



**T.C.**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PULMONER TROMBOEMBOLİNİN İKLİM VE  
MEVSİMLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Saltuk Buğra KAYA**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR**

**MALATYA-2017**

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PULMONER TROMBOEMBOLİNİN İKLİM VE  
MEVSİMLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Saltuk Buğra KAYA**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR**

**MALATYA-2017**

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, sayın Prof. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur'a,

Engin bilgi birikimi ve mütevaziliği ile kendisine hayran bıraktıran, akademik anlamda sonsuz destek gördüğüm çok kıymetli hocam Prof. Dr. Süleyman savaş Hacıevliyagil'e tecrübelerini ve desteklerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Doç. Dr. Hilal Ermiş, Doç. Dr. Gazi Gülbaş, Doç. Dr.Talat Kılıç, Doç. Dr. Özkan Yetkin, Yrd.Doç.Dr. Murat Yalçınsoy'a

Asistanlık sürecim boyunca abi kardeş ilişkisi kurduğum , iyi kötü tüm anılarımın ortağı Ünal Akel'e ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Bronkoskopi, solunum fonksiyon testi ünitesinde görev yapan ve kişisel desteklerini her daim hissettiğim Yeter Bedir, Türkan Pektaş, Mehmet Avcı ve Murat Tankız'a ayrıca kliniğimiz servis ve yoğun bakımında görevli tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve hasta bakıcı arkadaşlarıma

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İlk öğretmenim olan anneme ve gölgesini her daim üzerimde hissettiğim babama, kardeşime,

Kelimerle ifade edemediğim ve hayatımın her anında bana destek olan sevgili eşim Fulya Kaya ve mutluluk kaynağımız Zeynep Kaya'ya sonsuz sevgilerimle.

Dr. Saltuk Buğra KAYA

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR VE SEMBOLLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. Tanım</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2. Epidemiyoloji</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3. Etyoloji</b> .....	<b>3</b>
2.3.1. Staz .....	3
2.3.2. Endotel Hasarı .....	3
2.3.3. Hiperkoagulopati .....	3
<b>2.4. Patofizyoloji</b> .....	<b>5</b>
<b>2.5. Pulmoner Embolinin Akciğer Etkileri</b> .....	<b>7</b>
2.5.1. Hipoksemi .....	7
2.5.2. Enfarktüs .....	7
<b>2.6. Pulmoner Embolinin Kardiyak Etkileri</b> .....	<b>8</b>
<b>2.7. Klinik Semptom Ve Bulgular</b> .....	<b>8</b>
<b>2.8. Tanı Yöntemi</b> .....	<b>9</b>
2.8.1. Laboratuvar Tetkikleri.....	10
2.8.1.1. Posteroanterior Akciğer Grafisi.....	11
2.8.1.2. Elektrokardiyogram (EKG) .....	12
2.8.1.3. Arter Kan Gazı.....	13
2.8.1.4. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi.....	14
2.8.1.5. Spiral BT Anjiyografi .....	16
2.8.1.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi .....	17
2.8.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mrg).....	17
2.8.1.8. Ekokardiyografi .....	17
2.8.1.9. Pulmoner Anjiyografi .....	18
2.8.1.10. Konvensiyonel Venografi.....	18
2.8.2. Tanı Stratejisi .....	18

2.8.2.1. Çok Dedektörlü BT Anjiyografi.....	19
2.8.2.2. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi.....	20
2.8.2.3. Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi .....	21
<b>2.9. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirilmesi .....</b>	<b>23</b>
2.9.1. Yüksek Riskli Hastalar .....	24
2.9.2. Stabil Olgularda Prognoz .....	24
2.9.3. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi .....	25
2.9.4. Orta Riskli Hastalar .....	26
2.9.5. Sağ Ventrikül Disfonksiyonu .....	27
2.9.6. Kardiyak Biyobelirteçler .....	27
2.9.7. Prognostik Değerlendirme.....	28
<b>2.10. Tedavi Yaklaşımı.....</b>	<b>29</b>
2.10.1. Genel Destek Tedavisi.....	30
2.10.1.1. Solunum Desteği.....	30
2.10.1.2. Sıvı Desteği.....	30
2.10.1.3. Vazopresör Tedavi.....	31
2.10.1.4. Pulmoner Arter Vazodilatör Tedavi .....	31
2.10.2. Pulmoner Tromboemboli Tedavisi.....	31
2.10.2.1. Antikoagülan Tedavi .....	31
2.10.2.2. Standart Heparin Tedavisi .....	32
2.10.2.3. K Vitamini Antagonisti (Kva) .....	36
2.10.2.4. Yeni Oral Antikoagülanlar (Yoak) .....	38
<b>2.11. Hava Durumu Ve İklim .....</b>	<b>39</b>
2.11.1. Atmosferik Baskı .....	40
2.11.2. Nem .....	40
2.11.3. Sıcaklık.....	40
2.11.4. Rüzgar Hızı.....	40
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>42</b>
3.1. İklim Özellikleri .....	42
3.2. Hastalar .....	44
3.3. Tanı.....	44
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>61</b>

<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>65</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo I.</b> Virchow triadına göre etyoloji .....	4
<b>Tablo II.</b> Trombofili şüphesi olan hastalarda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler .....	5
<b>Tablo III.</b> WELLS ve GENOVA skalası .....	9
<b>Tablo IV.</b> Yalancı pozitif ve yalancı negatif d-dimer nedenleri .....	11
<b>Tablo V.</b> PTE'de PA akciğer grafi bulguları .....	12
<b>Tablo VI.</b> PTE'de EKG bulguları .....	13
<b>Tablo VII.</b> PIOPED kriterleri .....	15
<b>Tablo VIII.</b> PTE ekarte edilen hastalarda 3 aylık PTE riski .....	23
<b>Tablo IX.</b> Prognostik faktörler .....	24
<b>Tablo X.</b> Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI) .....	26
<b>Tablo XI.</b> Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması .....	33
<b>Tablo XII.</b> Heparin kontrendikasyonları .....	34
<b>Tablo XIII.</b> Standart heparin ile tedavi yaklaşımı .....	34
<b>Tablo XIV.</b> DMAH preparatları ve uygulama dozları .....	35
<b>Tablo XV.</b> Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar .....	37
<b>Tablo XVI.</b> Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve bu özelliklerin mevsimlerle ilişkisi .....	48
<b>Tablo XVII.</b> Mevsimlere göre sıcaklık, ısı, basınç ve nem değerleri .....	50
<b>Tablo XVIII.</b> Mevsimlere göre hastalardaki Hb, Htc ve trombosit düzeyleri .....	51
<b>Tablo XIX.</b> Risk faktörü olmayan PTE hastalarının mevsimlere göre dağılımı .....	54
<b>Tablo XX.</b> Risk faktörü olmayan PTE hastalarının aylara göre dağılımı .....	54

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Non masif PTE tanı algoritması .....	20
<b>Şekil 2.</b> Masif PTE tanı algoritması.....	22
<b>Şekil 3.</b> PTE’de prognostik değerlendirme.....	28
<b>Şekil 4.</b> Malatya ili aylara göre sıcaklık dağılımı .....	43
<b>Şekil 5.</b> Malatya ilinin aylara göre rüzgar hızı dağılımı .....	44
<b>Şekil 6.</b> Hastaların mevsimlere göre dağılımı .....	49
<b>Şekil 7.</b> Hastaların aylara göre dağılımı .....	49
<b>Şekil 8.</b> PTE ile mevsimlere göre, basınç, nem ve sıcaklık ilişkisi .....	50
<b>Şekil 9.</b> Virchow triadına göre hastaların risk faktörü.....	51
<b>Şekil 10.</b> Postoperatif PTE hastalarının mevsimlere göre dağılımı.....	52
<b>Şekil 11.</b> İmmobilizasyon nedeniyle PTE geçiren hastaların mevsimlere göre dağılımı.....	52
<b>Şekil 12.</b> Malign hastalık zemininde PTE tanısı alan hastaların mevsimlere göre dağılımı.....	53



## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptid
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>HGB</b>	: Hemogloblin
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>INR</b>	: Protrombin Zamanı Oranı
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal pro-beyin Natriüretik Faktör
<b>PaO2</b>	: Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>PIOPED II</b>	: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II
<b>PTE</b>	: Pulmoner Tromboemboli
<b>PVR</b>	: Pulmoner Vasküler Rezistans
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>V/Q</b>	: Ventilasyon – Perfüzyon

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli; pulmoner arterlerin değişik içerikli materyallerle tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Tıkanmaya neden olan materyal olarak en sık özellikle alt ekstremitelerde 1846'da Virchow'un tanımladığı nedenlerle oluşan trombüsler dikkat çekmektedir. Çok nadir olsa da özellikle bazı malignitelerde görülen neoplastik hücreler, uzun kemik kırıklarından sonra yağ damlacıkları, doğum sırasında amniyon sıvısı, iyatrojenik veya madde bağımlılığı sırasında görülen inorganik materyaller emboli sebebi olabilmektedirler. Emboliye en sık neden trombüs, alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanırsa venöz tromboemboli olarak isimlendirilir. Pulmoner emboli mortalite oranı yüksek ve görülme insidansı gittikçe artan bir hastalıktır. Özellikle spiral tomografinin klinikte kullanımına girmesinden sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada tanı koyma oranının yükseldiği ve hastalığın görülme insidansının 23-269/100.000 olduğu, mortalitesinin yaklaşık her yıl 200.000 üstünde olduğu belirtilmiştir (1). Pulmoner emboli; arteriyel yatağın tıkanması sonucu akut sağ ventrikül yetmezliğine sebep olabilen ve tedavi ile geri dönebilen bir hastalıktır. Pulmoner embolinin ortalama görülme yaşı altmış iki olup <50 ve >80 yaş görülme sıklığı karşılaştırıldığında >80 yaş pulmoner embolinin beş kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Bunun nedeni Virchow triadının yaşla birlikte görülme sıklığındaki artıştır (2). Elli yaş altında kadınlarda pulmoner emboli daha sık görülürken elli yaş üstünde kadın erkek oranı eşitlenmektedir.

Son yıllarda klasik etyopatogeneze hakkındaki bilgilere ek olarak özellikle emboli ile mevsimler arasında ilişkisi bulunduğu dair veriler dikkati çekmektedir (3,4). Bu konuda yapılmış çalışmalardan yola çıkarak özellikle kendi bölgemizde mevsim ve atmosfer değişikliği ile emboli görülme insidansı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik Bu amaçla ocak 2013 ile aralık 2015 tarihleri arasında emboli tanısıyla yatan 207 hastanın tanı aldığı gündeki meteorolojik verileri kaydedilerek emboli ortaya çıkması ile atmosferik değişiklikler arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Pulmoner emboli; ana pulmoner arter yatağının veya distalinin organik veya inorganik materyallerle tıkanması olarak açıklanmaktadır. Virchow 19. yüzyılda pulmoner emboliyi eskimeyecek şekilde “Yumuşayan trombüs ucundan kopan irili ufaklı parçacıkların kan akımı yolu ile uzak damarlara taşınması” sonucu pulmoner arter ve/veya dallarının emboli ile tıkanması olarak tanımlamıştır. Venöz tromboembolizm; pulmoner emboli ve derin ven trombozunun birlikte görüldüğü sistemik bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

### 2.2. Epidemiyoloji

Pulmoner embolinin gerçek insidansının belirlenmesi ve hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin anlaşılması kolay değildir. Hastalığın standartize bir tanı algoritmasının olmaması, semptom ve bulgularının spesifik olmaması nedeniyle hastalığın gerçek insidansı, mortalite ve morbiditesi daha düşük oranda tespit edilmektedir. Pulmoner emboli görülme insidansı 23-269/100.000 olup tedavi edilmeyen hastalarda mortalite oranı %25-30 iken tedavi edilen hastalarda mortalite %2-8 oranına inmektedir (5). Venöz tromboembolide tedavi alan hastalarda nüks %5-23 oranında görülmekte olup özellikle antikoagülan tedavinin sonlandırıldığı tarihten sonraki ilk 12 ay içinde görüldüğü bildirilmektedir (6). Nüks idiyopatik olgular, malignite ve genetik trombofili olanlarda daha sık görülmektedir (7). Olguların çoğunda pulmoner emboli, derin ven trombozunun sonucu olarak gelişmektedir. Proksimal derin ven trombozu olan ve solunumsal şikayeti olmayan hastaların %50’inde sintigrafi ile emboli tespit edilmiştir (8). Pulmoner emboli hastalarının %70 inde derin ven trombozu tespit edilmiştir (9).

### **2.3. Etyoloji**

Pulmoner emboli hastalarının çoğunun sebebi tromboembolidir ve %70-80'inde alt ekstremite kaynaklı derin ven trombozu tespit edilmiştir. Venöz tromboemboli hastalarının %75' inde Virchow'un 1856'da tanımladığı triaddan damar endotel hasarı, staz, hiperkoagulabilite birine edinsel ve/veya kalıtsal olarak rastlanılmaktadır. Her hangi bir risk faktörü taşımayan olgularda gizli bir malignite yada trombofili olasılığı yüksektir (10,11). Bu hastalarda malignite araştırılmasının mortaliteye etki etmediği kanıtlandığı için tarama tavsiye edilmez (5).

#### **2.3.1. Staz**

Venöz sistem yapıları kapakçıklara sahip olup bifurkasyon yaparak ilerler. Özellikle akımın azaldığı bu bölgelerde koagülasyon faktörleri aktifleşir (12).

#### **2.3.2. Endotel Hasarı**

Damarların endotel yapısı kandaki agregasyon ve koagülasyon faktörleri ile subepitelyal yapı arasında bariyer oluşturur. Endotel hasarı agregasyon ve koagülasyonu olması gerekenden daha fazla arttırabilir (12).

#### **2.3.3. Hiperkoagulopati**

En önemli risk faktörü olup olguların çoğunda edinsel veya genetik hiperkoagulopatiye neden olan sebepler bulunmaktadır (Tablo I) (13).

**Tablo I.** Virchow triadına göre etyoloji

<b>STAZ</b>	<b>ENDOTEL HASARI</b>	<b>HİPERKOAGULOPATİ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>.İmmobilizasyon</li><li>.Cerrahi</li><li>.Konjestif kalp yetmezliği</li><li>Spinalkord yaralanması</li><li>. İnme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Travma</li><li>. Cerrahi</li><li>. Yanık</li> <li>. Kateterizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>. Antitrombin III Eksikliği</li><li>. Protein C eksikliği</li><li>. Protein S eksikliği</li> <li>. Aktive Protein C rezistansı</li> <li>. Faktör V Leiden mutasyonu</li><li>. Protrombin gen mutasyonu</li><li>. Hiperhomosisteinemi</li><li>. Antifosfolipid antikor sendromu?</li><li>. Malignite</li><li>. Oral kontraseptif kullanımı</li><li>. Östrojen tedavisi</li><li>. Gebelik ve postpartum dönem</li><li>. Nefrotik sendrom</li><li>. Heparin ile indüklenen trombositopeni</li><li>. İnflamatuvar barsak hastalıkları</li><li>. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri</li><li>. Behçet hastalığı</li></ul>

Genç ve/veya tekrarlayan venöz tromboemboli hastalarında genetik risk faktörlerinin araştırılması önerilir. Kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gereken durumlar (14) :

• Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlar

- Ailesinde VTE öyküsü saptananlar,
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenler,
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlar,
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlar.

Trombofili araştırması uygun görülen bireylerde önce faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, sonradan daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C, protein S eksikliği ve diğerlerini araştırmak daha doğrudur (15). Herediter trombofili için istenen testler oldukça pahalı ve zahmetli olması nedeniyle kullanılacak testler titizlikle seçilmelidir. Trombofili şüphesi olan hastalarda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler Tablo II'de gösterilmiştir (16).

**Tablo II.** Trombofili şüphesi olan hastalarda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler

<b>YÜKSEK ÖNCELİKLİ TESTLER</b>	<b>ORTA ÖNCELİKLİ TESTLER</b>	<b>DÜŞÜK ÖNCELİKLİ TESTLER</b>
Aktive protein C direnci (Faktör V Leiden)	Protein C	Fibrinojen testleri
Protrombin G20210A	Protein S	Faktör IX
Homosistein	Antitrombin III	Faktör XI
Faktör VIII	Antikardiyolipin antikoru	MTHFR geninde C677T mutasyonu
Lupus antikoagulanı		

#### **2.4. Patofizyoloji**

Pulmoner arter yatağının tıkanmasına bağlı olarak trombusun yarattığı mekanik direncin kardiyak ve pulmoner etkilerinin haricinde hücre degranülasyonuna bağlı salınan medyatörler vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyona neden olabilirler.

Vazokonstriksiyon, bronkospazma göre daha potent olup bu durum ventilasyon/perfüzyon bozukluğunu derinleştirir. Embolinin patofizyolojisi sırasıyla neden-sonuç ilişkisine göre birkaç madde ile açıklanabilir (17) :

- 1) Pulmoner vasküler yatağın akut obstrüksiyonuna bağlı pulmoner vasküler direncin artması
- 2) Ventilasyon /perfüzyon dengesizliği, ölü boşluğun artması ve sonucunda gaz değişiminin bozularak hipokseminin ortaya çıkması
- 3) Özellikle hipoksemiye duyarlı olan periferik reseptörlerin ve akciğerdeki J reseptörlerinin sitümülasyonu ile hiperventilasyonun başlaması
- 4) Mediyatör salınımına bağlı gelişen bronkospazm nedeniyle hava yolu direnç artışı
- 5) Perfüzyon bozukluğuna bağlı difüzyonun bozulması
- 6) Doku perfüzyonunun azalmasına bağlı sürfaktan metabolizmasının bozulması ve buna bağlı olarak akciğer kompliyasının azalması

Büyük trombüsler çapları nedeniyle ana pulmoner arterde tıkanıklığa yol açarken küçük çaplı trombüsler distal vasküler yatağa ulaşırlar. Trombüsü pulmoner trunkus veya ana pulmoner arter yatağında olan hastalarda mortalite oranı yüksektir. Pulmoner embolide ani vasküler direncin artması nedeniyle ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'ye kadar artabilir. Grup dört pulmoner hipertansiyonlu hastalarda gelişen akut pulmoner emboli ataklarında ortalama pulmoner arter basıncı nadiren de olsa sistemik basıncın üstüne çıkabilir (18). Bilinen kardiyopulmoner patolojisi olmayan hastalarda pulmoner arter yatağının %20'si tıkanığında kompensatuar mekanizmalar ile pulmoner arter basıncı normal sınırlarında kalır. Bu akım %30-40 civarında tıkanığında kompensatuar mekanizmalar yeterli olmaz ve sağ ventrikül basınç artışı başlar. Eğer vasküler yatak %50'den daha fazla tıkanırsa sağ ventrikülde ani basınç artışı ile ventrikül fonksiyonlarında ciddi azalma, kardiyak atım hacminde düşme ve buna bağlı sistemik hipotansiyon gelişir. Hastada kardiyojenik şok gelişir (19). Yapılan çalışmalarda trombüs en sık sağ pulmoner arter yatağında ve alt bölgelerde tespit edilmiştir (20).

## **2.5. Pulmoner Embolinin Akciğer Etkileri**

Pulmoner vasküler yatağın tıkanmasına bağlı olarak perfüzyonun olmadığı bölgelerde ventilasyonun devam etmesi alveoler ölü boşluğun artmasına ve ventilasyon /perfüzyon oranının bozulmasına neden olur. Perfüzyonun bozulması ile birlikte sürfaktan yapımının azalması atelektazilere yol açar.

### **2.5.1. Hipoksemi**

Pulmoner embolide hipokseminin birçok mekanizması bulunmaktadır. En önemli mekanizma ventilasyon /perfüzyon bozukluğudur. Kompansatuar mekanizmalar nedeniyle perfüzyon, ventilasyonun olduğu bölgelerde artış gösterir (21). Sürfaktan kaybı ve alveoler hemorajiye bağlı atelektaziler hem ventilasyon/ perfüzyon dengesini derinleştirir hemde hipoksemiye artırır. Venöz kan ventilasyona katkı yapmayan atelektik bölgelere uğrayıp sistemik vasküler yatağa dökülür. Bu da şanta neden olur. Ayrıca masif pulmoner embolilerde sağ ventrikül basıncının ani yükselmesine bağlı olarak patent foramen ovale yoluyla intrakardiyak şanta neden olur. Masif pulmoner embolide kardiyak outputun düşmesi de ventilasyon/perfüzyon dengesizliğini artırarak kısır döngüye neden olur.

### **2.5.2. Enfarktüs**

Bilindiği üzere akciğer parankimi, bronşiyal arter ve pulmoner arterden beslenen ve bu yapılara ek olarak oksijenizasyonunu hava yolları ile birlikte sağlayan zengin ağ yapısına sahiptir. Bu nedenle pulmoner enfarktüs gelişimi nadir görülür. Ancak bu anatomik yapılarından herhangi birinde patoloji varsa enfarktüs oluşumunu kolaylaştırır. Enfarktüs oluşumu için yukarıda bahsedilen bu anatomik yapılardan en az ikisinin defekti gerekir. Enfarktüsler pulmoner emboliler gibi en sık alt loblarda görülür. Radyolojik olarak tabanı plevraya oturmuş tepesi hiluslara bakan üçgen şeklinde görüntü verir (22). İlk kırksekiz saat için vücudun endojen trombolitik sistemi aktive olarak trombüste lizise neden olur. Akciğerin trombolitik aktivitesi diğer organlara göre daha hızlı aktive olduğu tespit edilmiştir. Büyük ölçüde tıkanan vasküler yatağın rekanalizasyonu 10-14 gün içerisinde gelişir. Tamamen rekanalize olması 4- 8 hafta içinde olur (23). Nadir de olsa rekanalize olamayıp organize olan trombüsler klinik olarak grup dört pulmoner hipertansiyon hastaları olarak karşımıza çıkmaktadır (24).



## **2.6. Pulmoner Embolinin Kardiyak Etkileri**

Pulmoner vasküler yatağın obstrüksiyonu sağ ventrikül preloadında artışa neden olur. Bu ani basınç artışı sağ ventrikülde dilatasyonuna ve interventriküler septumun sola doğru yerdeğiştirmesine neden olur. Özellikle pulmoner embolinin EKO bulgularından olan interventriküler septumun sistol sırasında sola doğru bombeleşmesi, sol ventrikül hacminde azamaya neden olur. Aorttan köken alan koroner arterlerde perfüzyon azalmasına bağıli miyokard iskemisi gelişir. Kısır bir döngü halinde devam eden bu durum pulmoner embolinin gerçek mortalite nedenidir (18).

## **2.7. Klinik Semptom Ve Bulgular**

Hastalığa spesifik semptom ve bulgu olmayıp, hastanın kliniğini birçok faktör belirlemektedir. Örneğın; trombüsün büyüklüğü, sayısı, hastanın önceden kardiyovasküler hastalığının olup olmaması gibi. Pulmoner embolisi kanıtlanmış hastalarda en sık bulgu ve şikayet; nefes darlığı, göğüs ağrısı, alt ekstremitelerde şişliktir (25). Senkop ile acil servise getirilen hastalarda özellikle hipotansiyon ve desaturasyon tespit edilmişse pulmoner emboli ayırıcı tanı listesinde üst basamakta olması gerekir. Masif pulmoner emboli kardiyojenik şoka neden olduğu için hastada hipotansiyon gelişir (26). Dispne hem ventilasyon /perfüzyon bozukluğu, hem de salınan mediyatörlerin etkisi ile oluşun bronkospazm nedeniyle oluşur. Özellikle j reseptörlerinin uyarılması hem takipneye neden olurken hem de nefes darlığına neden olur. Plöretik tarzda göğüs ağrısı özellikle distal pulmoner arter yatağı tıkanan hastalarda görülür. Bilindiği gibi akciğer parankiminin ağrısı duyusu olmayıp plöretik ağrı plevral iritasyona bağıli gelişir. Özellikle enfarktüs gelişen olgularda ağrı daha fazla hissedilir. Bacaklarda tespit edilen çap farkı özellikle derin ven trombozu açısından anlamlıdır. Enfarktüse bağıli hemoptizi olabilir (27).

## 2.8. Tanı Yöntemi

Pulmoner emboli ön tanısıyla hastaya yaklaşmak ve klinik açıdan hastalığın ağırlığını belirlemek hayati önem taşımaktadır. Hastalığın patognomonik bulgusunun bulunmaması ve spesifik semptomlarının olmaması nedeniyle klinisyeni zorlamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda görülen nefes darlığı, kan tükürme, baygınlık, göğüs ağrısı şikayeti ve alınan arter kan gazı, çekilen akciğer grafisi, EKG gibi tetkikler pulmoner emboli açısından spesifik olmayıp ileri inceleme için klinikte sık kullandığımız Wells gibi Geneva gibi risk skalaları güncel hayatımıza daha ön plana çıkmaktadır (28,29) (Tablo III). Tanı için hematolojik, kardiyolojik, radyolojik tetkikler ve nükleer tıp klinisyene yardımcı olabilmektedir.

**Tablo III.** WELLS ve GENOVA skalası

WELLS SKALASI		GENOVA SKALASI	
Wells klinik skorlama kriterleri	Puan	GENOVA klinik skorlama kriterleri	Puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3	Yaş>65	3
En olası tanı PTE	3	Hemoptizi	2
Kalp hızı> 100/dk	1,5	Kalp tepe atımı >95	5
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1,5	Kalp tepe atımı 75-94	3
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1,5	Tek taraflı bacak ödemi	4
Hemoptizi	1	Malignite	2
Malignite	1	Venöz tromboemboli öyküsü	3
		Son bir ay içerisinde cerrahi veya alt ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Puanlama		Puanlama	
<2: Düşük klinik olasılık		<3: Düşük klinik olasılık	
2-6: Orta klinik olasılık		4-10: Orta klinik olasılık	
6>: Yüksek klinik olasılık		>10: Yüksek klinik olasılık	

### 2.8.1. Laboratuvar Tetkikleri

Pulmoner emboli için spesifik laboratuvar parametresi olmayıp, yapılan tetkikler pulmoner emboli ile ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamak için kullanılmaktadır. Pulmoner embolide akut faz reaktanlarında yükseklik olabilir. Laktat dehidrogenaz enzimi, transaminaz yüksekliği, bilirubinlerde yükseklik laboratuvar parametrelerine yansiyabilir. Klinik olarak en sık kullandığımız laboratuvar parametresi d-dimer olup, fibrinin çözülmesi ile birlikte periferik kanda tespit edilen fibrin spesifik yıkım ürünüdür.

Trombüsün oluşumundan ortalama bir saat sonra kanda tespit edilen fibrinin yarılanma ömrü ortalama 4-6 saattir. Pulmoner embolide süregelen trombüs yapım ve yıkım nedeniyle 1 hafta kadar d-dimer yüksekliği devam edebilir (30). D-dimer ölçümü birçok teknikte yapılmaktadır. Klasik olarak ELISA ve Lateks Agglutinasyon testleri ile değer tespit edilirken, güncel olarak Eritrosit Agglutinasyon Testi (Simplified), turbidimetrik ölçüm (Liatest, MDA), hızlı elisa testi (Vidas) ve immünfiltrasyon yöntemleridir. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda eritrosit agglutinasyon testinin diğer testlere göre sensitivite ve spesifite açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (31). D-dimerin yalancı pozitif ve yalancı negatif olduğu birçok durum mevcuttur (Tablo IV) (32). Bu nedenle klinisyenin yüksek olasılıklı pulmoner emboli düşündüğü hastalarda D-dimer değerine dikkat etmemesi gerekir. İngiliz Toraks Derneği'nin 2003'te yayınladığı klavuzda buna dikkat çekmektedir. Aynı zamanda ikinci jenerasyon D-dimer ölçüm teknikleri ile birlikte D-dimer sonucu normal olan hastalarda pulmoner emboli risk skalalarına göre orta olasılıklı hastada ileri inceleme önerilmemektedir (33).

**Tablo IV.** Yalancı pozitif ve yalancı negatif d-dimer nedenleri

<b>YANLIŞ POZİTİF YAPABİLECEK NEDENLER</b>	<b>YANLIŞ NEGATİF YAPABİLECEK NEDENLER</b>
Yaş> 70	Warfarin tedavisi
Gebelik	5 günden uzun süren semptomlar
Aktif malignite ya da metastaz	Küçük pıhtı varlığı
Geçmiş hafta içinde geçirilmiş cerrahi	İzole küçük pulmoner enfarkt
Karaciğer hastalığı	İzole baldır veni trombozu
Romatoid artrit	
Enfeksiyonlar	
Travma	

Akut pulmoner embolide mekanik etki nedeniyle sağ ventrikülde ki ani basınç artışı, after ve preload düşüşünün getirdiği koroner iskemi nedeniyle troponin T ve I yüksek olabilir. Hasta açısından kardiyojenik şoka gidişatı gösterir. Bu hastalarda sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi daha fazladır. Pulmoner embolide mortalite ile korele olduğu tespit edildi. Pozitif olması pulmoner emboli için ip ucu verir (34, 35). B-tipi natriüretik peptid (BNP) 320 aminoasitten oluşan ve özellikle sol ventrikül duvarından salgılanan bir nörohormondur.

Akut gelişen pulmoner hipertansiyon nedeniyle gerilen ventrikül duvarından daha fazla miktarda B-tipi natriüretik peptid salınımına neden olur. Son yayınlar “heart-type fatty acid binding protein” (H-FABP) yüksekliğinin miyokard hasarının erken bir göstergesi olduğu ve troponinlere göre daha değerli bir belirteç olabileceğini göstermiştir (36).

#### **2.8.1.1. Posteroanterior Akciğer Grafisi**

Posteronaterior (PA) Akciğer grafisi, kardiyopulmoner hastalığı olmayan pulmoner emboli hastalarında %20-40 oranında normaldir. PA Akciğer grafisinin normal olması pulmoner emboliyi ekarte ettirmez. Pulmoner embolide görülebilecek radyolojik lezyonlar tablo V’te yer almaktadır (37). Pulmoner emboli tanısı almış olan hastalarla, emboli ekarte edilen hastaların PA akciğer grafileri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (38). Ülkemizde yapılan çalışmada bilateral hiler dolgunluğun ekokardiyografide saptanan kardiyak disfonksiyon ile korele olduğu gösterilmiştir (39).

**Tablo V.** PTE'de PA akciğer grafi bulguları

Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevra tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevra sıvısı
Diyafagma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti)

### **2.8.1.2. Elektrokardiyogram (EKG)**

Elektrokardiyogram pulmoner emboli tanısındaki yeri, diğer ön tanıları dışlamak içindir. Özellikle masif pulmoner embolide sağ kardiyak yüklenme bulguları saptanmazsa bulgular nonspesifiktir. Pulmoner embolide saptanabilecek EKG bulguları tablo VI'da verilmiştir (40).

**Tablo VI.** PTE'de EKG bulguları

Sinüs taşikardisi
Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
DIII ve aVF de Q dalgaları
VI'de QR
Sağ aks kayması
<b>Sağ yüklenme bulguları;</b>
V1-V4'e kadar T negatifliği
V5'de S dalgası
Sağ dal bloğu
V4-6'da ST çökmesi
V1,aVR ve DIII'de ST yükselmesi

### **2.8.1.3. Arter Kan Gazı**

Akut pulmoner embolide hastaların büyük çoğunluğunda hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz tespit edilir (37). Solunumsal alkaloz pnömoni, akciğer ödemi, sepsis gibi patolojik durumlar dışında gebelik gibi fizyolojik süreçlerde de görülebilir. Akciğer kaynaklı solunumsal patolojilerde alveolo-arteriyel basınç gradiyenti beklenenin üstüne çıkabilir. Pulmoner embolide p(A-a)O<sub>2</sub> gradiyenti hastaların %80'inde artmıştır. Arter KGA, hastalığın ciddiyeti hakkında fikir verir. Örneğin; desature olan hastaların mortalite oranı, saturasyonu normal olan hastalara göre daha fazladır.

#### **2.8.1.4. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi**

Pulmoner emboli tanısı için önceki yıllarda sık kullanılan ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi kullanılma sıklığı, özellikle multidedektör bilgisayarlı tomograflerin kullanıma girmesinden sonra azalmıştır. Günümüzde V/P sintigrafisi, kontrast madde alerjisi olan, klinik olarak yüksek olasılıklı olan fakat BT anjiyografi ile tanı konulamayan, kreatinin yüksekliği nedeniyle kontrast madde alamayan hastalarda ve BT anjiyografi çektilme olanağı olmayan kliniklerde kullanılmaktadır. Rutinde en sık kullanılan perfüzyon sintigrafisi, pulmoner emboli açısından duyarlılığı yüksek bir yöntem olmakla birlikte düşük özgülüğe sahiptir (41). Çünkü; V/P dengesizliği yaratan koah, pnomoni, bronşektazi, akciğer ödemi, fibrosiz, bronş obstrüksiyonuna neden olan durumlar ve diafragma patolojilerinde de perfüzyon defekti ortaya çıkmaktadır. Bu karışıklığı ortadan kaldırmak için ventilasyon sintigrafisi ile birlikte kullanılması; perfüzyonun, ventilasyon nedeniyle mi kısıtlandığını yoksa gerçekten pulmoner vasküler yataktaki patoloji nedeniyle mi sintigrafide kısıtlılık olduğunu gösterir. Ventilasyon sintigrafisi çekilemeyen durumlarda, perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir.

Yenilenmiş PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) kriterlerine göre sintigrafik değerlendirme tablo VII'de gösterilmiştir.

**Tablo VII. PIOPED kriterleri**

<p><b>Yüksek olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; &gt;2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Bir büyük segmental (segmentin %75'i) ve &gt;2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75'i) perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı .</li></ul> <p><b>Orta olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve &lt;2 segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,</li><li>• Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.</li></ul> <p><b>Düşük olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,</li><li>• Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,</li><li>• Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25'inden küçük ) perfüzyon defektinin olması veya,</li><li>• Nonsegmental perfüzyon kayıpları.</li></ul> <p><b>Normal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perfüzyon kaybı saptanmaması.</li></ul>
<p><b>Yüksek olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; &gt;2 büyük segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Bir büyük segmental (segmentin %75'i) ve &gt;2 orta büyüklükte segmental (segmentin %25-75'i) perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Dörtten fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon kaybı .</li></ul> <p><b>Orta olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eşlik eden ventilasyon kaybı veya akciğer grafi bulgusu olmadan; 1 orta ve &lt;2 segmental perfüzyon kaybı veya,</li><li>• Alt akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite ile birlikte V/Q kaybı, veya küçük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı veya,</li><li>• Normal, yüksek, düşük olasılıklı olarak sınıflanamayan bulgular.</li></ul> <p><b>Düşük olasılık</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda uyumlu V/Q kaybı olması, veya üst ve orta akciğer zonunda akciğer grafisinde opasite olması ile birlikte V/Q kaybı olması veya,</li><li>• Büyük plevral efüzyon ile birlikte eşlik eden V/Q kaybı olması, veya herhangi bir perfüzyon kaybının daha büyük akciğer grafi bulgusu ile birlikte olması veya,</li><li>• Perfüzyon kaybı olan alanların normal doku ile çevrilmiş olması, veya normal akciğer grafisi ile birlikte çok sayıda küçük (segmentin %25'inden küçük ) perfüzyon defektinin olması veya,</li><li>• Nonsegmental perfüzyon kayıpları.</li></ul> <p><b>Normal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perfüzyon kaybı saptanmaması.</li></ul>

Kardiyopulmoner patolojisi olmayan ve normal akciğer grafisi bulunan hastalarda sintigrafinin normal olması pulmoner emboliyi ekarte ettirir (42). Bu hastalarda pulmoner emboli olasılığı %1'in altındadır. Fakat pulmoner emboli ön tanısıyla çekilen perfüzyon sintigrafilerinin %25'i normal sınırlardadır (43).



Emboli açısından yüksek olasılıklı ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin pozitif prediktif değeri BT anjiyografi ile karşılaştırıldığında %85 civarında bulunmuştur. Yüksek klinik olasılık ve yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları olan hastaların %96'sında BT anjiyografide de emboliye rastlanılmıştır (44). Eskiden pulmoner emboli tanısı almış veya sintigrafi bulguları eskiden beri sebat eden hastalarda sintigrafi bulguları yüksek olasılıklı olarak değerlendirilse bile tanı koydurucu değildir. V/P sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT-(SPECT) yöntemi; V/Q sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine, 3 boyutlu görüntü sağlar. Cihaz hastanın etrafında 360° dönerek görüntü elde edilir. Pulmoner emboli tanısı için duyarlılığı %80-100, özgüllüğü %64-100 arasında bulunmuştur (45).

#### **2.8.1.5. Spiral BT Anjiyografi**

Kontrastlı spiral BT anjiyografinin yaygın klinik kullanımından sonra pulmoner tromboemboli tanı duyarlılığında artış tespit edilmiştir (46). Fakat bu yöntemin de kendine göre dezavantajları mevcuttur. Hastaların kreatinin klirensi 50ml/dk altında olanlarda bu yöntem tercih edilmemelidir. Eğer hastanın kreatinin düzeyi 1,1mg/dl üstünde ise işlem öncesi ve işlem sonrasında hastanın hidrasyonunu 1ml/kg/saat şeklinde sağlamak gerekir (47). Kontrast madde nefrotoksisitesini engelleyebilmek için hastalara 2 gün boyunca 2x600 mg n-asetilsistein verilmesi önerilir. Harekete bağlı artefakt görünümü de tanı koymayı zorlaştırabilir. En önemli avantajı ise V/P sintigrafisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda duyarlılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (46). Pulmoner arter yatağındaki trombüsleri gösterme oranı santral/lober trombüslerde %97, segmental trombüslerde %68 ve subsegmenter trombüsleri gösterme oranı %25'tir . Tomografinin dedektör sayısı arttıkça tanı koyma oranı yükselir. Son zamanlarda BT anjiyografi ile aynı protokole sahip olan BT venografi ile özellikle derin venlerde olan trombüsler tespit edilebilmektedir (48). Bu teknik ile PIOPED 2 çalışmasına göre tanı koyma oranı %83'ten %93'e çıkmıştır. Negatif prediktif değeri yükselmiştir (49). Bu tekniğin dezavantajı ise daha fazla kontrast madde ve radyasyon maruziyetidir. Bu nedenle semptomatik derin ven trombozlu hastalarda BT venografi yerine kompresyonlu alt ekstremitte doppleri önerilir.

### **2.8.1.6. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi**

Pulmoner trombotromboembolinin büyük bir kısmı alt ekstremitte venöz sisteminden kaynaklanır. Alt ekstremitte trombüslerinin yarısı semptomatik olup bu trombüslerin %60'ı proksimalde, %20'si distalde yer alır (5). Pulmoner tromboemboli ön tanısı ile tetkik edilen hastalarda derin ven trombozunun tespit edilmesi hemen antikoagülan tedaviye başlanmasını gerektirir. Derin ven trombozu şüphesi ile hastaneye başvuran hastalarda yapılması gereken ilk tetkik, venöz kompresyon ultrasonografidir. Özellikle proksimal DVT'da duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %98'dir. Pulmoner trombotromboemboli kliniği olan fakat tanısız alt ekstremitte venöz doppleri olmayan hastalarda belli aralıklarla venöz doppler yaptırmak gerekir. Hastalarda tanı alamamış distal trombüsler proksimale doğru uzayacağı için ilerleyen tarihlerde tanı alabilir. Bu nedenle bir hafta ara ile doppler tekrarlanır (50).

### **2.8.1.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRg)**

MRg yöntemi pulmoner arter yatağındaki trombüsün doğrudan görüntülenmesine yardımcı olabilir. Bu yöntemin de kendi içinde avantajları ve dezavantajları mevcuttur. En büyük avantajı hastaların iyonize radyasyona maruz kalmamalarıdır. Özellikle gebe hastalarda tromboemboli tanısı koymada klinisyene yardımcı olur Diğer avantajı ise; çekim sırasında kullanılan gadoliniumun nefropati ya da kontrast madde allerjisi olan hastalarda sorun yaratmamasıdır. Subsegmental pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşüktür. PIOPED III çalışması MRg'nin %25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu göstermektedir (51).

### **2.8.1.8. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen, masif tromboembolizmden kuşkulanan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonunun belirlenmesine yardımcı olmakla birlikte pulmoner tromboemboli ile ayırıcı tanıya giren aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır.

Özellikle 30 günlük mortalite ile sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı gibi EKO bulguları koreledir (52).

Bahsedilen bu EKO bulguları hastalığın ağırlığının ve mortalitesinin göstergesidir. Bu nedenle sağ kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla trombolitik tedavi önerilir (53). Transözefageal ekokardiyografi, sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları değerlendirmede transtorasik EKO'dan daha üstündür (54).

#### **2.8.1.9. Pulmoner Anjiyografi**

Konvensiyonel pulmoner anjiyografi, pulmoner tromboembolide kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilir. Fakat konvensiyonel anjiyografide mortalite oranı %0,5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Üstelik selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterlerdeki trombüsler için tanısal olamayabilir. Bu nedenle noninvazif tanı yöntemleri öncelikli kullanılmalıdır (53). Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvazif tanı yöntemleriyle pulmoner tromboemboli tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla yapılması önerilir. Dijital suBTraksiyon anjiyografi daha yeni bir teknik olup, tanı koyma oranı daha yüksektir. Bu teknik için deneyimli personel gerekir ve pahalı bir yöntemdir. Klasik yöntemle göre daha hızlı ve daha rahat bir teknik olup özellikle distal yataktaki trombüsleri göstermede daha duyarlıdır (55).

#### **2.8.1.10. Konvensiyonel Venografi**

Konvensiyonel venografi de pulmoner anjiyografi gibi bir çok morbidite ve non invaziv yöntemlere göre yüksek mortalite riski taşımaktadır. Özellikle alt ekstremitelerde ve daha üstündeki venöz yatağın içinde bulunan ve non invazif yöntemlerle tanı konulamayan trombüsler için kullanılmaktadır. Günümüzde BT venografinin kullanılması ile konvensiyonel venografi çok sık kullanılmamaktadır.

#### **2.8.2. Tanı Stratejisi**

Tanı stratejilerini belirlerken hastaların komorbidite varlığı, klinik ağırlığı, yaşı gibi özellikleri göz önünde bulundurmak gerekir. İnvaziv tanı yöntemlerinin hastalara yüklediği morbidite ve yüksek mortalite oranları nedeniyle hastalarda tanı yöntemi olarak öncelikle non invaziv yöntemlerin kullanılması gerekir.

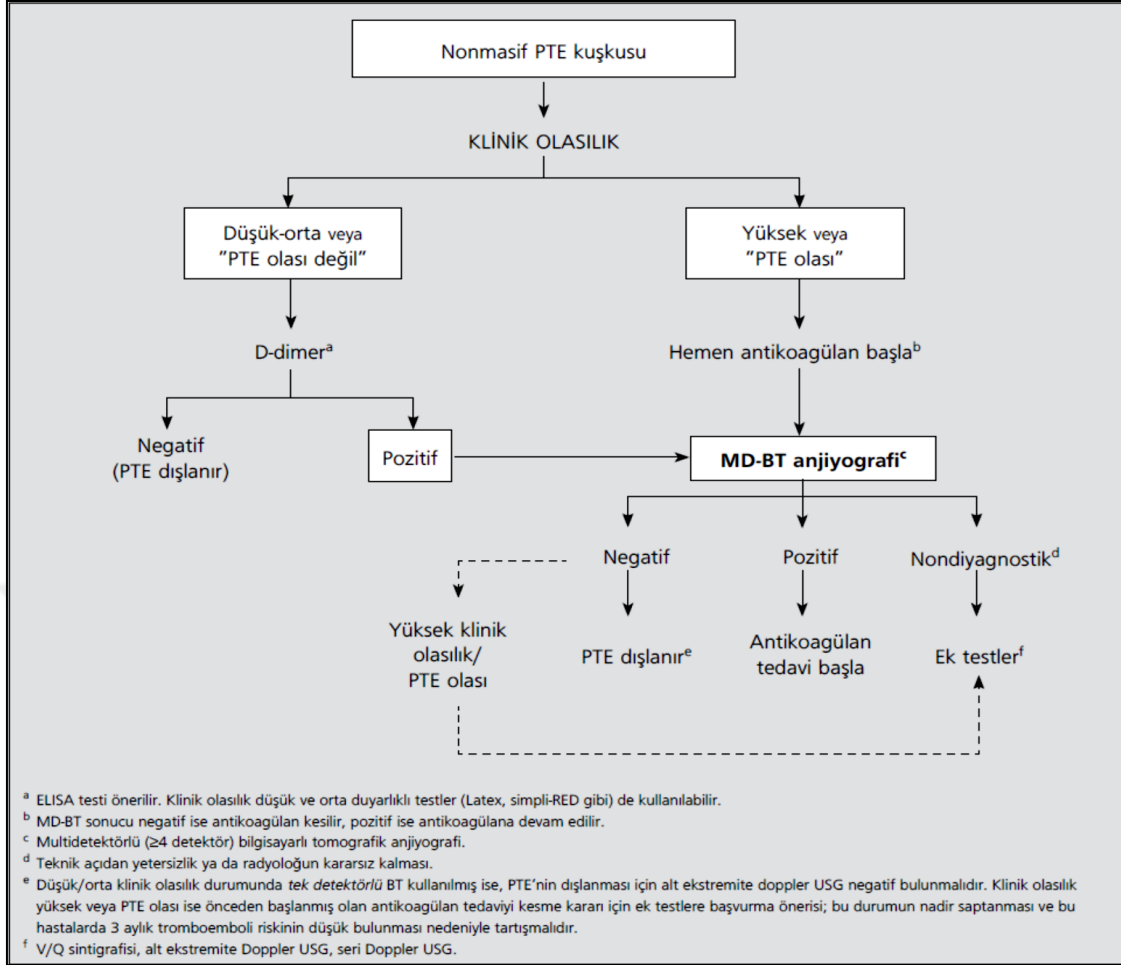
PTE'yi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PTE prevalansı yaklaşık %30'dur (56). Düşük maliyet nedeniyle öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Wells veya modifiye Geneva kriterleri) ve D-dimer testi kombinasyonu kullanılır. Yüksek duyarlılığa sahip klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örneğin; tinaquant) testlerin negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda VTE prevalansı oldukça düşüktür ve hastalığın dışlanması için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur (ŞEKİL 1) (57,58). Bu dışlama stratejisi ile PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan PTE dışlanır. Acil servislere ayaktan başvuran hastalarda, klinik skorlama ve D-dimer düzeyinin beraber değerlendirilmesi yapılmadan, BT veya sintigrafi istenmesi halinde, %5-10 yanlış pozitif PTE tanısı konulabilmektedir (57,59). PTE için klinik olasılığı yüksek olan hastalarda, D-dimer incelemesi yapılmadan, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir.

#### **2.8.2.1. Çok Dedektörlü BT Anjiyografi**

Günümüzde çok detektörlü BT (detektör sayısı >4), çok kesitli çekimler ve rekonstrüksiyon teknikleri sayesinde öncelikli olarak başvuru alan görüntüleme yöntemidir. Tanı için en az bir segmental trombus varlığı gösterilmelidir.

Detektör sayısı >64 olan spiral BT incelemesi ile subsegmenter düzeyinde güvenli sonuç alınmaktadır (60). Klinik olarak düşük/orta olasılıklı hastalarında çok dedektörlü BT anjiyografide herhangi bir trombus görünümüne rastlanılmadıysa hastada PTE ekarte edilir.

Klinik olarak düşük/orta olasılıklı ve D-dimer değeri normal aralıkta olan hastalarda çok dedektörlü BT anjiyografide non diagnostik tanı gelirse bu tip hastalarda ileri inceleme yapılmasına gerek yoktur. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda, MD-BT ile yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir (61).



**Şekil 1.** Non masif PTE tanı algoritması

### 2.8.2.2. Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi

MD-BT anjiyografi yerine Nükleer Tıp Anabilim Dalı olan merkezlerde ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılabilir bir seçenektir. Özellikle BT'ye göre daha az radyasyon riski taşıması nedeniyle, genç kadınlarda, meme kanseri riskini azaltmak amacıyla tercih edilebilir (62).

Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu; yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur. Tanı koydurucu olmayan (düşük-orta olasılıklı) sintigrafide, klinik skorlama düşük olasılıklı ve alt ekstremitte Doppler USG negatif ise tanı dışlanır (63). Yüksek klinik olasılıklı bir hastada sintigrafi tanı koydurucu değilse (orta/düşükolasılıklı) ve alt ekstremitte Doppler USG negatif bulunmuşsa MD-BT anjiyografi önerilir.

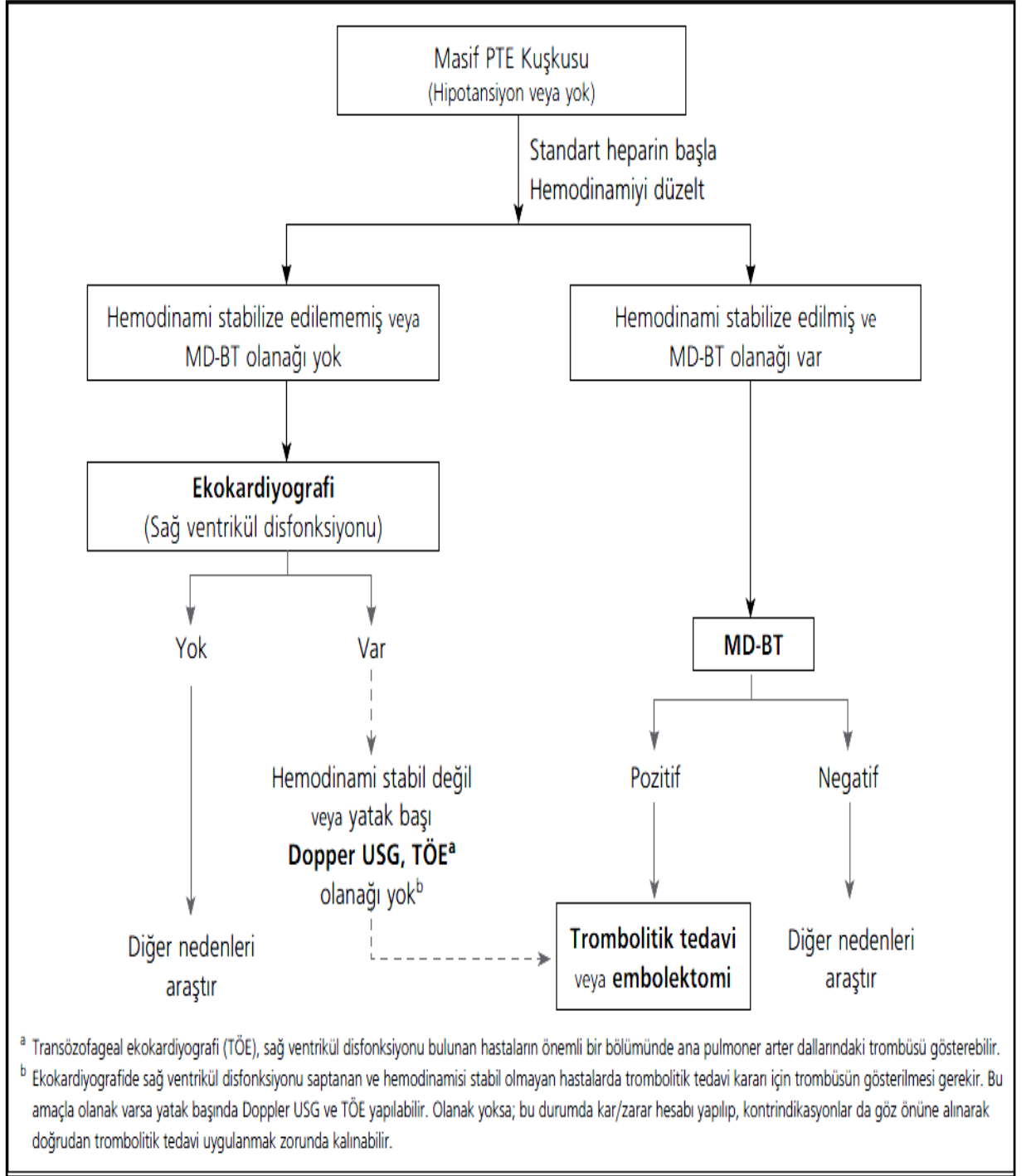
Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ilk iki aşamada, tüm testlere rağmen tromboemboli tanısı doğrulanmamış veya dışlanamamış ise, bu durumda pulmoner anjiyografi endikasyonu vardır.

Yaş arttıkça ve kronik kardiyopulmoner hastalık (özellikle KOAH) varlığında nondiyagnostik sintigrafi oranı yükselir.

### **2.8.2.3. Alt Ekstremitte Doppler Ultrasonografi**

PTE olgularının yaklaşık %30-50'sinde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile trombüs varlığı saptanmıştır (64). Özellikle renal yetersizlik, kontrast alerjisi ve gebelik gibi rölatif kontrendikasyon varlığında, MD-BT öncesi alt ekstremitte ultrasonografi incelemesi, antikoagülan tedavi başlanması için tanı koydurucu olabilir (14,65).





**Şekil 2.** Masif PTE tanı algoritması

Uygun tanı yöntemleriyle PTE ekarte edilen hastalarda üç ay zarfında PTE riski tablo VIII’de da belirtilmiştir. Özellikle bu tanı yöntemlerinin birbiri ile kombine edilmesiyle bu risk düşmektedir (66).

**Tablo VIII.** PTE ekarte edilen hastalarda 3 aylık PTE riski

<b>Tanı kriterleri</b>	<b>Hasta (n)</b>	<b>3 aylık % VTE riski</b>
Normal pulmoner anjiyogram	547	0.9-2.1 (1.6)
Normal sintigrafi	1031	0.3-1.4 (0.7)
ELİSA D-dimer < 500 µg/L ve düşük/orta klinik olasılık	159	0-2.4 (0)
Düşük duyarlıklı D-dimer ve düşük klinik olasılık	437	0-1.3 (0.2)
Nondiyagnostik sintigafi + Negatif Doppler USG ve düşük klinik olasılık	864	1.5-3.5 (2.3)
Nondiyagnostik sintigafi + Negatif seri Doppler USG ve düşük klinik olasılık	702	0.2-1.3 (0.5)
Normal spiral BT (Tek dedektör) + Negatif USG ve düşük/orta klinik olasılık	525	0.9-3.2 (1.7)
Normal spiral BT (Çok dedektör) + Negatif D-dimer ve düşük/orta klinik	1028	0.7-2 (1.3)

### **2.9. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirilmesi**

PTE tanısı konulan hastada tedavi protokolünü belirleyecek faktörlerden biri erken mortalite riskinin var olup olmadığıdır. Erken mortalite riski açısından hastalar, yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif), düşük riskli (non masif) olarak üç katagoriye ayrılır ve tedavi seçimini buna göre belirlenir (67).



### 2.9.1. Yüksek Riskli Hastalar

Masif PTE; ani şekilde pulmoner arter basınç artışına bağlı olarak gelişen sağ ventrikül yetersizliği olup, kardiyojenik şoka neden olan klinik durumdur. Hasta şok tablosu ile karşımıza çıkar. Hipotansiyon gelişen hastalarda amaç reperfüzyonu sağlayabilmektir. Bu hastalar PTE hastalarının %5'ini oluşturur (68). Bu hastalarda mortalite % 15'in üstündedir (69).

### 2.9.2. Stabil Olgularda Prognoz

PTE hastalarında prognozu; ek hastalık varlığı, kardiyak rezervi ve akut sağ kalp yetmezliği bulgularının olup olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Akut sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalarda prognostik faktörler, tablo IX'da yer almaktadır.

**Tablo IX.** Prognostik faktörler

<b>Klinik parametreler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• PESI skoru</li><li>• Basitleştirilmiş PESI skoru</li></ul>
<b>Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Transtorasik ekokardiyografi</li><li>• BT-anjiyografi</li><li>• BNP, Pro-BNP</li></ul>
<b>Trombotik yük belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rezidüel DVT</li><li>• D-dimer</li></ul>
<b>Miyokard hasar belirteçleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• cTnl veya cTnT</li><li>• hsTnT</li><li>• HFABP</li></ul>
PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi; BNP, Pro-BNP: Natriüretik peptidler; cTnl: Troponin I; cTnT: Troponin T; hsTnT: Yüksek duyarlıklı troponin; HFABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein

### 2.9.3. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

PTE ile hastaneye başvuran hastaların %80'ni normotansiftir. Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli/submasif hastalarda erken mortalite oranı %1'den küçüktür (70). Bu hastalarda erken taburcu veya hastaneye yatış olmadan evde antikoagülan tedavi yapılabilir. Prognostik değerlendirmelerde en güncel ve klinik olarak en sık kullanılan pulmoner tromboemboli şiddeti indeksidir (PESI) (Tablo X). Bu indeks özellikle erken mortalite, nöks, kanama gibi morbidite risklerini belirler (71, 72). Düşük riskli grup olan sınıf 1 ve 2'nin erken mortalite oranları %0,7 ve % 1,2 iken, yüksek riskli sınıf olan 3, 4, 5'te mortalite oranları %4,8 ,%13,6 , %25'tir (71). PESI'nin düşük riskli grupta erken mortalite ve evde tedavi alternatifi açısından negatif prediktif değeri %97'dir (73). Basitleştirilmiş PESI, Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (European Society of Cardiology; ESC) prognostik skorlamasıyla karşılaştırıldığında 30 günlük mortaliteyi belirlemede benzer etkinlik göstermiştir (74).

Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (71, 75, 76).

**Tablo X.** Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi (PESI)

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

#### 2.9.4. Orta Riskli Hastalar

PTE ile takipli normotansif hastaların %27-56'sı sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilmiştir (70, 77). Sağ ventrikül disfonksiyonu; ciddi trombus yükü ve gelişebilecek kardiyojenik şokun habercisi olabilir. Bu hasta grubunda 30 günlük mortalite ve nüks oranı yüksektir (78). Submasif PTE hastalarında mortalite %5-15 arasında tespit edilmiştir (70). Bu hasta grubunda fibrinolitik tedavi tartışmalıdır. Seçilmiş hastalara uygulanabilir.

### **2.9.5. Sağ Ventrikül Disfonksiyonu**

PTE nedeniyle sağ ventrikül disfonksiyonu araştırılan hastalarda ilk yapılması gereken ve altın standart tanı yöntemi olarak gösterilen yöntem, transtorasik ekokardiyografidir. Sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül duvarında hipokinezi, interventriküler septumda paradoks hareket, triküspit kapakta yetmezlik, pulmoner arterde genişleme ve end diyastolik sağ ventrikül çapının sol ventrikül çapından daha geniş olması gibi bazı bulgular sağ ventrikül disfonksiyonu açısından anlamlıdır (67, 78).

EKO'da sağ ventrikül yetmezlik bulguları ile mortalite arasında korelasyon mevcuttur (77, 78). BT anjiyografide sağ ventrikül yetmezliği bulguları ile EKO bulguları koreledir (79). Güncel prognostik çalışmalarda çok detektörlü spiral BT'de, diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının  $\geq 0,9-1$  bulunması, üç aylık yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir (80).

### **2.9.6. Kardiyak Biyobelirteçler**

Kardiyak troponinler miyokard hasarını gösteren parametre olup, PTE mortalitesi ile korele olduğu anlaşılmıştır. Kardiyojenik şok, miyokard perfüzyonunun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (81-84). Yüksek duyarlılıklı Troponin T'nin kötü prognoz açısından negatif prediktif değeri çok yüksektir. Çalışmada bu oran %98 olarak tespit edilmiştir (84). BNP ve Pro-BNP, akut PTE'de hemodinamik bozukluk ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidirler (85). Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP), akut ve kronik kalp yetersizliğini ve klinik gidişi belirlemek için kullanılan, nörohormonal aktivasyonu yüksek duyarlılıklı belirteçlerdir (86, 87). Natriüretik peptitlerin düzeyinin düşük tespit edilmesi erken kötü prognoz açısından negatif prediktif değer göstergesidir (86, 88). Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (H-FABP) miyokard hasarını göstermede troponine göre daha hassas olduğu gösterilmiştir. Klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır (89).

### 2.9.7. Prognostik Değerlendirme

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar, doğrudan yüksek riskli gruba girer. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI  $\geq 1$  bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir (90). Orta riskli (submasif PTE'li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar (Şekil 3), yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (91).

30 Günlük Mortalite Riski	Şok veya Hipotansiyon	PESI sınıf III-IV veya sPESI $\geq 1^a$	RV disfonksiyon bulguları <sup>b</sup>	Kardiyak belirteçler <sup>c</sup>
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Orta	→ Yüksek	+	+	+
	→ Düşük	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez Yapılmış ise ikisi de (-) <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> PESI (Pulmoner embolizm şiddet indeksi) sınıf II-IV veya sPESI (basitleştirilmiş PESI)  $\geq 1$  ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

<sup>b</sup> Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyon kriterlerinin (sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranı  $>0,9$  veya 1; sağ ventrikül duvarında hipokinezi, triküspit jet regürjitasyon velositesinin artışı; veya bunların kombinasyonu) varlığı ya da MD-BT anjiyografide diyastol sonu RV/LV çap oranının  $>0,9$  veya 1 bulunması.

<sup>c</sup> Miyokardiyal hasar belirteci (plazma troponin I veya T konsantrasyonunda artış) kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

<sup>d</sup> PESI: Sınıf I-II veya sPESI: 0 bulunduğu ve kardiyak biyomarker pozitifliği veya sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında bu hasta orta-düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

Şekil 3. PTE'de prognostik değerlendirme

## 2.10. Tedavi Yaklaşımı

PTE klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda, kanama riski göz önüne alınmalı ve kanama riski düşük olanlara tanı dışlanana kadar acilen antikoagülan tedavi seçeneklerinden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban'dan biri başlanılmalıdır (92). PTE klinik kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşkulu hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir.

Şok veya hipotansiyon tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır.

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrendikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir. EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (92-94). PESI skorlamasında sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük riski göstermektedir.

Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir. PESI skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI  $\geq 1$  hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta EKO veya MD-BT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir (95). Bu hastalara trombolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olan hastalarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (95). Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel

kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (96).

### **2.10.1. Genel Destek Tedavisi**

Masif PTE nedeniyl kardiyojenik şokta olan hastalar, hipotansif ve desature halde kliniğe gelebilir. Öncelikli yapılması gereken işlem; hastanın hemodinamik olarak stabil hale getirilmesidir. DVT olan hastalarda bacakta şiddetli ağrı ve şişlik yoksa yatak istirahati önerilmez. Pulmoner trombotromboemboli hastalarında yatak istirahati açısından net bir veri olmamakla birlikte ilk 24-48 saat mobilizasyon tavsiye edilmemektedir.

#### **2.10.1.1. Solunum Desteği**

PTE hastalarında V/P dengesi bozukluğuna sekonder solunum yetmezliği gelişir. Oksijen desteği ile pulmoner arter direnci ve sağ ventrikül iskemisi azalır. Buradaki hedef saturasyon değeri %92 ve üstü olup nazal veya maske ile oksijen tedavisine başlanır. Oksijen inhalasyonuna rağmen hastanın hipoksemik durumu devam ediyorsa, hasta mekanik ventilatöre bağlanarak solunum desteği sağlanır. Mekanik ventilatörün yarattığı hiperinflasyonun pulmoner arter yatak direncini arttırdığı ve bu durumun intratorasik basınç artışına neden olup kalpe dönen venöz akımı azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda sedasyon için uygulanan sedatiflerin ketakolamin salınımını azalttığı, bunun yol açtığı vazodilatasyonun venöz dönüşü azaltıp kardiyojenik şoku derinleştirdiği bilinmektedir (97). Bu nedenle ventilatöre bağımlı hastalarda PEEP değerini düşük tutup, plato basıncını 30 cmHO<sub>2</sub>'nin altına indirmek ve tidal volümü yaklaşık 6ml/kg gibi düşük olarak ayarlayıp intratorasik basıncı çok arttırmamak gerekir (84).

#### **2.10.1.2. Sıvı Desteği**

Sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sıvı desteği çok dikkatli verilmelidir. Sağ ventrikül diyastol sonu volümü az olan yani preloadı azalmış hastalar sıvı desteğinden fayda görebilir (97). Sağ ventrikül diyastol sonu volümü yüksek olan hastalarda aşırı miktarda sıvı desteği, ventrikül disfonksiyonunu daha çok artırır, ventriküler septumunun daha çok sola doğru kaymasına neden olarak sol ventrikülün hacmini azaltır. Bu durum kardiyojenik şoku derinleştirebilir. Bu nedenle başlangıç sıvısı 500 ml'yi geçmemeli ve sıvı açığı hemodinamik ve EKO ile değerlendirdikten sonra kapatılması önerilir. Santral venöz basınç 12-15 cmH<sub>2</sub>O civarında ise sıvı verilmemesi önerilir.

### **2.10.1.3. Vazopresör Tedavi**

Hemodinamik olarak stabil olmayan ve sıvı açığı bulunmayan hastalarda, vazopresör ilaçlara acilen başlamak gerekir. Bu amaçla epinefrin, nörepinefrin ve dopamin kullanılır. Bu ilaçlar, sistemik vasküler direncin artmasına, ortalama arteriyel basıncın ve sağ ventrikül koroner perfüzyon basıncının korunmasına yardımcı olur. Dobutamin gibi pozitif inotrop ajanlar kardiyak outputu artırarak, doku oksijenasyonuna yardımcı olabilir.

### **2.10.1.4. Pulmoner Arter Vazodilatör Tedavi**

Vazopresör ilaçlara rağmen hemodinamik açıdan stabil olmayan, trombolitik tedavi veya embolektomi yapılması gecikebilecek veya kontrendike olan hastalarda uygulanabilir.

Pulmoner arter basıncını düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (84).

## **2.10.2. Pulmoner Tromboemboli Tedavisi**

### **2.10.2.1. Antikoagülan Tedavi**

PTE hastalarında verilen antikoagülan tedavi, yeni pıhtı oluşumunu engelleyerek mevcut trombüs yükünün artmasını önler. Hastalarda eğer bir kontrendikasyon yok ise hızlı etkili antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Bunun için unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux gibi parenteral tedavi seçeneklerinin yanında yeni kuşak oral antikoagülanlar tercih edilebilir. Daha sonrasında K vitamini antagonistleri veya yeni kuşak antikoagülanlar gibi enteral yöntemlerle tedaviye devam edilebilir. PTE'de antikoagülan tedavi, nüksü ve mortaliteyi azaltır (84).

En az üç ay uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır.



### 2.10.2.2. Standart Heparin Tedavisi

Heparin molekülünün antikoagulan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)'e gereksinim duyar. Heparinde bulunan pentasakkarit zinciri yoluyla molekül AT ile bağlanır. Böylece hem standart heparin hem de DMAH antitrombin yoluyla faktör Xa' yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır ve burada heparin molekülü 18 sakkarit ünitesinden büyük olmalıdır. Diğer bir mekanizma olan heparin kofaktör II (HCII) aracılığıyla trombinin inaktivasyonu olup bunun için en az yirmi dört sakkarit ünitesine gereksinim vardır. Standart heparin, DMAH'lere göre dolaşımdan daha hızlı temizlenir.

Heparin AT aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörü olarak kabul edilmektedir. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir.

Heparinin yarı ömrünün kısa olması özellikle trombolitik kullanım veya embolektomi gereksinimi doğabilecek hastalarda tercih nedeni olmaktadır. Sürekli IV infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparini bolus uygulanır. Ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300IU/saat hızda, %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı seten uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagulan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir. Toplam günlük doz 35000 uluslararası üniteyi (IU) aştığında kanama riski belirgin olarak artmaktadır. Günlük heparin dozu bu düzeyin üzerine çıkılmasına rağmen, aPTZ hedef aralığa ulaşmıyorsa "heparin direnci" düşünülmelidir. aPTZ'nin normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin için önerilen "hedef aPTZ değeri", hastanın bazal kontrol değerinin, yada normal aPTZ'nin üst değerinin 1,5 katı olmalıdır (Tablo XI). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZdeğeri ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye ulaşıldıktan sonra günlük takibe başlanır. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye gelinceye kadar günde 4 kez bakılmaya devam edilir. aPTZ değerleri ilk 24 saat içinde hedef düzeye ulaşmaz ise nüks riski 15 katına kadar artabilir.

**Tablo XI.** Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35 sn (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artır
aPTZ 46-70 sn (1,5-2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2,3-3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (>3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

\*aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Majör kanama komplikasyonu %0-2 arasında değişmektedir (98). Aktive parsiyel tromboplastin zamanının aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni (<50.000/mm<sup>3</sup>) ile birlikte antiagregan tedavisi (aspirin, klopidogrel vb.) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparinin mutlak olarak kontrendike olduğu durumlar (Tablo XII); heparine aşırı duyarlılık, ağır trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen kanama ve intrakraniyal kanama kuşkusu olarak sıralanır. Heparin; plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Bu durum terapötik aralığa ulaşmak için verilen heparin dozunun kişiden kişiye farklı düzeylerde olmasına ve tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) komplikasyonuna yol açabilir.

Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez. Hastaların %1-5'inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişebilir. Bu durum "heparine bağlı immün trombositopeni" (HIT) olarak bilinir. Heparin, hamilelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Heparin, aldosteron salgısını azaltarak hiperkalemi riski yapabilir. Tedavi uzadıkça bu risk artar; bu nedenle tedavi bir haftadan uzun sürerse potasyum düzeyleri ölçülmelidir. Bir ay veya daha uzun süre heparin kullanımı osteoporozu neden olabilir.

**Tablo XII.** Heparin kontrendikasyonları

<b>Göreceli Kontrindikasyonlar</b>	<b>Kesin Kontrindikasyonlar</b>
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Peptik ülser	İntrakraniyal kanama kuşkusunda
Göz cerrahisi	Ağır trombositopeni (<50.000/mm <sup>3</sup> ) varlığında
Epidural anestezi	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	

## HEPARİN DİRENCİ

Hastanın terapötik dozda aPTT değerine ulaşabilmek için 24 saatte 35,000 İU'den fazla heparine gereksinim göstermesine heparin direnci denir. Başlıca nedenleri artmış heparin klirensi, heparin bağlayan proteinlerde artış, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış ve antitrombin eksikliği gelmektedir. Heparin direnci olan hastalarda VTE tedavisinde anti-faktör Xa konsantrasyonunu 0.35-0.7 U/ml olacak şekilde DMAH kullanmak akılcı bir yaklaşım olacaktır (99).

## STANDART HEPARİN İLE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Tablo XIII'de standart heparin ile tedavi yaklaşımı verilmiştir.

**Tablo XIII.** Standart heparin ile tedavi yaklaşımı

<b>İndikasyon</b>	<b>Yapılması Gerekenler</b>
VTE kuşkusu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bazal aPTZ, INR (veya PZ) ve hemogram alınır.</li><li>• Heparin için kontrindikasyon varlığı araştırılır.</li><li>• Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.</li></ul>
VTE tanısı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir.</li><li>• Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır.</li><li>• Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir.</li><li>• 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).</li><li>• Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*).</li><li>• En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir.</li><li>• INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğu anda SH kesilir.</li><li>• INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.</li></ul>

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

### 2.10.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Dmah)

DMAH ortalama molekül ağırlıkları 5000 dalton olup, unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur (2-4 kat). DMAH'nin SH'den farkı, faktörXa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Platelet Faktör 4'e daha az bağlandıkları için HIT daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (90). Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada, nüks yönünden DMAH'lerin en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir. Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında hemorajik komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (101). Tablo XIV'de günümüzde kullanılan DMAH preparatları ve uygulama dozları verilmiştir.

**Tablo XIV.** DMAH preparatları ve uygulama dozları

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

\*DVT tedavisinde

DMAH, kreatinin klirensi 30ml/dk altında olan hastalarda tavsiye edilmemektedir. Bu hastalarda klasik unfraksiyone heparin daha güvenli bir seçenektir. Eğer kullanım zorunluluğu varsa günlük kullanım dozu yarı yarıya azaltılmalıdır. 50 kg altında veya 100 kg üzerinde hastalarda DMAH kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu hasta grubunda Faktör 10 'a düzeyi takip edilmesi gerekmektedir. Bu da rutin klinik kullanımda sık yapılan bir uygulama değildir (102).

## **FONDAPARİNUKS**

Fondaparinuxs sentetik direkt Faktör 10a inhibitörüdür. Yarı ömrü yaklaşık 15-20 saat arasında olması nedeniyle günde tek doz kullanılmaktadır. Fondaparinuxs hemodinamik olarak stabil olan akut PTE'li hastalarda intravenöz heparin kadar güvenilir ve etkili bulunmuştur (103). Kanama riski DMAH'a göre daha yüksek olup kanama sırasında antidotu bulunmamaktadır. Platelet Faktör 4'le etkileşime girmediği için heparinin indüklediği trombositopeniye neden olmaz. Bu özelliği nedeniyle klinik pratikte kullanılmaktadır.

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.

### **2.10.2.3. K Vitamini Antagonisti (KVA)**

KVA'dan en sık klinik kullanımı olan varfarin sodyumdur. Varfarin Faktör 2, 7, 9, 10, protein C, protein S'yi inhibe eder. DMAH veya unfraksiyone heparin ile başlanılan tedaviye hastanın kanama riski göz önüne alınarak ilk 24 saatte varfarin eklenmelidir. Kanama riski düşük olan hastalarda hedef İNR düzeyine daha çabuk ulaşılması için ilk iki gün 10mg verilebilir. Kanama riski yüksek olan ve 75 yaş üstü hastalarda günlük 5 mg verilmesi önerilir. Tek başında varfarin başlanması, öncelikle protein C ve protein S'yi inhibe etmesi nedeniyle koagülan etki gösterir. Aynı zamanda özellikle deride tromboza yol açabilir. Varfarin'in etkisi kullanıma başlandıktan 36 saat sonra görülür (104). Bazal İNR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır.

İNR değeri terapötik aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi bitene kadar ayda bir kontrol İNR ölçümü yapılmalıdır. Varfarin'in kanama dışında görülen yan etkileri; alopesi, dermatit, ürtiker, karaciğer fonksiyonlarında bozulma olarak sıralanabilir.

Plasentadan geçtikleri için özellikle ilk trimesterde mutlak teratojenik etki gösterir. Anne sütü ile bebeğe geçer fakat kanama etkisi yapmaz. 10mg/gün dozda ciltte nekroz geliyorsa protein C eksikliği akla gelmelidir. Mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir (104).

Varfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg'ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci sözkonusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit 1) veya CYP2C9 (sitokrom p450C9) polimorfizimlerine bakılması gerekir. Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse DMAH veya YOAK'lar ile devam edilmesi uygun olacaktır (105). Varfarin yetersizliği ise, INR'nin etkin düzeyde olmasına karşın trombüs oluşumunun engellenemediği, nökslerin devam ettiği durumu tanımlar.

Varfarin pek çok ilaçla etkileşime girer. Bu nedenle varfarin kullanan hastaların ilaç öyküleri sorgulanmalıdır. Tablo XV'te varfarin kullanan hastaların almaması gereken ilaçlar ile varfarinin etkinliğini artıran ve azaltan ilaçlar listelenmiştir.

**Tablo XV.** Varfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar

<b>Antibiyotikler</b>	<b>Antitrombosit ajanlar</b>	<b>Non steroidal antiinflamatuar ajanlar (NSAİD)</b>
Sefalekssin	Aspirin	COX-2 selektif NSAİD
Sefradin	Klopidogrel	
Sefalosporinler	Aspirin + Klopidogrel	<b>Antidepresan ajanlar</b>
Metronidazol		Selektif seratonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Kotrimaksazol		<b>Opioid</b>
Levofloksasin		Tramadol
Norfloksasin		
Amoksisilin		
Amoksisilin/klavulanik asit		
Doksisiklin		
Flukanazol		

#### **2.10.2.4. Yeni Oral Antikoagülanlar (Yoak)**

Oral yoldan kullanılan varfarin'in yakın İNR takibinin yapılma zorunluluğu, parenteral yolla etki eden diğer antikoagülanların uygulama zorluğu nedeniyle yeni oral antikoagülanların klinik kullanıma girmesi hasta ve hekimler için yeni bir alternatif tedavi seçeneği sağlamıştır. Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler. 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 (106-108). Uzun süreli tedavide dabigatran/varfarin/plasebo kontrollü çalışmalarda; oral dabigatranın en az varfarin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (109). Gebelerde, kanser hastalarında ve masif PTE olgularında, henüz yeterli kanıt olmadığından kullanılmaları henüz önerilmemektedir.

YOAK, ileri yaş ve birden fazla komorbiditesi bulunan hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

Bu ilaçların kullanım kolaylıklarının yanında 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 (110).

#### **RİVAROKSABAN**

Rivaroksaban direkt faktör Xa inhibitörü olup, alındıktan 2-4 saat sonra kanda maksimum ilaç düzeyine ulaşır. Karaciğer ve böbrek yoluyla ilaç atılımı olup PTE akut tedavisinde 2x15mg/gün üç hafta boyunca kullanılır. İdame tedavisi 20mg/gün olarak devam eder. İlacın dozu hastanın kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi 15ml/dk altında ilaç kontrendike olup, kreatinin klirensi 50ml/dk altındaysa idame dozu 15mg/gün olarak devam edilir. Kreatinin klirensi 50ml/dk üstündeyse 20mg/gün olarak devam eder. İlacın kanser hastaları ve gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Kanama riski ve PTE'nin nüksü açısından enoksaparin ile aynı etkiye sahiptir. Kanama sırasında ilacın antidotu bulunmamaktadır.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda rivaroksabana geçişlerde INR değeri önemlidir. INR değeri 2,5 ve altında ise KVA hemen kesilerek doğrudan 20 mg rivaroksaban başlanabilir. Akut dönem tedavisi tamamlandıktan sonra rivaroksabandan KVA'ya geçiş gerektiğinde, rivaroksaban kesilmeden KVA başlanır. INR değeri 2'nin üzerine çıktığında rivaroksaban kesilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra rivaroksaban başlanabilirken; rivaroksaban kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 24 saat sonra DMAH başlanabilir. Rivaroksaban kullanan olgularda düşük kanama riskli işlem yapılmasından 24 saat önce ilacın kesilmesi yeterliyken, kanama riski yüksek işlem yapılacaksa, ilaç 48saat önce kesilmelidir (106, 111).

### **DABİGATRAN**

Oral direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 12-17 saattir. Renal yolla atılır. Akut VTE tedavisinde etkinliği ve güvenliliği konusunda yeterli veri yoktur. Sekonder profilakside varfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (107, 109). Nonmasif PTE'nin uzun süreli idame tedavisinde 2x150 mg/gün dozunda kullanılabilir.

Seksen yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında 2x110 mg/gün önerilmektedir. Kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmez. Dabigatran kullanan hastalarda KVA'ya geçiş zamanı kreatinin klirensine (CrCL) göre şu şekilde ayarlanmalıdır; CrCL  $\geq$ 50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 3 gün önce; CrCL  $\geq$ 30-<50 mL/dk ise, dabigatran eteksilatın kesilmesinden 2 gün önce KVA başlanır. KVA kullanan hastalarda dabigatrana geçişlerde INR değeri önemlidir. KVA kesilir, INR değeri 2'nin altına indiğinde dabigatran başlanabilir. DMAH kullanan hastalarda ilacın son dozundan 12 saat sonra dabigatran başlanabilirken; dabigatran kullanan olgularda ise ilacın verildiği son dozdan 12 saat sonra DMAH başlanabilir.

### **2.11. Hava Durumu Ve İklim**

Hava durumu belirli bir yerde ve kısa bir süre içinde etkin olan atmosfer koşullarıdır. Bir yerdeki hava durumu tanımlanırken en üstün ve etkin olan iklim faktörü öne çıkar. Örneğin, soğuk hava denildiğinde bu terim bulutlu, rüzgar vb. de kapsayabilir. Ancak o andaki üstün olan faktör düşük sıcaklıktır. İklim, geniş bölgelerde ve çok uzun zaman için aynı kalan ortalama hava şartlarıdır ve bir bölgenin hava



olayları bakımından karakterini tayin eder. Ancak bu genel karakterleri belirtirken önemli günlük hava tiplerini de göz ardı etmemek gerekir.

### **2.11.1. Atmosferik Basınç**

Birim alana atmosfer tarafından yapılan etki olarak tanımlanmıştır. Atmosfer bir madde olduğundan, kütleye sahiptir ve yer çekiminden etkilenir. Birkaç şekilde ölçümü yapılabilir. Bunlardan birisi milibar diğeri inch veya milimetre civadır. Barometrik basınç olarak bilinir.

### **2.11.2. Nem**

Belli bir hacim hava içindeki buhar, katı veya sıvı haldeki toplam su miktarını veya atmosferdeki su buharı miktarını tanımlayan bir terimdir.

### **2.11.3. Sıcaklık**

Bir maddenin ısı veya moleküler hareketinin derecesinin ölçüsüne sıcaklık denir. Teorik olarak, moleküler hareketin durduğu varsayılan mutlak sıfır değerli bir skala üzerinden ölçülür. Sıcaklık aynı zamanda sıcaklığın veya soğukluğun bir derecesidir. Yer gözlemlerinde sıcaklık değeri serbest hava içerisinde, gölgede ve yere yakın bir çevrede ölçülür

### **2.11.4. Rüzgar Hızı**

Birim zaman içinde havanın hareket oranı. Rüzgar hızı değişik yollarla ölçülebilir. Uzun yıllardan beri yüksek rakımın akciğer üzerine etkileri bilinmektedir. Rakım arttıkça azalan atmosfer basıncı hipobarik hipoksemiye neden olur. Sağlıklı bir insanda dahi 8000 feet'te arteriyal parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) 53-64mmHg olarak ölçülmüştür (112). Atmosfer basıncının azalmasına bağlı bu durum vücutta fibrinolitik aktiviteyi azaltır ve damar duvarı relaksasyon faktörlerinin salınımı ile oluşan vazodilatasyon venöz stazı arttırarak tromboz için zemin hazırlar (113).

Stout R. ve arkadaşlarının yaklaşık 20 yıl önce yaptığı çalışmada özellikle yaşlı insanlarda plazma fibrinojen düzeyinin ve plazma viskozitesinin mevsimsel olarak değişebileceğini göstermişlerdir (114).

Venöz tromboz için bilinen risk faktörleri arasında olmayan meteorolojik değişiklikler ile PTE arasındaki ilişki özellikle son 10 yılda yurtiçi ve yurtdışı birçok araştırmaya konu olmuştur.

Bugüne kadar bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde; meteorolojik

değişiklikler ile PTE arasında bir ilişki olduğuna dair henüz bir konsensus sağlanamadığı dikkati çekmektedir. Bazı çalışmalarda PTE kış mevsiminde görülme sıklığında artış tespit edilirken, bazı çalışmalarda ise sonbahar mevsiminde görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (115). Araştırmaların bir kısmında ise mevsimsel değişiklik ile PTE görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (4).

Dünyada dört mevsimi yaşayan ender ülkelerden biri olan ülkemizden de bu konuda yapılmış 2 çalışma vardır. Bu çalışmalardan biri Erzurum diğeri de Trabzon ilinde yapılmıştır. Sonuçlara bakıldığında Erzurum'da yapılan çalışmaya 91 PTE hastası dahil edilmiş ve ilkbahar mevsiminde PTE görülme insidansında artış tespit edilirken, Trabzon ilindeki çalışmada 206 PTE hastası dahil edilmiş ve bu hastaların mevsimsel dağılımı incelendiğinde ilkbahar mevsiminde vaka sayısında arttığı dikkati çekmektedir (116).

Biz de rakım ve iklim açısından diğeri iki ilden farklı özellikler gösteren Malatya ilinde meteorolojik değişiklikler ile PTE arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve yöreye göre değişen bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek istedik.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

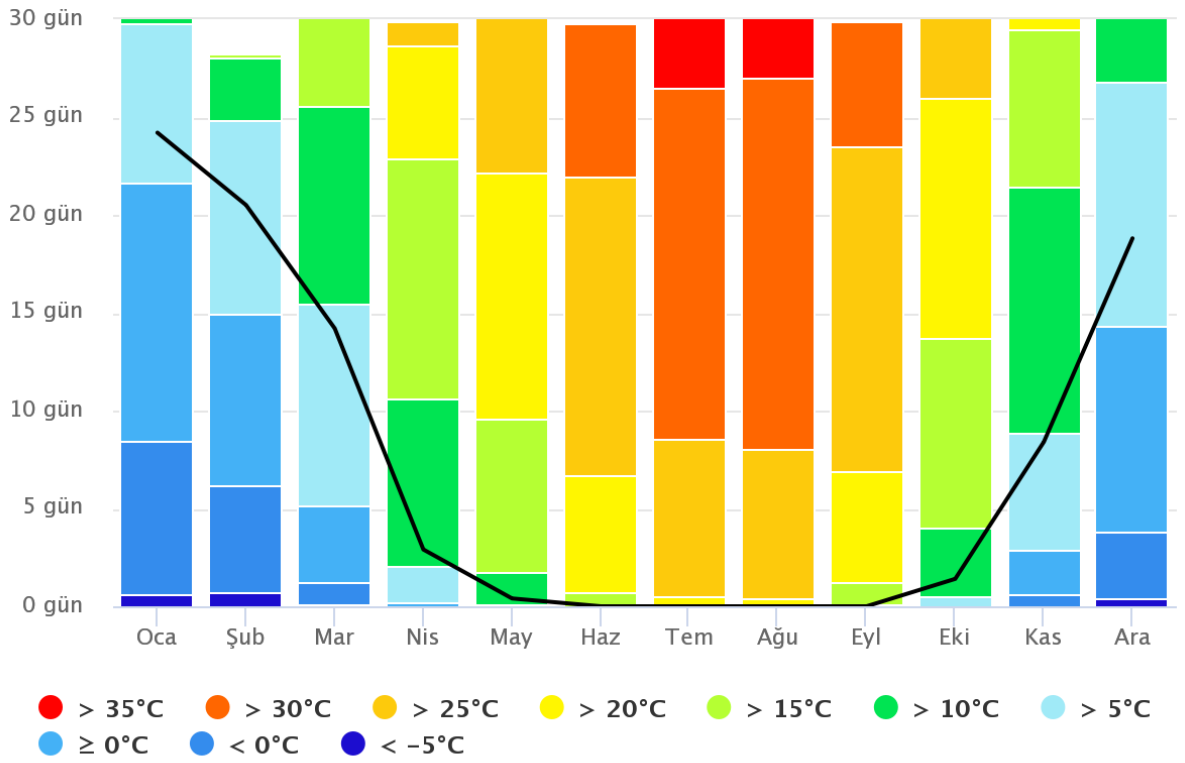
#### 3.1. İklim Özellikleri

Malatya Meteoroloji Bölge Müdürlüğü'nden alınan izinle 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında kayıtlı tüm meteorolojik veriler, elektronik ortamda ortam alındı yoluyla elde edildi. Buna göre atmosferik basınç, nem, ısı değişiklikleri ve rüzgar hızı kaydedildi.

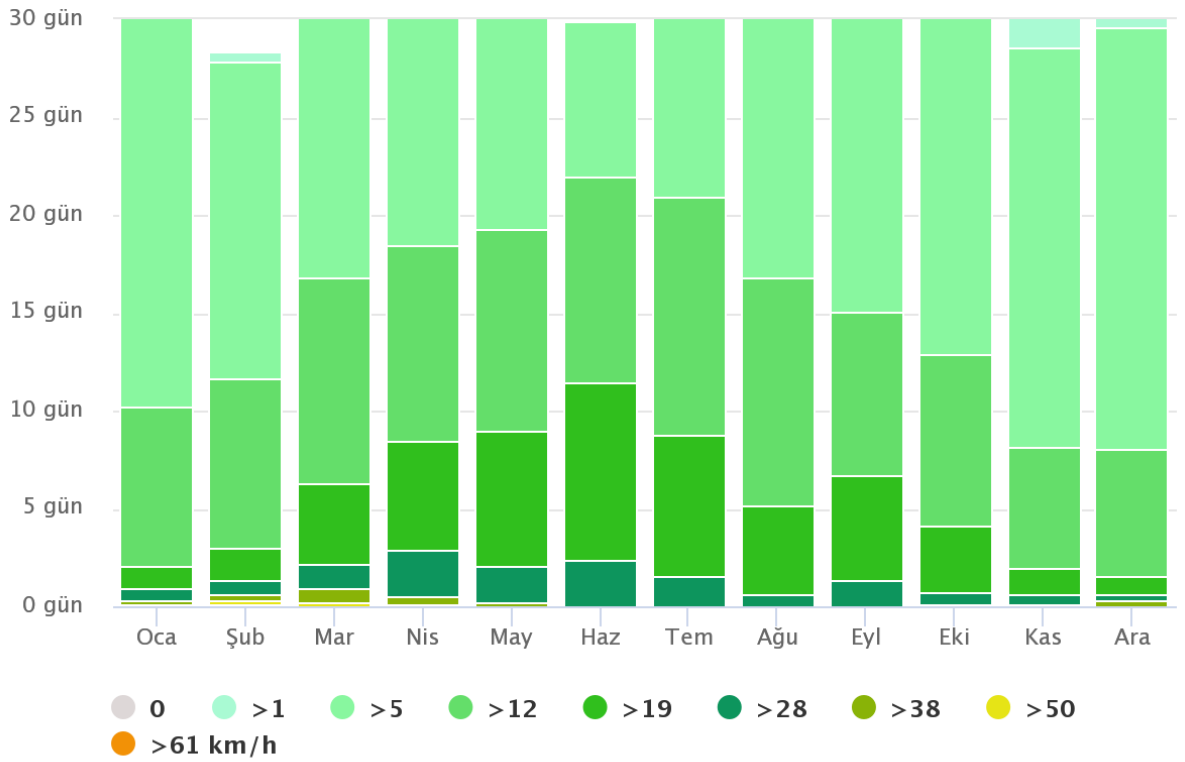
Atmosferik basınç; milibar (mb), nem; %, ısı ise °C olarak ifade edildi. Rüzgar hızı ise km/saat olarak değerlendirildi. Semptom başlangıcı ve tanı konma arasındaki periyoddaki atmosfer basıncı, nem, ısı ve rüzgar hızı verileri hesaplandı. Bu periyoddaki süre hakkında bilgi edinilemeyen durumlarda hastaneye başvurudan önceki 3 günlük veriler dikkate alındı.

Malatya Havzası'nın iklim özellikleri Doğu Anadolu genelinde görülen karasal iklim özelliklerinden farklıdır. Malatya'da yıllık sıcaklık ortalaması 13.7°C'dir. Yılın en soğuk ayı olan ocak ayı ortalaması -0,1°C, en sıcak ayı olan temmuz ayı ortalaması 27,4°C ve minimum sıcaklık - 22.2°C'dir. Günlük ve yıllık sıcaklık farkları da oldukça fazladır. Sonbahar sonu ve özellikle kış mevsiminde Doğu Anadolu üzerine yerleşen Sibirya yüksek basıncının etkileri Malatya'ya kadar ulaşmaktadır. Bu nedenle kış mevsiminde sıcaklık düşüktür. İlkbaharla birlikte etkisini kaybeden yüksek basınç yerini Basra alçak basıncına bırakarak sıcaklık yükselir (Şekil 3). Malatya ilinde mevsimlere göre sıcaklık ortalaması; ilkbahar mevsiminde 12,3°C, yaz mevsiminde 25,5°C, sonbahar mevsiminde 14,4°C, kış mevsiminde 1,3°C olarak ölçülmüştür.

Malatya Havzası'ndaki hakim rüzgar yönü güneybatıdır. Fakat mevsimsel olarak bu durum değişebilmektedir. Malatya ilinde mevsimlere göre rüzgar hızı ortalaması; ilkbahar mevsiminde 10,6 km/s, yaz mevsiminde 12,5 km/s, sonbahar mevsiminde 8,6 km/s, kış mevsiminde 7,5 km/s olarak ölçülmüştür. Malatya ilinin aylara göre rüzgar hızı dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir. Malatya ilinde mevsimlere göre bağıl nem oranı; ilkbahar mevsiminde %60, yaz mevsiminde %40, sonbahar mevsiminde %58, kış mevsiminde %74 olarak ölçülmüştür.



Şekil 4. Malatya ili aylara göre sıcaklık dağılımı



**Şekil 5.** Malatya ilinin aylara göre rüzgar hızı dağılımı

### 3.2. Hastalar

1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde PTE tanısı almış 207 hasta, çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

### 3.3. Tanı

207 hastanın tanı anında kan hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve D-dimer değerleri kaydedildi. Klinik olarak şartları uygun olan 159 hastada DVT açısından değerlendirmek amacıyla alt ekstremitte kompresyon doppler USG yapıldı. Pulmoner arter yatağının görüntülenmesi için hemodinamik açıdan stabil ve böbrek fonksiyonları uygun olan 188 hastada spiral BT anjiyografi çekildi. Böbrek fonksiyonları yetersiz veya hemodinamisi stabil olmayan 19 hastaya ise perfüzyon sintigrafisi çekildi veya yatak başı EKO ile PTE tanısı aldı.

PTE tanısı için kullandığımız çok kesitli Toraks BT 16 dedektörlü olup (Siemens. The SOMATOM Spirit is a Multislice CT scanne), BT anjiyografi modunda 2 mL / s'lik bir hızda 100 mL'lik Iopromidin intravenöz olarak enjekte edip, 14mm/s

hızında 1mm kesit aralıkları ile görüntü elde eder. PTE için radyolojik olarak tanı kriterleri; kısmı dolum defekti, tam dolum defekti, periferik vasküler traseler etrafında atünasyonda artış olarak kabul edilir.

Ventilasyon/Perfüzyon Sintigrafisi için kullandığımız gama kemara cihazı Siemens Symbia S olup PTE tanısı için PIOPED tanı kriterleri kullanıldı. PTE tanısı alan hastalarda klinik skorlama, Wells skorlama yöntemine göre yapıldı. Tanı alan hastalar öncelikli olarak demografik özelliklerine göre ayrıldı. Tanı aldığı tarih ve predispozan risk faktörü taşıyıp taşıymasına göre katagorize edildi. Risk faktörleri Virchow tarafından tanımlanan staz, immobilizasyon ve endotel hasarına göre gruplandırıldı.

Veriler, SPSS istatistiksel yazılım programı (version 23, Inc, Chicago) kullanılarak analiz edildi. PTE tanısı alan hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldı.

1) Erkek ve kadın hastaların tanı aldıkları tarihte ki hemoglobin, hemotokrit, trombosit, günlük ortalama basınç, sıcaklık, nem, rüzgar hızları Mann-Whitney testi ve Wilcoxon W testi ile kendi içinde karşılaştırıldı. P değeri 0,05 altı anlamlı olarak kabul edildi.

2) PTE tanısı alan hastalar tanı aldıkları aylara göre ayrıldı, KI KARE testi uygulandı. Mevsimlere göre hastaların sayı ve cinsiyet dağılımı yapıldı ve KI KARE testi uygulandı. P değeri 0,05 altı anlamlı olarak kabul edildi.

3) Hastaların yaşı,, hemoglobin, hemotokrit, trombosit değerleri, tanı anında günlük ortalama basınç, sıcaklık, nem, rüzgar hızı gibi meteorolojik verilerin analizi için ANOVA testi uygulandı. P değeri 0,05 altı anlamlı olarak kabul edildi

4) Mevsimler POST HOC TEST'i kullanılarak her bir değişken için tek tek karşılaştırıldı. P değeri 0,05 altı anlamlı olarak kabul edildi

Tanı alan hastaların predispozan faktörleri; KOAH nedeniyle takipli olanlar , operasyon sonrası tromboemboli tanısı alanlar ,çeşitli nedenlerle immobil olan hastalar, malignite nedeniyle takipli hastalar, primer hiperkoagülopatisi olanlar, gebeler, vaskülit hastaları, kardiyak patolojisi olanlar, hematolojik neoplazisi olanlar,enflamtuar barsak hastalığı olarak tespit edildi. PTE tanısı alan hastalardaki risk faktörleri Virchow triadına göre sınıflandırıldı. Postoperatif PTE'de immobilizasyon ve endotel hasarı, malignite zemininde gelişen PTE'de endotel hasarı, hiperkoagülopati ve immobilizasyon, kardiyak patoloji zemininde gelişen PTE'de ise staz ve endotel hasarının rol oynadığı dikkate alındı.

Virchow triadına göre sınıflandırma yapılırken;

- Operasyon günü ile PTE tanısı aldığı tarih arasındaki zaman aralığı
- Onkolojik hastalarda tümörün histopatolojik özelliği
- İmmobilizasyonun varlığı
- Genç yaşta PTE tanısı alan hastalarda primer hiperkoagülopatinin olup olmaması
- Kardiyak patolojinin özelliği dikkate alındı.

Bu risk faktörlerinin mevsimlere göre dağılımı yapıldı ve bu risk faktörleri KI KARE testi uygulanarak kendi içinde karşılaştırıldı.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya PTE tanısı konulan toplam 207 hasta alındı. 113'ü kadın (%54,5), 94'ü erkek (%45,5) olan hastaların ortalama yaşları  $62,7 \pm 15,5$  olup, en küçüğü 20, en büyüğü 90 yaşında idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 65,6 olup, kadın hastaların yaş ortalaması ise 60,38 olarak tespit edildi.

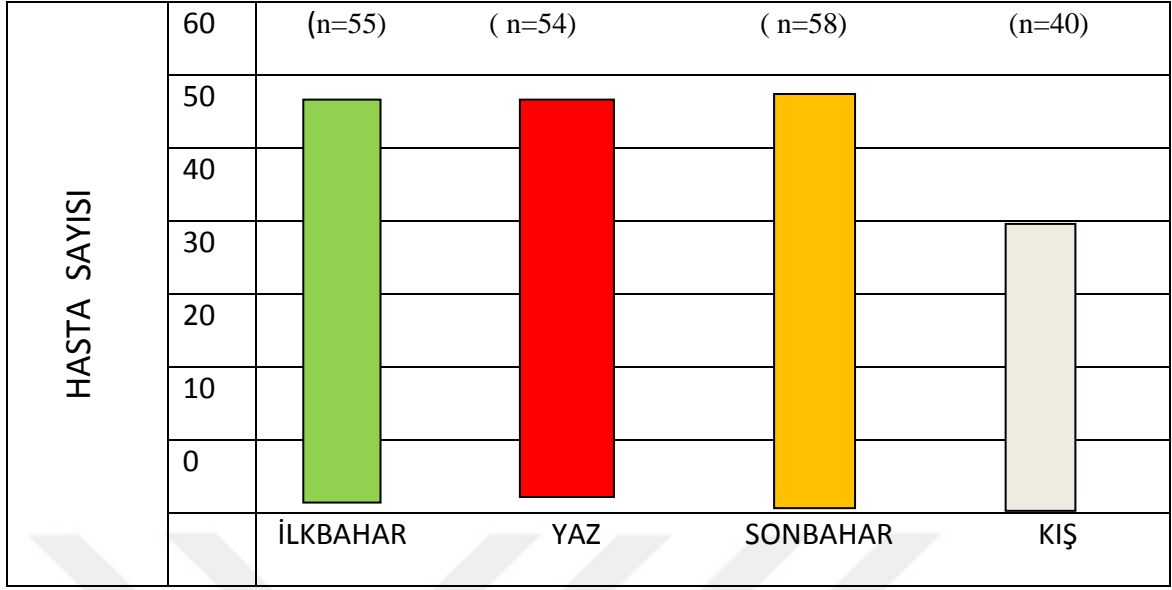


**Tablo XVI.** Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve bu özelliklerin mevsimlerle ilişkisi

	İlkbahar (n=55)	Yaz (n=54)	Sonbahar (n=58)	Kış (n=40)
Kadın/erkek	31/24	27/27	31/27	24/16
Yaş	61,18±15,38	63,67±15,45	62,55±16,22	62,75±15,36
Yaş >65	25	21	27	14
Hemoglobin(gr/dl)	13,15±2,11	12,03±3,86	11,57±4,53	12,00±3,55
Hematokrit (%)	39,83±6,63	37,58±8,98	35,64±13,84	37,25±8,66
Trombosit	236,500±93,900	322,350±45,946	217,530±118,470	231,830±25390
İmmobilizasyon	10	7	7	4
Cerrahi	6	8	10	6
Gebelik	1	0	0	0
Malignite	10	7	7	4
Kardiyovasküler hastalık	1	1	6	0
KOAH	1	2	0	0
Primer koagülopati	3	2	1	2
Risk faktörü olmayan	24	18	25	22
Tanı şekli				
BT anjiyografi	50	50	50	38
EKO/Sintigrafi	5	4	8	2

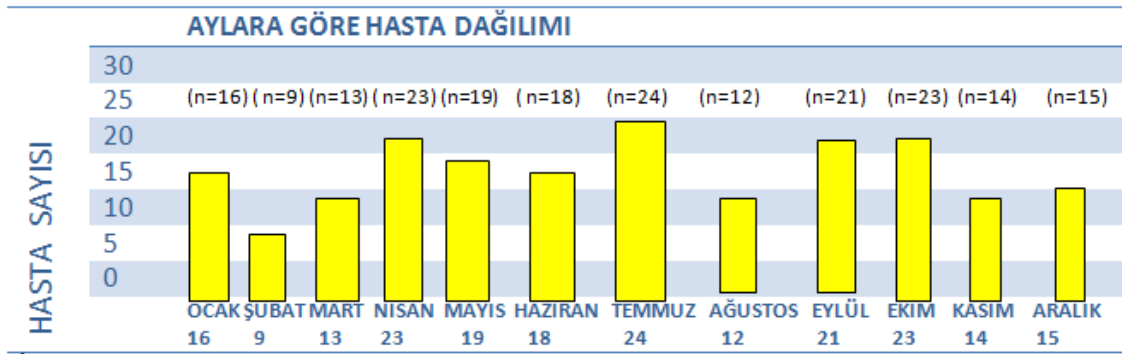
Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve bu özelliklerin mevsimlerle ilişkisi tablo XVI'da belirtilmiştir.

Mevsimlere göre dağılım incelendiğinde hastaların %28 (n=58) ile en sık sonbahar mevsiminde, %19,3 (n=40) ile en az kış mevsiminde izlendiği saptandı (Şekil 6). PTE görülme sıklığı açısından mevsimler arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0.5$ ). İlkbahar mevsiminde 24 erkek, 31 kadın, yaz mevsiminde 27 erkek, 27 kadın, sonbahar mevsiminde 27 erkek 31 kadın ve kış mevsiminde 16 erkek 24 kadın PTE tanısı aldı.



Şekil 6. Hastaların mevsimlere göre dağılımı

PTE tanısı alan hastalar, aylara göre görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; hastaların %11,6'sının (n=24) temmuz ayında, %4.3'ünün (n=9) şubat ayında takip edildiği saptandı (Şekil 7). PTE görülme sıklığı açısından aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



Şekil 7. Hastaların aylara göre dağılımı

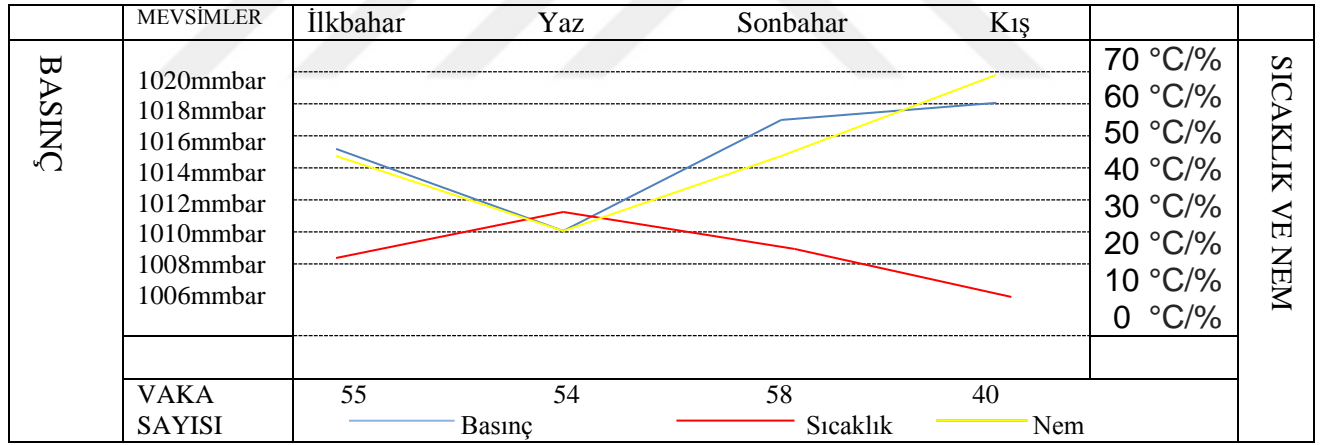
Mevsimlere göre ortalama sıcaklık, basınç, nem değerleri karşılaştırıldığında; basınç ve nemin en düşük, sıcaklığın en yüksek olduğu mevsimin, yaz, basınç ve nemin en yüksek, sıcaklığın en düşük olduğu mevsimin kış mevsimi olduğu tespit edildi (tablo XVII).

Basınç, sıcaklık ve nem değerlerinin mevsimlere göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.00$ ). Sıcaklık ile basınç ve nem arasında negatif korelasyon saptandı. Hastaların PTE tanısı aldıkları tarihteki mevsimlerde, basınç, nem ve sıcaklıkla PTE arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldığında; basınç ve nemin en yüksek, sıcaklığın en düşük olduğu kış mevsiminde hasta sayısının en az olduğu saptandı. Fakat, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 8).

**Tablo XVII.** Mevsimlere göre sıcaklık, ısı, basınç ve nem değerleri

Mevsimler	Hasta (n)	Ortalama Rüzgar(km)	Ortalama Basınç (Mb)	Ortalama Sıcaklık ( $^{\circ}$ C)	Ortalama Nem (%)
İlkbahar	55	10,9	1015,5	12,6	44,2
Yaz	54	12,9	1010*	25,6*	20,1*
Sonbahar	58	9,2	1017	14,6	42,1
Kış	40	7,6	1018,4**	2,2**	69,1**

\* $p=0.00$ , \*\* $p=0.00$



**Şekil 8.** PTE ile mevsimlere göre, basınç, nem ve sıcaklık ilişkisi

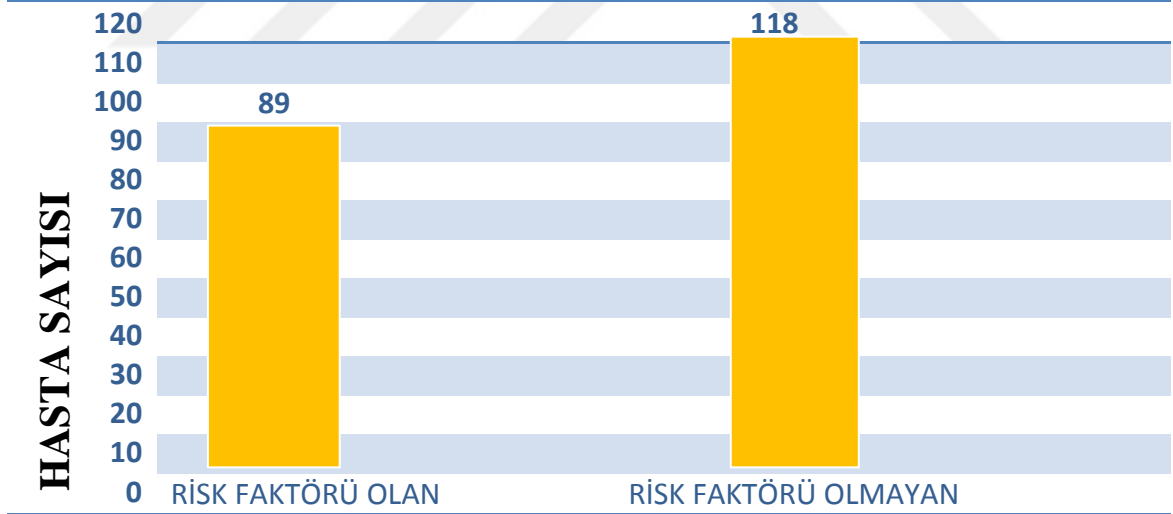
Hastalarda yaş, Hb, Htc, trombosit değeri gibi faktörlerin PTE tanısı aldıkları mevsimle arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldı.. İlkbaharda PTE tanısı alan hastaların daha genç (61,18 yıl ,n=55 %28), kış mevsiminde PTE tanısı alan hastaların ise daha ileri yaşta olduğu dikkati çekti (62,75 yıl, n=40 %19). Ancak, mevsim ile yaş arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hb değeri, sonbaharda en düşük düzeyde iken ilkbaharda en yüksek seviyede idi. Ancak bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Trombosit değerleri de benzer şekilde sonbaharda düşük, ilkbaharda yüksek seviyede bulundu ( $p>0.05$ ).

**Tablo XVIII.** Mevsimlere göre hastalardaki Hb, Htc ve trombosit düzeyleri

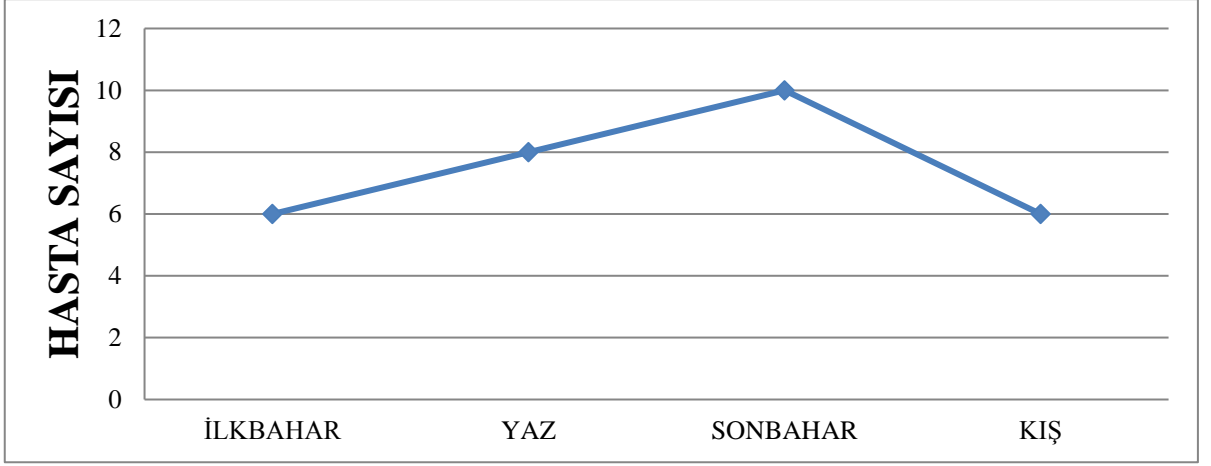
MEVSİM	Hasta (n)	Ortalama yaş	Ortalama HB	Ortalama HTC	Ortalama PLT
İLKBAHAR	55	61,2 (24-89)	13,1 (7,5-17,5)	39,8 (22,6-51,2)	236,5(38-540)
YAZ	54	63,7 (22-86)	12,0 (5,3-16,7)	37,6 (16,9-47,1)	322,4(56-3432)
SONBAHAR	58	62,6 (30-87)	11,6(7,4-19,8)	35,6 (21,9-58,9)	217,5(38-600)
KIŞ	40	64,0 (20-90)	12,0(7,4-17,5)	37,3 (24,5-50,1)	231,8(116-617)
TOPLAM	207	62,7	12,20	37,6	252,7

PTE için predispozan risk faktörü olabilecek ek hastalıklara bakıldı .Virchow triadı dikkate alınarak yapılan bu değerlendirmede KOAH, immobilizasyona neden olabilecek ek hastalık, post operatif PTE, malignite, kalıtsal trombofili, gebelik, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalıkları, kardiyak ve hematolojik hastalığı olan hastalar kaydedildi. Ek hastalığa sahip hasta sayısı 118 (%57) iken, ek hastalık saptanmayan hasta sayısı 89'du (%43) (Şekil 9).



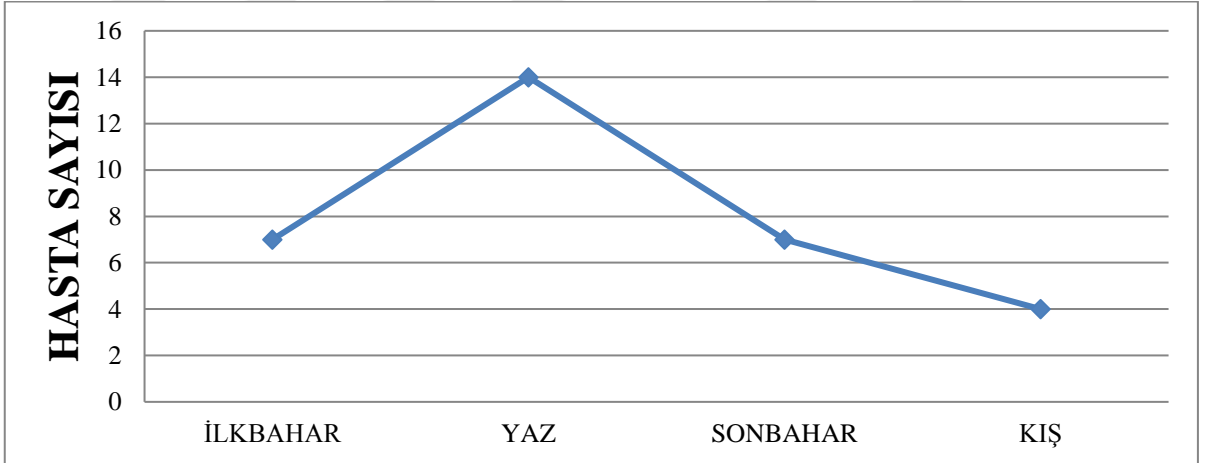
**Şekil 9.** Virchow triadına göre hastaların risk faktörü

Post operatif PTE tanısı alan 30 hastanın, mevsimlere göre dağılımı incelendi. İlkbaharda 6, yaz mevsiminde 8, sonbaharda 10, kış mevsiminde 6 hastanın postoperatif dönemde PTE tanısı aldığı tespit edildi. PTE tanısı alan 40 yaş altı 4 hasta primer hiperkoagülopati açısından tarandı ve ikisinde trombofili saptandı (Şekil 10).



**Şekil 10.** Postoperatif PTE hastalarının mevsimlere göre dağılımı

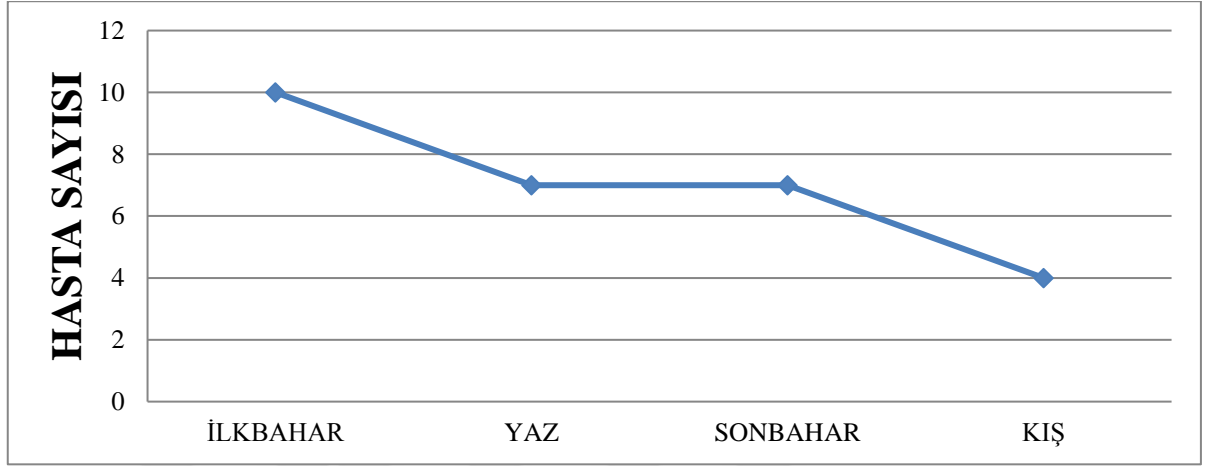
İmmobilizasyona sekonder geliştiği düşünülen 32 PTE hastası mevcut olup, mevsimlere göre dağılımları değerlendirildiğinde; ilkbaharda 7, yaz mevsiminde 14, sonbaharda 7, kış mevsiminde 4 hastanın PTE tanısı aldığı tespit edilmiştir. İmmobilizasyon nedenleri arasında en sık serebrovasküler olay ve eklem-kas-iskelet sistemi hastalıkları dikkati çekmektedir (Şekil 11).



**Şekil 11.** İmmobilizasyon nedeniyle PTE geçiren hastaların mevsimlere göre dağılımı

28 hastada solid organ tümörü mevcuttu. Bu hastaların 10'u ilkbaharda, 7'si yaz mevsiminde, 7'si sonbaharda, 4'ü kış mevsiminde PTE tanısı alan hastalardı (Şekil 12).

11 hastada tespit edilen gastrointestinal sistem tümörü birinci, 4 hastada tespit edilen akciğer kanseri ikinci sırada yer aldı. PTE tanısı aldıktan sonra takipleri sırasında 2 hastada daha sonra adenokarsinom tespit edildi. Bir erkek hasta ise pulmoner emboli tanısıyla birlikte eş zamanlı akciğer adenokarsinom tanısı aldı.



**Şekil 12.** Malign hastalık zemininde PTE tanısı alan hastaların mevsimlere göre dağılımı

PTE tanısı alan hastaların %7'si (n=15) 40 yaş altında idi. Primer hiperkoagülopati, 8 hastada tespit edildi. Bu hastaların 5'inde trombofili saptandı. Bir hastada akciğer adenokarsinomu, bir hastada vaskülit (Behçet Hastalığı), bir hastada inflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit), bir hastada AIDS mevcuttu. Diğer 5 hastada ise predispozan risk faktörü saptanmadı. 40 yaş altı rekküren PTE tanısı alan bir hastada trombofili mevcuttu. Yine bir hasta izlem sırasında kronik tromboembolik pulmonerhipertansiyon tanısı aldı.

Trombofili tanısı alan 8 hastanın 5'i 40 yaş altında idi. Bu 8 hastanın 3'ü ilkbaharda, 2'si yaz mevsiminde, 1'i sonbaharda, 2'si kış mevsiminde PTE tanısı aldı. PTE tanısı alan 8 hastada kardiyak predispozan faktör saptandı. Bu hastaların 4'ünde dekompanze kalp yetmezliği, 2'sinde atriyal fibrilasyon, 1'inde valvulopati nedeniyle kapak replasmanı, 1'inde ise atriyal mikzoma tespit edildi. Kapak replasmanı yapılan ve atriyal fibrilasyonu olan iki hasta, antikoagülan tedaviyi kestikten sonra PTE tanısı aldı. Kardiyak risk faktörü bulunan hastalar ileri yaş olup, sadece atriyal mikzoma hastasının 41 yaşında olduğu gözlendi, PTE açısından kardiyak risk faktörü taşıyan hastalardan

6'sı sonbaharda PTE tanısı alırken ilkbahar ve yaz aylarında ise birer hastaya tanı kondu.

PTE için risk faktörü olmayan hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde ise, 25 (% 28) ile en fazla hastanın sonbahar mevsiminde, 18(% 20) ile en az hastanın yaz mevsiminde PTE tanısı aldığı görüldü. PTE görülme sıklığının mevsimlere göre ilişkisi ki kare testi ile analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo XIX).

**Tablo XIX.** Risk faktörü olmayan PTE hastalarının mevsimlere göre dağılımı

Mevsimler	Hasta (n, %)
İlkbahar	24 (% 27)
Yaz	18 (% 20)
Sonbahar	25 (% 28)
Kış	22 (% 25)

Risk faktörü olmayan PTE hastalarının, görülme sıklığı aylara göre incelendi. Mayıs ayında 10 hasta (% 11) PTE tanısı alırken, Temmuz ayı, PTE görülme sıklığı en düşük ay idi (2, % 3). Risk faktörü olmayan 89 hastada, PTE tanısı konduğu aylar arasında görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo XX).

**Tablo XX.** Risk faktörü olmayan PTE hastalarının aylara göre dağılımı

Aylar	Hasta (n, %)
Ocak	9 (% 10)
Şubat	5 (% 6)
Mart	7 (% 8)
Nisan	7 (% 8)
Mayıs	10 (% 11)
Haziran	9 (% 10)
Temmuz	2 (% 2)
Ağustos	7 (% 8)
Eylül	8 (% 9)
Ekim	8 (% 9)
Kasım	9 (% 10)
Aralık	8(% 9)
<b>Toplam</b>	<b>89</b>

PTE tanısı alan 5 hastamızda izlediğimiz sürede rekkürren PTE tespit ettik. Bu hastalardan 3'ünde DVT saptadık. Diğer 3'ünde ise KTEPH geliştiğini gördük (%1,5). Bu hastalardan 2'si 70 yaş üstü olup Newyork Kalp Topluluğu Performans Sınıflamasına göre evre 1 ve 4 idi. Üçüncü hasta ise 24 yaşında, performansı sınıfı evre 1 olan erkek hasta idi. Genç hastanın etyolojik açıdan ileri incelemesinde primer hiperkoagülasyon defekti olduğunu gördük.

DVT ön tanısı ile alt ekstremitte doppler USG yapılan 159 hastanın 80'inde (%51) DVT saptandı. Bunların ikisinin Doppler USG'si başka bir sağlık merkezinde yapılmıştı. Bir hastada izole arter trombüsü, bir hastada üst ekstremitte venöz trombüs tespit edildi. Bir hasta ise hem arteriyel hem venöz trombüs tanısı aldı. DVT tanısı alan 80 hastanın 42'sinde (% 52) sağ alt ekstremitte, 12'sinde (% 15) bilateral alt ekstremitte, 23'ünde (% 33) sol alt ekstremitte DVT saptandı.



## 5. TARTIŞMA

PTE görülme sıklığı ile atmosferik basınç, iklim, ısı, nem ve rüzgar hızı arasında bir ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla planladığımız bu çalışmada PTE görülme sıklığının sonbaharda arttığını ( $n=58$ , % 28), ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde; ısı, nem, atmosferik basınç ve rüzgar hızı ile PTE görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik ( $p>0.05$ ). Hastada PTE için risk faktörü bulunması ya da bulunmamasının da PTE'nin, iklim ve atmosferik değişkenler ile ilişkisi üzerine bir etkisinin olmadığını saptadık.

İlk kez 1940 yılında De Takats, düşük atmosferik basınçla PTE arasında bir ilişki olduğunu bildirmiş ve PTE riskinin ilkbahar mevsiminde arttığını belirtmiştir (117). Daha sonra iklim değişkenliği ve PTE arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran çalışmaların arttığı dikkati çekmektedir. Boulay ve ark., Fransa'daki tüm hastanelerde ICD kodlarına göre 2010-2011 yılları arasında PTE tanısı alan 62.237 ve DVT tanısı alan 65.081 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiklerinde hem PTE hem de DVT tanısı alan hastaların özellikle kış aylarında arttığını, yaz aylarında ise azaldığını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir (115). Gallerani ve ark.'nın İtalya'da yaptığı 22.436 hastayı çalışma sonuçları da, Boulay ve ark.'nın çalışması ile uyumludur (118).

Christensen ve ark. ise benzer bir araştırmayı Danimarka'da yapmışlar, 1980-2010 yılları arasında tanı alan 152,548 PTE hastasının %25 ( $n=38.110$ )'nin yaz aylarında, %26 ( $n=39.769$ )'sının kış aylarında tanı aldığını kaydetmiş ve PTE'nin mevsimle ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (3). Sharma ve ark. da sonbahar ve kış aylarında PTE görülme sıklığının ilkbahar ve yaz aylarına göre 2.9 kat arttığını belirtmektedir (119).

Yukarıda sözü edilen çalışmaların tümünde özellikle soğuk mevsimlerde PTE görülme sıklığında artış bildirilmektedir. Biliro ve ark., PTE görülme sıklığının kış aylarında artma sebebini soğuk havanın protein C ve S üstüne olan olumsuz etkisi ile açıklamaya çalışırken,

Staut ve ark., fibrinojen düzeylerinin özellikle soğuk havalarda yaklaşık %23 oranında arttığını, fiziksel aktivitede azalmanın ve solunum yolu enfeksiyonlarının mevsimsel değişiklik göstermesi nedeniyle VTE riskini artırdığını ileri sürmüşlerdir (120, 121). Bu durumda soğuk iklime sahip coğrafik bölgelerde yaşayan insanlarda VTE görülme insidansında artış beklenebilir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek olan Kuzey Avrupa ülkelerinden biri olan Danimarka'da yapılan çalışmada 30 yılda toplam 152,548 hasta tespit edilmiş olup, Danimarka'da yılda ortalama 5.000 hasta emboli tanısı almaktadır. 1980 yılından beri Danimarka nüfusu sadece 300.000 artış göstermiş olup 2010 yılında nüfusu 5.123.000 olan Danimarka'da yıllık PTE görülme insidansı 1/1000 civarındadır. Bu değer, PTE insidansı için beklenen değerdir (1).

Riberio ve ark, ilkbaharda PTE görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az olduğunu bildirirken (122), Tromsö, Milan ve Leiden şehirlerinde yaptıkları çok merkezli araştırmaya göre ilkbaharda PTE görülme sıklığındaki azalmanın anlamlı olduğunu saptamıştır (123) Bu sonuç ile, soğuk mevsimlerde (sonbahar ve kış) emboli görülme sıklığı sıcak mevsimlere (ilkbahar ve yaz) göre daha az olması nedeniyle solunum yolu enfeksiyonu ile embolinin mevsimsel değişkenliği açıklanamamıştır.

Ülkemizden de iki farklı bölgeden konu ile ilgili yapılan 2 çalışma dikkati çekmektedir. Bu çalışmaların biri Trabzon, diğeri ise Erzurum'da yapılmıştır. Trabzon Karadeniz'e özgü ılıman iklime sahip kentte hava sıcaklığı yıl boyunca 7,4-23,5 °C arasında değişirken yaz ortalaması 22,3 °C, kışın ortalama en düşük sıcaklık ise 4,4 °C civarındadır. Rakım 10 metredir. Erzurum Türkiye 'nin en yüksek ve en soğuk illerinden biri olup; genel olarak kışlar çok soğuk ve karlı; yazlar ise çok sıcak ve kurak geçer. Yazın sıcaklık +35 dereceyi görürken kışın sıcaklık -30 dereceye kadar iner. Rakımı 1.853 metredir. Trabzon'da Öztuna ve ark., Erzurum'da ise Meral ve ark., ilkbaharda PTE görülme sıklığında anlamlı artış olduğunu bildirmektedir (116, 124). Meral ve ark., hasta sayısı ile hava basıncı arasında negatif korelasyon olduğunu gösterirken, Öztuna ve ark., aynı ilişkiyi bulamamıştır (116, 124). Her iki çalışma da PTE görülme sıklığının mevsim ile ilişkisi açıklanamamıştır. Rakım ile hava basıncı negatif korelasyon göstermektedir. Hava basıncı düşüğe PTE görülme sıklığında bir artış olsaydı, yüksek

rakımlı bölgelerde yaşayan insanlarda PTE görülme sıklığının artması beklenirdi Malatya ise iklim, basınç ve nem özellikleri açısından Trabzon ve Erzurum illerinden farklı özelliklere sahiptir. Malatya ilinde karasal iklim koşulları hüküm sürer. Evvel çok çetin kış ayları yaşanıyor olsa da, Malatya'daki su potansiyeli sebebiyle son yıllarda inşa edilen barajlar il genelinde iklimi fazlaca yumuşatmıştır.

Malatya, bölge iklim koşullarına göre oldukça ılıman bir iklim özelliğine sahip bir il olup 207 hastanın sonuçlarını değerlendirdiğimizde Trabzon ve Erzurum'dan farklı olarak biz PTE görülme sıklığı ile mevsimler arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Erzurum ili ile Malatya ilinin nüfusları birbirine yakın olmasına rağmen Erzurum'da 4 yılda 91 hasta tanı almışken çalışmamızda 3 yılda 207 hasta PTE tanısı almıştır. İlimizde PTE sıklığı daha yüksek görünmekle birlikte mevsim ve basınçla ilişkisinin gösterilememesi, bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi iklim ve basınçtan bağımsız farklı etkenlerin rolü olabileceğini de akla getirmektedir.

Masotti ve ark., hastaları ek risk faktörlerine göre dahili ve cerrahi hastalar olarak gruplandırarak mevsimlere göre PTE sıklığını araştırdıkları çalışmada kış aylarında hasta sayısında artış olduğunu ve bu artışın özellikle cerrahi hasta gurubunda daha belirgin olduğu saptamıştır (125). Ayrıca Masotti ve ark., Meral ve ark. gibi PTE ile düşük atmosferik basınç arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

PTE görülme sıklığının mevsimlerle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra fark olmadığını bildiren araştırmalar da dikkati çekmektedir. Bu araştırmalardan en dikkat çekenini ise Stein ve ark'nın ABD'de 1979-1999 yılları arasında 2.475.000 PTE ve 5.767.000 DVT hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmadır. Çok geniş bir seri ile yapılan bu çalışmaya göre PTE ve DVT'nin görülme sıklığının mevsimler ve aylar ile bir ilişkisi yoktur (4). Bilora ve ark. da, masif olmayan PTE ve DVT görülme sıklığının mevsim ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında anlamlı ilişki gösterememişlerdir (126). Benzer şekilde Scott ve ark. da PTE gelişimi ile mevsim ve barometrik basınç arasında bir ilişki olmadığını bildirmektedir (127). Bu sonuçlar, kliniğimizde yürüttüğümüz çalışma ile uyumludur.

Geniş kapsamlı çalışmalar incelendiğinde; risk faktörü olan ve olmayan tüm PTE hastalarının çalışmaya dahil edildiği görülmektedir. Primer hiperkoagülopati, malignite, cerrahi operasyon, immobilité gibi PTE için ciddi risk faktörü olan hastalarda embolinin geliştiği tarih, risk faktörünün geliştiği tarih ile koreledir. Hasta herhangi bir mevsimde opere olabilir veya fraktür, serebrovasküler olay gibi immobilizasyona neden olabilecek hastalık geçirebilir. Bu nedenle PTE'nin mevsimlere göre dağılımını

incelerken risk faktörü olmayan hastalarda ortaya çıkan PTE’i dikkate almak daha doğru bir yaklaşım olabilir.

Kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmada risk faktörlerinin PTE gelişimi ile korele olabileceğini düşünmekle birlikte yine de bu faktörleri değerlendirmeye aldık. İmmobilizasyona neden olabilecek kas-iskelet-eklem patolojileri veya serebrovasküler olay, cerrahi operasyon, neoplazm, trombofili, kardiyak patoloji, hematolojik hastalık, KOAH, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı saptadık.

Risk faktörü taşıyan hastaları hariç tuttuğumuzda tespit edilebilir risk faktörü olmayan PTE tanılı hasta sayısı 89 (%43) idi. Tespit edilebilir risk faktörü taşımayan bu hastaların mevsimlere göre dağılımına baktığımızda sonbaharda PTE görülme sıklığının arttığını, yaz aylarında ise sıklığın azaldığını saptadık. Ancak aradaki fark anlamlı değildi.

Manfredini ve ark., 1998-2001 yılları arasında İtalya’da, ek hastalığı olan 784 PTE hastasını incelemiş ve ek hastalıkları sıklık sırasına göre neoplazm, kardiyomyopati, hipertansiyon, serebrovasküler olay, kalp yetmezliği, hematolojik hastalık olarak listelemişlerdir (128). PTE’nin kış aylarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gösterdikleri bu çalışmada DVT, kardiyomyopati, operasyon, hipertansiyon gibi risk faktörü taşıyan hastalarda da PTE görülme sıklığının kış mevsiminde anlamlı arttığını bildirmişlerdir. Biz de araştırmamızda, benzer şekilde hastada bir risk faktörü bulunması ya da bulunmamasının PTE - mevsim ilişkisi üzerine bir etkisinin olmadığını saptadık

Mevsimlere göre yaptığımız değerlendirmeden sonra PTE sıklığının aylarla ilişkisine baktık. Temmuz ayında PTE görülme sıklığı en yüksek iken, Şubat ayında bu sayı en azdı. Tespit edilebilir risk faktörü taşımayan hastalardaki PTE ise en sık Mayıs ayında, en az ise Temmuz ayında tespit edildi. Ancak gerek tüm hastalarda, gerekse risk faktörü olmayan hastalardaki bu aylara göre dağılım kendi içlerinde anlamlı farklılık göstermedi. Bizim gibi PTE hastalarının aylara göre dağılımını değerlendiren Masotti ve ark (125) Ocak ve Mart aylarında görülme sıklığının arttığını bildirirken, Gallerani ve ark. da Ocak ayında PTE sıklığında artma tespit etmişlerdir (118). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumlu değildir.

Çalışmamızda tespit edilebilir risk faktörü olmayan 91 hastanın izlemi sırasında 2’sinde malignite tespit edildi ve risk faktörü olmayan PTE’li hasta sayısı 89’a düştü. Başlangıçta herhangi bir risk faktörü saptanmayan hastalarda malignite yada trombofili olasılığı yüksektir (10, 11). Fakat risk faktörü saptanmayan hastalarda malignite

araştırılması, mortaliteyi etkilemediği için tarama tavsiye edilmemektedir (5). Çalışmamızda risk faktörü olmayan hastalarda malignite gelişme oranı yaklaşık %3 olarak tespit edildi.

Çalışmamız, belirli bir zaman aralığında kliniğimizde PTE tanısı alarak tedavi edilen hastalar ile gerçekleştirildi. Kesitsel yapılan bu çalışmada PTE görülme sıklığının atmosfer basıncı, mevsim, ısı ve nem ile ilişkisini gösteremedik. Hastaları risk faktörü taşımaları ve taşıyamalarına göre ayırarak mevsim ilişkisine baktığımızda da anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Malatya ilinin iklim özellikleri ile birlikte değerlendirdiğimizde, elde ettiğimiz sonuçlara göre PTE gelişme riski üzerinde iklim ve mevsim değişikliklerinin anlamlı katkısı olmadığı kanaatine vardık.

Rakım ve iklim özellikleri açısından farklı özelliklere sahip coğrafik bölgelerin, PTE gelişimi üzerinde bir etkisinin olup olmadığını gözlemlemek için çok merkezli kohort çalışmaların planlanması gerektiğini düşündük. Özellikle tespit edilebilir risk faktörü olmayan PTE olguları ile sınırlanacak hastalarla yapılacak çalışmaların iklim ve PTE ilişkisini açıklamak için daha değerli olacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

Son yıllarda klasik etyopatogeneze hakkındaki bilgilere ek olarak özellikle PTE ile mevsimler arasında ilişkisi bulunduğu dair veriler dikkati çekmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalardan yola çıkarak Malatya ilinde mevsim ve atmosfer değişikliği ile emboli görülme insidansı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik. Bu amaçla Ocak 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında PTE tanısı alan 207 hastanın risk faktörü taşımalarına ve taşınamalarına göre değerlendirilerek tanı aldığı gündeki meteorolojik veriler kaydedildi. PTE ortaya çıkması ile atmosferik değişiklikler arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. PTE tanısı alan hastalar, aylara göre görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; hastaların %11,6'sının (n=24) temmuz ayında, %4,3'ünün (n=9) şubat ayında takip edildiği saptandı. PTE görülme sıklığı açısından aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mevsimlere göre dağılım incelendiğinde ise hastaların %28 (n=58) ile en sık sonbahar mevsiminde, %19,3 (n=40) ile en az kış mevsiminde izlendiği saptandı. PTE görülme sıklığı açısından mevsimler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta herhangi bir mevsimde opere olabilir veya fraktür, serebrovasküler olay gibi immobilizasyona neden olabilecek hastalık geçirebilir. Bu nedenle PTE'nin mevsimlere göre dağılımını incelerken risk faktörü olmayan hastalarda ortaya çıkan PTE'yi dikkate almak daha doğru bir yaklaşım olabilir. Kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmada risk faktörlerinin PTE gelişimi ile korele olabileceğini düşünmekle birlikte yine de bu faktörleri değerlendirmeye aldık. Risk faktörleri arasında; Immobilizasyona neden olabilecek kas-iskelet-eklem patolojileri veya serebrovasküler olay, cerrahi operasyon, neoplazm, trombofili, kardiyak patoloji, hematolojik hastalık, KOAH, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı saptadık. Risk faktörü taşıyan hastaları hariç tuttuğumuzda tespit edilebilir risk faktörü olmayan PTE tanılı hasta sayısı 89 (%43) idi. Tespit edilebilir risk faktörü taşımayan bu hastaların

mevsimlere göre dağılımina baktığımızda sonbaharda PTE görülme sıklığının arttığını, yaz aylarında ise sıklığın azaldığını saptadık. Ancak aradaki fark anlamlı değildi. Rakım ve iklim özellikleri açısından farklı özelliklere sahip coğrafik bölgelerin, PTE gelişimi üzerinde bir etkisinin olup olmadığını gözlemlemek için çok merkezli kohort çalışmaların planlanması gerektiğini düşündük. Özellikle tespit edilebilir risk faktörü olmayan PTE olguları ile sınırlanacak hastalarla yapılacak çalışmaların iklim ve PTE ilişkisini açıklamak için daha değerli olacağı kanaatindeyiz.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Malatya ilinde mevsim ve iklim değişikliği ile PTE görülme insidansı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik

**Gereç ve yöntem:** 01/01/2013 ile 31/12/2015 tarihlerini kapsayan üç yıllık dönemde, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından PTE tanısı konmuş 207 hasta kesitsel olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar verileri ve hastaneye başvuru tarihleri kaydedildi. Bu veriler doğrultusunda; hastaların başvuru tarihine ait basınç, sıcaklık, rüzgar hızı ve nem değerleri tespit edilerek ortalaması alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya PTE tanısı konulan toplam 207 hasta alındı. 113'ü kadın (%54,5), 94'ü erkek (%45,5) olan hastaların ortalama yaşları  $62,7 \pm 15,5$  olup, en küçüğü 20, en büyüğü 90 yaşında idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 65,6 olup, kadın hastaların yaş ortalaması ise 60,38 olarak tespit edildi. Mevsimlere göre dağılım incelendiğinde hastaların %28 (n=58) ile en sık sonbahar mevsiminde, %19,3 (n=40) ile en az kış mevsiminde izlenildi. PTE görülme sıklığı açısından mevsimler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). PTE tanısı alan hastalar, aylara göre görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde; hastaların %11,6'sının (n=24) temmuz ayında, %4,3'ünün (n=9) şubat ayında takip edildiği saptandı. PTE görülme sıklığı açısından aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). PTE için predispozan risk faktörü olabilecek ek hastalıklara bakıldı. Virchow triadı dikkate alınarak yapılan bu değerlendirmede KOAH, immobilizasyona neden olabilecek ek hastalık, post operatif PTE, malignite, kalıtsal trombofili, gebelik, vaskülit, kardiyak ve hematolojik hastalığı olan hastalar kaydedildi. Ek hastalığa sahip hasta sayısı 118 (%57) iken, ek hastalık saptanmayan hasta sayısı 89'du (%43). PTE için risk faktörü olmayan hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde ise, 25 (%28) ile en fazla hastanın sonbahar mevsiminde, 18 (%20) ile en az hastanın yaz mevsiminde PTE tanısı aldığı görüldü. Risk faktörü olmayan PTE'de görülme sıklığının mevsimlere göre ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).



Risk faktörü olmayan PTE hastalarının, görülme sıklığı aylara göre incelendi. Mayıs ayında 10 hasta (% 11) PTE tanısı alırken, Temmuz ayı, PTE görülme sıklığı açısından en düşük ay idi (n=2, % 3). PTE görülme sıklığı açısından aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Hastaları risk faktörü taşımaları ve taşımamalarına göre ayırarak mevsim ilişkisine baktığımızda anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Malatya ilinin mevsim ve iklim değişikliğini değerlendirdiğimizde, elde ettiğimiz sonuçlara göre PTE gelişme riski üzerinde iklim ve mevsim değişikliklerinin anlamlı katkısı olmadığı kanaatine vardık.



## 8. ABSTRACT

**Objective:** We aimed to study whether there is a relationship between season and climate changes and incidence of PTE in city of Malatya.

**Material and method:** 207 patients who have been diagnosed with PTE by Inonu University Department of Chest Diseases in the three years period of 1/1/2013 and 12/31/2015 are studied cross sectional. Demographic characteristics of the patients, laboratory data and dates of application to the hospital were recorded. In the direction of this data; Pressure, temperature, wind speed and humidity values of patients' application date were determined and averages were obtained

**Findings:** This study contains 207 patients diagnosed by PTE, 113 (54.5%) of which were female and 94 (45.5%) were male. Average age was  $62.7 \pm 15.5$ ; with minimum 20 and maximum 90. Average age of male patients were 65.6, while of female patients were 60.38. Seasonal study showed us that patients were most frequently diagnosed in autumn, with 28% share (n=58), while least in winter with 19.3% (n=40). There was no statistically significant difference between the seasons of PTE incidence ( $p > 0.05$ ).

Patients who were diagnosed with PTE were evaluated in terms of the incidence according to month; 11.6% (n = 24) of the patients were followed up in July, and 4.3% (n = 9) of the patients were followed in February. There was no statistically significant difference between the months of PTE incidence ( $p > 0.05$ ).

Additional diseases that may be a predisposing risk factor for PTE were looked at. Patients with COPD, additional disease that may cause immobilization, post operative PTE, malignancy, hereditary thrombophilia, pregnancy, vasculitis, cardiac and hematologic disease were recorded in this evaluation based on the Virchow triad. The number of patients with additional disease was 118 (57%) while the number of patients without additional disease was 89 (43%).

When the distribution of the patients with no risk factors for PTE according to the season they were diagnosed were examined, it was seen that the least patients received PTE diagnosis was in summer with 18 (20%), while the most was in fall

season with number of 25 (28%). There was no statistically significant correlation between the frequency of occurrence of non-risk factors PTE and seasons ( $p > 0.05$ ).

The incidence of PTE patients without risk factors was examined according to the month. In May, 10 patients (11%) were diagnosed with PTE while in July, the incidence of PTE was lowest ( $n = 2, 3\%$ ). There was no statistically significant difference between the months of PTE incidence ( $p > 0.05$ ).

**Results:** We could not detect a significant relationship between the seasons and PTE diagnosis, by separating patients according to whether they carry risk factors. When we evaluate the seasonal and climate change of Malatya Province, we conclude that climate change and seasonal changes do not have a significant effect on the risk of PTE according to the results we have achieved.



## 9. KAYNAKLAR

- 1) Ekim N. Akciğerin Tromboembolik ve Trombotik Hastalıkları. Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H.(çeviri editörü)). Synopsis of Disease of The Chest. 3.baskı. Ankara. Güneş Kitabevi.2006. s: 542-80
- 2) Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary tromboembolism in the general population. Arch Intern Med 1997;157: 1665-7
- 3) Stout R, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. Lancet. 1991; 338: 9–13.
- 4) Stein PD, Kayali F, Olson RE. Analysis of occurrence of venous thrombotromboembolic disease in the four seasons. Am J Cardiol 2004; 93(4): 511-3.
- 5) Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary tromboembolism. Chest 2007; 131: 517-23
- 6) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. N Engl J Med 2001; 345: 165-9.
- 7) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thrombotromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary tromboembolism. A prospective cohort study in 1626 patients. Haematologica 2007; 92: 199-205.
- 8) Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary tromboembolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994; 271: 223–5.
- 9) Dalen JE. Pulmonary tromboembolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002; 122: 1440–56.
- 10) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous tromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thrombotromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002;162:1182-9.
- 11) Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary tromboembolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002;162:1245-8
- 12) Kroegel C, Reissig A. Principal mechanisms underlying venous thrombotromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. Respiration 2003; 70: 7-30
- 13) James ED. Pulmonary Tromboembolism: What have we learned since Virchow? Chest 2002; 122: 1440–56

- 14) Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary tromboembolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32
- 15) Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary tromboembolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28- 32.
- 16) Haznedaroğlu İC. Venöz Tromboz Patobiyolojisi: Kalıtsal ve Kazanılmış Faktörler. İç: Şahin A, ed. *Pulmoner Trombotromboembolizm Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: 37-47.
- 17) Goldhaber SZ. Pulmonary tromboembolism. *Lancet*. 2004; 363: 295-305
- 18) Goldhaber SZ, Elliot GC. Acute pulmonary tromboembolism: part I:epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003; 108: 2726-29.
- 19) Fedullo FP. Pulmonary thrombotromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. (3rd ed). Philadelphia. WB Saunders Co. 2000; 1503-33
- 20) Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thrombotromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10-17.
- 21) Itti E, Nguyen S, Robin F, et al. Distribution of ventilation/perfusion ratios in pulmonary tromboembolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans: *J Nucl Med* 2002; 43: 1596-1602
- 22) Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thrombotromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10-7
- 23) Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22
- 24) Tapson VF. Acute pulmonary tromboembolism *N Engl J Med* 2008; 358: 1037
- 25) Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Soggi F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary tromboembolism: the thrombo-tromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013; 61(3): 330-8.
- 26) Albert Rk, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A. *Klinik Yoğun Bakım 1. Baskı* (2010) İstanbul Tıp Kitabevi Konu:3, Bölüm: 26
- 27) Sahin A. *Venöz Trombotromboembolizm Tanı ve Tedavi*. ed: Kaya A. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2005; 63-68.
- 28) Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary tromboembolism emergency ward: a simple scpre. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 92-7.
- 29) Fudello PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary tromboembolism. *N Engl Med* 2003; 349: 1247-56.
- 30) Goldhaber SZ. Pulmonary Tromboembolism. *New Eng J Med*.1998; 595: 93-104
- 31) Kleine J, Johns K, Colucciella S, Israel E. New diagnosis test for pulmonarytromboembolism. *Annals of Emergency Medicine* 2000; 30: 168-77.
- 32) Albert Rk, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A. *Klinik Yoğun Bakım 1. Baskı* (2010) İstanbul Tıp Kitabevi Konu: 3, Bölüm: 26.

- 33) British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Tromboembolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary tromboembolism. *Thorax* 2003; 58: 470- 83
- 34) Burge Aj, Freeman Kd, Klapper Pj, Haramati Lb. Increased diagnosis of pulmonary tromboembolism without a corresponding decline in mortality during the CT era. *Clin Radiol.* Apr 2008; 63(4): 381-6.
- 35) Demonaco Na, Dang Q, Kapoor Wn, Ragni Mv. Pulmonary tromboembolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med.* 2008; 121(7): 611-7.
- 36) Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acidbinding protein permits early risk stratification of pulmonary tromboembolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-9.
- 37) Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary tromboembolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
- 38) Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary tromboembolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Tromboembolism in the Real World Registry). *JAM Cardiol* 2011; 57: 700-6
- 39) Abul Y, Ozsu S, Karakurt S, et al. Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary tromboembolism patients. *Cardiol J* 2013; 20: 184-9.
- 40) Geibel A, Zehender M, Kaser W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary tromboembolism. *Eur Respir J* 2005; 25: 843-8.
- 41) Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. Prospective Investigation of Pulmonary Tromboembolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380-7
- 42) Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary tromboembolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
- 43) Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary tromboembolism. *BMJ* 2013; 20; 346: f757
- 44) The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary tromboembolism. Results of the prospective investigation of pulmonary tromboembolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9
- 45) Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, et al. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary tromboembolism. *Intern Med J* 2012; 42: 1257-61.
- 46) Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, et al. The effect of helical computed tomography on dianostic and treatment strategies in patient with suspected pulmonary tromboembolism. *Am J Med* 2004; 116: 84-90

- 47) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
- 48) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary tromboembolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Tromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- 49) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary tromboembolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Tromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- 50) Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20
- 51) Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary tromboembolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152: 434-43
- 52) Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary tromboembolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-62.
- 53) Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary tromboembolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-91.
- 54) Humphreys S, Deyermund R, Bali I, et al. The effect of high altitude commercial air travel on oxygen saturation. *Anaesthesia* 2005; 60: 458-60
- 55) Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary tromboembolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
- 56) Kruip MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary tromboembolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
- 57) Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thrombotromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304
- 58) Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary tromboembolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
- 59) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary tromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
- 60) Salaun PY, Couturaud F, LE-Duc Pennec A, et al. Noninvasive diagnosis of pulmonary tromboembolism. *Chest* 2011; 139: 1294-8.
- 61) De Takats G, Mayne A, Petersen WF. The meteorological factor in pulmonary

embolism. *Surgery* 1940; 7: 819–27

- 62) Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-84
- 63) Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary thromboembolism. *BMJ* 2005 ;331: 259
- 64) Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary thromboembolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-52.
- 65) Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95
- 66) Perrier A. Evidence based diagnostic algorithms for pulmonary thromboembolism: Why are they necessary? In: Demedts M, Deleroix M (eds). *Pulmonary Vascular Pathology: a clinical Update*. ERS Monograph. Volum 9. 2004: 165-76.
- 67) Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary thromboembolism. *Arch Med Sci* 2012; 8:957-69.
- 68) Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary thromboembolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012; 125: 465-70.
- 69) Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary thromboembolism. *Circulation* 2006;113: 577-82
- 70) Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary thromboembolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Thromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315
- 71) Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- 72) Bertoletti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary thromboembolism. *Thromb Res* 2013; 132: 32-6.
- 73) Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary thromboembolism: an international, open label, randomised, noninferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.
- 74) Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary thromboembolism: Results from Turkey Pulmonary Thromboembolism Group (TUPEG) study. *Thrombosis Research* 2014; 133: 1006-10
- 75) Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary thromboembolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9
- 76) Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Thromboembolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2115-7



- 77) Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary tromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- 78) Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary tromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2013; 39: 452-8.
- 79) Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary tromboembolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1823-32
- 80) Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary tromboembolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol* 2009; 50: 629-37
- 81) Post F, Mertens D, Sinning C, et al. Decision for aggressive therapy in acute pulmonary tromboembolism: implication of elevated troponin T. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 401-8.
- 82) Gallotta G, Palmieri V, Piedimonte V, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary tromboembolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008; 124: 351-7
- 83) Alonso Martinez JL, Anniccherico Sanchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, et al. Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary tromboembolism [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 201-5
- 84) Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary Tromboembolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary tromboembolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124: 2716-24
- 85) Henzler T, Roeger S, Meyer M, et al. Pulmonary tromboembolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39: 919-26
- 86) Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary tromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-30
- 87) Michael R, Jaff M, McMurtry S, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Tromboembolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thrombotromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-830
- 88) Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary tromboembolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: 103
- 89) Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary tromboembolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-9
- 90) Authors/Task Force Members, Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary tromboembolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute

Pulmonary Tromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69.

- 91) Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary tromboembolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11
- 92) Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): 7S-47S
- 93) Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary tromboembolism. *Arch Med Sci* 2012; 8: 957-69.
- 94) Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary tromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2013; 39: 452-8
- 95) Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary tromboembolism. PEITHO Study. *N Engl J Med* 2014;370: 1402-11
- 96) Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary tromboembolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Tromboembolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69
- 97) Wood K. Major pulmonary tromboembolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary tromboembolism. *Chest* 2002; 121: 877-905
- 98) Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweightheparin compared with intravenous unfractionatedheparin for treatment of pulmonary tromboembolism. A metaanalysisof randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83
- 99) Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ. Treatment of venousthrombotromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al.Eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinicalpractice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 1994; 1346-66
- 100) Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporoticfractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010; 19: 3-12.
- 101) Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weightheparin versus unfractionated heparin in treatment of patientswith acute pulmonary thrombotromboembolism. *Respiration* 2002; 69: 440-4.
- 102) Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Sub- cutaneous enoxaparinonce or twice daily compared with intravenous unfractionatedheparin for treatment of venous thrombotromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
- 103) Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venousthrombotromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010; 31: 707-18

- 104) Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines Chest 2012; 141: 152-84
- 105) Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, et al. An algorithm for managing varfarin resistance. Cleve Clin J Med 2009; 76(1): 724-30
- 106) The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary thromboembolism. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97
- 107) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thrombotromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699-708
- 108) Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thrombotromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 1406-15
- 109) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY trial investigators. RE-SONATE trial investigators. Extended use of dabigatran, varfarin or placebo in venous thrombotromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 709-18.
- 110) Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med 2014; 275: 1-11
- 111) Rojas-Hernandez CM, Garcia DA. The novel oral anticoagulants. Semin Thromb Hemost 2013; 39: 117-26
- 112) Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart 2001; 85: 628-34.
- 113) Bendz B, Rostrup M, Sevre K, et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. Lancet 2000; 356: 1657-8
- 114) Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. Am J Med 2000; 109: 357-61
- 115) Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variation in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: Analysis of discharge data. BMJ 2001; 323: 601-2.
- 116) Oztuna F<sup>1</sup>, Ozsu S, Topbaş M, Bülbül Y, Koşucu P, Özlü T. Meteorological parameters and seasonal variations in pulmonary thromboembolism Am J Emerg Med. 2008 Nov;26(9): 1035-41. doi: 10.1016/j.ajem. 2007.12.010
- 117) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006; 354: 2317-27.
- 118) Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Manfredini R. Seasonal variation in occurrence of pulmonary thromboembolism: analysis of the database of the Emilia Romagna region, Italy. Chronobiol Int 2007; 24: 143-60
- 119) Sharma GV, Frisbie JH, Tow DE, Yalla SV, Khuri SF. Circadian and circannual rhythm of nonfatal pulmonary thromboembolism. Am J Cardiol 2001; 87(7): 922-4.

- 120) Bilora F, Boccioletti V, Manfredini R, et al. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis in patients with deficiency of protein C or protein S. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 231.
- 121) Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991:338
- 122) Ribeiro DD, Bucciarelli P, Braekkan SK, Lijfering WM, Passamonti SM, Brodin EE, Rosendaal FR, Martinelli I, Hansen J-B. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1704–7
- 123) Christensen AL, Dethlefsen C, Severinsen MT, Kristensen SR. Seasonal variation of venous thrombosis: A consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2013 Mar;11(3): 568-70. doi: 10.1111/jth.12110
- 124) Meral M<sup>1</sup>, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Saglam L, Gorguner M. Barometric pressure and the incidence of pulmonary thromboembolism. *Chest*. 2005 Oct; 128(4): 2190-4
- 125) Masotti L, Ceccarelli E, Forconi S, Cappelli R. Seasonal variations of pulmonary thromboembolism in hospitalized patients. *Respir Med* 2005; 99(11): 1469-73.
- 126) Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pommerri F. Chronobiology of non fatal pulmonary thrombotromboembolism. *Panminerva Med* 2001; 43(1): 7-10
- 127) Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ, Strauss HW. Meteorologic influences on the frequency of pulmonary thromboembolism. *Invest Radiol* 1992; 27(8): 583-6
- 128) Manfredini R<sup>1</sup>, Imberti D, Gallerani M, Verso M, Pistelli R, Ageno W, Agnelli G. Seasonal variation in the occurrence of venous thrombotromboembolism: data from the MASTER Registry. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 May-Jun;15(3): 309-15. doi: 10.1177/1076029608319947. Epub 2008 Jun 10.