gelişimi ile mevsimlerin bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda en fazla PE hastasının kasım (n=48) ve nisan (n=47) aylarında başvurduğu saptanmıştır. Öztuna ve ark. (20)'ı çalışmalarında en fazla hasta sayısını mayıs ve nisan aylarında tespit etmişlerdir. Anar ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmada en fazla PE hastası haziran ve kasım aylarında kaydedilmiştir. Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapılan uzmanlık tezi çalışmasında (21) PE hastalarının sıklıkla ocak ve mart aylarında takip edildiği görülmüştür.

Mevsimsel değişikliklerin PE'ye bağlı mortalite gelişimine etkisini araştırdığımız çalışmamızda mevsimlere göre ölüm sayılarında farklılıklar izlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. En fazla ölüm ocak ayında (n=9) kaydedilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili çok fazla araştırma yoktur. Masotti ve ark. (61)'nin yapmış oldukları çalışmada kış aylarında PE'ye bağlı mortalite sıklığında artış saptanmıştır. Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapılan uzmanlık tezi çalışmasında (21) PE hastalarının mortalite oranlarını değerlendirilmiş; yaz mevsiminde ve özellikle ağustos ayında ölüm oranlarında anlamlı bir artış olduğunu saptanmıştır. Stein ve ark. (64) tarafından yapılan 18 yıllık bir dönemi kapsayan araştırmada; mevsimsel değişikliklerin PE mortalitesi üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

Yapmış olduğumuz çalışmada masif ve non-masif PE gelişimi üzerine mevsimlerinin etkisinin olmadığını saptanmış; Trakya Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapılan uzmanlık tezi çalışması (21) ile Meral ve ark. (56)'nın yürüttüğü çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızda risk faktörlerinin mevsimsel dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir.

Çalışmamızda incelenen laboratuvar verileri , skorlamalar ve PABs değerlerinden sadece wbc düzeylerinde görülen mevsimsel farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Wbc düzeylerinde yaz mevsiminde artış saptanmıştır. Literatürde PE hastalarında bazı inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde anlamlı artışlar saptayan çalışmalar olmakla birlikte bu artışların mevsimsel farklarını inceleyen yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda incelenen yaş, wbc, nötrofil, lenfosit, trombosit, D-dimer, CRP, PABs, sPESI ve Wells skoru değerlerinin prognoz ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. Trombosit düzeylerinin ölen hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Trombosit düzeylerinde hava sıcaklığının yüksek olduğu aylarda artış görülmüş ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Trombosit düzeylerinin diğer mevsimlerde yaz mevsimine göre daha düşük olması, ölümle sonuçlanan PE hasta sayısının diğer aylarda yaz aylarına göre daha fazla olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu ilişki daha büyük trombüsü olan ve masif PE gelişen hastalarda trombositte tüketime bağlı azalma olarak açıklanabilir. Bu konuda inceleme yapan bir diğer çalışma olan Masotti ve ark. (61)'nın yapmış olduğu çalışmada bizim bulgumuzun tam tersi olarak soğuk aylarda trombosit düzeylerinde sıcak aylara kıyasla anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada ise bu durum hafif yüzey soğumasının kırmızı kan hücreleri ve trombosit sayısını arttırmasıyla açıklanmıştır.

Pulmoner emboli gelişimin mevsimsel farklılıklar göstermesinin altında yatan nedenler tam olarak açıklanabilmiş değildir. Atmosfer basıncındaki ve sıcaklıklardaki değişimlerin etkili olduğu öne sürülmüştür (56). Soğuk hava ile kan viskozitesi ve trombosit düzeyinin ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır (61). VTE risk faktörlerinin bazılarının mevsimsel oranlarında da

değişiklikler olması, PE sıklığının mevsimlere göre değişmesine neden olabilecek bir gerçektir. Eşlik eden KPH'lar mevsimlere göre değişkenlik gösterebilir. Yaz veya kış aylarında yapılan cerrahi operasyon sıklığındaki artış da PE gelişim sıklığını artıran bir neden olabilmektedir.

PE gelişiminin mevsimsel sıklığını inceleyen bazı çalışmalarda ek olarak barometrik basınç, sıcaklık ve nem değerleri de incelenmiştir. Bizim çalışmamızda bu açıdan inceleme yapılmamış olup bu nedenle mevsimsel sıklıklardaki anlamlı farklara etki eden birtakım nedenler aydınlatılamamıştır.

Çalışmamız retrospektif olmasına rağmen PE tanı ve tedavi sürecinde otomasyon sistemimize düzenli veri girilmesi ve bütün PE hastalarının ayrıntılı incelenmesi sayesinde veri kaybı yaşanmamıştır.

Sonuç olarak PE gelişim sıklığının mevsimsel değişim gösterdiğine dair gözlemimiz doğrulanmıştır. Çalışmamızda bu değişimin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarında, artış saptanan mevsimler değişmekle birlikte büyük bir kısmında ortak olarak PE insidansında mevsimsel bir farklılık saptanmakta ve bazılarında mortalite ile mevsimsel değişimler arasında da ilişki gösterilmektedir. Bu aşamada PE gelişimi ile mevsimsel değişimler arasındaki bağlantıyı açıklayabilmek adına; PE gelişen hastalarda çeşitli hematolojik parametreleri inceleyen ve atmosfer basınç ölçümlerini de dahil eden geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- ✓ Bu çalışmada pulmoner embolizm (PE) görülme sıklığının mevsimler ve aylara göre farklılıklar gösterdiği doğrulanmıştır.
- ✓ Çalışmamızda PE gelişiminin en sık görüldüğü mevsimler sırasıyla ilkbahar ve sonbahar; en sık görüldüğü aylar sırasıyla kasım ve nisan olarak tespit edilmiştir.
- ✓ Dağılımdaki mevsimsel farklılığın prognoz üzerine etkisi gösterilememiştir.
- ✓ Dağılımdaki mevsimsel farklılığın PE'nin masif veya nonmasif oluşu üzerine etkisi etkisi gösterilememiştir.
- ✓ PE gelişen hastalarda wbc düzeylerindeki mevsimsel farklılık anlamlıdır ve yaz aylarında artış saptanmıştır.
- ✓ Çalışmamızda incelenen yaş, wbc, nötrofil, lenfosit, trombosit, D-dimer, CRP, PABs, sPESI ve Wells skoru değerlerinin prognoz ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.

7. ÖZET

Giriş ve amaç: Meteorolojik koşulların kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte VTE'nin en ciddi kliniği olan PE'nin gelişimi ile mevsimsel değişiklikler arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma yayınlamıştır. Bu tez çalışması, kliniğimizde tanı konulan PE vakalarının sıklığında dönemsel farklılıklar olması nedeniyle; PE sıklığı ile mortalitesi üzerinde mevsimsel değişikliklerin etkilerini araştırmak üzere yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: 01.01.2014 ile 01.01.2019 tarihlerini kapsayan beş yıllık dönemde Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından akut PE tanısı konulan 402 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya 18 yaş ve üzeri, PE tanısı spiral toraks BT ile doğrulanmış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyetleri, başvuru ayları, PE'nin radyolojik olarak masif veya nonmasif oluşu, PE gelişimindeki risk faktörleri, başvuru anındaki başlıca laboratuvar parametreleri (wbc, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, D-dimer, CRP), pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri, wells skorları, wells skorlarına göre PE gelişme olasılıkları, sPESI skorları, tedavileri ve akıbetleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Mevsimlere göre PE gelişme sıklığına bakıldığında en fazla hasta ilkbahar mevsiminde (n=115, %28,6) görülmüştür. Bunu sonbahar mevsimi (n=99,%25) izlemiştir. En az hasta sayısı kış ve yaz aylarında eşit olarak (n=94, %23,4) olarak saptanmıştır. PE gelişen hasta sayılarının aylara göre dağılımlarına bakıldığında en fazla hasta kasım (n=48, %11,9) ve nisan (n=47, %11,7) aylarında saptanmıştır. Mevsimlere ve aylara göre olgu dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Mortalite oranlarında mevsimsel farklılık gözlenmemiştir (p=0,663). Aylara göre prognoz değerlendirildiğinde ölüm oranlarının farklılıklar gösterdiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0,582). Kaydedilen sayısal verilerden sadece wbc düzeyinin mevsimlere göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045). Hastaların yaş, wbc,

nötrofil, lenfosit, plt, D-dimer, CRP, PAB değerleri ve sPESI ve wells skorları ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: PE gelişim sıklığının mevsimsel değişim gösterdiğine dair gözlemimiz doğrulanmıştır. En fazla PE olgusu ilkbaharda saptanmıştır. Ancak mevsimler ile prognoz arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir. PE gelişimi ile mevsimsel değişimler arasındaki bağlantıyı açıklayabilmek için; bu hastalarda çeşitli hematolojik parametreleri inceleyen ve atmosfer basınç ölçümlerini de dahil eden geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pulmoner embolizm, mevsimler, mortalite

8. ABSTRACT

CAN SEASONAL DIFFERENCES AFFECTIVE ON FREQUENCY AND MORTALITY OF PULMONARY EMBOLISM?

Introduction: The influence of meteorological conditions on cardiovascular morbidity and mortality has been known for a long time. However, few reports have been published on the influence of seasonal differences on the pulmonary embolism (PE) which is the most serious clinical presentation occurrence of venous thromboembolism (VTE). There were periodic differences in the incidence of PE cases diagnosed in our clinic; so the aim of our study was to assess seasonal variation in the incidence of PE and to determine whether any differences in mortality.

Material and Method: Medical documentation of 402 patients diagnosed as acute PE by the Department of Chest Diseases in Afyon Health Sciences University Medical School Hospital in the five-year period between 01.01.2014 and 01.01.2019 were retrospectively analyzed. The study included patients aged 18 years and older who had a diagnosis of PE confirmed by spiral thorax CT. Age and gender of the patients, months of admission, radiological massive or nonmassive of PE, risk factors in PE development, main laboratory parameters (wbc, neutrophil, lymphocyte, hemoglobin, platelet, D-dimer, CRP), pulmonary artery pressure values, Wells scores, probability of PE development according to Wells scores, sPESI scores, treatments and prognosis were recorded.

Results: The highest numbers of cases were seen in spring (n=115,28,6%), followed by autumn (n=99,25%). The minimum number of patients was equal in winter and summer (n = 94, 23.4%). In terms of months, the greatest number of cases occurred in November (n=48,11,9%) and April (n=47,11,7%). Case distribution according to seasons and months were statistically significant ($p < 0,001$). No seasonal differences in mortality rates were observed ($p = 0,663$). No significant difference was found mortality rates by months ($p = 0.582$). Only the distribution of wbc level by

the seasons was statistically significant among the recorded numerical data ($p=0,045$). The differences in mortality rates by numerical data (age, wbc, neutrophil, lymphocyte, plt, D-dimer, CRP, PAB values, aPESI and Wells scores) were statistically significant.

Conclusion: Our observation that seasonal differences affective on frequency of PE has been confirmed. The highest numbers of case were seen in spring, however no seasonal differences in mortality rates were observed. There is now a need for further wide-ranging prospective studies including various hematological parameters and air pressure to explain the relationship between PE development and seasonal changes.

Keywords: Pulmonary embolism, seasons, mortality

9. KAYNAKLAR

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014;3033-73.
2. Anar C, Inal T, Erol S, Polat G, Unsal I, Ediboğlu O, Halilçolar H. Are Meteorological Parameters a Risk Factor for Pulmonary Embolism? A Retrospective Analysis of 530 Patients. Balkan Med J. 2015;32(3):279-84.
3. Coon WW. The spectrum of pulmonary embolism: twenty years later. Arch Surg 1976;111:398-402.
4. Green J, Edwards C. Seasonal variation in the necropsy incidence of massive pulmonary embolism. J Clin Pathol 1994;47:58-60.
5. Chau KY, Yuen ST, Wong MP. Seasonal variation in the necropsy incidence of pulmonary thromboembolism in Hong Kong. J Clin Pathol 1995;48:578-9.
6. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thromboembolic disease in the four seasons. Am J Cardiol 2004;93:511-3.
7. Arseven O, Bayındır Ü, Yıldırım N, Özlü T, Kaya A, Arıyürek M, et al. Venöz Tromboembolizm. Arseven O (ed). Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları. 2. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri;2015.229-40.
8. Ece F. Pulmoner Tromboembolizm. Solunum 2003;5:265-278.
9. Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: An autopsy-based study. Clin Appl Throm Hemost 2008;14:159-67.

10. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:466-82.
11. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
12. Türk Toraks Derneği; Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu (2015).
13. URL:[Http://www.Saglik.Gov.tr/TR/Dosyagoster.Aspx?DIL=1&BELGEANA H=9407&DOS Y AISIM=S_053_058.Htm](http://www.Saglik.Gov.tr/TR/Dosyagoster.Aspx?DIL=1&BELGEANA H=9407&DOS Y AISIM=S_053_058.Htm).
14. URL:[Http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083,2008](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083,2008).
15. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10):294-300.
16. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
17. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:243-51.
18. Jimenez D, Aujesky D, Gema Diaz 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.
19. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Cardiol* 2011;57:700-6.

20. Oztuna F, Ozsu S, Topbas M, Bülbül Y, Koşucu P, Özlü T. Meteorological parameters and seasonal variations in pulmonary thromboembolism. *Am J Emerg Med* 2008;26:1035-41.
21. Perincek G. Pulmoner Tromboemboli Sıklığı ve Mortalitesinin Meteorolojik Parametreler İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi,2009
22. R. Guijarro, J. Trujillo-Santos, M.R. Bernal-Lopez, J. de Miguel-Diez, A. Villalobos, C. Salazar, et al., Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism:a time-series analysis, *J. Thromb. Haemost* 2015;13(1):23–30.
23. Stein PD,Matta F,Alrifai A, et al.Trends in case fatality rates in patients with pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thrombosis Research* 2012;130:841-6.
24. Stein PD, Matta F. Acute Pulmonary Embolism. *Current Problems in Cardiology* 2010;35:314-76.
25. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
26. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
27. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spinal computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.

28. Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25:843-8.
29. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-21.
30. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
31. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40:133-44.
32. Ozkan R. Tanıda Konvansiyonel Radyoloji, Tomografi, Manyetik Rezonans. Metintas M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskisehir, ASD Toraks Yayınları, 2001:110-119.
33. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, et al. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1491-8.
34. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
35. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2013;11:412-22.

36. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
37. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
38. 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.
39. Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
40. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
41. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-9.
42. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines *Chest* 2012;141:7-47.
43. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002;69:440-4.
44. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.

45. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.
46. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
47. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000:584-617.
48. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010 Dec 23;363:2499-510.
49. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
50. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
51. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. *Thorax* 2003;58:470-84.
52. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. 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(Suppl 2):e419S-e494S.

53. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and metaanalysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.
54. Imberti D, Dentali F, Ageno W, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111:618-24.
55. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Sem Vasc Surg* 2013;26:23-8.
56. Meral M, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Saglam L, et al. Barometric pressure and the Incidence of pulmonary embolism. *Chest* 2005;128:2190-4.
57. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variation in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: Analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601-2.
58. Ercan I, Coskun F, Cangur S, Ursavas A, Uzaslan E, Ege E, Kan I. An analysis of patients diagnosed with pulmonary embolism in terms of clinical and meteorological data. *Saudi Med J* 2006;27(4):555-7.
59. Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, et al. Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. *Chronobiol Int* 2007;24(1):143-60.
60. Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Salmi R, Mehta RH. Seasonal variation in onset of pulmonary embolism is independent of patients' underlying risk comorbid conditions. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(1):39-43.
61. Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Seasonal variations of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Respir Med* 2005;99(11):1469-73

62. Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pomerri F. Chronobiology of non fatal pulmonary thromboembolism. *Panminerva Med* 2001;43(1):7-10.
63. Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ, Strauss HW. Meteorologic influences on the frequency of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1992;27(8):583-6.
64. Stein PD, Kayali F, Beemath A, Skaf E, Alnas M, Alesh I, et al Mortality from acute pulmonary embolism according to season. *Chest* 2005;128(5):3156-8.
65. Kosacka U, Kiluk IE, Milewski R, Tycińska AM, Jasiewicz M, Sobkowicz B. Variation in the incidence of pulmonary embolism and related mortality depending on the season and day of the week. *Pol Arch Intern Med* 2015;125(1-2):92-4.