



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ORTA YÜKSEK RİSKLİ AKUT PULMONER
TROMBOEMBOLİDE YARI DOZ SİSTEMİK TROMBOLİZİSİN
ÜÇÜNCÜ AYDA GENEL SAĞLIK ALGISI VE FİZİKSEL
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ömer Emre Aşkın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ORTA YÜKSEK RİSKLİ AKUT PULMONER
TROMBOEMBOLİDE YARI DOZ SİSTEMİK TROMBOLİZİSİN
ÜÇÜNCÜ AYDA GENEL SAĞLIK ALGISI VE FİZİKSEL
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ömer Emre Aşkın

Doç. Dr. Ebru Şengül Şeref Parlak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

ÖZET

Amaç: Akut pulmoner emboli (PE) tüm dünyada 3. en sık mortaliteye sahip kardiyovasküler hastalıktır. Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) akut PE’de erken mortalite riski için, hemodinamik duruma, sağ ventrikül disfonksiyonu veya miyokard hasarına dayanan üç seviyeli (hafif, orta, ağır) bir risk sınıflandırma şeması önermiştir. Mevcut kılavuzlar, yüksek riskli PE’li hastalarda sistemik tromboliz (rt-PA) önermektedir; ancak orta riskli PE’si olan hastalarda yakın takip ile hemodinamik dekompanzasyon durumunda önerilmektedir. Bu hasta grubunda erken dönemde uygulanmış sistemik tromboliz tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkilerine ait yeterli veri mevcut değildir. Bu çalışmadaki amaç ERS ve ESC’nin 2019 yayınladığı akut PE tanı ve tedavi kılavuzuna göre orta yüksek riskli akut PE olgularında, başvuru sonrası ilk 24 saatte uygulanan yarı doz sistemik tromboliz tedaviden en az 3 ay sonra hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2023 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları servis veya yoğun bakımda akut pulmoner emboli nedeniyle yatarak tedavi almış olan, tanı sırasında ERS/ESC 2019 Akut PE tanı ve tedavi kılavuzu, 30 günlük erken mortalite risk sınıflamasına göre toplam 81 orta-yüksek riskli PE hastası dahil edildi. Hastane yatışında uygulanan tedaviye göre hastalar ikiye ayrıldı. Grup 1’e düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülan tedavi uygulanan hastalar, Grup 2’ye yatışın ilk 24 saatinde yarı doz rt-PA (50 mg Alteplaz) uygulanan ve DMAH ile devam edilen hastalar dahil edildi. Hastaların tedavinin 3. ayındaki genel sağlık algısı ve fiziksel fonksiyon durumu Kısa form (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği ile sorgulandı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, ekokardiyografik değerlendirmesi, eşlik eden derin ven trombozu varlığı, SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanı (fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı) analiz edildikten sonra iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1 'e 43, Grup 2'ye 38 hasta dahil edildi. Hastaların %50.6'sı (n=41) kadın, %49.4'ü (n=40) erkekti. Yaş ortalaması 66.37 ± 14.59 'du (min27-max88).

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Vital bulgulardan nabız ve sistolik tansiyon arteriyal değerleri her iki grupta benzer bulunurken ($p > 0.05$) oksijen saturasyonu (SpO_2) Grup 2'de daha düşük bulundu ($p = 0.028$).

Hastaların %86.7'sine (n=68) tanı sırasında transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Grup 1 ve Grup 2 hastaların TTE ile ölçümde ejeksiyon fraksiyonu ve sistolik pulmoner arter basıncı arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup 1 hastaların %53.5'inde (n=23), Grup 2 hastaların %65.8'inde (n=25) kompresyon Doppler ultrasonografi ile alt ekstremite derin ven trombozu (DVT) saptandı. Her iki grup arasında DVT varlığı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Grup 2'de Grup 1'e kıyasla; lökosit, nötrofil, LDH, D-dimer ve NT-proBNP değerleri anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla; $p = 0.037$, $p = 0.030$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, $p = 0.035$).

Grup 2 hastaların Grup 1'e kıyasla yatış süresinin daha uzun olduğu görüldü ($p = 0,011$). Grup 2 hastaların daha yüksek yoğun bakım yatışı olduğu görüldü ($p = 0.03$).

Grup 1 ve Grup 2 hastalar arasında taburculuğun 3. ayında SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı alt başlıkları puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Akut dönemde yarı doz rt-PA uygulanmış orta yüksek riskli akut PE olgularının SpO_2 değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Bu olgularda uygulanmış sistemik yarı doz trombolizin 3.ay tedavi sonunda SF-36 yaşam kalitesi anketinin genel sağlık algısı ve fiziksel fonksiyon değeri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı saptandı. Bu sonuçla akut PE'de ilk 24 saatte yarı doz uygulanan sistemik trombolizisin uzun dönemde hastaların yaşam kalitesi üzerine fayda sağlamadığı

görüldü. Sistemik tromboliz uygulanan grupta hastane yatış süresinin daha uzun olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Pulmoner tromboemboli, trombolitik tedavi, yaşam kalitesi



ABSTRACT

Introduction: Acute pulmonary embolism (PE) is the third most common cause of mortality resulting from cardiovascular diseases worldwide. The European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Cardiology (ESC) have proposed a three-level risk classification scheme for early mortality risk in acute PE, based on hemodynamic status, right ventricular dysfunction, and myocardial injury. Current guidelines recommend systemic thrombolysis (rt-PA) in high-risk PE patients; however, it is suggested to consider, with close monitoring, systemic thrombolysis in cases of hemodynamic decompensation in patients with intermediate-risk PE. There is insufficient data on the effects of early systemic thrombolysis on the quality of life in this patient group. The aim of this study is to evaluate the impact of half-dose systemic thrombolysis, administered within the first 24 hours of hospital admission, on the quality of life of patients with intermediate-high-risk acute PE according to the acute PE diagnosis and treatment guidelines published by the ERS and ESC in 2019.

Materials and Methods: Between January 2023 and December 2023, a total of 81 patients with intermediate-high risk pulmonary embolism (PE), admitted for inpatient treatment at the Ankara City Hospital Pulmonary Diseases Service or Intensive Care Unit due to acute PE, were included based on the ERS/ESC 2019 Acute Pulmonary Embolism diagnosis and treatment guidelines and classified according to the 30 day early mortality risk. Patients were divided based on the treatment administered during hospitalization. Group 1 included patients treated with low molecular weight heparin (LMWH) anticoagulation only, while Group 2 comprised patients who received half-dose recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) (50 mg Alteplase) within the first 24 hours of admission followed by LMWH. At the third month of treatment, patients' general health and physical functioning status were assessed using the Short Form (SF-36) quality of life scale. Demographic data, laboratory findings, echocardiographic evaluation, presence of

concomitant deep vein thrombosis, and SF-36 quality of life scale scores (physical function and general health perception) were analyzed and compared between the two groups.

Results: 43 patients were included in Group 1, while 38 patients were included in Group 2. 50.6% of the patients (n=41) were female, and 49.4% (n=40) were male. The mean age was 66.37 ± 14.59 years (min 27-max 88).

There were no statistically significant differences between the two groups in terms of age, gender, or body mass index ($p > 0.05$).

While pulse rate and systolic blood pressure values were similar in both groups ($p > 0.05$), oxygen saturation (SpO₂) was lower in Group 2 ($p = 0.028$).

Transthoracic echocardiography (TTE) was performed in 86.7% of the patients (n=68) at the time of diagnosis. There was no significant difference between Group 1 and Group 2 patients in echocardiographic measurements of ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure ($p > 0.05$).

Deep vein thrombosis (DVT) was detected in 53.5% of Group 1 patients (n=23) and 65.8% of Group 2 patients (n=25) by compression Doppler ultrasonography. There was no statistical difference in the presence of DVT between the two groups ($p > 0.05$).

In Group 2, compared to Group 1, leukocyte, neutrophil, LDH, D-dimer, and NT-proBNP values were significantly higher (respectively; $p = 0.037$, $p = 0.030$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, $p = 0.035$).

Group 2 patients had a longer length of hospital stay compared to Group 1 ($p = 0.011$). Group 2 patients also had a higher rate of intensive care unit admissions ($p = 0.03$).

There was no statistically significant difference between Group 1 and Group 2 patients in the SF-36 quality of life scale subdomain scores for physical function and general health perception at discharge ($p > 0.05$).

Conclusion: It was observed that patients with intermediate-high risk acute PE who received half-dose rt-PA during the acute phase had lower SpO₂ values.

However, the application of systemic half-dose thrombolysis did not result in a significant difference in the SF-36 quality of life questionnaire's general health and physical function values at the third month of treatment. This suggests that the administration of half-dose systemic thrombolysis within the first 24 hours of acute PE does not provide long-term benefits for the patients' quality of life. Additionally, it was noted that the group receiving systemic thrombolysis had a longer length of hospital stay.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, thrombolysis, quality of life



ÖNSÖZ

Asistanlık süresi boyunca eğitimim için uğraşan, her türlü deneyimlerini aktarmaya çalışan başta Prof. Dr. Hatice Canan Hasanoğlu ve Prof. Dr. Ayşegül Karalezli olmak üzere tüm değerleri hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi, beceri ve tecrübesinden yararlandığım, tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, yaşadığım her türlü sorunumda yanımda olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez danışman hocam Doç. Dr. Ebru Şengül Şeref Parlak'a

Eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım, her birinden birçok şey öğrendiğim bana abi-abla olan beraber çalıştığım tüm uzmanlarıma,

Tüm çalışma arkadaşlarım'a ve özellikle Dr. Muhammed Furkan Göktaş ve Dr. Cansu Görkem Yahşi'ye,

Yetişip bugünlere gelmemdeki emeklerini ödeyemeyeceğim, sevgisini desteğini hiç esirgemeyen mesleğimde örnek aldığım sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Hep yanımda olup beni destekleyen, hayatıma anlam katan, varlığından güç aldığım canım eşim Beril ve oğlum Selim'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Emre AŞKIN

İçindekiler

ÖZET	i
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ TANIMI	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.4. PATOGENEZ.....	5
2.5. TANI.....	7
2.5.1.Semptom ve Bulgular	7
2.5.2.Klinik Olasılık Değerlendirme.....	8
2.5.3.Tanı Testleri.....	9
2.6. Akut Pulmoner Embolide Prognostik Sınıflama	12
2.7. TANI VE TEDAVİ ALGORİTMALARI.....	16
2.8. TEDAVİ.....	18
2.8.1.Antikoagülan Tedaviler	21
2.8.2.Reperfüzyon Tedavileri	23
2.8.3.Uzun Dönem Tedavisi ve Nüks Önlenmesi	24
2.9 YAŞAM KALİTESİ	25
3.MATERYAL METOD	27
3.1. Hasta Seçimi.....	28
3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	28
3.1.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
3.2. Kısa form 36 (SF-36).....	28
3.3. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi.....	30
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA.....	38
6.SONUÇ	42
7.KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

- AHA:** *American Heart Association* / Amerikan Kalp Derneği
- AKG:** Arter kan gazı
- AMI:** Akut miyokard infarktüsü
- aPTZ:** Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
- BMI:** Vücut kitle indeksi
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- BTPA:** Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- DOAK:** Doğrudan etkili antikoagülanlar
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- DVT:** Derin ven trombozu
- ECMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
- ERS:** *European Respiratory Society*/Avrupa Solunum Derneği
- ESC:** *European Society of Cardiology*/Avrupa Kardiyoloji Derneği
- HIT:** Heparine bağlı immün trombositopeni
- KDU:** Kompresyon Doppler ultrasonografi
- KKY:** Konjestif kalp yetmezliği
- KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- LV:** Sol ventrikül
- PE:** Pulmoner emboli
- PESI:** Pulmoner emboli şiddet indeksi
- RV:** Sağ ventrikül
- r-tPA:** Recombinant doku plazminojen aktivatörü
- SF-36:** Short Form-36 (Kısa Form-36)
- SVO:** Serebrovasküler olay
- SH:** Standart heparin
- sPESI:** Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi
- SpO2:** Oksijen saturasyonu
- SKB:** Sistolik kan basıncı
- TTE:** Transtorasik ekokardiyografi
- VTE:** Venöz tromboembolizm

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Virchow Triadı
- Tablo 2.** Venöz tromboemboli risk faktörleri
- Tablo 3.** Pulmoner emboli semptomlar ve bulgular
- Tablo 4.** Wells skorlaması
- Tablo 5.** Modifiye Geneva Skoru
- Tablo 6.** Pulmoner emboli olgularında akciğer grafisi bulguları
- Tablo 7.** Hemodinamik instabilitenin tanımı
- Tablo 8.** Pulmoner emboli şiddet indeksi ve basitleştirilmiş versiyonu
- Tablo 9.** Akut pulmoner emboli olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama
- Tablo 10.** Tromboliz kontrendikasyonları
- Tablo 11.** Hestia kriterleri
- Tablo 12.** Doğrudan etkili antikoagülanlar ve tedavi dozları
- Tablo 13.** Trombolitik tedaviler ve dozları
- Tablo 14.** SF-36 Fiziksel Fonksiyon
- Tablo 15.** SF-36 Genel Sağlık Algısı
- Tablo 16.** Grup 1 ve Grup 2'ye ait demografik veriler, hastane yatış süresi karşılaştırılması
- Tablo 17.** Risk faktörlerinin gruplar arasında karşılaştırması
- Tablo 18.** Komorbidite durumlarının gruplar arasında karşılaştırması
- Tablo 19.** Grup 1 ve 2 arasında TTE ve alt ekstremitte venöz Doppler US oranlarının karşılaştırması
- Tablo 20.** Grup 1 ve Grup 2 fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı puanlarının karşılaştırılması.
- Tablo 21.** Grup 1 ve 2 hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Pulmoner emboli patofizyolojisi

Şekil 2. Hemodinamisi bozulmuş pulmoner emboli şüpheli hastada tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 3. Hemodinamisi stabil pulmoner emboli şüpheli hastada BTPA öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı

Şekil 4. Tanı sonrası tedavi stratejisi

Şekil 5. Gruplar arası fiziksel fonksiyon puan dağılımı

Şekil 6. Gruplar arası genel sağlık algısı puan dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner emboli (PE), erken teşhis ve tedavi edilmesi gereken yaygın ve potansiyel olarak ölümcül bir kardiyovasküler hastalıktır (1). Venöz tromboembolizm (VTE)'in yıllık ortalama insidansı 39-115/100.000 arasındadır, akut myokard infarktüsü (AMI) ve serebrovasküler olaydan (SVO) sonra üçüncü en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (2).

Akut pulmoner emboli, venöz sistemde oluşan trombusun yerinden ayrılarak pulmoner arter veya dallarını tıkaması durumudur. Hastalar sıklıkla nefes darlığı göğüs ağrısı ile başvurabilmektedirler ancak ağır klinik tablolarda senkop, hipoksi ve hatta kardiyak arrest ile de karşımıza çıkabilmektedir (3). Prospektif kohort çalışmalarına göre, akut PE'de erken dönem ölüm oranı %7-11 arasında değişmektedir. Akut PE, geniş spektrumda klinik durumlarla karşımıza çıkar. Bu nedenle akut PE tedavisine rehberlik etmek için Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) hemodinamik duruma ve sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu veya miyokard hasarının varlığına dayanan üç seviyeli bir risk sınıflandırma şeması önermiştir. Yüksek riskli PE, sistemik arteriyel hipotansiyonu olan akut PE olarak tanımlanır. Orta riskli PE, sistemik hipotansiyonun olmadığı fakat RV hareket bozukluğu veya hasarının var olduğu pulmoner embolidir. Son olarak, düşük riskli PE ise sistemik hipotansiyonun, RV disfonksiyonunun ve kardiyak hasar belirteçlerinin negatif olması ile tanımlanır. Mevcut kılavuzlar, kontrendikasyon yokluğunda yüksek riskli PE'li hastalarda sistemik tromboliz önermektedir (4). Orta riskli PE hastalarında rutin olarak tromboliz önerilmemektedir, ancak bireysel risk fayda analizi sonrası düşünülebilir.

Akut PE'detrombolitik r-tPA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator) tedavisi hemodinamik instabilite durumunda 100 mg 2 saatte olacak şekilde önerilmektedir. Ancak Sharifi ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda 50 mg doz uygulamasının (10mg bolus sonrası kalan doz 2 saatlik infüzyon) da güvenli olduğu bildirilmiştir (5).

PEITHO çalışmasında 1006 vaka ile yapılmış olan orta-yüksek riskli pulmoner emboli olguları, randomize edilerek yarı doz sistemik tromboliz

(tenekteplaz) ve antikoagülan tedavi almış olan hastalar kıyaslanmış 7 ve 30 günlük mortalitede azalma görülse de anlamlı fark saptanmamıştır (6).

Beccatini ve ark. tarafından yapılan randomize sistemik tromboliz (tenekteplaz) ve plasebonun kıyaslandığı çalışmada ilk 24 saatte transtorasik ekokardiyografi (TTE) sonuçlarında anlamlı fark olmuş olsa da 7.günde fark saptanmamıştır (7).

Akut PE'de yapılmış çalışmalar genel olarak tedavi komplikasyonlarının ve erken dönem mortalitenin değerlendirildiği çalışmalar olsa da, bu hastalarda mortalite riski haricinde kalıcı RV disfonksiyonu gelişebilir ve bu durum nefes darlığı ve egzersiz intoleransı oluşturarak hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilir. Uzun dönem yaşam kalitesini etkileyen bu komplikasyon da tedavi sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır (8).

Kişilerin fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevselliği ve refahı değerlendiren yaşam kalitesi ölçekleri, hastalık durumunu ve tedavi sonucunu değerlendiren klinik araştırmalarda önemli bir sonuç ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Yaşam kalitesi ölçekleri jenerik ve hastalık spesifik olarak iki gruba ayrılabilir. Sağlık durumu ve çeşitli hastalıklara uygulanabilen jenerik ölçeklerin en büyük avantajı hastalık grupları ile toplumu karşılaştırabilmeleridir (9).

Bu çalışmadaki amaç ERS/ESC'nin 2019 akut PE tanı ve tedavi kılavuzuna (2) göre orta yüksek riskli akut PE olgularında, başvuru sonrası ilk 24 saatte uygulanan yarı doz sistemik trombolizisin tedaviden en az 3 ay sonra hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER TROMBOEMBOLİ TANIMI

Akut pulmoner emboli, sıklıkla alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanan venöz sistemde oluşan trombüslerin parçalanarak sağ ventrikül sonrasında pulmoner arter ve/veya dallarında tıkanma oluşmasıdır. Senkop, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı gibi şikayetlerle sıklıkla acil başvurularında tanı alan bu hastalıkta hipoksi, taşikardi, hipotansiyon bulguları eşlik edebilir (2). Emboli terimi ilk kez 1856'da Von Virchow tarafından kullanılmış ve venöz tromboz ile pulmoner emboli arasındaki ilişki açıklanmıştır. VTE ise derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner emboli klinik bulguları ile ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıktır (10). Pulmoner emboli, VTE nin en ciddi klinik tablosudur (2).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Venöz tromboembolizm akut miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaydan sonra tüm dünyada en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Çalışmalarda, PE için insidans 39-115/ 100.000, DVT için ise insidans oranları 53-162/100.000 arasında değişmektedir. Asemptomatik ve tanı almamış ani ölümler de hesap edilir ise daha sık olduğu düşünülebilir. İleri yaşta risk artar, 80 yaş ve üzeri popülasyonda görülme sıklığı 5. dekata kıyasla 8 kat fazladır (2).

Erkek ve kadın cinsiyet ve VTE sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır; ancak kadınlarda hormon replasman tedavisi ve gebelik ile VTE risk artışı bilinmektedir (11). VTE öyküsü olan kardeşler arasında risk ise normal popülasyondan 3 kat fazladır (12). Zaman içerisinde PE mortalitesi azalarak tedavi edilen olgularda %2-8'e gerilemiştir; ancak tedavisiz olgularda %25-30 oranında mortalite mevcuttur. Mortalite çoğunlukla eşlik eden ileri yaş malignite ve ek kardiyak komorbiditeler ilişkilidir (13).

Tedavi tamamlamasına rağmen olguların %5-23'ünde nüks görülebilir. Nüks riski en çok tedavi sonrası 6-12. aylardadır. İdiyopatik olgular, malign ve kalıtsal trombofili mevcut olan hastalar ve ayrıca tedavi sonrası yüksek D-dimer seviyesi olan olgularda daha yüksek nüks oranı bulunmuştur (13,14).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Virchow triadı olarak 1856 yılında damar içi pıhtılaşmaya neden olan faktörler

1. Damar endotel hasarı 2. Hiperkoagülabilité 3.Staz olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). VTE olgularının %7'sinde bu üç faktörden birisi bulunmaktadır (10).

Tablo 1. Virchow Triadı (15)

Damar endotel hasarı	Hiperkoagülabilité	Staz
Travma veya cerrahi	Malignite	İmmobilizasyon
İntravenöz girişim	Gebelik	Konjestif kalp yetmezliği
Kalp kapak hastalığı	Hormon tedavisi	Venöz yetmezlik / varisler
Kapak replasmanı	Nefrotik sendrom	Obezite
Ateroskleroz	Sepsis	
	Diabetes mellitus	

Risk faktörlerini belirlemek tekrarlama ihtimalini öngörme ve antikoagülasyon süresini belirlemek açısından önemlidir. En önemli risk faktörleri geçirilmiş VTE öyküsü, major cerrahi, major travma, aktif malignite, immobilite ve obezitedir. VTE için risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Malignitenin histolojik tipine göre de risk değişmektedir, pankreas, akciğer, mide, beyin ve jinekolojik malignitelerde risk daha yüksektir ve metastaz varlığında da risk artmaktadır (16).

Reproduktif çağıdaki kadınlarda östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı VTE riskini arttırmaktadır. Postpartum erken dönemde ve gebelikte özellikle 3.trimesterde risk daha yüksektir. Preeklampsi gelişen, sezaryen doğumlar ve çoğul gebelik de risk artırmaktadır (17,18).

Tablo 2. Venöz tromboemboli risk faktörleri (2)

Güçlü risk faktörleri (>10 kat)	Orta risk faktörleri (2-9 kat)	Zayıf risk faktörleri (<2kat)
-Alt ekstremitede kırık -Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeni ile son 3 ayda hospitalizasyon -Kalça veya diz protezi -Majör travma -Son 3 ayda miyokard infarktüsü -VTE öyküsü -Spinal kord hasarı	-Artroskopik diz cerrahisi -Otoimmün hastalık -Kan transfüzyonu -Santral venöz kateter -Malignite (metastaz varlığında risk daha yüksek), Kemoterapi -KKY, solunum yetersizliği -HRT, IVF, OKS, Postpartum dönem -Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) -İnflamatuvar barsak hastalığı -Paralitik inme -Yüzeyel ven trombozu -Trombofili	-Laparoskopik cerrahi -DM, -Hipertansiyon -Obezite, -İleri yaş -Gebelik -Yatak istirahati (3 günden fazla) -Uzun süreli hareketsiz oturmak (uzun seyahat) -Variköz venler

(VTE= Venöz tromboemboli, KKY= Konjestif kalp yetmezliği, HRT= Hormon replasman tedavisi, IVF= İn vitro fertilizasyon, OKS = Oral kontraseptif tedavi, DM= Diabetes mellitus)

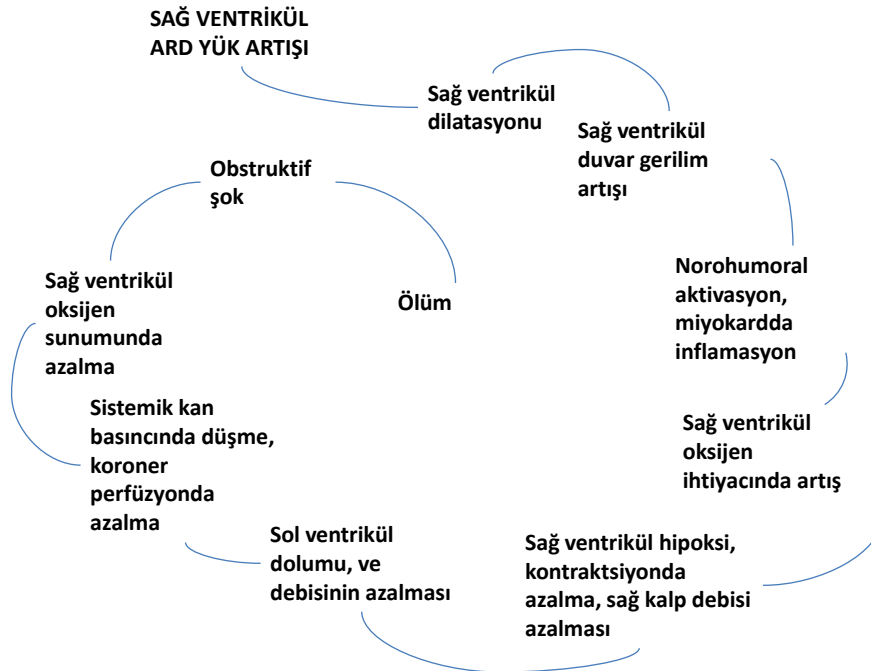
2.4. PATOGENEZ

Pulmoner emboli venöz sistemde oluşan trombüsün kopması sonrası RV'e giderek ardından pulmoner arter içerisinde tekrar tutunması ile oluşur. Sıklıkla alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanır. Embolinin boyutuna göre obstrüksiyon ana pulmoner arterde, proksimal dallarında veya distal dallarında herhangi bir lokalizasyonda olabilir. Bu obstrüksiyon hem alveollerdeki difüzyonu hem de dolaşımı etkileyebilmektedir. Obstrüksiyon pulmoner arter yatağının %30-50'sinden

fazla ise pulmoner arter basıncında artış olur. Mekanik tıkanmanın yanı sıra hipoksi ile tetiklenen Tromboksan A2 ve serotonin salınımı ile pulmoner vasküler direnç artar ve pulmoner arter basınç artışına katkıda bulunur. Pulmoner basınç artışı tıkalı pulmoner yatakta akımı iyileştirirken basıncın >40mmHg olması durumunda RV kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalır. Artan pulmoner arter basıncı Frank-Starling mekanizmasıyla RV’de dilatasyonla sonuçlanır. RV kasılma süresindeki artışla beraber bu dilatasyon interventriküler septumun sol ventriküle (LV) doğru kaymasına ve LV’nin diyastolik doluşunu azaltarak kardiyak debinin azalmasına ve hemodinamik bozulmaya yol açabilir.

Emboli dolaşım bozukluğu yanında akciğerlerde distalindeki alveolar alanda difüzyonu da bozmaktadır. Obstrüksiyona bağlı ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur ve sürfaktan kaybı nedenli oluşan atelektaziler de bu bozulmayı arttırabilir. Takipneye bağlı hipokapni ve respiratuar alkaloz gelişebilir.

Mortalite RV hasarı ile ilişkilidir. Sağ ventrikül yetmezliğine bağlı LV’nin diyastolik dolumu azalır buna bağlı kardiyak debi azalarak şok ve ölüm ile sonuçlanabilir. PE’ye bağlı kardiyak fonksiyon ve dolaşım bozukluğu Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Pulmoner emboli patofizyolojisi (2)

2.5. TANI

2.5.1. Semptom ve Bulgular

Pulmoner embolide hastalık ağırlığına trombüs yüküne göre farklı klinik tablolarda hasta ile karşılaşılabilir. Semptomlar non-spesifiktir. Sıklıkla nefes darlığı, göğüs ağrısı hemoptizi, senkop şikayetiyle başvurabilirler (19). Pulmoner emboli semptom ve bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir. Şikayetler genellikle ani başlangıçlıdır. Yüksek riskli (masif) embolide trombüs ani RV yetmezliğine bağlı hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90mmHg den düşük olması veya 40mmHg'den fazla düşüş olması), şok, hatta arrest tablosu görülebilir (2). Senkop veya arrest ile gelen hastalar yüksek riskli pulmoner emboli açısından değerlendirilmelidir. Orta riskli (submasif) embolide ise ani artan pulmoner arter basıncına sekonder RV dilatasyonu/hipokinezisi gelişebilir ancak sistemik hipotansiyon eşlik etmez. Düşük riskli (nonmasif) embolide ise hipotansiyon ve RV hasarı mevcut değildir. Bu klinik sınıflama mortalite riskini değerlendirmek ve tedavi yaklaşımını da değiştirdiği için oldukça önemlidir.

Tablo 3. Pulmoner emboli semptomlar ve bulgular (20)

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Ani dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Senkop/presenkop	Ral
Öksürük	Bacakta şişlik
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Ateş > 37, 8 °
Hemoptizi	Gallop ritmi
Çarpıntı	Triküspit yetersizliği üfürümü

Arter kan gazında parsiyel oksijen ve karbondioksit basıncı düşüklüğü sıklıkla görülebilir. Ancak bazı hastalarda oksijen saturasyonun normal olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (21).

2.5.2. Klinik Olasılık Değerlendirme

Pulmoner emboli şüphesi durumunda hastaların semptom, bulgu ve risk faktörlerine göre yapılan skorlamayla “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak klinik sınıflanmaları, tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. En sık kullanılan skorlama yöntemleri Wells (Tablo 4) ve Geneva (Tablo 5) skorlamalarıdır. Her iki skorlamanın da “olası-olası değil” şeklinde iki basamaklı basitleştirilmiş versiyonları bulunmaktadır. Modifiye Geneva skorlaması ayaktan gelen hastalarda prospektif olarak değerlendirilmiştir, bu nedenle de hastanede yatmakta olan hastalarda Wells skoru kullanılmaktadır (22-25).

Tablo 4. Wells skorlaması (24)

Bulgu	Orijinal	Basitleştirilmiş
DVT semptom veya bulguları varsa	3	1
Farklı bir tanı ihtimali düşükse	3	1
Kalp hızı (> 100/dakika)	1,5	1
Bir ay içinde immobilizasyon / cerrahi öyküsü	1,5	1
Geçirilmiş DVT / PTE öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite	1	1
WELLS	BASİTLEŞTİRİLMİŞ WELLS	
< 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası	

Tablo 5. Modifiye Geneva Skoru (25)

Bulgu	Orijinal	Basitleştirilmiş
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı dakikada 75-94	3	1
Kalp hızı dakikada >95	5	2
Bacakta palpasyonda ağrı/ tek taraflı ödem, çap farkı	4	1
Modifiye Geneva	Basitleştirilmiş Geneva	
0-3 puan: Düşük olasılık	0-1: Düşük olasılık	
4-10 puan: Orta olasılık	2-4: Orta olasılık	
≥ 11 puan: Yüksek olasılık	≥ 5: Yüksek olasılık	
0-5 puan: PTE olası değil	0-2: PTE olası değil	
> 6 puan: PTE olası	≥ 3: PTE olası	

2.5.3. Tanı Testleri

Arter Kan Gazı (AKG): Pulmoner embolide AKG normal olabileceği gibi genellikle hipoksi, hipokarbi ve respiratuar alkaloz saptanır; ancak PE'ye özgül değildir ve birçok takipne oluşturan akciğer patolojisinde de görülebilmektedir. Mortalite hipoksemik hastalarda normal oksijen saturasyonu olan hastalara kıyasla daha yüksektir (21,26,27).

D-dimer: Akut tromboz durumunda fibrin yıkım ürünü olarak plazmada açığa çıkmaktadır. Sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşüktür (28,29). Kantitatif ölçülmüş normal aralıktaki D-dimer seviyesi düşük ve orta klinik olasılık durumunda %95 hassaslıkla DVT ve PE tanısını dışlar (2). Yaşlı, ek komorbiditesi bulunan, yatan hastalarda testin güvenilirliği azalır, özgüllüğü düşer. Yaş >50 olan hastalarda D-dimer “yaş x 10 µg/L” sınırı ile pozitif kabul edilmelidir (30).

Elektrokardiyogram (EKG): EKG bulguları PE’ye özgü değildir, kardiyak hasar oluturabilecek farklı patolojilerin ayırıcı tanısında önem gösterir. En sık bulgu sinüs taşikardisidir. PE tanısı almış hastalarda %30 oranda normal olarak karşımıza çıkabilir. Ağır olgularda sağ aks kayması, V4-6’da ST çökmesi, V1-V4 T dalga negatifleşmesi, S1Q3T3 paterni görülebilir (2).

Troponin: Pulmoner arterdeki basınç artışı ile miyokard oksijen ihtiyacı artar. RV dilatasyonu nedenli koroner kanlanma da bozulmaktadır ve mikroinfarktlar ile troponin salınımı artar. Artmış troponin seviyesi kötü prognoz göstergesidir (31).

Akciğer Grafisi: Akciğer grafisi sıklıkla normal değildir ancak bulgular PE spesifik değildir; bu nedenle de tanı koydurucu olmaktan çok nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti ile gelen hastada ayırıcı tanıda faydalıdır. Ek kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, %20-25 olguda normal de olabilir. Bu sebeple normal grafi bulgularının olması tanıyı da dışlatmaz. Tablo 6’da PE hastalarında akciğer grafisi bulguları özetlenmiştir (32).

Tablo 6. Pulmoner emboli olgularında akciğer grafisi bulguları (19)

Çizgisel atelektazi
Plevral effüzyon
Plevra tabanlı (tepesi hilusa bakan) opasite (Hampton hörgücü)
Diyafragmada elevasyon
Pulmoner arterde belirginleşme (Fleischner işareti)
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikülde belirginleşme
Lokal saydamlık artışı - damarlanma azalışı (Westermarck işareti)

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA): Pulmoner emboli ön tanılı hastada BTPA tanı için sıklıkla ilk seçilen görüntü yöntemidir. Ana pulmoner arterden subsegmentlere kadar pulmoner arterlerin görüntülenmesi sağlanır ve kontrastla dolu arterlerde trombüse ait kontrastlanma eksikliği ile PE tanısı konulur. Ana pulmoner arterden distale doğru tanı başarısı azalmaktadır (33). PIOPED II çalışmasında sensitivite %83 (yüksek şüpheli olguda %90) spesifitesi %96 bulunmuştur (34). BTPA'nın bir diğer avantajı ise mediasten, akciğer parankimi ve toraks duvarı patolojilerini de göstermesidir ve RV durumu hakkında ipucu verir. BTPA'nın akciğer sintigrafisinden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu da gösterilmiştir (35). BTPA'nın dezavantajı ise radyasyon maruziyeti kontrast madde (renal yetmezlik, alerji, iyot nedeni hipertiroidi gebelik ve emzirmede kısıtlı kullanım) gereksinimidir.

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi: BTPA'nın yaygınlaşması ile beraber kullanımını azalmıştır. Trombüsten etkilenen segmentte perfüzyon azalması ile karşımıza çıkar, ancak amfizem, bronşiektazi, apse, pnömoni, malignite, pnömotoraks gibi akciğer hastalıklarında da perfüzyon kusuru görülebilmektedir. Bu nedenle akciğer grafisi normal olgularda güvenilirliği daha yüksektir ve özgüllüğünü arttırmak için ventilasyon çalışması ile beraber kullanılmalıdır. BTPA'ya göre avantajı düşük radyasyon ve kontrast madde içermemesidir. Hamilelerde, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast madde ile anafoksi öyküsü olan hastalarda kullanılabilir (2).

Transtorasik ekokardiyografi (TTE): AkutPE'nin pulmoner arterde basınç artışı ve RV disfonksiyonu oluşturduğu durumda TTE ile bu bulgulara ulaşabilir. Akut PE'li olguların >%25'inde RV disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir, ancak kardiyak veya solunumsal başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle öncesinde kardiyopulmoner hastalığı olanlarda dahi daha yüksek özgüllüğü olduğu bildirilen bulgular tanımlanmıştır. Pulmoner ejeksiyon akselerasyon zamanının <60ms birlikteliğinde pik sistolik triküspit kapak gradiyentinin <60mmHg olması (60/60 işareti) veya RV serbest duvar hareketinin apekse göre azalmış olması (McConnell işareti) PE özgü bulgulardır, ancak bu bulgular da PE hastalarının

yalnızca %12-20'sinde pozitif bulunmuştur. Bu nedenle normal bir TTE sonucu PE tanısını dışlayamaz (2,36,37). Triküspit kapağın sistolde anuler planda hareket azalması (TAPSE) da PE'de görülebilmektedir (38). $RV/LV \geq 1$ olması ve $TAPSE < 16$ mm olması normotansif hastalarda bile, kötü prognoz göstergesidir (39). Girişimsel olmaması, acil serviste hızlı şekilde hem tanıda hem risk sınıflamasında ipucu sağlaması, kardiyojenik şok, perikard tamponadı, aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanıları dışlanması, hemodinamik stabil olmayan hastada yatak başı yapılabilmesi avantajıdır (2).

Kompresyon Doppler ultrasonografi (KDU): PE genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanır. PE olgularının %70'inde alt ekstremitelerde DVT saptanmıştır (40). Kompresyon ultrasonografi semptomatik olgularda proksimal alt ekstremitelerde venlerinde %90 hassaslıkta ve %95 spesifitede tanı vermektedir ve günümüzde venografi yerini KDU'ya bırakmıştır (41). PE olgularının %30-50'sinde KDU ile DVT gösterilebilmektedir bu nedenle DVT saptanmaması durumunda bir hafta sonra tekrarlanmalıdır (42). Tanı pıhtı görülen venede kompresyon yanıtının azalması ile konulur. Radyasyon içermemesi, yatak başı veya instabil hastada yoğun bakımda yapılabilmesi avantajıdır (43).

2.6. AKUT PULMONER EMBOLİDE PROGNOSTİK SINIFLAMA

Akut PE geniş spektrumlu bir hastalıktır ve uygun tedavi yöntemini belirlemek için başvuruda hastanın risk durumunu belirlemek gerekmektedir. Hemodinamik instabilite durumunda (Tablo 7) hasta yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (2).

Tablo 7. Hemodinamik instabilitenin tanımı (2)

Kardiyak arrest	Obstrüktif hipotansiyon	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı	Sistolik kan basıncı<90mmHg veya sıvı desteğine rağmen kan basıncı \geq 90mmHg elde edebilmek için vazopressör gereksinimi BERABERİNDE Organ hipoperfüzyon bulguları (bilinç değişikliği, oliguri/anüri, serum laktat artışı)	Sepsis, hipovolemi ve aritmi ile açıklanamayan 15dk'dan uzun süreli sistolik kan basıncı <90mmHg olması veya 40mmHg'dan fazla düşüş olması

Yüksek riskli olgular tüm PE olguları arasında %5'ten azını oluşturmaktadır; ancak erken ölüm riski yüksektir (%15). Temel sebep emboliye bağlı akut RV yetmezliğidir ve bu grup hastalara erken dönemde reperfüzyon tedavisi uygulamak gerekir (44,45).

Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları risk değerlendirmede kullanılır. Taşikardi, takipne, hipotansiyon, solunum hızı, hipoksi ek olarak hastanın yaşı ve komorbid hastalıklarına bağlı sınıflanır (2). Görüntüleme olarak en önemli bulgu RV disfonksiyonu görülmesidir. TTE ile görülen diyastol sonu RV'nin LV'den geniş olması, TAPSE<16mm olması normotansif hastalarda mortalite ilişkili görülmüştür. RV dilatasyonu BTPA ile de görülebilmektedir (39). Laboratuvar bulguları olarak en sık kullanılan troponin değeridir. Kardiyak enzim yükselmesi myokard hasarının göstergesidir ve hastalık ağırlığının bir göstergesidir. Stabil hastalarda da mortalite ile ilişkilendirilmiştir (31). Akut PE'ye bağlı RV yüklenmesi ve myokard gerimi, serum BNP ve NT-pro BNP seviyesinde artışa neden olmaktadır, ve RV fonksiyon bozukluğuyla ilişkilidir (46).

Hemodinamik stabil hastalarda prognozu değerlendirmek için farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. En yaygın olarak "Pulmoner emboli şiddet indeksi" (PESI) ve onun basitleştirilmiş formu olan sPESI (Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi) kullanılmaktadır. PESI ve sPESI sınıflaması Tablo 8'de gösterildi. Erken mortalite, nüks ve major kanama gibi komplikasyonları tahmin etmede yardımcı olurlar. PESI'ye göre sınıf 1 ve 2 hastalar düşük erken mortalite riskine sahiptir ve

ayaktan tedavi edilebilecek hastalardır (47). PESI'ye göre mortalite riski sınıflara göre sırasıyla %0.7, %1.2, %4.8, %13.6 ve %25'dir ve sınıf III-V yüksek riskli olarak belirtilir (48). PESI'ye kıyasla daha az parametre içeren ve kullanımı daha kolay olan sPESI ise yine benzer etkinlikte bulunmuştur. sPESI 0 olması erken mortalite için düşük risk, sPESI ≥ 1 olması ise yüksek riski ifade etmektedir (49).

Tablo 8. Pulmoner emboli şiddet indeksi ve basitleştirilmiş versiyonu(50)

PARAMETRELER	PESI	sPESI
Yaş	Yaş (yıl)	>80 ise 1
Erkek cinsiyet	10	-
Kanser	30	1
Kronik kalp yetersizliği	10	1
Kronik akciğer hastalığı	10	
Nabız ≥ 110 /dakika	20	1
Sistolik tansiyon <100 mmHg	30	1
Solunum hızı >30/dk	20	-
Vücut sıcaklığı <36 °C	20	-
Bilinç değişikliği	60	-
Oksijen saturasyonu <%90	20	1
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek Risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: ≤ 65	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk ≥ 1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	

Tanı alan akut PE hastalarının %80'i başvuruda normotansiftirler. Hemodinamik olarak stabil ve düşük risk grubundaki hastalarda erken mortalite riski %1'in altındadır ve erken taburcu edilebilir veya başvuruda antikoagülan tedavi evde başlanılabilir (2).

Klinik stabil akut PE hastalarda kardiyak marker pozitifliği veya RV fonksiyon bozukluğu olması PESI/sPESI den bağımsız olarak hastanın orta riskli grupta değerlendirilmesini gerektirir. Hemodinamik stabil hastaların %27-56'sında RV disfonksiyon bulguları saptanmaktadır. Orta riskli PE olarak sınıflandırılan bu grupta RV yetersizliği; pulmoner arter obstrüksiyonu ve olası hemodinamik

yetersizliğin sinyali olarak değerlendirilmelidir, artan erken ölüm riski ile ilişkilidir (51). Tablo 9'da 30 günlük kötü prognoz için klinik risk sınıflaması gösterilmiştir.

Kardiyak marker ve RV yetersizliğinin beraber bulunduğu hastalar ise daha kötü prognozludurlar ve orta yüksek riskli hastalar olarak adlandırılırlar. Bu grupta mortalite %5-15 arası değişmektedir hemodinamik kollaps ve reperfüzyon ihtiyacı açısından yakın takip edilmelidir (2).

Tablo 9. Akut pulmoner emboli olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (2)

ERKEN MORTALİTE RİSKİ	RİSK GÖSTERGELERİ			
	HEMODİNAMİK İNSTABİLİTE ^a	PESI SINIF III,IV,V veya sPESI \geq 1	TTE veya BTPA'DA SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU	ARTMIŞ KARDİYAK TROPONİN SEVİYESİ ^b
YÜKSEK	+	+ ^c	+	+ ^c
ORTA-YÜKSEK	-	+ ^d	+	+
ORTA-DÜŞÜK	-	+ ^d	Biri veya ikisi NEGATİF	
DÜŞÜK	-	-	-	İsteğe bağlı değerlendir, eğer bakıldı ise negatif olmalı

a: Kardiyak arrest, obstruktif şok (sistolik kan basıncı<90 mmHg veya sistolik kan basıncının \geq 40 mmHg, >15 dakika süreyle düşmesi (yeni başlangıçlı aritmi, hipovolemi veya sepsis kaynaklı olmamalı)

b:NT-proBNP>_600 ng/L, H-FABP >_6 ng/mL veya kopeptin>_24 pmol/L gibi diğer laboratuvar biyobelirteçlerinin yükselmesi ek prognostik bilgi sağlayabilir.

c: PE tanısı sonrası hemodinamik instabilite varlığı yüksek risk kategorisine sınıflamak için yeterlidir. PESI hesaplaması veya kardiyak biyobelirteç ölçümü gerekli değildir.

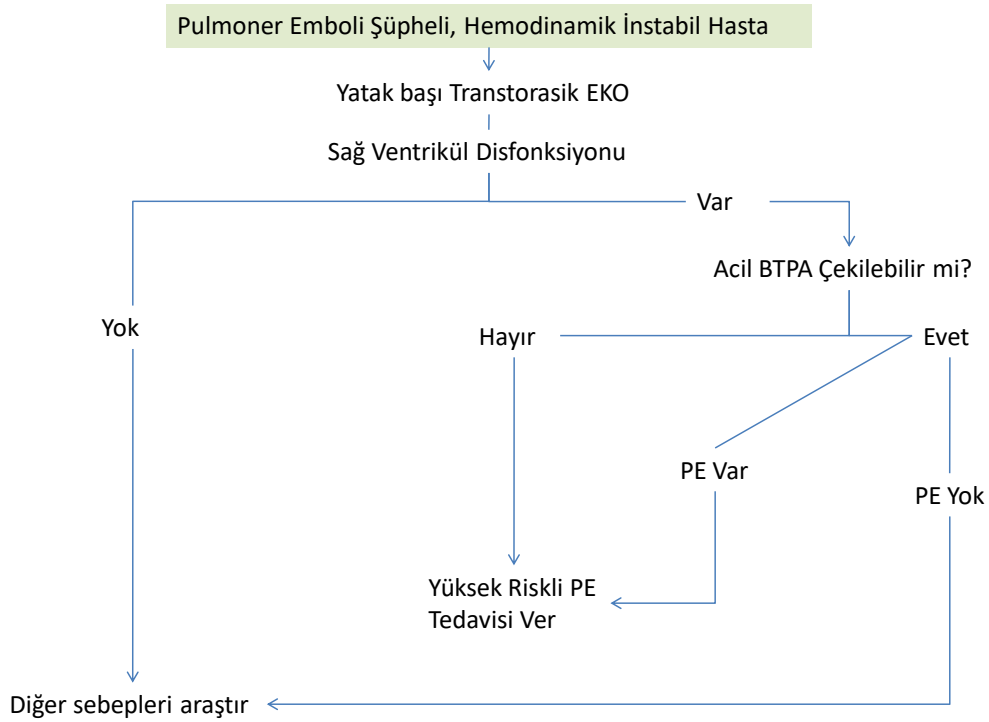
d: PESI=I-II veya sPESI=0 ise RV disfonksiyon bulguları veya artmış kardiyak enzimler mevcutsa orta riskli kabul edilir.

TTE= Transtorasik ekokardiyografi, BTPA= Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi, PESI=Pulmoner emboli ciddiyet indeksi, sPESI= Basitleştirilmiş pulmoner emboli ciddiyet indeksi

2.7. TANI VE TEDAVİ ALGORİTMALARI

Hemodinamik İnstabil PE Şüpheli Hasta

Hemodinamik instabil PE şüpheli hastada reperfüzyon tedavisi kararı için ve de ayırıcı tanıları (kalp tamponadı, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve hipovolemi) aydınlatılması için, invaziv olmaması ve yatak başı hızla yapılabilmesi nedeni ile en yararlı başlangıç testi TTE'dir. Stabil olmayan PE şüpheli bir hastada; TTE ile RV disfonksiyonu ve KDU ile DVT saptanması, daha fazla teste gerek kalmadan acil reperfüzyonun başlatılması için yeterlidir. Hemodinamik instabil hastada PE şüphesinde tanı ve tedavi yaklaşımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Hasta destekleyici tedavi ile stabil hale gelir gelmez, BTPA ile tanının doğrulanması gerekir (2).

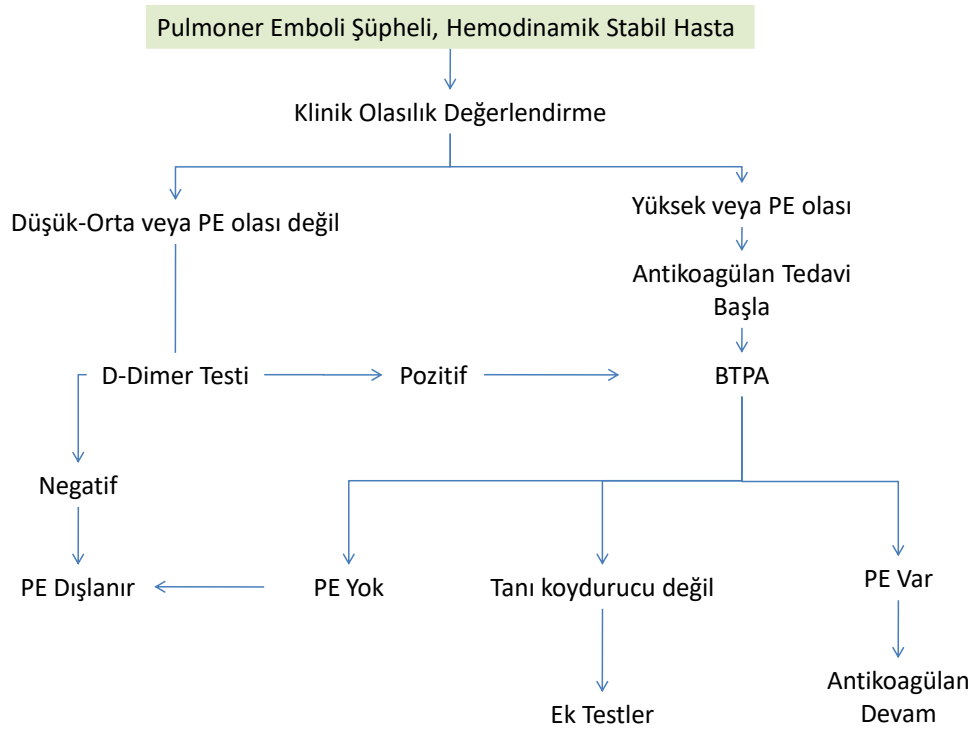


PE= Pulmoner emboli

Şekil 2. Hemodinamisi bozulmuş PE şüpheli hastada tanı ve tedavi yaklaşımı (2)

Hemodinamik Stabil PE Şüpheli Hasta

Klinik stabil PE şüpheli hastada öncelikle Wells ve Geneva gibi skorlama testleri ile tanı olasılığı değerlendirilmelidir. Klinik olasılık skorlama ile yüksek veya olası olarak sonuçlanması durumunda antikoagülan tedavi başlanması ardından BTPA ile tetkik edilmesi önerilir. Düşük, orta veya olası değil olarak skorlanması durumunda ise öncelikle D-dimer testi çalışılmalıdır. D-dimer sonucunun negatif sonuçlanmış olması PE tanısını dışlamaktadır. D-dimer testi ve klinik olasılık skorlamalarının birlikte kullanılması hastaların %30'unda ek görüntüleme yöntemine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlamaktadır (52). D-dimer pozitif saptanması durumunda ise BTPA (Şekil 3) ile PE'nin dışlanması veya gösterilmesi önerilir (2).

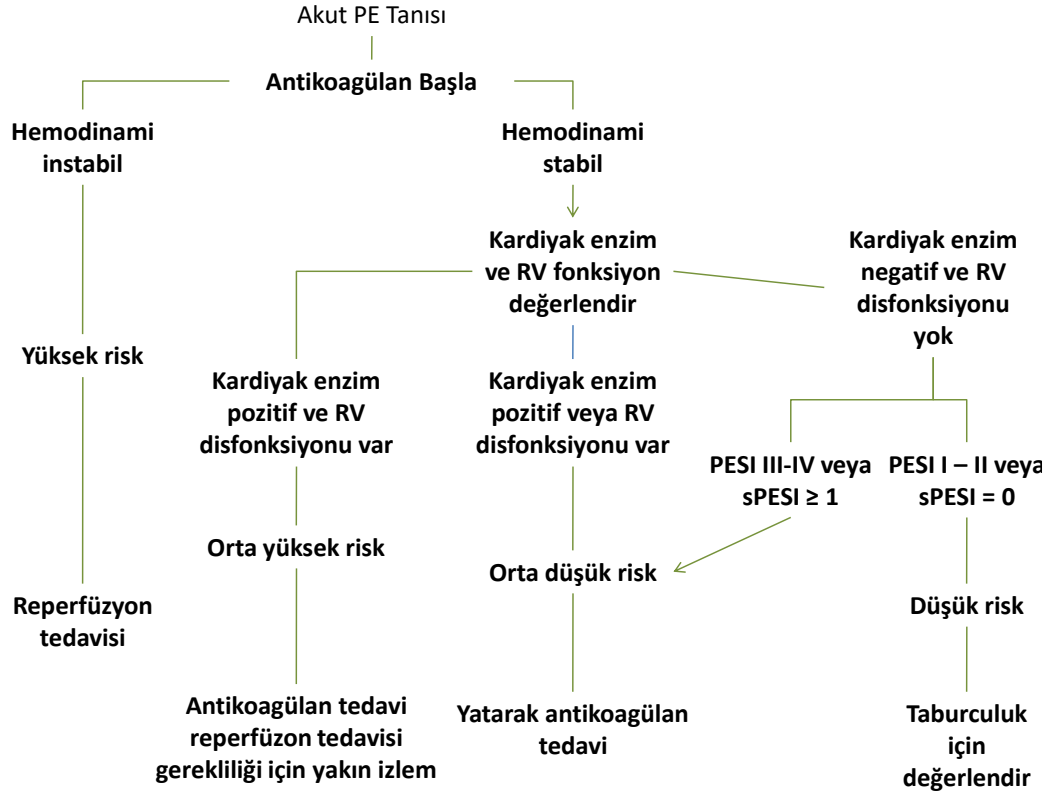


BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi

Şekil 3.Hemodinamisi stabil PE şüpheli hastada BTPA öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı (2)

2.8. TEDAVİ

Akut PE geniş spektrumlu bir hastalıktır ve erken mortalite riskinin değerlendirilmesi tedavi sürecini belirler. Hemodinamik instabilite durumunda hasta yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir. Hemodinamik stabil hastalarda ise erken mortalite skoru değerlendirilmek üzere PESI, sPESI skorlama sistemi kullanılır. Akut PE tedavi algoritması Şekil 4'te gösterilmiştir (2).



RV: Sağ ventrikül, PESI: Pulmoner emboli şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi

Şekil 4. Tanı sonrası tedavi stratejisi (2)

Yüksek Riskli Pulmoner Embolide Acil Tedavi

PE tanısı almış hemodinamik instabil yüksek riskli PE hastalarında reperfüzyon tedavisi (çoğu durumda sistemik tromboliz) tercih edilen tedavi yöntemidir. Tromboliz kontrendikasyonları Tablo 10'da gösterilmiştir, mutlak tromboliz kontrendikasyonu olan hastalarda cerrahi pulmoner embolektomi veya perkütan kateter aracılı tedavi gibi alternatif reperfüzyon seçenekleri düşünülmelidir. Göreceli kontrendikasyon durumunda risk-fayda oranı ile karar verilmelidir (2).

Tablo 10. Tromboliz kontrendikasyonları (53)

Major Kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Aktif kanama durumu	Son 6 ayda geçici iskemik atak (TİA)
Kanama diyatezi	Gebelik ve postpartum ilk hafta
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen SVO	Oral antikoaglan tedavi
Aktif intrakraniyal kanama veya şüphesi	Travmatik resüsitasyon
Son 6 ayda iskemik SVO	Dirençli hipertansiyon (sistolik >180mmHg)
Santral sinir sistemi tümörleri	İleri karaciğer hastalığı
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon / anevrizma	Enfektif endokardit
Son üç hafta içinde major travma / cerrahi / kafa travması	Aktif peptik ülser
Son bir ay içerisinde gastrointestinal sistemde kanama	

SVO=serebrovasküler olay

Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonun ardından, antikoagülasyona geçilmelidir. Ancak bu geçiş zamanlaması için kesin bir öneri bulunmamaktadır, klinik değerlendirmeye karar verilir (2).

Orta Riskli Hastada Tedavi

Hemodinamik bozulma olmayan akut PE durumunda 30 günlük erken mortalite riski değerlendirilmelidir, PESI III-IV veya sPESI \geq 1 olan hastalar orta riskli olarak değerlendirilir, bu grup hastalar yatarak tedavi edilmelidir, bu grup için genellikle parenteral veya oral antikoagülasyon (reperfüzyon teknikleri olmadan) tedavi yeterlidir. Bu grupta, TTE veya BTPA ile görülen RV işlev bozukluğu olan ve troponin testi pozitif olan hastalar “Orta Yüksek Riskli” olarak adlandırılır. Bu

hastalarda hemodinamik dekompanasyon ve dolaşım kollapsı riski göz önünde bulundurulmalı, reperfüzyon ihtiyacı gelişebileceği akılda olmalıdır. Hastalar monitörize edilerek yakın takip edilmelidir. Hemodinamisi stabil olan hastalarda rutin olarak primer reperfüzyon tedavisi önerilmemektedir; çünkü potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonları riski, bu tedaviden beklenen faydalara göre daha yüksek görünmektedir (2,6).

Düşük Riskli Hastada Tedavi

Akut PE tanısı almış hemodinamik stabil hastalarda PESI ve sPESI skorlamalarında düşük riskli olarak tanımlanan bu grupta BTPA veya TTE ile RV disfonksiyonu bulunmamalıdır, troponin düzeyi bakıldı ise negatif sonuçlanmış olmalıdır. Bu hasta grubu ayaktan tedavi için değerlendirilmelidir. Bu grup hastalarda ayaktan ve yatarak tedavide; komplikasyon, nüks, ve mortalitede anlamlı fark olmadığı görülmüştür (54). Hastane yatışı gerektirebilecek komorbidite olmaması, hastaneye ulaşımın kolay olması ve hastanın tedaviye uyumu da mutlaka ayaktan tedavi kararı öncesinde değerlendirilmelidir.

Taburculuk öncesi PESI'ye ek olarak Hestia dışlama kriterleri PE'nin ciddiyeti, komorbidite ve evde tedavinin uygulanabilirliğini değerlendirir. Hestia kriterlerinden bir veya birkaçının cevabı 'evet' ise evde tedavi edilmemelidir (54). Hestia kriterleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hestia kriterleri (54)

<ul style="list-style-type: none">-Sistolik kan basıncı < 100 mmHg, Nabız > 100/dakika- Trombolitik veya embolektomi gereksinimi- Aktif kanama veya yüksek kanama riski- Oksijen ihtiyacı (SaO₂ > %90 olabilmesi için)- Antikoagülan altında akut pulmoner emboli- İntravenöz analjezik ihtiyacı- Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı- Kreatinin klirensi < 30mL/dakika- Ciddi karaciğer yetersizliği- Gebelik- Heparine bağlı trombositopeni öyküsü
--

2.8.1. Antikoagülan Tedaviler

Yüksek veya orta olasılıklı PE şüphesinde tanı testleri yapılırken antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir (2). Antikoagülan tedavi trombus oluşumunu ve var olan trombusün büyümesini önler. Standart heparin (SH) (anfraksiyone heparin), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondraparinux gibi parenteral hızlı tedaviler erken dönemde kullanılır. Tedaviye sıklıkla K vitamini antagonisti veya doğrudan etkili antikoagülanlar (DOAK) ile oral yoldan devam edilir. Erken dönemde parenteral tedavilere kıyasla DOAK'lardan apiksaban (2x10 mg 7 gün) veya rivaroksaban (2x15 mg 3 hafta) kullanımının etkililik açısından yetersiz olmadığı görülmüştür (55,56).

Standart Heparin: Yarılanma ömrü kısa olması aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinlik ölçümü ve antidotu (protamin sülfat) olması nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda ve reperfüzyon tedavi planlanacak hastalarda tercih edilmelidir. aPTZ hedef değere çıkana kadar 6 saatte bir sonrasında günlük aPTZ takibi yapılmalıdır (57).

Standart heparine bağlı tedavinin ilk 5 gününde asemptomatik, geçici, derin olmayan trombositopeni oluşabilir, benign trombositopenide tedavi kesilmesi gerekmez. Heparine bağlı immün trombositopeni (HIT) hastaların %1-5'inde 5-15 gün arasında tromboz riskinde artışa neden olan bir komplikasyondur. Trombosit sayısında %50'den fazla düşüş veya 100.000/mm³'den az olması durumunda şüphelenilmelidir. Heparin infüzyonu kesilerek heparin olmayan bir antikoagülan tedaviye geçilmelidir (58). Argatroban, bivalirudin, danaparoid ve fondaparinux gibi parenteral tedavilere ek olarak doğrudan etkili antikoagülanlar da (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran) tercih edilebilir (59).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (Enoksaparin, Dalteparin, Nadroparin, Tinzaparin, Bemiparin Na): Standart heparine kıyasla biyoyararlanımı daha iyi ve yarılanma ömrü daha uzundur. Kanama ve HIT oluşturma riski standart heparine kıyasla daha düşüktür. aPTZ rutin ölçümü gerekmez. Etkinlik olarak standart heparin kadar etkili olduğu görülmüştür, vücut

ağırlığı ve kreatin klirensi ile sabit dozda uygulanması avantajı ile erken dönem antikoagülasyonda tercih edilebilir (60).

Fondaparinuks: Günde tek doz subkutan uygulanır. Anti-trombin üzerinden indirekt etki ederek selektif faktör Xa inhibisyonu yapan sentetik antikoagülandır. Heparinler gibi trombositlerden salınan proteinlerle (Platelet Faktör 4: PF4) etkileşmediği için HIT durumunda subkutan kullanılabilir. DMAH'lara kıyasla kanama riski daha yüksektir ve antidotu yoktur (61).

Vitamin K Antagonistleri (VKA): Antikoagülan etkilerini karaciğerde sentezlenen Faktör II, Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X sentezini inhibe ederek yaparlar. Pek çok ilaç ve besin ile etkileşim gösterirler ve kişisel etkin doz bireysel farklılık gösterir. Etkinliği INR (uluslararası normleştirilmiş oran) ile takip edilir. PE için akut ve uzatılmış tedavide hedef INR 2-3 arasındadır. Faktör sentezi inhibisyonuyla aynı zamanda protein C ve S sentezini de inhibe ederek hiperkoagülan etkileri de mevcuttur. Protein C ve S yarı ömrü daha kısa olduğu için tedavinin erken döneminde başka bir antikoagülan ile kullanılmalıdırlar. Tedavi başlanırken INR değeri 2'nin üzerine çıkana kadar tek başına VKA verilmemelidir. SH, DMAH veya fondaparinuks ile başlanılan parenteral antikoagülan sonrasında bazal INR değeri ölçülerek tedaviye VKA eklenilir, 48-72 saat sonra günlük INR takibi ile INR değeri 2 gün üst üste 2-3 olana kadar parenteral tedavi ve VKA birlikte verilir. INR hedef aralıkta olması sonrası parenteral tedavi kesilerek VKA tedavisi devam edilir, ilk ay haftada bir, sonraki ay 2 haftada bir, sonraki süreçte aylık INR takibi önerilir. Plasentadan geçebilirler ve teratojenik etkilidir bu nedenle gebelikte kontrendikedirler. Ülkemizde VKA olarak bulunan tek ilaç varfarindir (62).

Doğrudan Etkili Antikoagülanlar (Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban, Dabigatran): Apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban doğrudan faktör Xa, dabigatran ise doğrudan trombin (faktör IIa) üzerinde inhibisyon oluşturur. Heparin ve DMAH lar gibi HIT riski yoktur. VKA'lar gibi besin/ilâç etkileşimi yoktur ve rutin laboratuvar takibi olmadan tek dozda verilebilir (63). Apiksaban ve rivaroksabanın erken dönemde parenteral tedavilere kıyasla yetersiz olmadığı

kanıtlanmıştır (2). Doğrudan etkili antikoagülan tedaviler ve dozları Tablo 12’de gösterilmiştir. Oral kullanılması, hemoraji riskinin az olması, etkililik takibine ihtiyaç duymaması, ilaç etkileşiminin az olması ve yarı ömrü kısa olması genel anlamda avantajlarıdır. Obezite durumunda, yaşlılarda, hepatik ve renal yetmezlikte doz ayarı yapılamaması dezavantajdır, aynı zamanda gebelikte çalışması olmadığı için gebelere önerilmemektedir (64,65).

Tablo 12. Doğrudan etkili antikoagülanlar ve tedavi dozları (65)

Rivaroksaban	21 gün boyunca 2 x 15 mg, ardından 20 mg/gün
Apiksaban	7 gün boyunca 2 x 10 mg, ardından 2 x 5 mg
Edoksaban	7 gün parenteral antikoagülan, sonra 60 mg/gün
Dabigatran	5-10 gün parenteral antikoagülan, sonra 2 x 150 mg

2.8.2. Reperfüzyon Tedavileri

Sistemik Tromboliz Tedavisi: Yüksek riskli PE’de; pulmoner arterdeki trombus lizise uğratarak, pulmoner obstrüksiyonun ve RV disfonksiyonunun giderilmesi ve şok tablosunun iyileşmesi amaçlanır. En büyük fayda, semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde tedaviye başlandığında gözlenir, ancak 6 ile 14 gün boyunca semptomları olan hastalarda tromboliz yine de yararlı olabilir (66). Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA), streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) hemodinamik instabil yüksek riskli PE hastalarında sistemik tromboliz için kullanılan tedavilerdir. Streptokinaz ve ürokinaz 12-24 saatlik infüzyon ile rt-PA ise 2 saatlik (100mg/saat) infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Uygulama şekli ve dozları Tablo 13’te gösterilmiştir. İlk 24 saatte pulmoner perfüzyondaki iyileşmede bu ilaçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak kısa uygulama süresi ve kanama komplikasyonu daha az olması sebebi ile rt-PA daha sık kullanılmaktadır (2,67,68).

Tablo 13. Trombolitik tedaviler ve uygulama dozları (2)

Molekül	Tedavi
rt-PA	100mg 2 saat hızlandırılmış rejim*: 0.6 mg/kg-15 dakikada maksimum 50 mg
Streptokinaz	250000 IU, 30 dk yükleme ardından 12-24 saatte 100.000 IU/saat hızlandırılmış rejim: 1.5 milyon IU/2 saat
Ürokinaz	4400 IU, 10 dk yükleme ardından 12-24 saatte 4400 IU/kg/saat hızlandırılmış rejim: 3 milyon IU/2 saat

*kanıtlanmamıştır ancak; kardiyak arrest gibi şiddetli hemodinamik instabil durumlarda kullanılır.

Azaltılmış doz rt-PA uygulamasının etkin olarak standart doza benzer ve kanama komplikasyonun daha az olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur ancak 2019 ESC/ERS klavuzunda öneride bulunmak için daha çok veriye ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (2,5,69).

Perkütan Kateter Aracılı Tedavi: Mekanik reperfüzyon, femoral yoldan pulmoner arterlere bir kateterin yerleştirilmesine dayanır. Ultrasonla mekanik parçalama, trombüs aspirasyonu veya trombolitik infüzyonunun kombine edildiği farklı tipte yöntemler kullanılır. Yapılan çalışmaların çoğu orta riskli grupta antikoagülan tedavi ile kıyaslanarak yapılmıştır, sistemik trombolitik tedaviye karşı etkinlik ve güvenilirlikle ilgili çalışması bulunmamaktadır, bu nedenle rutin kullanılmamaktadır, sistemik trombolizin kontrendike olduğu grupta akla gelmelidir (2).

Cerrahi Embolektomi: Yüksek riskli PE hastalarında sistemik trombolizin kontrendike olduğu durumlarda alternatif tedavi yöntemi olarak veya sağ kalpte serbest trombüs ve patent foramenovalde paradoksal trombüs varlığında endikasyonu vardır. Kardiyak arrest gelişen ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) başlanılmış hastalarda düşünülebilir (2,70).

2.8.3. Uzun Dönem Tedavisi ve Nüks Önlenmesi

Akut PE sonrasında antikoagülasyondaki amaç VTE tekrarlamasını önlemektir. Akut PE tanısı almış hastalar en az 3 ay süreyle antikoagülan almalıdır. Çalışmalarda 3 ay ve 6 aylık antikoagülan tedavisi kıyaslandığında tedavi sonrası rekürrens riskinde anlamlı fark olmadığı görülmüş, geçici bir risk faktörü bilinmeyen PE olgularında ise tedavi süresinin bireysel uzatılması önerilmiştir (71,72). Tespit edilmiş bir risk faktörü olmayan, 50 yaşından küçük veya aile öyküsü bulunan hastalarda kalıtsal risk faktörleri araştırılması önerilir. Antitrombin eksikliği, protein C veya S eksikliği, homozigot faktör V Leiden, homozigot protrombin G20210A mutasyonu, anti-fosfolipit antikor sendromu hastalarında süresiz antikoagülasyon düşünülmelidir (2).

Malign hastalarda tromboz riski genel popülasyondan daha yüksektir, metastatik malignite ve kemoterapi ile de bu risk artmaktadır, kanser hastalarında nüks riski yıllık %15 kabul edilir (73). Nüks riski yüksek olması nedeniyle antikoagülan tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir ancak bu grup hastalarda antikoagülan tedaviye bağlı kanama risk artışı da göz ardı edilmemelidir (74).

2.9. YAŞAM KALİTESİ

Tıp alanında yeni gelişen tedaviler sayesinde hastalıklarda sağ kalım arttıkça hastayı iyileştirirken yaşam kalitesini de arttırmak hedeflerden biri olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1946 yılında sağlığı, yalnızca hastalığın olmaması değil, bedensel zihinsel ve ruhsal tam bir iyilik hali olarak tanımlar. Yaşam kalitesi, bireyin bulunduğu kültür ve değer sistemleri içerisinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır; kişinin amacı, beklentisi, yaşam standardı ve ilgisi ile ilişkilidir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler genel olarak iki kategoride sınıflanabilir (75,76).

Jenerik ölçekler; genel popülasyonda, çeşitli sağlık ve hastalık durumlarında uygulanabilen ölçeklerdir, hastalık grupları ile toplumu karşılaştırmak mümkündür. Sık kullanılan jenerik ölçekler;

- Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36)
- Nottingham Sağlık Profili
- DSÖ Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (World Health Organization Quality of Life Assessment, WHOQOL) (76)

Hastalığa özgü ölçütler; bir işlevsel bozukluğun ya da hastalığın bir bulgusunun yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek üzere tasarlanan ölçeklerdir. Örnek olarak;

- Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (Quality Of Life-Rheumatoid Arthritis Scale, QOL-RA)
- Kronik Solunum Hastalığı Anketi (Chronic Respiratory Disease Questionnaire, CRQ)
- Pulmoner Emboli Yaşam Kalitesi Anketi (Pulmonary Embolism Quality of Life Questionnaire, PEmb-QoL) (76,77)

Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36): Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli, sık olarak kullanılan, jenerik ölçeklerden biridir (9,77). 1992 yılında Ware ve arkadaşları (Rand Corporation) tarafından geliştirilmiştir, 149 madde olarak belirlenen soru sayısı, zaman içinde 36 maddeye indirgenmiş ve SF-36 oluşturulmuştur (78). Herhangi bir hastalık ya da tedavi grubuna özgü değildir. Hastalar kendi kendilerine ve kısa sürede uygulayabilirler, sağlık durumunun olumlu ve olumsuz yönlerini birlikte değerlendirme imkanı sunar. 8 alt başlıkta 36 alt maddeden oluşmaktadır. Bu başlıklar fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik, fiziksel problemlere bağlı rol kısıtlamaları, emosyonel problemlere bağlı rol kısıtlamaları, ağrı, enerji seviyesi/vitalite/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısıdır. Ölçek, her bir başlık için ayrı ayrı toplam puan verir. SF-36 ülkemiz için de valide edilmiştir (79).

3. MATERYAL METOD

Bu kesitsel çalışma, Ocak 2023 ve Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde Göğüs hastalıkları kliniğinde yapıldı. Çalışmanın etik kurul onayı 18/01/2023 tarihinde Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kuruldan E2-22-2967 sayısı ile alınmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışma Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun yürütüldü. Çalışmaya ESC/ERS 2019 Akut Pulmoner Emboli tanı ve tedavi kılavuzu, 30 günlük erken mortalite risk sınıflamasına göre toplam 81 orta-yüksek riskli PE hastası dahil edildi. Tanıdan en az 3 ay sonra polikliniğe rutin kontrol amaçlı başvuran hastalara Kısa Form (SF-36)yaşam kalitesi ölçeği Türkçe versiyonu (9) ile yaşam kalitesi ölçeği uygulandı ve tanıdan 3 ay sonraki genel sağlık algısı ve fiziksel fonksiyon alt başlıkları sorgulandı. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, sigara içme durumu, COVID-19 geçirme öyküsü, komorbiditeleri, VTE için risk faktörleri, vital bulguları, laboratuvar analizleri (rutin biyokimya, hemogram, koagülasyon ve kan gazı), görüntüleme bulguları (BTPA, TTE, bilateral alt ekstremitte KDU), hastane yatış süresi, almış olduğu antikoagülan veya trombolitik tedavi, yatış süresince komplikasyon gelişip gelişmediği hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalar Grup 1 ve Grup 2 olarak ikiye ayrıldı. Grup 1'e yatış süresince yalnızca DMAH ile antikoagülan tedavi uygulanan hastalar dahil edildi. Grup2'ye yatışının ilk 24 saatinde yarı doz rt-PA (50 mg Alteplaz) uygulanan ve sonrasında antikoagülan tedavi ile devam edilen hastalar dahil edildi. Her iki grup arasında demografik özellikler, sigara içme durumu, COVID-19 geçirme öyküsü, komorbiditeler, VTE için risk faktörler, vital bulgular, laboratuvar analizler, TTE ve alt ekstremitte KDU bulguları, hastane yatış süresi, yatış süresince herhangi bir nedene bağlı yatış süresinin uzamasına neden olan komplikasyon gelişip gelişmediği, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı alt başlıkları karşılaştırıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Toraks tomografi Pulmoner Anjiyografi ile Akut Pulmoner Emboli tanısı konulmuş, ERS/ESC 2019 pulmoner emboli klavuzuna göre 30 günlük erken mortalite riski açısından orta yüksek riskli olgular (hemodinamik instabilite bulunmayan, TTE ve/veya BTPA ile sağ ventrikül işlev bozukluğu ve artmış troponin seviyesi varlığı) çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

ESC/ERS 2019 akut PE tanı ve klavuzu, 30 günlük erken mortalite riski sınıflamasına göre yüksek riskli olgular (kardiyak arrest veya sistolik kan basıncı<90 mmHg olması veya sistolik kan basıncında 15dk süre ile ≥ 40 mmHg düşüş), orta düşük riskli olgular (hemodinamik instabilite bulunmayan, sağ ventrikül işlev bozukluğu olmayan veya artmış troponin değeri bulunmayan) ve düşük risk grubundaki olgular (hemodinamik instabilite bulunmayan, sağ ventrikül hareket bozukluğu olmayan, kardiyak troponin değeri negatif, PESI I-II ve sPESI=0) çalışmaya dahil edilmedi.

Akut pulmoner emboli tanısı ile tam doz trombolitik tedavi (100 mg Alteplaz) almış hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi.

Zihinsel engelliler, gebeler, 18 yaşından küçük hastalar, immobil hastalar, son dönem kronik hastalığa sahip olanlar, aktif malignite tanısı mevcut olan hastalar, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar araştırma dışı bırakıldı.

3.2. KISA FORM 36 (SHORT FORM 36 – SF 36)

Bu çalışmada SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı alt başlıkları kullanılmıştır. Fiziksel fonksiyon alt başlığı 3. ve 12.soru arasında yer almaktadır, Tablo 14'te gösterilmiştir (9). Genel sağlık algısı alt başlığı 1.,33-36 soruları içermektedir, Tablo 15'te gösterilmiştir(9).Türk toplumu için Demiral ve ark.'nın valide ettiği norm değerleri fiziksel fonksiyon için $83,8 \pm 20$ puan, genel sağlık algısı için $71,6 \pm 16,1$ puan olarak saptanmıştır.

Tablo 14. SF-36 Fiziksel Fonksiyon (9)

	Evet, çok kısıtlı	Evet,biraz kısıtlı	Hayır,hiç kısıtlı değil
3. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi ortadereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eğilmek, diz çökmek, çömelmek,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tablo 15. SF-36 Genel Sağlık Algısı(9)

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?	Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Sağlığım mükemmeldir.	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.3. VERİLERİN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Sürekli verilerin tedavi almayanlarla alanlar arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Bağımsız gruplarda *t* test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U test kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Grup 1'e yaş ortalaması 67.58 ± 12.32 olan 43 hasta, Grup 2'ye yaş ortalaması 65.00 ± 16.87 olan 38 hasta dahil edildi. Her iki grupta yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), sistolik kan basıncı (SKB) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında tedavi öncesi oksijen saturasyonu (SpO_2) arasında anlamlı fark görüldü, Grup 2 hastaların başvuruda SpO_2 değerinin daha düşük olduğu görüldü ($p = 0.028$). Hastaların hastanede yatış günü ve yoğun bakım yatış ihtiyacı değerlendirildiğinde Grup 1'de yer alan hastaların Grup 2'ye göre hastanede daha kısa süre ile yattığı, Grup 2 hastalarında daha yüksek yoğun bakım yatışı olduğu görüldü (sırasıyla; $p = 0.011$, $p = 0.03$). Hastalar yatış süresince gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Grup 1'de 4 hasta Grup 2'de ise 9 hastada herhangi bir nedenle komplikasyon gelişmesi sonucunda hastane yatış süresinin uzadığı görüldü. Her iki grupta komplikasyon gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup 1'de 1 hastada (%2.32) hematokezya gelişti. Grup 2'de 2 hastada (%5.26) epistaksis, 1 hastada hematüri (%2.63), 1 hastada hematemez (%2.63), 1 hastada uylukta hematoma (%2.63) gelişti. Hiçbir kanama hayatı tehdit edici değildi ve kan transfüzyonu yapılmadı. Bulgular Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Grup 1 ve Grup 2'ye ait demografik veriler, hastane yatış süresi karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
Yaş (Ort± SS)	67.58±12.32	65.00±16.87	U=794.0	0.828 ^b
Ortanca (Min-Max)	67 (38-88)	67.5 (27-86)		
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	19 (44.2)	22 (57.9)	$\chi^2 = 1.517$	0.218 ^c
Erkek	24 (55.8)	16 (42.1)		
BMI (Ort± SS)	30.70±6.95	29.26±6.32	U=668.5	0.160 ^b
Ortanca (Min-Max)	28.7 (21.0-58.0)	27.2 (21.0-49.0)		
Sigara, n (%)				
İçmiyor	22 (51.2)	20 (52.6)	$\chi^2 = 1.128$	0.569 ^c
Bırakmış	14 (32.6)	9 (23.7)		
Aktif içici	7 (16.3)	9 (23.7)		
Nabız (Ort± SS)	98.74±20.32	93.71±20.88	t=1.098	0.275 ^a
Ortanca (Min-Max)	98 (51-140)	89.5 (56-140)		
SKB (Ort± SS)	131.49±27.10	122.16±19.82	U=661.0	0.139 ^b
Ortanca (Min-Max)	130 (89-240)	125.5 (75-160)		
SpO ₂ (Ort± SS)	90.97±4.14	89.21±3.91	U=586,50	0.028^b
Ortanca (Min-Max)	92 (80-98)	88 (84-97)		
Yatış günü (Ort± SS)	10.00±3.45	13.79±7.43	U=548.5	0.011^b
Ortanca (Min-Max)	10 (3-20)	12 (4-38)		
Yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	20 (46.5)	30 (78.9)	X ² : 8,984	0.003^c
Herhangi bir komplikasyon ile yatış günü uzayan hasta sayısı, n (%)	4 (9.3)	9 (23.7)	$\chi^2 = 3.097$	0.078 ^c

BMI:Vücut Kitle İndeksi, SKB:Sistolik Kan Basıncı, SpO₂:Oksijen saturasyonu

a: Bağımsız gruplarda t test

b:Mann Whitney U test

c:Chi-Square test/Fisher'sExact test

Hastaların komorbiditeleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Risk faktörleri değerlendirildiğinde önceki VTE öyküsü ve son 2 ay içerisinde herhangi bir sebeple hastaneye yatış öyküsünün Grup 1'de daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.013, p=0.050). Her iki gruptaki risk faktörleri Tablo 17'de ve komorbiditeler Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 17. Risk faktörlerinin gruplar arasında karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
n (%)				
Önceki VTE öyküsü	11 (25.6)	2 (5.3)	$\chi^2 = 6.181$	0.013^c
Romatolojik hastalık	2 (4.7)	2 (5.3)	$\chi^2 = 0.016$	1.000 ^c
Hormon Replasman tedavisi	0 (0)	1 (2.6)	$\chi^2 = 1.146$	0.469 ^c
Uzun yolculuk öyküsü	10 (23.3)	9 (24.3)	$\chi^2 = 0.013$	0.911 ^c
Son 2 ay içinde Hastane Yatışı	15 (34.9)	6 (15.8)	$\chi^2 = 3.830$	0.050^c
Ortopedik Cerrahi	3 (7.0)	1 (2.7)	$\chi^2 = 0.765$	0.620 ^c
Ortopedi Dışı Cerrahi	9 (20.9)	4 (10.5)	$\chi^2 = 1.612$	0.203 ^c
Hipertansiyon	28 (65.1)	20 (52.6)	$\chi^2 = 1.302$	0.254 ^c
Diabetes Mellitus	14 (32.6)	8 (21.1)	$\chi^2 = 1.350$	0.245 ^c
Atrial Fibrilasyon	3 (6.97)	2 (5.2)	$\chi^2 = 8.984$	1.000 ^c
COVID-19 Geçirme Öyküsü	12 (27.9)	14 (36.8)	$\chi^2 = 0.739$	0.390 ^c
Aktif COVID-19 Varlığı	4 (9.3)	0 (0)	$\chi^2 = 3.719$	0.119 ^c
Obezite	19 (44.2)	14 (36.8)	$\chi^2 = 0.451$	0.502 ^c

c:Chi-Square test/Fisher'sExact testi

Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, SVO (iskemik/hemorajik), diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi ve obezite varlığının; sistemik tromboliz tedavi alıp almaması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 18. Komorbidite durumlarının gruplar arasında karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
n (%)				
Koroner Arter Hastalığı	8 (41.9)	9 (23.7)	$\chi^2 = 2.999$	0.083 ^c
Kalp yetmezliği	8 (18.6)	8 (21.1)	$\chi^2 = 0.076$	0.782 ^c
Astım	2 (4.7)	4 (10.5)	$\chi^2 = 1.015$	0.412 ^c
KOAH	10 (23.3)	6 (15.8)	$\chi^2 = 0.709$	0.577 ^c
Bronşiektazi	1 (2.3)	0 (0)	$\chi^2 = 0.895$	1.000 ^c
Iskemik/hemorajik SVO	2 (4.7)	7 (18.4)	$\chi^2 = 3.873$	0.076 ^c
Kronik Böbrek Yetmezliği	6 (14.0)	2 (5.3)	$\chi^2 = 1.712$	0.272 ^c
Hipotiroidi	5 (11.6)	3 (7.9)	$\chi^2 = 0.316$	0.717 ^c

c:Chi-Square test/Fisher'sExact testi KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, SVO: serebrovasküler olay

Hastalara ait TTE ve alt ekstremitte venöz KDU bulguları Tablo 19'da gösterildi. Grup 1 ve 2 arasında hastaların (TTE ile ölçümde) ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında TTE yapılma oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0.002$). TTE yapılmamış hastalara daha yüksek oranda sistemik tromboliz uygulandığı görüldü. Grup 1'de 1 (%2.3) hastada, Grup 2'de 10 (%26.3) hastada RV disfonksiyonu sadece BTPA ile gösterilmiş olduğu saptandı. Grup'1 de TTE ile RV disfonksiyonu değerlendirilme oranının %97.7 ($n=42$), Grup 2'de ise %73.7 ($n=28$) olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.002$). KDU ile DVT saptanma bulguları incelendiğinde Grup 1'de hastaların %95.3'üne ($n=41$) KDU yapıldığı ve %53.5 ($n=23$) DVT saptandığı, Grup 2'de ise hastaların %86.8'ine ($n=33$) KDU yapıldığı ve %65.8 ($n=25$) DVT saptandığı görüldü, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.5$).

Tablo 19. Grup 1 ve 2 arasında TTE ve alt ekstremitte venöz Doppler US oranlarının karşılaştırması

	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
TTE n, (%)	42 (97.7)	28 (73.7)	$\chi^2 =9.893$	0.002^c
EF (TTE) (n=64), Ort± SS Ortanca (Min- Max)	54.21±10.78 55 (18-70)	57.24±5.59 60 (35-65)	U=409.5	0.265 ^b
sPAB (TTE) (n=60), Ort± SS Ortanca (Min- Max)	44.62±12.37 45 (25-70)	52.73±16.05 50 (30-97)	U=301.0	0.095 ^b
DVT n, (%)	23 (53.5)	25 (65.8)	$\chi^2 =9.425$	0.085 ^c

TTE: Transtorasikekokardiyografi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, DVT: Derin ven trombozu

b:Mann Whitney U test

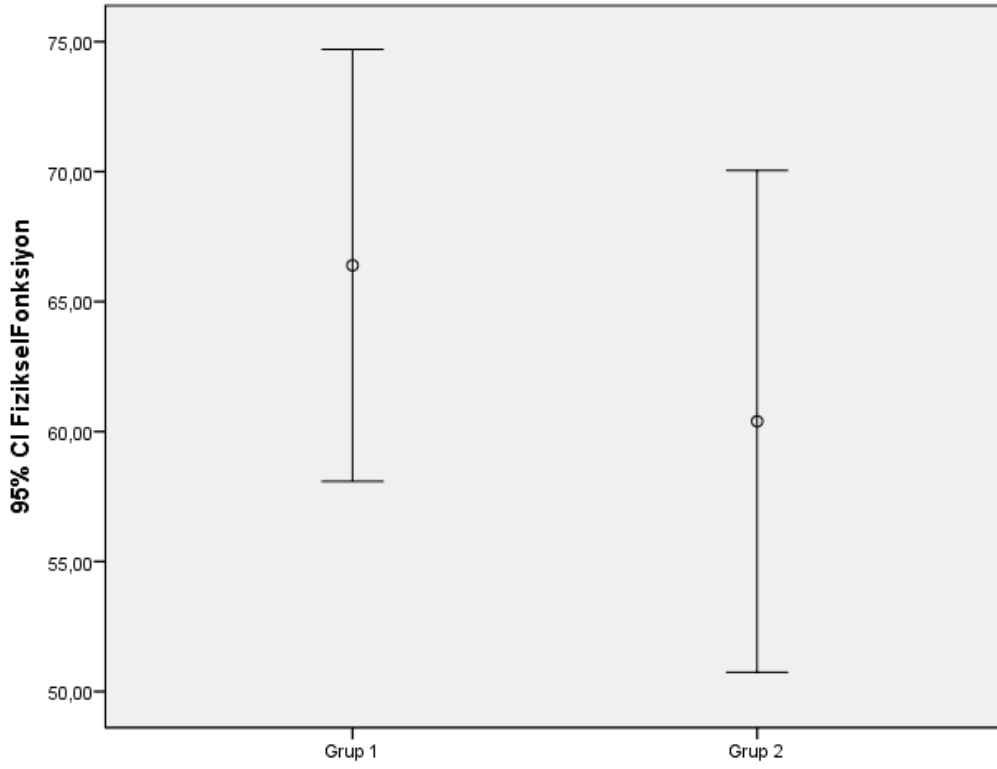
c:Chi-Square test/Fisher'sExact test

Grup 1 ve Grup 2 arasında taburculuğun 3. ayında SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı puanları Tablo 20, Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

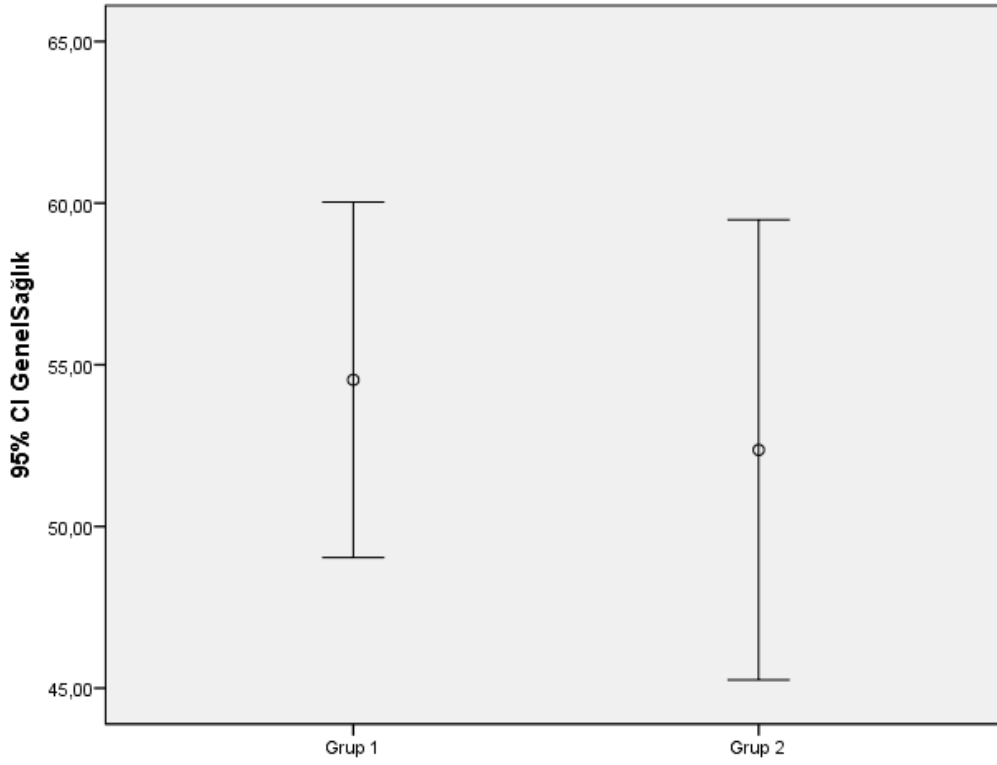
Tablo 20. Grup 1 ve Grup 2 fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı puanlarının karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
Fiziksel Fonksiyon (Ort± SS) Ortanca (Min-Max)	66.39±26.99 70 (5-100)	60.39±29.37 65 (5-100)	U=717.5	0.345 ^b
Genel Sağlık Algısı (Ort± SS) Ortanca (Min-Max)	54.53±17.85 55 (5-85)	52.36±21.64 57.5 (0-85)	U=806.5	0.920 ^b

b:Mann Whitney U test



Şekil 5. Gruplar arası fiziksel fonksiyon puan dağılımı



Şekil 6. Gruplar arası genel sağlık algısı puan dağılımı

Hastalara ait laboratuvar bulguları Grup 1 ve Grup 2 arasındaki karşılaştırmaları Tablo 21’de gösterildi. Grup 2’de Grup 1 ile kıyaslandığında lökosit, nötrofil, LDH, D-dimer ve NT-proBNP değerleri daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla;p=0.037,p=0.030,p=0.002, p<0.001, p=0.035).

Tablo 21. Grup 1 ve2 hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırması

DEĞİŞKENLER Ort± SS Ortanca (Min-Max)	Grup 1	Grup 2	Test istatistiği	P
Lökosit (x10 ⁹ /L)	9.47±3.71 8.96 (4.80-20.45)	10.50±3.43 10.47 (0.38-17.88)	U=597.0	0.037^b
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	7.04±3.57 6.31 (2.78-17.78)	8.01±2.83 7.85 (3.02-14.86)	U=587.0	0.030^b
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	1.57±0.63 1.49 (0.49-3.64)	1.87±1.02 1.57 (0.51-4.85)	U=722.5	0.371 ^b
Hemoglobin (g/dL)	13.50±1.66 13.7 (9.3-16.3)	13.50±1.69 13.3 (9.5-17.0)	U=794.0	0.828 ^b
Platelet (x10 ⁹ /L)	241.09±85.54 214 (138-484)	232.71±73.86 229 (107-398)	U=813.54	0.974 ^b
AST (U/L)	51.14±106.15 28 (5-713)	63.11±106.66 34.5 (12-615)	U=687.0	0.218 ^b
ALT (U/L)	61.72±168.44 28 (7-1101)	53.53±75.16 26 (8-417)	U=420.5	0.361 ^b
LDH (U/L)	342.93±187.42 313 (185-1389)	396.58±125.36 379 (223-818)	U=497.5	0.002^b
Üre (mmol/L)	45.58±20.33 39 (21-122)	42.00±17.54 39.5 (3-86)	U=770.0	0.656 ^b
Kreatin (mg/dL)	1.04±0.36 0.99 (0.62-2.48)	0.97±0.24 0.95 (0.59-1.74)	U=748.5	0.517 ^b
Laktat (mmol/L)	2.77±1.56 2.41 (0.70-9.0)	2.46±1.09 2.17 (0.67-5.18)	U=726.5	0.506 ^b
D-Dimer (mg/L)	9.62±7.74 7.58 (0.44-35.0)	18.88±10.61 14.63 (4.84-35.0)	U=368.0	<0.001^b
Troponin I H (ng/L)	456.86±1384.46 136 (46-9094)	369.94±427.29 226.5 (52-1934)	U=709.5	0309 ^b
CK (n=80) (U/L)	108.26±106.22 73 (10-541)	132.08±147.48 72.5 (25-706)	U=793.0	0.962 ^b
CK-MB (µg/L)	1.95±1.82 1.38 (0.18-7.52)	2.61±2.77 1.88 (0.17-15.37)	U=615.0	0.111 ^b
NT-pro BNP (ng/L)	5071.02±7231.47 2145 (131-35000)	6979.19±5986.25 6215 (248-22422)	U=562.0	0.035^b

b:Mann Whitney U test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı alt başlıkları karşılaştırılmıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Pulmoner embolide tenekteplazın etkinliğinin değerlendirildiği çift kör randomize plasebo kontrollü TOPCOAT (8) çalışmasında 40 hastaya tenekteplaz 43 hastaya plasebo verilen hemodinamisi stabil akut PE hastasında tedavinin 3. ayında SF-36 yaşam kalitesi ölçeği sorgulanmış, fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısında fark saptanmıştır ve plasebo grubunda düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da 8 alt başlıktan oluşan SF-36 ölçeğinin fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı alt başlıkları kullanılmıştır. Çalışmamızda fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı puanları Grup 2’de daha düşük görüle de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu farkın sebebi, çalışma grubumuzdaki tüm hastaların ESC/ERS 2019 PE kılavuzuna göre orta-yüksek erken mortalite riskli hastalar olmasına rağmen, hastaların başvuruındaki klinik ağırlığının, trombüs yükünün ve oksijen ihtiyacının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Hollanda’da yapılan ve akut PE sonrası yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada (80) akut PE tanısı almış 98 hasta çalışmaya dahil edilmiş. KOAH, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve son bir yıl içinde akut myokard infarktüsü (AMI) olan hastalar çalışma dışı bırakılmış. Akut PE tanısı almış hastalar; KKY tanılı, KOAH tanılı, ve 1 yıl içinde AMI geçiren hastalarla karşılaştırılmıştır. Akut PE tanısı almış hastaların SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde Hollanda genel popülasyonundan genel sağlık algısı ve canlılık puanlarının daha düşük olduğu görülmüş, fiziksel fonksiyon puanı daha düşük görüle de anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tanı ve anket arasında geçen süre ilk 15 ay ve 15 ay sonrası olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde, tanı ve değerlendirme arasında geçen süre uzadıkça fiziksel fonksiyon puanının arttığı anlamlı fark görülmüştür (80). Akut PE için verilen tedaviden ve hastalık ağırlığından bağımsız olarak değerlendirilmiş bu çalışmada anket ile tanı arası süre ortalama 25 aydı ve bizim çalışmamıza benzer şekilde PE tanısı sonrası yaşam kalitesinin genel popülasyondan daha düşük olduğu görüldü, ancak bizim çalışmamızda SF-36 ölçeğinin canlılık alt başlığı değerlendirilmedi. Ve bu çalışmada PE’li hastalar KOAH ve KKY ile kıyasla daha

yüksek puan elde ettiler ve AMI ile benzer puanlar aldılar, bu nedenle PE sonrası yaşam kalitesinde düşme görülürken genel anlamda kronik hastalık gibi değil akut hastalık gibi zaman geçtikçe daha yüksek puan aldıkları görüldü (80).

Bu çalışmada Grup 1 ve Grup 2’de hem fiziksel fonksiyon hem de genel sağlık algısı puanlarının Demiral ve ark. (79) tarafından Türk toplumu için valide edilen fiziksel fonksiyon puanından daha düşük olduğu görüldü. Çalışmamızda fiziksel fonksiyon puanı hem Grup 1 (66.39 ± 26.99) hem de Grup 2’de (60.39 ± 29.37) Demiral ve ark. (79) tarafından valide edilen fiziksel fonksiyon puanından (83.8 ± 20) daha düşük olduğu görüldü. Çalışmamızda genel sağlık algısı puanı da antikoagülan grubunda (54.53 ± 17.85) ve sistemik tromboliz grubunda (52.36 ± 21.64) Demiral ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki genel sağlık algısı puanından (71.6 ± 16.1) düşük olduğu görülmektedir. Bu farkın sebebi çalışmamızdaki hastaların yaşlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının (66.37 ± 14.59) Demiral ve ark. çalışma grubundan (42.9 ± 14.7) daha yüksektir (79). Bu çalışmada ortalama tanı yaşı 66.37 ± 14.59 ’dır. Pulmoner emboli çalışmalarında da yaş arttıkça PE riski artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 65-70 arasındadır ve bu literatür ile benzer sonuçlardadır (81,82).

Yüksek riskli olmayan hemodinamisi stabil hastalarda prognozun değerlendirildiği PESI ve sPESI skorlamalarında saturasyon düşüklüğü kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar ESC/ERS 2019 PE kılavuzunda prognoz sınıflamasında hipoksemi risk sınıflama tablosunda yer almasa da pulmoner reperfüzyon olmadan hipoksemisinin düzeltilmesinin mümkün olmayacağı da belirtilmiştir. Bu çalışmada da Grup 2’de Grup 1’e göre oksijen saturasyonu (SpO_2) anlamlı düşük saptanmıştır. Bu çalışma prospektif olmayıp acil başvuruları sırasında hastaların sadece antikoagülan ya da sistemik trombolizis uygulaması alacak şekilde bir randomizasyonu mevcut değildir. Hastaların başvuru sırasındaki tedavi tercihleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edilmiştir. ESC/ERS akut pulmoner emboli kılavuzuna göre hemodinamik instabilite tanımında oksijen saturasyonu yer almamaktadır; ancak bu çalışmada da görüldüğü gibi oksijen saturasyonunun düşük olması klinisyen tarafından hasta açısından riskli bulunarak yarı doz trombolitik tedavi uygulanması tercih edilmiştir. Bu hasta popülasyonunda oksijen

satürasyonunun da erken mortalite risk parametresi olarak değerlendirmeye dahil edilmesi faydalı olabilir.

Bu çalışmada Grup 1 ve Grup 2 arasında hastane yatış süreci, yoğun bakım yatışı gereksinimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Grup 2 hastaların daha uzun hastane yatışı olduğu ve daha çok yoğun bakım gereksinimi olduğu görüldü. Bu durumun sebebi, sistemik trombolize bağlı kanama komplikasyonu gelişebileceği için yakın izlem ve oral antikoagülan tedavinin görece daha geç başlanması olabilir. Aynı zamanda hastaların artmış oksijen ihtiyacı nedeni ile yoğun bakımda yakın takip gereksinimi ile ilişkilendirilebilir.

Grup 2 hastalarda aynı zamanda tanı sırasında RV değerlendirmesi için daha az TTE yapıldığı, RV dilatasyonunun TTE'ye göre BTPA ile daha fazla değerlendirildiği görülmüştür. Bu durumun sebebi hastalarda sistolik kan basıncının düşük olmaması ve yine merkezimizde BTPA'ya hızlı bir şekilde erişim sağlanabilmesi ile ilişkili olabilir.

Song ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 249 akut PE tanılı hastada hastanede mortalite ve D-dimer ilişkisi incelenmiştir (83). 23 hastada hastane içi mortalite gelişmiş ve olgular yaşayan grup ve exitus olan grup olarak incelendiğinde sPESI skoru, hipotansiyon ve taşikardi gibi artmış serum D-dimer değerinin de mortalite için bağımsız bir faktör olduğu görülmüştür. Bu çalışmada başvuru sırasında D-dimer düzeyleri Grup 2 olgularda Grup 1'e göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hemodinamik stabil akut PE hastalarında D-dimer değerinin prognoz için değerlendirildiği çalışmalarda yine artmış D-dimerin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (84,85). Akut PE tanısı sonrası D-dimer seviyesinin tedavi seçiminde bir etkisi olmasa da, bu çalışmada olduğu gibi trombolitik tedavi tercih edilen grupta daha yüksek seviyelerde saptanması artmış trombüs yükünden kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada Grup 1 ve Grup 2 arasında LDH değerleri kıyaslandığında Grup 2'de daha yüksek saptanmıştır. Ghaffari ve ark. tarafından yapılan çalışmada PE tanısı alan 217 hasta dahil edilmiş ve PE'ye bağlı hastane içi mortalite ile başvuruda ilk 24 saatte serum LDH seviyesi incelendiğinde, serum LDH düzeyi >515 U/L değerinin hastane içi mortaliteyi öngörmede %91.3 duyarlılığa ve %45.9

özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür (86). Bu çalışmadaki anlamlı farklılığın sebebi Grup 2 hastaların artmış hastalık şiddetinin bir göstergesi olmuş olabilir.

Bu çalışmada başvuruda lökosit ve nötrofil değerleri kıyaslandığında gruplar arası anlamlı fark görüldü ve her iki değer de Grup 2’de artmış olarak görüldü. Akut PE tanılı hastalarda yüksek nötrofil ve nötrofil-lenfosit oranı seviyeleri gözlemlenen çalışmalar vardır (87,88). Ayrıca akut PE ile başvuran hastalarda artmış nötrofil değeri ve nötrofil lenfosit oranı erken mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (89,90). Bu bulgularla çalışmamızda her iki gruptaki hastalar orta yüksek mortalite riskli olarak sınıflanıyor olsa da Grup 2 hasta popülasyonunun başvuruda daha kötü prognoza sahip olduğunu düşündürebilir.

Bu çalışmanın kısıtlaması prospektif planlanmamasıdır. Hastaların başlangıç tedavilerine göre takip yapılarak yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılmamıştır. Hastaların hastane başvuru anındaki verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Akut PE tanılı orta yüksek mortalite riskli hastalarda sistemik tromboliz ile reperfüzyon tedavisi ve yarı doz sistemik trombolizis tartışmalı konulardır. Rehberler bu hasta grubunda sadece hastanın hemodinamik dekompanzasyonu durumunda sistemik tromboliz önermektedir. Bu hastaların tedavi süreçlerinde yalnızca akut dönemdeki riskleri göz önüne alınmaktadır. Hastaların uzun dönemdeki yaşam kalitelerine ait yeterli literatür verisi mevcut değildir. Hemodinamik stabil olan bu grup hastalarda erken mortalite riski sınıflandırırken; RV disfonksiyonu ve kardiyak hasar varlığı değerlendirilmektedir. Bu çalışmada orta yüksek mortalite riskli hastalarda yarı doz sistemik trombolizin 3 aylık tedavi sonrası genel sağlık algısı ve fiziksel fonksiyon değeri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Nötrofil, lökosit, D-Dimer, LDH gibi laboratuvar parametrelerinin trombolizis uygulanan grupta daha yüksek olması ve aynı zamanda SpO₂'nin düşük olması bu grup hastalarda trombolitik tedavinin hemodinamik insitabilite olmadan artmış oksijen ihtiyacı olan hastalarda da uygulanmaya ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Risk sınıflaması yapılırken özellikle oksijen saturasyonunun göz önünde bulundurulması, erken mortalite risk parametresi olarak değerlendirmesi faydalı olabilir.

Tromboliz uygulanan hastalarda yatış süresinin uzaması ve yoğun bakım ihtiyacının fazlalığı yine bu hasta grubunun yakın takip gerektirmesiyle ilişkilendirilebilir. Ancak yatış süresinde uzama maliyet artışına neden olmakta olup doğru hasta seçiminde önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ*. 2020;370:m2177.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
3. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:243-7.
4. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36:605-14.
5. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111:273-7.
6. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11.
7. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e82-6.
8. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2014;12:459-68.
9. Koçyiğit H., Aydemir, Ö., Ölmez N. ve Memiş A. Kısa form-36 (KF36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:102-6.
10. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:4-8.
11. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:193-8.

12. Sørensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:320-4.
13. PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU – 2015.
14. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007;92:199-205.
15. Dickson BC. Venousthrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J* 2004;81:166-71.
16. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-22.
17. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103:306-11.
18. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ.* 2013;347:f6099.
19. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-6.
20. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-44.
21. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991;100:598-603.

22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.
23. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-18.
24. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:957-70.
25. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008;168:2131-6.
26. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:864-71.
27. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003;115:203-8.
28. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589-602.
29. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:580-94.
30. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, LE Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1291-6.
31. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116:427-33.

32. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000;118:33-8.
33. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1716-22.
34. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
35. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1997;205:447-52.
36. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:907-13.
37. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90:507-11.
38. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1020-7.
39. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Kurnicka K, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:553-60.
40. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med*. 1983;98:891-9.

41. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5:6.
42. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128:243; author reply 244-5.
43. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95:963-6.
44. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012;125:465-70.
45. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
46. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-30.
47. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943-8.
48. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.
49. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2115-7.
50. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-9.

51. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
52. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.
53. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
54. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-44.
55. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
56. EINSTEIN-PE Investigators; Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
57. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021.
58. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e495S-e530S.
59. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2:3360-92.
60. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism.

Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:CD001100.

61. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702.
62. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:187-205.
63. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612-76.
64. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. 2014;275:1-11.
65. Ryan J. Pulmonary embolism: new treatments for an old problem. *Open Access Emerg Med*. 2016;8:87-95.
66. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80:184-8.
67. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1057-63.
68. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e496S.
69. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137:254-62.

70. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J.* 1995;129:826-7.
71. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007;334:674.
72. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340:901-7.
73. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84:805-10.
74. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD006650.
75. World Health Organization. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference. Vol. 2, Official Records of the World Health Organization. 1946.
76. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam Kalitesi ve Sağlık Sonuçlarını Değerlendirme Ölçütleri. *Romatizma.* 2005 Cilt: 20, Sayı:1.
77. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, Büller HR, van Kralingen KW, et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL Questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2010;8:523-32.
78. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993;306:1437-40.
79. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health.* 2006;6:247.

80. van Es J, den Exter PL, Kaptein AA, Andela CD, Erkens PM, Klok FA, et al. Quality of life after pulmonary embolism as assessed with SF-36 and PEmb-QoL. *Thromb Res.* 2013;132:500-5.
81. Sonne-Holm E, Kjærgaard J, Bang LE, Fosbøl E, Carlsen J, Winther-Jensen M. Pulmonary embolism: Age specific temporal trends in incidence and mortality in Denmark 1999-2018. *Thromb Res.* 2022;210:12-19.
82. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J.* 2011;75:1998-2004.
83. Song ZK, Wu H, Xu X, Cao H, Wei Q, Wang J, et al. Association Between D-Dimer Level and In-Hospital Death of Pulmonary Embolism Patients. *Dose Response.* 2020;18:1559325820968430.
84. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33:48-57.
85. Stein PD, Janjua M, Matta F, Alrifai A, Jaweesh F, Chughtai HL. Prognostic Value of D-Dimer in Stable Patients with Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011;17:183-5.
86. Ghaffari S, Hajizadeh R, Mohammadi T, Kavandi H, Mohammadi K, Mohebbalizadeh M, et al. The Association of Serum Lactate Dehydrogenase Levels with In- Hospital Mortality due to Pulmonary Embolism. *Int Cardiovasc Res J.* 2022;16:123-7.
87. Kurtipek E, Büyükterzi Z, Büyükterzi M, Alpaydın MS, Erdem SS. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary thromboembolism: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. *Clin Respir J.* 2017;11:78-82.
88. Celik A, Ozcan IT, Gündes A, Topuz M, Pektas I, Yesil E, et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31:145-9.
89. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:123.

90. Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu Aİ, Yüksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Arch Med Sci. 2016;12:95-100.

