

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISI ALAN
HASTALARIN TABURCULUK SONRASI
TEDAVİ UYUMUNUN, TEDAVİYE BAĞLI
GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLARIN
VE TEDAVİ MALİYETLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ersin ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Elif Yılmazel UÇAR

ERZURUM-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patofizyoloji	3
2.2.1. Hemodinami	4
2.2.2. Gaz Değişimi	4
2.3. Risk Faktörleri.....	6
2.4. Pulmoner Tromboemboli’de Tanı	8
2.4.1. Klinik Değerlendirme	8
2.4.2. Klinik Skorlamalar	8
2.4.3. İlk Değerlendirmede Kullanılan Testler	10
2.4.4. Kan Biyobelirteçleri	12
2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.4.5.1. V/Q Sintigrafi	13
2.4.5.2. BT Anjiyografi	14
2.4.5.3. Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografisi	14
2.4.5.4. Ekokardiyografi	15
2.4.6. Pulmoner Tromboemboli’de Tanısal Algoritmalar	16
2.5. Pulmoner Tromboemboli Ağırlığı.....	16
2.6. Tedavi Stratejileri.....	19
2.6.1. Antikoagülan tedavi	21
2.6.1.1. Parenteral Antikoagülasyon.....	22
2.6.1.2. Vitamin K Antagonistleri (VKA)	23
2.6.1.3. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK'lar)	23

2.6.2. Reperfüzyon Tedavisi.....	24
2.6.3. Vena Cava Filtreleri	25
2.7. Pulmoner Tromboemboli’de Kronik Tedavi ve Nüksün Önlenmesi	25
2.8. PTE Tedavi Sonrası Takip Stratejisi	27
2.9. Pulmoner Tromboemboli Tedavisinde İlaç Uyumu	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Dahil Etme Kriterleri.....	32
3.2. Hariç Tutulma Kriteri.....	32
3.3. Hasta Değerlendirilmesi ve Takip.....	32
3.3.1. Tanımlamalar.....	33
3.3.2. Kontrastlı Toraks Pulmoner Anjiyografi.....	34
3.3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme	35
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler.....	37
4.2. Kullanılan İlaçlar ile Kanama Komplikasyonlarının Karşılaştırılması	42
4.3. Nüks ile Komorbiditelerin ve İlaç Tercihlerinin Karşılaştırılması.....	43
4.4. Tedavi ve Takip Maliyetlerinin Karşılaştırılması	44
4.5. Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi.....	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. VTE genetik ve kazanılmış risk faktörleri	7
Tablo 2. PTE’de en sık görülen semptom ve bulgular	8
Tablo 3. Wells skorlaması	9
Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması	9
Tablo 5. PERC Kriterleri	10
Tablo 6. PTE Hastalarında Saptanabilecek Akciğer Grafisi Bulguları	11
Tablo 7. PTE Hastalarında Saptanabilecek EKG Bulguları	11
Tablo 8. PTE Hastalarında EKO’da Görülebilen Başlıca Sağ Ventrikül Disfonksiyon Bulguları	15
Tablo 9. Pulmoner tromboembolide hemodinamik instabilite tanımı	17
Tablo 10. FAST skoru	17
Tablo 11. Bova skoru	18
Tablo 12. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks (PESI)	18
Tablo 13. PTE şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması	19
Tablo 14. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanların Özellikleri	24
Tablo 15. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflandırılması	27
Tablo 16. Ekokardiyografik olarak PHT şüphesi	28
Tablo 17. PHT şüphesinde triküspit yetersizlik hızına ek olarak kullanılan ekokardiyografik bulgular	28
Tablo 18. KTEPH yatkınlığa sebep olabilen risk faktörleri	29
Tablo 19. Hastaların tanı anındaki demografik verileri	37
Tablo 20. Risk Faktörü Verileri	39
Tablo 21. Görüntüleme, Başlangıç ve İdame Tedavi Verileri	40
Tablo 22. Hastane Komplikasyonları Verileri	41
Tablo 23. Takipte Gelişen Komplikasyonlar ve Mortalite Oranları	41
Tablo 24. Kanama ile Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması	42
Tablo 25. Takipte Kanama Komplikasyonlarının Kullanılan İlaçlar İle Karşılaştırılması	43
Tablo 26. Nüks Olarak Gelen Hastaların Komorbiditelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 27. Takipte Gelişen Nükslerin İlaç Tercihleri ile Karşılaştırılması	44
Tablo 28. Mortal Seyreden Hastaların Özellikleri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pulmoner Trombo Emboli Patofizyolojisi.....	6
Şekil 2. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi	20
Şekil 3. Yüksek riskli hastalarda ise acil tedavi stratejisi	21
Şekil 4. Akut PTE takip ve uzun dönem sekel açısından değerlendirme algoritması.....	30
Şekil 5. İlaça göre tedavi ve takip maliyetlerinin karşılaştırması	45

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEDUS	: Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografi
AKG	: Arteriyel Kan Gazı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CrCL	: Kreatinin klirensi
CRP	: C-reaktif protein
cTnI	: Kardiyak Troponin I
cTnT	: Kardiyak Troponin T
Dk	: Dakika
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	: Direk Oral Antikoagulanlar
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
EPCR	: Endotelyal Protein C Reseptörü
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
H-FABP	: Heart Type Free Fatty Acid Binding Protein
HIT	: Heparin Bağlı Trombositopeni
HU	: Hounsfield Unite
INR	: International Normalized Ratio
i.v.	: İntravenöz
KDU	: Kompresyon Doppler Ultrasonografi
kg	: kilogram

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEH	: Kronik Tromboembolik Hastalık
KTEPH	: Kronik Tromboemboli Pulmoner Hipertansiyon
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MIP	: Maksimum Yoğunluklu Projeksiyon
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NT-proBNP	: N-Terminal Pro-Brain Natriüretik Peptid
OR	: Odds Ratio
p	: İstatistiksel Olarak Anlamlılık Değeri
p.o	: peroral
PAB	: Pulmoner Arteriyel Basınç
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PERC	: Pulmonary Embolism Rule-out Criteria
PESİ	: Pulmonary Embolism Severity Index
PIOPED	: Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis Çalışması
PT	: Protrombin Zamanı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
rt-PA	: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
RV	: Right Ventricle
s.c.	: Subkutan
So2	: Oksijen Satürasyonu
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences Programı V
SS	: Standart Sapma
UFH	: Fraksiyone Olmamış Heparin
USG	: Ultrasonografi
V/Q Sintigrafisi	: Akciğer Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VKA	: Vitamin K Antagonisti
VTE	: Venöz Tromboemboli

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalımızda uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, yetenek ve deneyimleri ile bana ışık tutan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıları bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Leyla SAĞLAM ve tez danışmanım Prof. Dr. Elif Yılmazel UÇAR'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Metin AKGÜN, Prof. Dr. Mehmet MERAL, Prof. Dr. Ömer ARAZ, Doç. Dr. Buğra KERGET ve Dr. Öğr. Üyesi Alperen AKSAKAL'a en içten teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık yıllarım boyunca beraber çalıştığım, birbirimize destek olduğumuz ve onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli dostlarım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, aldığım bütün kararlarda arkamda olan, bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriye gösteren anneme ve babama, iyi günde kötü günde hayatımın her aşamasında bana destek olan, sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan yol arkadaşım, eşim Dr. Burçin ERGÜL'e ve yolumuzu aydınlatan, hayatımıza neşe katan oğlum Deniz Arel'e en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ersin ERGÜL

ÖZET

Pulmoner Tromboemboli Tanısı Alan Hastaların Taburculuk Sonrası Tedavi Uyumunun, Tedaviye Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonların Ve Tedavi Maliyetlerinin Araştırılması

Giriş: Pulmoner tromboemboli (PTE), tedaviye bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebilen, takibi ve tedavi uyumu zor olan, ciddi maliyete sahip önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çeşitli tedavi rejimlerinde hastaların tedaviye uyumunun, tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavi maliyetlerinin belirlenmesidir.

Yöntemler: Bu prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışmada Kasım 2020-Mart 2023 tarihleri arasında PTE tanısı alan ve idame antikoagülan tedavi planlanan 142 hasta dahil edildi. Hastalar üçer ay aralıklarla bir yıl boyunca takip edildi. Tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve tedavi maliyetleri kaydedildi.

Bulgular: Araştırma sonuçlarımız başlangıçta ve idame tedavide kullanılan ilaçlar ile kanama güvenilirliği arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. İdame tedavide de DMAH, varfarin ve DOAK tedavi rejimlerinin tedavi uyumu, rekürrens ve kanama yönünden benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu göstermiştir (nüks için $p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$ sırası ile, kanama için $p=1,000$, $p=1,000$, $p=0,577$ sırası ile). Maliyet değerlendirilmesinde DMAH kullanmanın yıllık maliyetinin rivaroksaban, apiksaban ve varfarin kullanımından daha yüksek olduğunu ($p<0,001$), DOAK'lar ile varfarin arasında ise anlamlı fark olmadığını göstermiştir ($p=1,000$). Mortalite oranımız % 24,6 olup idame tedavilerin hastane mortalite oranları; DMAH verilen grupta %8,8, varfarin grubunda %5,7, DOAK grubunda ise %3,2 olarak izlendi.

Sonuç: DMAH, varfarin ve DOAK tedavi rejimlerinin etkinlik ve güvenilirlikleri benzerdir. Maliyet yönünden DMAH'lar yüksek maliyete sahip olup DOAK ve varfarin maliyetleri ise benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboemboli, antikoagülan ilaçlar, kanama, nüks, maliyet

ABSTRACT

Investigation of Treatment Compliance, Treatment-Related Complications and Treatment Costs After Discharge of Patients Diagnosed With Pulmonary Thromboembolism

Introduction: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a major source of morbidity and mortality, with substantial treatment-related complications, difficult follow-up and treatment compliance, and high costs.

Objectives: The aim of this study is to assess patient adherence to therapy in various treatment regimens, complications that may arise as a result of treatment, and treatment costs.

Methods: This is an observational, prospective study. This study comprised 142 patients with PTE who were scheduled for maintenance anticoagulation treatment between November 2020 and March 2023. The patients were observed at 3-month intervals for a year. Complications that may develop due to treatment and treatment costs were recorded.

Results: Our findings revealed that there was no significant difference in bleeding safety between medications used in initial and maintenance treatment. In terms of medication compliance, recurrence, and bleeding, it has been demonstrated that LMWH, warfarin, and DOAC treatment regimens in maintenance therapy have comparable efficacy and safety (for recurrence, $p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$, respectively, for bleeding $p=1,000$, $p=1,000$, $p=0.577$, respectively). It showed that the annual cost of using LMWH for cost evaluation was higher than the use of rivaroxaban, apixaban and warfarin ($p<0.001$), and there was no significant difference between DOACs and warfarin ($p=1,000$). Our mortality rate was 24,6%, and hospital mortality rates of maintenance treatments; It was observed as 8,8% in the LMWH group, 5,7% in the warfarin group, and 3,2% in the DOAC group.

Conclusion: The efficacy and safety of LMWH, warfarin and DOAC treatment regimens are similar. In terms of cost, LMWHs have a high cost, and DOAC and warfarin costs are similar.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, anticoagulant drugs, bleeding, recurrence, cost

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), pulmoner arter dallarının ağırlıklı olarak alt ekstremitelerdeki derin venlerden kaynaklanan hareketli trombüslerle tıkanması ile karakterize sık görülen bir hastalıktır (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, PTE için yıllık insidans 39-115/100000 arasında değişmektedir. Bunun ile birlikte uzun süren çalışmalar, zaman içinde yıllık PTE insidans oranlarında 4-7 kat artış eğilimi olduğunu ortaya koymuştur. PTE, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda yaklaşık 300.000 ölüme neden olup bu da kardiyovasküler mortalite nedenleri arasında en üst sıralarda yer almaktadır (2).

Erken tedavi ile önlenebilecek yüksek mortalite ve morbiditeler nedeniyle PTE'nin erken tanınması çok önemlidir (3). Venöz tromboembolik hastalık farkındalığının artması, klinisyenlerin PTE için geçmişte olduğundan daha duyarlı olması nedeniyle, bu yönde muayene eğilimleri ve özellikle pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTPA) başta olmak üzere non-invaziv görüntüleme testlerinin giderek artan kullanılabilirliği, daha erken tanı konulmasını ve sonucunda erken tedavi olanağı sağlamıştır (2).

PTE için tedavi seçenekleri fazla olup; tek başına antikoagülasyon, kateterle yönlendirilmiş trombolizis, tam doz sistemik trombolizis, azaltılmış doz sistemik trombolizis, kateter embolektomi, cerrahi embolektomi ve mekanik dolaşım destek cihazları gibi tedavileri içermektedir (4).

PTE geleneksel olarak akut bir hastalık olarak değerlendirilir ancak akut dönemde hastalığı atlatan bireylerde, hastalığın uzun dönem doğal seyrinde tekrarlayan PTE ve derin ven trombozu atakları, antikoagülan tedaviye bağlı kanama komplikasyonları, kardiyovasküler olaylar ve nadiren kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) komplikasyonları gelişebilir (1). Bu noktada Akut PTE için hastaneye yatıştan sonra hastaların uygun takip ve bakımı sağlanmakla birlikte, Akut PTE sonrası ayaktan spesifik takip konusunda resmi bir algoritma bulunmamaktadır (4).

Pulmoner tromboemboli ayrıca sağlık hizmetleri üzerinde ağır bir ekonomik yük olup ABD’de yapılan bir çalışmaya göre; pulmoner tromboemboli tedavisi ile ilişkili hastanede yatış maliyetleri, hasta başına ortalama \$8764 dolar iken başka bir çalışmada 12 aylık takipte ise hasta başına ortalama \$16644 dolar maliyet izlenmiştir (5, 6).ülkemizde yapılan ve hastaların ortalama 200 gün takip edildiğibir çalışmada ise bir hastanın hastane maliyeti \$717 dolar olarak hesaplanmış iken takipte ise Varfarin ile €883, rivaroksaban ile €254, apiksaban ile €238 ve enoksaparin ile €810 avro maliyet hesaplanmıştır (7).

Bu alışmamızda amacımız Akut PTE tanısı alan hastalarımızın taburculuk sonrası tedavi uyumları, tedaviye bağlı gelişebilecek major ve minör komplikasyonları, nüks ve mortalite oranlarını belirlemek ve kronik tromboemboli pulmoner hipertansiyon (KTEPH) oranını araştırmak, tedavi ve takip maliyetlerini araştırmak ve bu veriler ışığında klinikte PTE takibinde bir standardizasyon sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboembolizm (VTE)'in yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır. Venöz tromboembolizm çoğunlukla ileri yaş hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda, ortalama yaş 50 ve üzerindedir. Farklı çalışmalarda farklı rakamlar olsa da olguların yarısı 65 yaş ve üstüdür; yaş arttıkça VTE riski de artmaktadır. Her 10 yaş artışı, VTE riskini 1,8-2,8 kat arasında arttırmaktadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özel risk faktörleri dışında, iki cinsiyet için VTE görülme oranı, nüks ve mortalite benzerdir.

2.2. Patofizyoloji

Venöz trombozun patofizyolojisi, Virchow's Triadı olarak bilinen üç durumu içerir (8). İlk olarak 1856'da tanımlanan Virchow's Triad, tromboz oluşumuna katkıda bulunan üç faktörü içerir: venöz staz, vasküler hasar ve hiperkoagülabilité. Venöz staz, üç faktörden en önemli olanıdır, ancak staz tek başına trombüs oluşumuna neden olmak için yetersiz görünmektedir. Bununla birlikte, venöz staz ve vasküler hasar veya hiperkoagülabilitenin eşzamanlı varlığı, pıhtı oluşumu riskini büyük ölçüde artırır (9). Bunları kısaca özetlemek gerekirse;

- Staz: Vasküler yatlardan kan akışı yavaşlamasıdır ve bunun sonucunda yüzey proteinleriyle etkileşimden kaynaklanan doğal antikoagülan özelliklerin etkilenecek trombüs üretimi ile sonuçlanır (10).
- Endotel Hasarı: Bir damarın endotel duvarına verilen hasar, kan akışının dinamiklerini değiştirir. Duvarda bir hasar meydana geldiğinde, akış kesintisi veya “türbülans” meydana gelir ve antitrombotik yüzeylerin oluşturulamamasına neden olarak trombüse yatkınlık yaratır (10).
- Hiperkoagülabilité: Kan akışı yavaşladıkça, kanda oksijen basıncı azalır. Ortaya çıkan koagülasyona uygun mikro-ortam, trombomodulin ve endotelyal protein C reseptörü (EPCR) dahil olmak üzere venöz kapaklarda tercihen eksprese edilen belirli antitrombotik proteinleri down regüle

edebilir. Önemli antikoagülan proteinlerin azaltılmasına ek olarak, hipoksi, belirli prokoagülanların ekspresyonunu yönlendirir ve sonuç olarak pıhtılaşmaya yatkınlık yaratır (9).

2.2.1. Hemodinami

PTE'ye hemodinamik yanıt trombüsün boyutuna, eşlik eden kardiyopulmoner hastalığa ve nörohumoral etkilere bağlıdır (11). Trombüs ekstremitelerden embolize olduğunda ve pulmoner arter damar sistemine yerleştiğinde, hem mekanik obstrüksiyon hem de trombositlerden (serotonin ve tromboksan-A2), plazmadan (trombin) ve dokudan (histamin ve endotelin) vazokonstriktif maddelerin salınımı nedeniyle pulmoner vasküler rezistans (PVR) artar (12). Aşırı basınç yüklenmesine bağlı sağ ventrikül (RV) genişlemesi, interventriküler septumun sola kaymasına neden olur. Sol ventrikül sistol sonunda gevşemeye başladıktan sonra bile sağ ventrikül kasılması devam eder. İnterventriküler septum sistol sırasında düzleşir ve daha sonra normalde dairesel olan sol ventrikül boşluğunu bozan paradoksal septal hareketle sol ventriküle doğru şişer. Septal yer değiştirmeye, sol ventrikül esneyebilirliğinin azalmasına ve diyastol sırasında sol ventrikül dolumunun bozulmasına bağlı olarak diyastolik sol ventrikül dolum bozukluğu gelişir (11). Tüm bunların sonucunda koroner perfüzyon basıncı düşer, RV iskemisi ve RV disfonksiyonu gelişir ve kardiyak debi düşerek hipotansiyona yol açar (12).

2.2.2. Gaz Değişimi

Akut PTE, pulmoner vasküler dallarda oksijen ve karbondioksitin efektif transferini bozar. Arteriyel PO₂'de azalma (hipoksemi) ve alveolar-arteriyel oksijen gradientinde artış en yaygın gaz değişimi anormallikleridir (11).

Oksijen transferi, gazın yüksek basınçlı bir kaynaktan (atmosfer) daha düşük basınçlı bir varış noktasına (mitokondri) aktığı bir kaskaddır. Gaz atmosferden alveollere, arteriyel kana ve son olarak dokulara hareket ettikçe oksijenin kısmi basıncı azalır. Oksijen basıncındaki ilk düşüş, nemli üst solunum yollarına girdiğinde meydana gelir, burada su buharı molekülleri oksijenin kısmi basıncını azaltır.

Karbondioksitin kılcal damarlardan gaz değişim ünitelerine difüzyonu ayrıca alveolar oksijen basıncını düşürür (11).

Tidal hacim, hem gaz değişim ünitelerine (solunum bronşiyolları, alveolar kanallar ve alveolar keseler) giren solunan gazı hem de anatomik ölü boşluğu içerir (11). PTE'ye bağlı vasküler obstrüksiyon ise artmış ölü boşluğa yol açar çünkü perfüzyonun azalmasına veya olmamasına rağmen akciğer üniteleri ventile edilmeye devam eder (12). Normalde akciğerlerde ventilasyon ve perfüzyon iyi uyumludur ve oranı yaklaşık 1.0'dir. PTE'de ise tıkanmış pulmoner arterlerden gelen kan akışı diğer gaz değişim ünitelerine yönlendirilerek ventilasyon ve perfüzyon uyumsuz hale gelir. Pulmoner kapillerde alveolar ventilasyon kan akışına göre azaldığında oksijen transferi bozulur; ventilasyonun perfüzyona oranı <1.0 'a düşer (11). Artmış ölü boşluğun karbondioksitin eliminasyonunu bozması beklense de, akut PTE'de hiperkapni nadirdir çünkü medüller reseptörler kısmi karbondioksit basıncındaki artışı algılar ve dakika ventilasyonunu artırır. Bu nedenle PTE'li hastaların çoğunda respiratuar alkaloz vardır (12). Perfüze akciğer ünitelerinde ventilasyon olmadığında veya venöz kan akciğerleri by-pass edip sistemik dolaşıma girdiğinde sağdan sola şant meydana gelir (11).

laparoskopik cerrahi, obezite, gebelik/antepartum dönem ve varis zayıf risk faktörleri olarak kabul edilirler (13).

DVT riskine yol açan birkaç kalıtsal hiperkoagülasyon bozukluğu tanımlanmış olsa da, en yaygın olanları, tüm kalıtsal trombofilik bozuklukların %50' inden fazlasını oluşturan faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonudur. Hastalarda birden fazla kalıtsal trombofilik bozukluk olabilir ve faktör V Leiden mutasyonunun protein C ve protein S eksikliği ile birlikte var olduğu bilinmektedir. Ayrıca, kalıtsal trombofilik bozukluklar bir hastada edinilmiş risk faktörleri ile birlikte bulunabilir. Birden fazla kalıtsal trombofilik bozukluğun varlığı veya kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin bir arada bulunması, DVT için tek başına olduğundan daha büyük bir risk oluşturur. Tanımlanmış kalıtsal trombofilik bozukluklar ve kazanılmış risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (15).

Tablo 1. VTE genetik ve kazanılmış risk faktörleri (15)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı (Faktör 5 Leiden Mutasyonu)	Alt ekstremité kırığı
Protein G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Konjenital disfibrinojenemi	Kanser
Antikardiyolipin antikorları	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Gebelik/lohusalık
Faktör VIII artışı	Miyokard infarktüsü
Faktör IX artışı	Spinal kord yaralanması
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Stroke
	Uzun süreli seyahat
	Santral venöz kateter
	Polisitemi vera
	Obezite
	Nefrotik sendrom

2.4. Pulmoner Tromboemboli’de Tanı

2.4.1. Klinik Değerlendirme

Semptomlar ve belirtiler spesifik değildir ve kişiden kişiye değişir. PTE’de tanıya giden yol, öncelikli olarak hastalığın akla getirilmesi ve klinik kuşku ile başlar. Bunun dışında PTE ‘de en sık görülen semptom ve bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir(14).

Tablo 2. PTE’de en sık görülen semptom ve bulgular (14)

Semptomlar	Bulgular
Açıklanamayan dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı ve atipik göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Senkop/presenkop	Derin ven trombuzu bulguları
Çarpıntı	Ateş
Öksürük	Üçüncü ve ya dördüncü kalp sesi
Anksiyete	İkinci seste şiddetlenme
Bacakta şişme, kızarıklık, ağrı	Triküspit üfürümü

2.4.2. Klinik Skorlamalar

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında ve ekonomik yönden yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30’unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar.

Wells (Kanada) skorlaması (Tablo 3) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması (Tablo 4), yaygın olarak kullanılan, valide edilmiş klinik skorlama yöntemleridir (15). Ayrıca klinik olarak PTE olasılığı düşük olan hastalarda tanıyı dışlamak amacıyla PERC skorlaması geliştirilmiştir.

Tablo 3. Wells skorlaması (15)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5
Geçirilmiş DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
Total skor:	Veya;
• <2 puan: Düşük klinik olasılık • 2-6 puan: Orta klinik olasılık • >6 puan: yüksek klinik olasılık	• ≤4 puan : PE klinik olasılığı zayıf • >4 puan: PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 4. Modifiye Geneva skorlaması (15)

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktür öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı >75/dk	3
Kalp hızı >100/dk	5
Bacakta palpasyon ile ağrı olması veya tek taraflı bacakta ödem	4
❖ Total skor:	❖ Veya
• 0-3 puan: Düşük olasılık • 4-10 puan : Orta olasılık • ≥11 puan: Yüksek olasılık	• 0-5 puan : PE olası değil • ≥6 puan: PE olası

Tablo 5. PERC Kriterleri (15)

Klinik özellik	Kritere uyma	Kritere uymama
Yaş <50	0	1
Başvuru anında kalp hızı <100/dk	0	1
Başvuru anında oda havasındaki oksijen saturasyonu >%94	0	1
Tek taraflı bacakta ödem olmaması	0	1
Hemoptizi olmaması	0	1
Son 4 hafta içinde travma veya cerrahi öyküsü olmaması	0	1
Geçirilmiş VTE öyküsünün olmaması	0	1
Östrojen kullanım hikayesi olmaması	0	1

2.4.3. İlk Değerlendirmede Kullanılan Testler

PTE tanısında en önemli adım hastalıktan kuşkulandırmaktır. Risk faktörlerinin sorgulanması, saptanması ve alternatif tanıların dışlanması gereklidir. PTE'ye özgü klinik ve fizik muayene bulgusunun olmayışı tanıyı zorlaştırmaktadır. Tanı algoritmalarında yer alan testlerin bazıları hastalığı ortaya koymak için kullanılırken, bazıları da olası diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazları (AKG) tanısal değildir, ancak klinik değerlendirmeye ve diğer nedenlerin dışlanmasına katkı sağlar.

Akciğer Grafisi: PTE'de akciğer grafisi sıklıkla anormaldir, ancak bulgular PTE'ye özgü değildir. Akciğer grafisi diğer dispne veya göğüs ağrısı nedenlerini dışlamak için yararlı olabilir. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normaldir. Ancak akciğer grafisinin normal olması PTE olasılığını dışlatmaz.

Tablo 6. PTE Hastalarında Saptanabilecek Akciğer Grafisi Bulguları (15)

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA SAPTANABİLECEK AKCİĞER GRAFİSİ BULGULARI
Çizgisel (subsegmental) atelektazi Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) Plevra sıvısı Diyafragma yükselmesi Pulmoner arter genişlemesi Ani damar kesilmesi Sağ ventrikül belirginleşmesi Lokal damarlanma azalışı –Saydamlık artışı (Westermarck işareti)

Arter Kan Gazları: AkutPTE’li hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık gözlenir. Ancak solunumsal alkalozun, akciğer ödemi, pnömoni, gebelik ve sepsis gibi birçok durumda da oluşacağı unutulmamalıdır. Hastaların %10-25’inde AKG normal olabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen satürasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (15).

Elektrokardiyografi (EKG): En sık bulgular (%70); taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Bu bulgular PTE için özgü değildir. EKG daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınmasında önem taşır. Nonmasif PTE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Hafif olgularda tek anormallik, hastaların %40’ında bulunan sinüs taşikardisi olabilir. Submasif ve masif PTE olgularında akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine ilişkin EKG bulgularına sık rastlanır (15).

Tablo 7. PTE Hastalarında Saptanabilecek EKG Bulguları(15)

PULMONER TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA SAPTANABİLECEK EKG BULGULARI
Sinüs taşikardisi Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) DIII ve aVF’de Q dalgası V1’de QR Sağ aks sapması Sağ ventrikül yüklenme bulguları V1 – V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme V5’te S dalgası Sağ dal bloğu V4 – 6’da ST çökmesi V1, aVR ve DIII’de ST yükselmesi

2.4.4. Kan Biyobelirteçleri

Pulmoner tromboemboli olgularında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında artış saptanabilir. Ancak bu bulgular PTE için özgün değildir. Miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçler; kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler; beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) özellikle masif ve submasif PTE olgularında tanıda ve tedavi kararlarında kullanılır (15).

D-Dimer: Vücutta akut bir trombotik süreç olduğunda, pıhtılaşma ve fibrinoliz yollarının aynı anda aktivasyonu nedeniyle plazmada D-dimer seviyeleri yükselir. Referans aralığı 50 yaşa kadar 200 –500 mikrogram /L’dir, 50 yaş üzeri hastalarda düzeltilmiş D-dimer eşik değerleri kullanılır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü ile yapılır. D-dimer testinin yüksek negatif prediktif değeri vardır; bu nedenle, normal bir D-dimer seviyesi, akut PTE veya DVT’yi olası kılmaz. Ancak artmış D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri düşük olduğundan, D-dimer testi PTE’nin doğrulanması için kullanışlı değildir. Düşük veya orta pre-test olasılığı olan hastalarda PTE tanısını dışlamak için kullanılabilir (16).

Kardiyak Troponinler: Kardiyak troponin T(cTnT) ve kardiyak troponin I(cTnI) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. cTnT ve cTnI, masif ve submasif PTE olgularında akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu artar. Masif PTE’ye bağlı akut sağ ventrikül yetmezliği sonucu gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini arttırır. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül kaslarında mikro infarktüsler oluşabilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar. Akut PTE’li hastaların %30-60’ında artmış cTnT veya cTnI konsantrasyonları vardır. Bazı hastalarda kardiyak troponin salınması altı-12 saat kadar gecikebilir. PTE’ye bağlı serum troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Artmış troponin konsantrasyonları hem seçili olmayan PTE olgularında hem de hemodinamik olarak stabil PTE olgularında erken mortalite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (15).

Brain Natriuretic Peptide (BNP): Sağ ventrikül duvar stresi arttıkça kardiyak iskemi gelişebilir, çünkü artan sağ ventrikül basıncı sağ koroner arteri sıkıştırır, subendokardiyal perfüzyonu azaltır ve miyokardiyal oksijen tedarikini sınırlar. Sonuç olarak sağ ventrikül aşırı yüklenmesi hem pro-B-tipi natriüretik peptidin hem de B-tipi natriüretik peptidin yükselmesine neden olur (11).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP): Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein miyokardiyal hasarın erken ve hassas bir belirticidir. Hem akut gelişen PTE olguları için hem de normotansif PTE olguları için prognostik bilgi sağlar. Bir meta-analizde H-FABP'nin ≥ 6 ng/mL olmasının PTE'de olumsuz kısa dönem sonuçlarla ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri

Pulmoner tromboembolizm tanısı için kullanılan hem invaziv hem de non invaziv görüntüleme teknikleri mevcuttur. Günlük pratikte daha uygun maliyet, hastaya zarar açısından düşük riskli olması nedeniyle en sık noninvaziv görüntüleme teknikleri kullanılır. Bunlar ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi), spiral bilgisayarlı tomografi, pulmoner BT anjiyografi(BTPA), pulmoner manyetik rezonans anjiyografi (MRA), tanıya yardımcı yöntemler olarak da kardiyak etkilenmeyi değerlendirmek amacıyla transtorasik ekokardiyografi ve DVT'yi saptamak amacıyla alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisidir (17).

2.4.5.1. V/Q Sintigrafisi

V/Q sintigrafisi günümüzde çoğunlukla BTPA'nın olmadığı, kontrendike olduğu ve sonuçsuz kaldığı hastalar için veya ek testlere ihtiyaç duyulduğunda yapılır. V/Q taramasından önce genellikle normal bir göğüs radyografisi gereklidir. Normal göğüs radyografisi olanlar için, V/Q taraması gebelikte PTE tanısı için tercih edilen test olmaya devam etmektedir. Diğer hasta grupları arasında ise kontrast madde kaynaklı anafilaksi öyküsü olanlar ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar bulunur (16).

2.4.5.2. BT Anjiyografi

Pulmoner BT anjiyografi (BTPA) akut PTE şüphesi olan hastaların incelenmesi için yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir ve klinik tanı algoritmalarında çok önemli bir bileşendir. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II (PIOPED II) çalışmasında gösterilmiştir ki BTPA, %83 duyarlılık ve %96 özgüllük ile yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Klinik olasılık ile birleştirildiğinde, pozitif prediktif değer, yüksek veya düşük klinik olasılık olduğunda %96'ya, orta klinik olasılık olduğunda ise %92'ye kadar çıkmıştır (18).

Pulmoner BT anjiyografi, PTE ile ilgili morfolojik değerlendirme imkanı verirken trombüsün akciğer perfüzyonuna olan etkisi hakkında bilgi vermemektedir. Çift enerji BT ile yapılan pulmoner BT anjiyografi ise PTE ile ilgili trombüsü göstermesinin yanı sıra iyot dağılım haritası ile perfüzyon bilgisini de aynı anda sağlamaktadır. Özellikle konvansiyonel BTPA görüntülerinde saptanamayan segmenter pulmoner arter embolileri çift enerji BT perfüzyon görüntüleri ile yüksek sensitivite ile saptanabilmektedir.

Çift enerji BT perfüzyon görüntüleri kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tanısında da kullanılabilmektedir (19).

2.4.5.3. Alt Ekstremité Venöz Doppler Ultrasonografisi

PTE tanısı almış olguların %70'inde DVT saptanmıştır. DVT tanısı için kontrast venografi altın standart testtir. Ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle günümüzde, yerini büyük ölçüde alt ekstremité Kompresyon Doppler Ultrasonografisi (KDU) almıştır. Güncel bir meta-analize göre KDU'nun PTE için tanısal özgüllüğü (%96) yüksek ancak duyarlılığı (%41) düşüktür. KDU özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebelerde tanı stratejisinde yararlı bir yöntemdir. PTE kuşkulu hastada alt ekstremité KDU pozitif bulunursa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek duyulmadan antikoagülan tedavi başlanabilir (15).

2.4.5.4. Ekokardiyografi

Akut PTE’de oluşabilen, sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tespit edilebilir (15). TTE’de PTE’li hastaların $\geq 25\%$ ’inde sağ ventrikül (RV) dilatasyonu bulunur ve bu hastalığın risk sınıflandırması ve tedavi planlaması açısından önemlidir (2).

Transtorasik ekokardiyografi masif/submasif PTE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (15).

Transtorasik ekokardiyografi, acil servise şok tablosu ile gelen, masif PTE şüphesi olan ancak BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Yatak başında yapılacak ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması veya PTE için daha spesifik olan bulgular varlığında , bu tabloya neden olabilecek diğer durumların dışlanması acil reperfüzyon tedavi kararı için faydalı olacaktır (15).

Tablo 8. PTE Hastalarında EKO’da Görülebilen Başlıca Sağ Ventrikül Disfonksiyon Bulguları (15)

EKO ile görülebilen başlıca sağ ventrikül disfonksiyon bulguları şunlardır:
· Sağ ventrikül genişlemesi · Sağ ventrikül/sol ventrikül oranının 1 in üzerinde olması (McConnell bulgusu) · İntraventriküler septumda düzleşme · Azalmış inspiratuar kollaps ile birlikte inferior vena cava da genişleme · Pulmoner ejeksiyon hızlanma zamanının 60 sn’nin altında olması, triküspit kapak tepe gradyentinin 60 mmHg’ nin altında olması (60/60 bulgusu) · Sağ kalpte tespit edilen mobilize trombüs · TAPSE (tricuspid annulus plane systolic excursion - triküspid anülüs düzleminin sistemik hareketi) ölçümünde düşme · Azalmış pik sistolik triküspit kapak hızı

2.4.6. Pulmoner Tromboemboli’de Tanısal Algoritmalar

Yüksek riskli PTE tüm akut PTE’lerin yaklaşık olarak %5’ini oluşturmakla birlikte hastaneye yatıktan sonraki saatlerde mortalite riski %15-50’dir. Hızlı tanı ve tedavi bu hasta grubunda hayati önem arz etmektedir (20). Bu nedenle hemodinamisi stabil olmayan, PTE şüpheli hastaya yaklaşımda çok hızlı olunmalı, önce mümkünse yatak başı TTE yapıp sağ ventrikül disfonksiyonu değerlendirilmelidir. Eğer sağ ventrikül disfonksiyonu varsa, acil BTPA çekilmeli ve trombüs varlığında acilen yüksek riskli PTE tedavisi başlanmalıdır (15).

Hemodinamisi stabil olan hastalarda PTE şüphesi halinde ilk önce klinik skorlamalar ve d-dimer testi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu şekilde düşük ve orta klinik olasılıklı ve d-dimer testi negatif olan hastalarda tanı dışlanarak gereksiz ileri tetkik isteminin önüne geçilmesi ve maliyet azaltılması amaçlanmaktadır (20).

2.5. Pulmoner Tromboemboli Ağırlığı

Akut PTE ile başvuran hastalarda en iyi tedavi stratejisini seçmek için risk sınıflandırması yapmak esastır. İlk risk sınıflandırması, yüksek erken mortalite riskine işaret eden klinik semptomlara ve hemodinamik instabilite (Tablo 9) göstergelerine dayanmaktadır (2).

Tablo 9. Pulmoner tromboembolide hemodinamik instabilite tanımı (15)

Kardiyak arrest	Obstrüktif şok	Persistan hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya - Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını ≥ 90 mmHg'da tutabilmek için vazopressör gereksinimi ve birlikte - Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/ anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı	- Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya - Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş (15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)

Hemodinamik instabilitesi olmayan PTE'li hastalarda ise ileri risk sınıflandırması, iki prognostik faktörün değerlendirilmesini gerektirir. Bunlardan birincisi büyük ölçüde RV disfonksiyonunun varlığı ile ilişkili PTE şiddetinin klinik, görüntüleme ve laboratuvar belirteçleri; ikincisi ise erken prognozu değiştirebilecek komorbiditelerin ve diğer ağırlaştırıcı faktörlerin varlığıdır. Birinci grup için FAST ve Bova skorları (Tablo 10, Tablo 11) kullanılır iken, ikinci grup için ise Pulmonary Embolism Severity Index (PESİ) pulmoner emboli şiddeti ve komorbiditeler ile ilişkili en kapsamlı klinik puanlama olarak kabul edilmektedir (Tablo 12) (21).

Tablo 10. FAST skoru (21)

Bulgu	Puan
H-FABP ≥ 6 ng/ml veya artmış troponin	1.5
Senkop	1.5
Kalp hızı >100 atım/dakika	2
Düşük risk	<3
Orta yüksek risk	≥ 3

Tablo 11. Bova skoru (21)

Parametre	Puan
Artmış kardiyak troponin	2
Sağ ventrikül disfonksiyonu (TTE veya BTPA ile belirlenmiş)	2
Kalp hızı> 110 atım/dakika	1
Sistolik kan basıncı:90-100 mmhg	2
Düşük risk	0-2
Orta düşük risk	2-3
Orta yüksek risk	≥4

Tablo 12. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks (PESI) (21)

Parametre	Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Yaş	Yaş	>80 ise 1 puan
Erkek cinsiyet	10 puan	-
Kanser	30 puan	1 puan
Kronik kalp yetmezliği	10 puan	1 puan
Kronik pulmoner hastalık	10 puan	-
Nabız >110/dk	20 puan	1 puan
Sistolik kan basıncı<110 mmhg	30 puan	1 puan
Solunum sayısı>30/dk	20 puan	-
Vücut ısı <36°C	20 puan	-
Şuur geriliği	60 puan	-
Oksijen saturasyonu < %90	20 puan	1 puan
Risk sınıflaması	- Sınıf I :≤ 65 puan 30 günlük mortalite riski çok düşük (%0-1.6) - Sınıf II: 66-85 puan Düşük mortalite riski (%1.7-3.5) - Sınıf III:86-105 puan Orta dercede mortalite riski (%3.2-7.1) - Sınıf V: 106-125 puan Yüksek mortalite riski(%4-11.4) - Sınıf V:>125 puan Çok yüksek mortalite riski(%10-24.5)	0 puan: 30 günlük mortalite riski %1 ≥1 puan 30 günlük mortalite riski %10.9

PTE şiddeti ve erken mortalite (hastanede veya 30 gün içinde) riskinin sınıflandırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar için acil tanı algoritması uygulanmalı ve hemen reperfüzyon tedavisi başlatılmalıdır.

Tablo 13. PTE şiddeti ve erken mortalite riskinin sınıflandırılması (15)

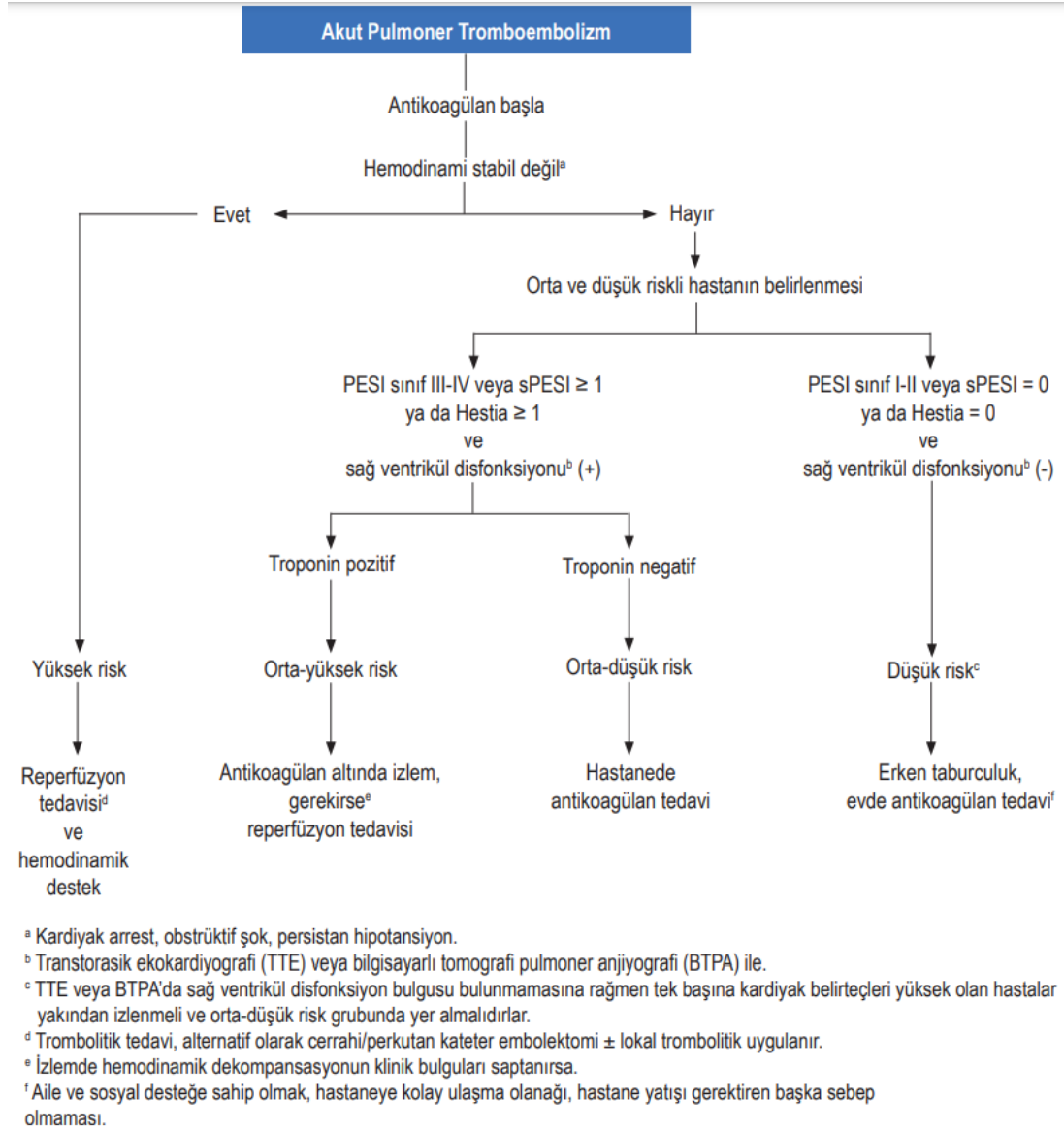
30 Günlük Mortalite Riski		Risk belirteçleri			
		Hemodinamik İstabilite ^a	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ^b	TTE veya BTPA’da sağ ventrikül disfonksiyon bulguları ^c	Artmış kardiyak belirteçler ^d
Yüksek		+	(+)	+	(+)
Orta	Orta yüksek	-	+ ^e	+	+
	Orta düşük	-	+ ^e	Biri veya hiçbiri pozitif	
Düşük		-	-	-	Değerlendirme opsiyonel, değerlendirilirse negatif

a. Akut PTE ile başvuran hastada Tablo 9’daki hemodinamik instabilite bulgularının varlığı 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.
b. PESİ (Pulmoner Embolizm Şiddet Endeksi) Sınıf III – IV ya da sPESİ (Basitleştirilmiş PESİ) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.
c. TTE’ da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1 , TAPSE değerinin <16 mm olması ve sağ ventrikül hipokinezisi olması ve BTPA’ da sağ ventrikül/sol ventrikül çapının ≥ 1 olması artmış mortalite riskinin göstergeleridir.
d. Başvuru anındaki yüksek troponin düzeyi, NT-proBNP ≥ 600 ng/L, H-FABP ≥ 6 ng/mL veya kopeptin ≥ 24 pmol/L gibi diğer laboratuvar biyobelirteçlerinin yükselmesi hemodinamisi instabil olsun veya olmasın tüm hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur.
e. PESİ Sınıf I – II ya da sPESİ 0 bulunduğunda, kardiyak biyomarker pozitifliği ya da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında, bu hasta orta risk grubuna dahil edilmelidir.

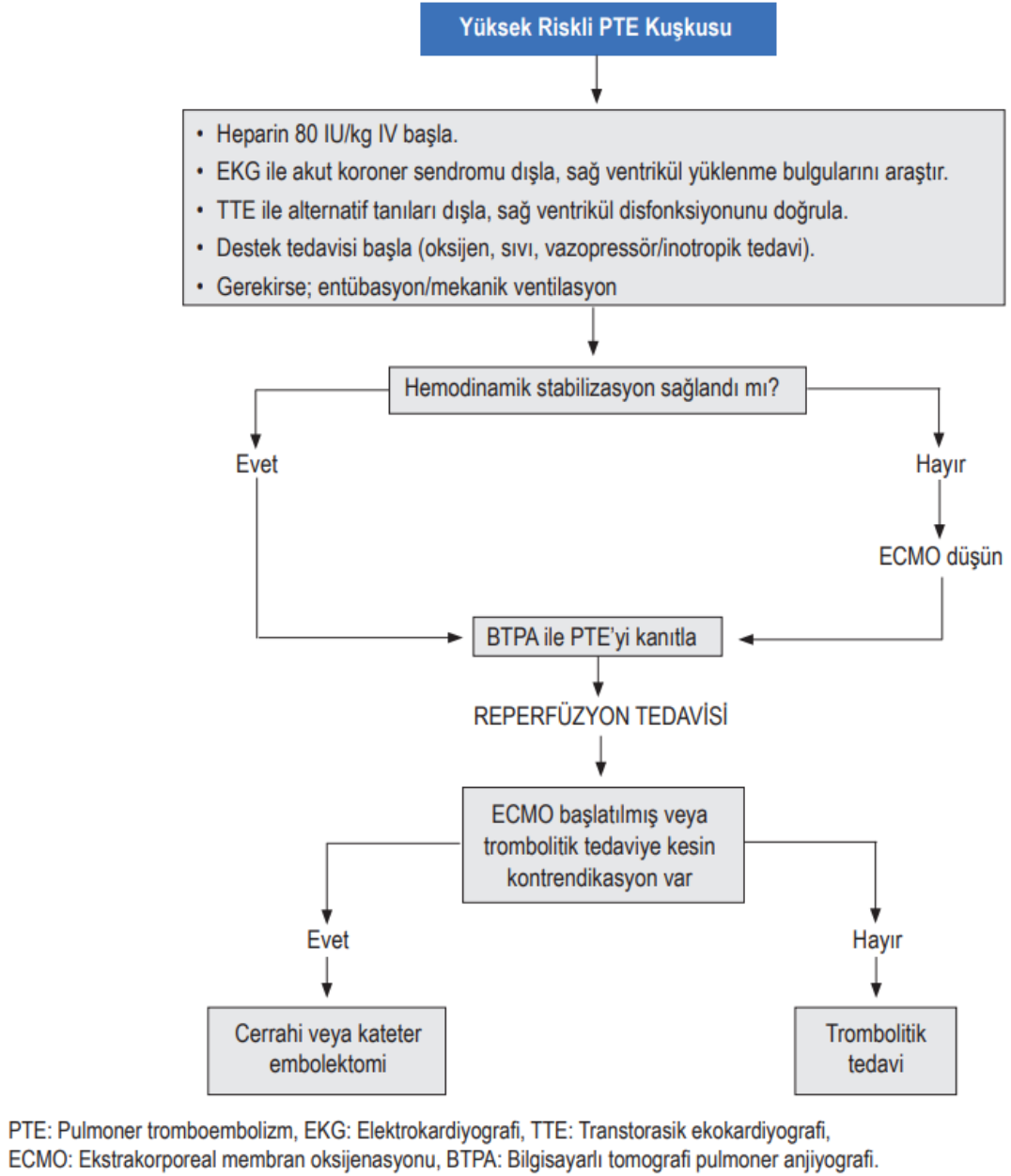
2.6. Tedavi Stratejileri

PTE klinik olasılığı yüksek veya orta düzeyde olan hastalarda, tanısal testlerin sonuçları beklenirken antikoagülasyon başlanmalıdır (2). Masif PTE şüphesi varsa ilk olarak unfraksiyone heparin seçilmelidir. PTE tanısı konulan hastaların erken dönem (ilk 30 gün) mortalite ve komplikasyon açısından yüksek, orta veya düşük riskli olarak

ayırt edilmesi, tedavi seçeneklerimizi belirlememizi sağlar. Riske göre önerilen tedavi stratejisi şekil 2’de, yüksek riskli hastalarda tedavi stratejisi ise Şekil 3’te görülmektedir (15).



Şekil 2. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi (15).



Şekil 3. Yüksek riskli hastalarda ise acil tedavi stratejisi(15).

2.6.1. Antikoagülan tedavi

PTE için antikoagülan tedavi süresi en az 3 aydır ve bu süre, seçilen durumlarda uzayabilir veya süresiz olabilir. Antikoagülan tedavide amaç yeni trombüslerin oluşmasını engellemek dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önlemektir. Mevcut antikoagülasyon yönetimi kılavuzları, PTE tedavisi için başlangıç ve uzun süreli tedavi için dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi doğrudan

etkili oral antikoagülanları (DOAK), her bir DOAK için tekrarlayan PTE için benzer risk azalması, azalmış kanama riski, daha az izlem, hasta ve hekimin daha konforlu olması açısından vitamin K antagonistine(VKA) tercih etmektedir. Kanseri, gebelik, obezite, yaşlı, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve COVID-19 gibi özel popülasyonlarda PTE'yi yönetirken tedavi önerileri farklılık gösterir. Kanseri ilişkili trombozda VKA tedavisi yerine düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilir. Kanıtlar, DMAH'ın bu popülasyonda tekrarlayan emboliyi azaltmada daha etkili olduğunu, international normalized ratio (INR) takibi gerektirmediğini ve oral alımı tolere etmekte güçlük çeken hastalarda daha güvenilir olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte antikoagülan tedavi alırken kanama hala risk oluşturmaktadır. Ancak antidot ilaçların artık kolayca bulunabilmesi nedeniyle hem yatarak hem de ayakta tedavi hastalarında PTE tedavisi güvenle uygulanabilmektedir (22, 23).

2.6.1.1. Parenteral Antikoagülasyon

Unfraksiyone heparin(UFH): Trombini (IIa) ve faktör Xa'yı antitrombin yoluyla etkisiz hale getirerek çalışan bir parenteral antikoagülandır. Kanama riski yüksek olan, retikülo endotelial sistem yoluyla klerensi nedeniyle ciddi böbrek yetmezliği olan veya ameliyat ya da invaziv operasyon gerektiren PTE hastalarında tercih edilen antikoagülan UFH'dir.Yarım saat ile bir buçuk saat arasındaki kısa yarı ömrü nedeniyle, antikoagülan etki hızla ortaya çıkar ve IV kesildikten sonraki saatler içinde kaybolur. IV yol, UFH'nin plazma protein bağlanmasına sekonder subkutan dokulardan absorpsiyon değişkenliği nedeniyle şok ve/veya hipotansiyonda tercih edilen uygulama yoludur. Uygulama dozu 80 ünite/kg IV bolus, ardından 18 ünite/kg/saat infüzyon şeklindedir. UFH, DMAH'a kıyasla üç kat daha yüksek heparin ilişkili trombositopeni (HİT) riskine ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara sahiptir. Antidotu protamin sülfattır (22).

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH): UFH'inkinin %50'sinden daha az bir ortalama moleküler ağırlığa sahip olarak tanımlanırlar. Faktör Xa, trombin ve dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki ederler. Subkutan (s.c.) olarak uygulanırlar. Aktif malignite ve gebelik durumunda ilk tercih edilen antikoagülandır.

Trombositopeni ve majör kanama olası yan etkileri olup UFH ile karşılaştırıldığında DMAH ile HİT riski daha düşüktür. DMAH'lar protamin tarafından yalnızca kısmen geri döndürülebilir (%60 ila %80).

Fondaparinux: Trombin (faktör IIa) inhibisyonu olmaksızın, FXa'yı seçici şekilde inhibe eden, sentetik bir pentasakkarit antikoagülandır. Yarılanma süresi 15 – 20 saat olup günde tek doz, s.c. uygulanır. Küçük boyutundan dolayı fondaparinux, protamin tarafından geri döndürülemez (22).

2.6.1.2. Vitamin K Antagonistleri (VKA)

Vitamin K antagonistleri 50 yılı aşkın bir süredir oral antikoagülasyonda altın standart olmuştur. VKA'lar kullanıldığında, oral antikoagülana paralel olarak UFH, DMAH veya fondaparinux ile antikoagülasyona $\geq$ beş gün süreyle ve INR değeri ardışık iki gün boyunca 2,0-3,0 arasında olana kadar devam edilmelidir. Varfarin daha genç (örn. <60 yaş) sağlıklı hastalarda 10 mg dozunda ve yaşlı hastalarda $\leq$ beş mg dozunda başlanabilir. Günlük doz, sonraki beş-yedi gün boyunca INR'ye göre ayarlanır ve INR düzeyi 2,0-3,0 hedeflenir (2).

Sık izlem, kanama, çeşitli gıdalar (sıvı ve katı yağlar, karaciğer, kuruyemişler ve yeşil sebzeler gibi K vitamini içeriği yüksek yiyecekler) varfarinin etkinliğini azaltabilir. İlaç etkileşimleri (CYP2C9, 2C19, 1A2 ve 3A4'ün indükleyicileri ve inhibitörleri olan ilaçlar) de uzun süreli tedavide warfarin için kısıtlayıcı faktörlerdir. VKA plasentadan kolayca geçer ve teratojenik etkiye sahiptirler. Bu sebeple gebelikte mutlak kontrendikedirler. Emziren annelerde ise süte geçerler fakat bebekte kanama riski oluşturmazlar.

2.6.1.3. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK'lar)

Apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban koagülasyon kaskadında faktör Xa'yı, dabigatran ise direkt trombin'i (IIa) inhibe ederek etkilerini gösterir. Bu ilaçların özellikleri Tablo 14'te gösterilmiştir (22, 24).

Tablo 14. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanların Özellikleri(15)

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg

Faktör Xa üzerinden etki eden ilaçlar için Andexanet alfa, yaşamı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanamalarda antidot olarak kullanılabilir. Dabigatrana afinitesi trombinden 350 kat daha fazla olan bir monoklonal antikor olan İdaricizumab ise Dabigatran için onaylanmış özel bir antidottur (22, 25).

2.6.2. Reperfüzyon Tedavisi

Trombolitik tedavi, akut PTE’de trombüsün çözünmesini hızlandırır ve potansiyel olarak hayat kurtarıcı bir tedavidir. Trombolitik ajanlar yaklaşık yarım asırdır PTE tedavisinde kullanılmaktadır. Trombolitik ilaçlar, plazminojeni plazmine dönüştürerek trombüsü aktif olarak çözen ajanlardır. Erken trombüs rezolüsyonu ile, artmış pulmoner arter basıncı/direnci ve buna eşlik eden RV disfonksiyonu hızla düzelir. Özellikle ilk 24 saat içinde trombüs rezolüsyonu trombolitik tedavide heparinden çok daha hızlıdır. Ancak semptomlar başlamasından itibaren 6-14 gün içinde de trombolitik tedavi uygulanabilir. Bu ajanların en öne çıkanları streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA, alteplaz). Şu anda en yaygın kullanılan ajan alteplazdır. PTE için onaylanmış doz iki saatte 100 mg infüzyondur. Bu dozun özellikle yaşlı hastalarda önemli kanama komplikasyonlarına (öncelikle beyin kanaması) neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, son çalışmalar düşük doz rt-PA'nın (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat) standart doz kadar etkili ve kanama açısından çok daha güvenli olduğunu göstermiştir. Yarılanma ömrü dört-altı dakikadır.

Trombüsün trombolitik ajanlarla aktif olarak çözülmesi, pulmoner perfüzyonu, hemodinamik defekti, gaz değişimini ve sağ ventrikül disfonksiyonunu hızla iyileştirir. Yine de, bu ilaçların en önemli yan etkisi olan kanamayı önlemek için uygun adayların dikkatle belirlenmesi önemlidir.

Sistemik trombolitik tedavi için uygun olmayan hastalarda kateterle yönlendirilen tromboliz bir alternatif gibi görünmektedir (25,30).

Trombolitik tedavinin başarısızlığı veya kontrendikasyonları durumunda cerrahi tedavi başka bir seçenektir. Son raporlar, kardiyak arrest olan veya olmayan yüksek riskli PTE'de ve orta riskli PTE'nin seçilmiş vakalarında olumlu cerrahi sonuçlara işaret etmektedir (2,31).

2.6.3. Vena Cava Filtreleri

Antikoagülan tedaviye mutlak kontrendikasyon, yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PTE ve VTE için yüksek risk taşıyan bireylerde endikedir. Bu yöntem ile venöz trombüslerin pulmoner dolaşıma girmesinin mekanik olarak önlenmesi amaçlanır. Şu anda kullanılan cihazların çoğu perkütan olarak implante edilir ve duruma göre birkaç hafta veya ay sonra çıkarılabilir veya kalıcı olarak kalabilir (2, 26).

2.7. Pulmoner Tromboemboli'de Kronik Tedavi ve Nüksün Önlenmesi

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tedavisinin esas amacı; tıkalı damarda perfüzyonu yeniden sağlamak, oluşmuş pıhtının progresyonunu, embolizasyonunu engellemek ve nüksü önlemektir. Bunun için başlangıçta parenteral heparin uygulanır. PTE tedavisi; başlangıç tedavisi (0-7 gün), uzun-süreli tedavi/idame tedavisi (5-7. günden üç aya kadar) ve uzatılmış tedavi (üç aydan sonra süresiz) olarak üç bölüme ayrılabilir.

Başlangıç tedavisi genellikle parenteral uygulanırken, nonmasif PTE olgularında ülkemizde rivaroksaban, üç hafta süre ile tedavi dozunda, parenteral

tedaviye alternatif olarak kullanılabilir. Uzun süreli ve uzatılmış tedavide bugüne kadar VKA kullanılmakta iken günümüzde alternatif olarak DOAK'lar kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (15).

Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin kararı verilirken, nüks olasılığı ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Oral antikoagülanlar tedavi sırasında nüks riskini önlemede oldukça etkili iken, tedavi sonlandıktan sonra bu risk devam etmektedir (15). VTE geçiren hastaların tedavileri kesildikten sonra nüks oranlarını etkileyecek, dolayısıyla tedavi süresine karar vermede yardımcı olabilecek en önemli faktörler PTE gelişiminde rol alan risk faktörleridir. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflandırılması Tablo 15'de özetlenmiştir (27). Bu bilgiler akılda tutularak, uzun süreli VTE tedavisinin ne zaman sonlandırılacağına karar verilmelidir. Uzun süreli tedavinin süresini belirlemede, antikoagülan tedavi alan hastalarda antikoagülana bağlı kanama riski de hesaba katılmalıdır. Antikoagülan tedavinin ilk aylarında majör kanama riski daha yüksek iken bu zamanla azalır ve stabilize olur.

Tablo 15. Uzun süreli rekürrens riskine göre VTE risk faktörlerinin sınıflandırılması(15)

Uzun süreli rekürrens için tahmini risk	PE için risk faktörü kategorisi	Örnek
Düşük (yılda %3'ten az)	VTE riskinde >10 kat artış ile ilişkili majör geçici ya da geri dönüşlü faktörler	• 30 dakikadan uzun süre genel anestezi altında yapılan cerrahi operasyon • 3 günden uzun süreli akut bir hastalığa bağlı veya kronik hastalığı akut atağına bağlı hastanede yatış • Travmaya bağlı kırık
Orta (yılda %3-8)	VTE için 10 kattan az artmış risk oluşturan geçici risk faktörüne sahip hasta grupları	• 30 dakikadan az genel anestezi ile yapılan minör cerrahi • 3 günden daha az süre ile akut bir hastalık sebebiyle hastaneye yatış • Östrojen tedavisi/kontrasepsiyon • Gebelik veya lohusalık • Akut bir hastalık sebebiyle hastane dışında 3 günden uzun yatak istirahati • 3günden uzun süreli hareketsizliğe sebep olan bacak yaralanması (kırksız) • Uzun süreli uçuş
	Malign olmayan kalıcı risk faktörleri	• İnflamatuar kemik hastalığı • Akut otoimmün hastalık
	Tanımlanabilir risk faktörü yok	
Yüksek(yılda %8'den fazla)		• Aktif kanser • Geçici risk faktörü olmaksızın bir veya daha fazla VTE öyküsü olması • Antifosfolipid antikor sendromu

2.8. PTE Tedavi Sonrası Takip Stratejisi

Akut bir PTE atağından sonra, hastalar üç ila altı ay sonra yeni başlayan veya devam eden nefes darlığı, egzersiz intoleransı, tekrarlayan VTE riski, kanser ve antikoagülanlardan kaynaklanan kanama riski ve kronik veya rezidüel trombüs açısından değerlendirilmelidir. Sonuçlara göre tedaviye devam etme veya tedaviyi sonlandırma kararı verilmelidir. Devam eden nefes darlığı ve zayıf fiziksel performans şikayetiolan hastalarda (kronik) pulmoner hipertansiyon (PHT) olasılığını ve

dolayısıyla potansiyel kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) belirlemek için TTE bir sonraki adım olarak tercih edilmelidir(2).TTE ile yapılan çeşitli ölçümler ile PHT şüphesi sınıflandırılabilir (Tablo 16, 17).

Tablo 16. Ekokardiyografik olarak PHT şüphesi (15)

Tepe triküspit yetersizlik hızı	Diğer PHT işaretlerinin varlığı	Ekokardiyografik olarak PHT olasılığı
≤2.8 veya ölçülemiyor	Yok	Düşük
≤2.8 veya ölçülemiyor	Var	Orta
2.9-3.4 arasında	Yok	
2.9-3.4 arasında	Var	Yüksek
>3.4	Gerekli değil	

Tablo 17. PHT şüphesinde triküspit yetersizlik hızına ek olarak kullanılan ekokardiyografik bulgular (15)

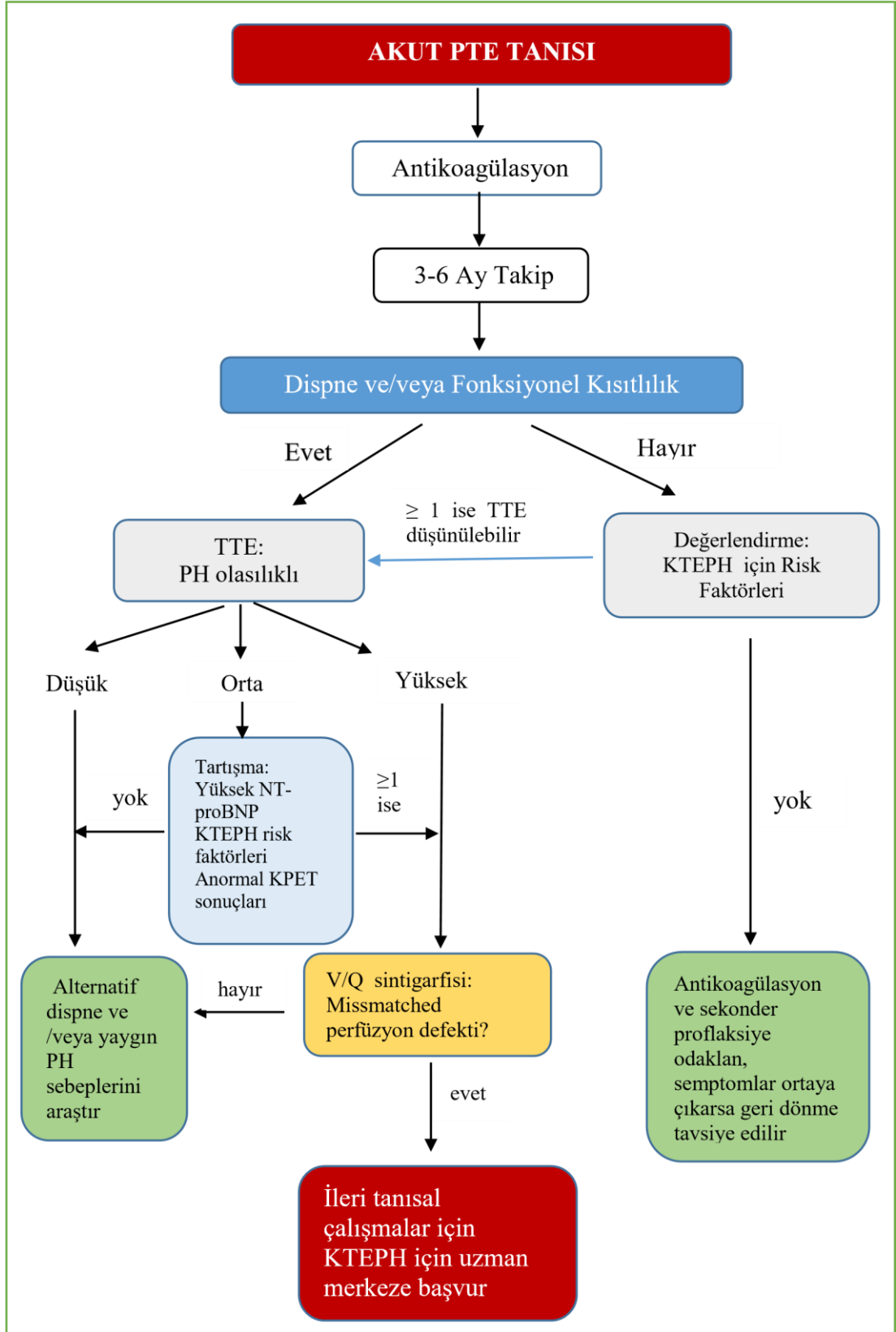
A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: İnferior vena cava ve sağ atrium
Sağ ventrikül/ sol ventrikül bazal çap oranı >1	Sağ ventrikül çıkış doppleri hızlanma süresi <105 msn ve/veya midsistolik çentiklenme	İnferior vena cava çapı >21 mm Azalmış inspiratuar kollaps ile
İnterventriküler septumda düzleşme (sol ventrikül eksantriklik indeksi sistolde veya diastolde >1.1)	Erken sistolik pulmoner yetersizlik hızı >2.2 m/sn	Sağ atrium alanı >18 cm ²
	Pulmoner arter çapı >25 mm	

Transtorasik ekokardiyografide yüksek PHT riski, orta derecede PHT olasılığı ve yüksek NT-proBNP değeri olan veya KTEPH için risk faktörleri (Tablo 18) olan kişiler için radyolojik görüntüleme gerekir.

Tablo 18. KTEPH yatıklılığa sebep olabilen risk faktörleri(15).

PTE tanı zamanı	PTE sonrası takipte
• Masif veya tekrarlayan PTE • İdiyopatik PTE • Hipotiroidizm • Semptomların PTE tanısından iki hafta önce başlaması • Diabetes mellitus tanısı olmaması • BT veya TTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu • Trombolitik ve/veya embolektomi uygulanmamış olması • Sağ ventrikül/sol ventrikül çapı > 1 (BTPA) • PABs < 60 mmHg (TTE)	• Yeni veya kötüleşen dispne • Splenektomi • Hidrosefaliye bağlı VA şant açılması • Kronik inflamatuvar hastalıklar • 0 dışı kan grupları • Sağ ventrikül hipertrofisi (EKG) ve pro-BNP artışı

Akut PTE tanısını takiben hasta takibi ve uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi için ERS 2019 Pulmoner Emboli Tanı ve Takip Kılavuzu tarafından önerilen protokol Şekil 4’te gösterilmektedir (15).



Şekil 4. Akut PTE takip ve uzun dönem sekel açısından değerlendirme algoritması (15)

2.9. Pulmoner Tromboemboli Tedavisinde İlaç Uyumu

Bir ilaç rejimine uyum genellikle hastaların ilaçları sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından reçete edildiği şekilde (zaman, doz, sıklık olarak) alma derecesi olarak tanımlanırken, uyumsuzluk ise ilaçların belirtilen zamanda, aralıkta ve dozda alınmaması, doz atlanması, ertelenmesi ya da ilaçların hiç alınmaması şeklinde olabilmektedir. Uyum oranları, kronik hastalarla karşılaştırıldığında, akut durumları olan hastalar arasında tipik olarak daha yüksektir; kronik rahatsızlıkları olan hastalarda uyum, tedavinin ilk altı ayından sonra dramatik şekilde düşer.

Uyumun önündeki engeller öncelikle hastadan kaynaklanmaktadır. Bir ankete verilen yanıtlarda, hastaların ilaçlarını almamak için belirttiği tipik nedenler arasında unutkanlık, diğer öncelikler, dozları atlama, bilgi eksikliği ve duygusal faktörler yer almaktaydı (29). Sağlık hizmetleri sistemleri ise, hasta yoğunluğu, yetersiz muayene süresi, hastanın birden çok hekim tarafından bakım sağlanmak zorunda bırakılması, ek ilaç ödemeleri veya yüksek maliyetler ile uyumun önünde engeller oluşturur (28, 29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, gözlemsel, tek merkezli bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.03.2023 Tarih ve 49 Karar Numaralı Etik Kurul Onayı alınarak yapılmıştır. 01.11.2020-01.03.2022 tarihleri arasında Pulmoner tromboemboli tanısı alıp Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi görmüş ve polikliniğimizden ayaktan tedavi düzenlenerek taburcu edilen 142 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.1. Dahil Etme Kriterleri

Kasım 2020 tarihinden itibaren yaklaşık 2 yıllık sürede Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde PTE tanısı alan ve idame antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) planlanan, 18 yaş üzerindeki hastalar çalışmamıza dahil edildi.

3.2. Hariç Tutulma Kriteri

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde PTE tanısı alan ve idame antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) planlanan ancak tanı anında BTPA, EKO tetkikleri yapılmayan ve kendi isteği ile çalışmada yer almak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Hasta Değerlendirilmesi ve Takip

Hastaların demografi özellikleri (yaşı, cinsiyet), semptomlar başlayıp hastaneye başvurana kadar geçen süre, başvuru anında nüks olup olmaması, pulmoner şikayetleri, Wells ve sPESİ skorları, tanı anında BTPA ile trombüs lokalizasyonu (ana pulmoner arter, lobar dal, segmental, subsegmental dal), PTE risk skorlaması, predispozan faktör olup olmaması , tanı anında EKO'da RV disfonksiyonu olup olmadığı, tanı aldıktan sonra başlanan tedavi ve trombolitik tedavi verilip verilmediği, idame tedavide hangi antikoagülan ile takip edildiği (DMAH, varfarin, DOAK), tedaviye bağlı komplikasyonlar (minör ,majör kanama), üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve

on ikinci aylardaki kanama,nüks, mortalite oranları ile maliyet kayıt edildi. Kontrole gelmeyen hastalar ise telefon ile aranarak sorgulandı.

Hastalarımıza idame tedavi planlanmasında özel gruplar oluşturulmadı. Genel olarak malignitesi olan hastalar DMAH ile taburcu edildi. Kontraendikasyonu olmayan ve sağlık merkezine ulaşım sorunu olmayıp INR kontrolü yaptırabilecek hastalar varfarin ile taburcu edildi. Sağlık merkezine ulaşım sorunu olup INR kontrolünü yaptıramayacağını söyleyen, varfarinin doz ayarı yapılması gerektiği için ilaç dozunu karıştırabileceğini ve eczanede çıkacak olan ek ücretleri karşılayabileceğini söyleyen hastalar ise DMAH ve DOAK ile taburcu edildi.

3.3.1. Tanımlamalar

Tedavi uyumu, majör, minör kanama, nüks, KTEPH, mortalite ve maliyeti şu şekilde tanımladık:

Tedavi uyumu; hastaya reçete edilen ilacı reçete edildiği şekilde (zaman, doz, sıklık olarak) alma derecesi olarak tanımlandı.

Majör Kanama; beyinden veya başka bir kritik organdan, hemoglobin seviyesinin 2 g/dL veya üzerinde düşmesine neden olup tedavi etmek için iki veya daha fazla eritrosit transfüzyonu gerektiren, ölüme neden olabilecek kadar büyük kanama olarak tanımlandı (30).

Minör Kanama; gözlem, buz ve kompres gibi minimal önlemler ile hastanın antikoagülan tedavisini kesmeden ve bu ilaçların kısa yarı ömürleri göz önüne alındığında kesilmesine bağlı hastayı potansiyel tromboz risklerine maruz bırakmayan az miktarda kan kaybı veya kanama bulgusu olmayan basit anemi olarak değerlendirildi (30).

Nüks; PTE tanısı alan hastada tedavi altında veya tedavi almaksızın yeniden PTE gelişmesi olarak değerlendirildi.

Kronik Tromboemboli Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH); en az üç ay düzenli antikoagülan almasına rağmen dispne veya fonksiyonel kısıtlılığını devam eden, V/Q sintigrafisinde perfüzyon defektleri olup, EKO’da pulmoner arter basıncında artış saptanıp yapılan sağ kalp kateterizasyonda ortalama PAB ≥ 20 mmHg, pulmoner arter kapiller kama basıncı (PAWP) ≤ 15 mmHg veya ölçülemeyen PAWP olan hastalar olarak değerlendirildi (15).

Mortalite; hastaların hastaneye PTE nedeniyle yatışından itibaren ilk 30 gün içerisinde ex olan hastalar **hastane mortalitesi** olarak kabul edildi. Sonraki 11 ay içerisinde ex olan hastalar ise kendi içerisinde değerlendirildi.

Maliyet; hastaların taburculuk sonrası SGK giderleri (üç ayda bir kontrole geldiklerinde çalışılan laboratuvar tetkikleri, görüntüleme tetkikleri, varfarin ile takip edilenler için ise ekstra INR tetkikleri ve bunun için yapılan muayene ücretleri) dahil tüm giderleri(hastaneye başvuru esnasındaki konaklama, ulaşım ve gıda maliyetleri ile eczaneye ödemiş oldukları tutarlar dahil) olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın ilk başvuru anındaki verileri, üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylardaki kontrol verileri tarafımızca oluşturulan hasta formlarına kayıt edildi ve tüm bu veriler SPSS programına girildi.

Hastaları değerlendirirken kullandığımız görüntüleme tekniklerini aşağıda açıkladık.

3.3.2. Kontrastlı Toraks Pulmoner Anjiyografi

Hastaların BTPA görüntüleri resim arşivleme ve iletişim sisteminden (PACS) elde edildi. Tüm görüntüler, Toshiba Aquilion ONE 320 dedektörlü satır/640 dilimli BT tarayıcının (Otawara, Japonya) torasik CT anjiyografi protokolüyle elde edildi. Tarama parametreleri şunlardı: 80 × 0,5 mm dedektör, dilim kalınlığı 1 mm, yeniden oluşturma aralığı 0,5 mm, adım faktörü 1,388, portal dönüş süresi 0,6 s ve tüp voltajı 120 kV. 60 cc Noniyonik kontrast madde (Ultravist veya Omnipol 300/100 cc)ve 50 cc salin otomatik enjektör ile ön kol damarından 5 mL/s hızında intravenöz

olarak uygulandı. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra, ana pulmoner arterdeki kontrast madde 120 HU yoğunluk eşiğine ulaştıktan 10 saniye sonra tarama başlatıldı. Muayene sırtüstü pozisyonda, her iki kol baş hizasında, nefes tutulurken yapıldı. Bolus kontrast madde enjeksiyonu sonrası 640 kesitli CT tarayıcı ile elde edilen ardışık aksiyal torasik BT anjiyografik kesitler, çalışma protokolüne göre üç boyutlu (3D) görüntülere dönüştürüldü ve bu 3D reformat ve maksimum yoğunluklu projeksiyon (MIP) görüntüleri değerlendirildi. . BT anjiyografi (genişlik 700 HU, seviye 80 HU) ve akciğer parankimi (genişlik 1200 HU, seviye-600 HU) pencereleri kullanılarak inceleme yapıldı (20).

3.3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

EKO incelemeleri 2.5 mHz problu Toshiba S270-A cihazı kullanılarak bir kardiyolog tarafından yapıldı. EKO sessiz bir ortamda, hasta sakin, sol yanına yatmış ve rahat nefes alıyorken gerçekleştirildi. EKO öncesi her hastaya kardiyak oskültasyon , elektrokardiyografi ve teleradyografi yapıldı. EKO incelemesinde apikal seviyeden parasternal uzun aks, aorto-mitral-papiller kas ve parasternal kısa aks görüntülerinin elde edilmesi için iki boyutlu, M-mode, renkli Doppler, nabız ve sürekli Doppler modları kullanıldı. Gerektiğinde arkus aortik ve interatriyal septum sırasıyla suprasternal ve subkostal ekokardiyografik görüntülerde ayrıca değerlendirildi. EKO'da triküspit yetmezliğine göre hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri kaydedildi ve 40 mmHg ve üzeri değerler patolojik kabul edildi (20).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 22.0 sürüm yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, min-max. değerler olarak ifade edilmiştir. Nitel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yüzde ve frekans değerleri olarak ifade edilmiştir.

Normallik analizinde nicel verilerin Shapiro–Wilk testinde normal dağılım göstermemesi üzerine parametrik olmayan test prosedürleri işletilmiştir. Bu kapsamda parametreler arasındaki ilişkilerin tespiti için Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Spearman’s Rho Korelasyon Testi kullanıldı. Nitel verilerin ikili analizlerinde ise Ki kare Testi kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Erzurum Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 01.11.2020-10.03.2022 tarihleri arasında yatarak tedavi görmüş ve taburculuk sonrası üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylarda takibe alınan 142 PTE tanılı hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 66 ± 16 (yıl) olarak tespit edildi. 142 hastanın 80'i (%56,3) 65 yaş ve üzeri idi. Hastaların 84'ü (%59,2) kadındı.

Hastaların 13'ü(%9,2) daha önce PTE geçirip başvuru anında nüks olarak değerlendirilen hastalar idi. Hastaların şikayetlerinin başlayıp hastaneye başvuru süresi minimum iki saat ile maksimum 500 saat arasında değişmekte olup ortalama 48 saat idi. Başvuru semptomlarına baktığımızda ise 142 hastadan 111'inin (%78,5) başvuru şikayetinin dispne olduğu görülmektedir.

Hastaların %66,2'sinin yüksek riskli PTE'si olup 142 hastanın %70,4'ünün yüksek mortalite riski mevcut idi.

Tablo 19'da hastaların demografik özellikleri, klinik tabloları, ilk başvuruda nüks olup olmaması, başvuru anındaki semptomları ile Wells ve sPESİ skorları özetlenmiştir.

Tablo 19. Hastaların tanı anındaki demografik verileri

	Sayı (n=142)	Yüzde (%)
Demografik bulgular		
65 yaş ve üzeri	80	56,3
Cinsiyet, Kadın	84	59,2
Başvuru anında nüks	13	9,2
Klinik Tablo		
Masif	22	15,5

Tablo 19. (Devamı)

Submasif Yüksek Riskli	72	50,7
Submasif Düşük Riskli	32	22,5
Nonmasif	16	11,3
Semptomlar		
Dispne	111	78,5
Angina	77	54,2
Hemoptizi	13	9,2
Senkop	15	10,6
Bilinç değişikliği	20	14,1
Çarpıntı	13	9,2
DVT semptomu	56	39,4
Wells Skoru		
Düşük olasılık (<2)	22	15,5
Orta olasılık (2-6)	79	55,6
Yüksek olasılık (>6)	41	28,9
sPESİ Skoru		
Yüksek mortalite (≥ 1)	100	70,4

Hastalarımızı PTE risk faktörleri açısından değerlendirdiğimizde hiç risk faktörü olmayan 10 (%7,0) hasta mevcuttu. Bir risk faktörü olan 30 (%21,1) hasta, iki ve üzeri risk faktörü olan 102 (%71,9) hasta mevcuttu. Bunların başında en sık ileri yaş (%56,3) ikinci sıklıkta DVT (%34,5) üçüncü sıklıkta ise immobilizasyon (%25,4) geliyordu. Komorbiditelere baktığımızda ise komorbiditesi olmayan 34(%23,9) hasta, bir komorbiditesi olan 47 (%33,1) hasta, iki ve üzeri komorbiditesi olan ise 61(%43,0) hasta mevcut idi. Komorbiditelerden ise en sık hipertansiyon (%48,6) ikinci sıklıkta diabetes mellitus (%19,7) üçüncü sırada ise koroner arter hastalığı izlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Risk Faktörü Verileri

	Sayı (n=142)	Yüzde (%)
Risk Faktörleri		
Malignite	21	14,8
Obezite (BMI>30)	29	20,4
İmmobilizasyon (Son 4 haftada 3 günden fazla)	36	25,4
Travma	8	5,6
Cerrahi (Son 1 ayda)	21	14,8
OKS kullanımı	1	0,7
Gebelik	1	0,7
Postpartum	1	0,7
Spinal kord yaralanması	1	0,7
Vaskülit	1	0,7
Kemoterapi	15	10,6
Polistemi	7	4,9
Atriyal fibrilasyon	30	21,1
Uzun süreli seyahat (>6 saat)	6	4,2
İleri yaş (>65)	80	56,3
Önceki VTE öyküsü	23	16,2
Genetik yatkınlık	13	9,2
DVT	49	34,5
Eşlik eden risk faktörü sayısı		
Bir risk faktörü olan	30	21,1
İki ve üzeri risk faktörü olan	102	71,9
Hiç risk faktörü olmayan	10	7,0
Komorbiditeler		
KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)	15	10,6
Kalp yetmezliği	17	12,0
Renal yetmezlik	5	3,5
Serebrovasküler Olay	18	12,7
Uyku apnesi	6	4,2
Diabetes Mellitus	28	19,7
Hipertansiyon	69	48,6
Koroner Arter Hastalığı	23	16,2
Eşlik eden komorbidite sayısı		
Bir komorbiditesi olan	47	33,1
İki ve üzeri komorbiditesi olan	61	43,0
Hiç komorbiditesi olmayan	34	23,9

Tanı anında yapılan EKO’da 109 hastada(%76,8) sağ kalp etkilenimi mevcut idi. Hastaların sadece birine BTPA çektirilemedi. Yine tanı anında çekilen BTPA’lar değerlendirildiğinde; 77 (%54,6) hastada ana pulmoner arterlerde,106 (%75,2) hastada lobar pulmoner arter dallarında, 126 (%89,4) hastada segmental pulmoner arter dallarında, 60 (%42,6) hastada ise subsegmental pulmoner arter dallarında trombüs olduğu görüldü. Başvuru esnasında 142 hastadan 53’üne (%37,3) trombolitik tedavi uygulanmış tedavisine DMAH eklenmiş olup 88 (%62,0) hastaya enoksaparin sodyum, bir (%0,7) hastaya fondaparinuxs başlandı. İdame olarak 45(%31,6) hasta DMAH, 35 (%23,9) hasta varfarin sodyum, 62 (%43,6) hasta DOAK ile taburcu edildi. Vena cava filtresi ise bir (%0,7) hastaya uygulandı (Tablo 21).

Tablo 21. Görüntüleme, Başlangıç ve İdame Tedavi Verileri

	Sayı (n=142)	Yüzde (%)
Ekokardiyografide RV Disfonksiyonu	109	76,8
BT Anjiyografi Bulguları		
Ana Pulmoner Arterde Trombüs	77	54,6
Lobar Dallarda Trombüs	106	75,2
Segmenter Dallarda Trombüs	126	89,4
Subsegmenter Dallarda Trombüs	60	42,6
Başlangıç Tedavisi		
Trombolitik + DMAH	53	37,3
Enoksaparin Sodyum	88	62,0
Fondaparinuxs	1	0,7
İdame Tedavisi		
DMAH	45	31,6
Varfarin Sodyum	35	24,6
DOAK	62	43,6

Tedaviye bağlı komplikasyonlar değerlendirildiğinde yatış esnasında 11 (%7,7) hastada majör kanama, 25(%17,6) hastada minör kanama izlendi. Sekiz (%5,6) hasta ise ilk 30 gün içerisinde ölmüş olup hastane mortalitesi olarak kabul edilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Hastane Komplikasyonları Verileri

	Sayı	Yüzde (%)
Major Kanama	11	7,7
Minör Kanama	25	17,6
Hastane Mortalitesi	8	5,6

Hastaların takibinde üçüncü ayda bir (%0,9), dokuzuncu ayda bir (%1), on ikinci ayda ise üç (%3,1) hastada kanama komplikasyonu izlendi. Altıncı ayda ise kanaması olan hastamız yoktu. Nüks sayısına baktığımızda ise üçüncü ayda iki (%1,9), altıncı ayda bir (%1) ve dokuzuncu ayda bir (%1) nüks mevcut olup 12.ayda ise nüks izlenmedi. Takipte toplam ölen hasta sayısı ise 35 (%24,6) idi (Tablo 23).

Tablo 23. Takipte Gelişen Komplikasyonlar ve Mortalite Oranları

	0-3 Ay	3-6 Ay	6-9 Ay	9-12 Ay
Kanama	1 (%0,9)	0	1(%1)	3(%3,1)
Nüks	2 (%1,9)	1 (%1)	1 (%1)	0
Mortalite	29(%20,4)	1 (%1)	3 (%2,6)	2 (%1,8)

Hastalarımız takipte KTEPH yönüyle de değerlendirilmiş olup en az üç ay düzenli antikoagülan almasına rağmen dispne veya fonksiyonel kısıtlılığı devam eden ve ayrıca EKO'da pulmoner arter basıncında artış saptanan sekiz hastada V/Q sintigrafisinde KTEPH ile uyumlu ventilasyon-perfüzyon defekti saptanmış olup bu hastalara KTEPH açısından sağ kalp kateterizasyonu önerilmiş ikisi işlemi kabul etmemiş, kabul edenlerden ise sağ kalp kateterizasyonda ortalama PAB $\geq$ 20mmHg olan hastamız olmayıp KTEPH tanısı konulan hastamız yoktu. Bu hastaların kronik tromboembolik hastalık (KTEH) olarak takipleri devam etmektedir.

Hastalarımıza poliklinik kontrolüne geldiklerinde ve ilaçlarını kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda hastaların tamamının ilaçlarını kendisine söylenen

zaman, sıklık ve dozda kullandığı öğrenilmiş olup tedavi uyumları tam olarak değerlendirildi.

4.2. Kullanılan İlaçlar ile Kanama Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Hastaların major kanama komplikasyonu ile kanama riski yaratabilecek ilaçlar karşılıklı değerlendirildiğinde; Başlangıçta trombolitik + DMAH verilmesi ve başlangıçta sadece DMAH verilmesi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,101$, $p=0,101$ sırası ile).

Hastaların minör kanama komplikasyonu ile kanama riski yaratabilecek ilaçlar karşılıklı değerlendirildiğinde; Başlangıçta trombolitik + DMAH verilmesi ve başlangıçta sadece DMAH verilmesi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,224$, $p=0,224$ sırası ile).

Tablo 24. Kanama ile Kullanılan İlaçların Karşılaştırılması

	n	Major Kanama n(%)	p değeri	Minör Kanama	p değeri
Trombolitik + DMAH Verilmesi	53	7 (13,2)	0,101	12 (22,6)	0,224
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH)	89	4 (4,4)	0,101	13 (14,6)	0,224

Hastaların üçüncü ay kanama komplikasyonları ile başlangıç ve idame tedavide aldığı ilaçlar karşılıklı değerlendirildiğinde; Üçüncü ay kanama ile idame olarak varfarin, DMAH ve DOAK alması arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=0,421$, $p=1,000$ sırası ile).

Altıncı ayda hastalarda kanama yoktu.

Hastaların dokuzuncu ay kanama komplikasyonları ile başlangıç ve idame tedavide aldığı ilaçlar karşılıklı değerlendirildiğinde; dokuzuncu ay kanama ile idame

tedavi olarak varfarin, DMAH ve DOAK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$ sırası ile).

Hastaların on ikinci ay kanama komplikasyonları ile başlangıç ve idame tedavide aldığı ilaçlar karşılıklı değerlendirildiğinde; on ikinci ay kanama ile idame tedavi olarak varfarin, DMAH ve DOAK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=1,000$, $p=0,577$ sırası ile).

Tablo 25. Takipte Kanama Komplikasyonlarının Kullanılan İlaçlar İle Karşılaştırılması

	n	3. Ay n(%) -	p değeri	6.Ay n(%) -	p değeri	9.Ay n(%) -	p değeri	12.Ay n(%) -	p değeri
Varfarin	35	0	1,000	-		0	1,000	1(3,0)	1,000
Sodyum									
DMAH	45	1(2,2)	0,421	-		0	1,000	1(2,5)	1,000
DOAK	62	0	1,000	-		1(1,7)	0,421	1(1,8)	0,577

4.3. Nüks ile Komorbiditelerin ve İlaç Tercihlerinin Karşılaştırılması

Nüks olarak gelen hastalar ve komorbiditeleri karşılıklı değerlendirildiğinde; üç hastanın herhangi bir komorbiditesi yoktu. SVO ve malignitesi olan hastalarda daha fazla oranda nüks izlendi. Yedi hastada ise iki ve üzeri komorbidite mevcuttu. Nüks ile komorbiditeler karşılıklı değerlendirildiğinde ise aralarında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,242$).

Tablo 26. Nüks Olarak Gelen Hastaların Komorbiditelerinin Karşılaştırılması

	Nüks(n=13), yüzde	p değeri
SVO	2 (15,3)	0,242
Malignite	1 (7,6)	
SVO+DM	1 (7,6)	
Malignite+DM	1 (7,6)	
KOAH+HT	1 (7,6)	
Renal Yetmezlik + HT	1 (7,6)	
Üç ve üzeri komorbidite	3 (23,3)	
Hiç komorbiditesi olmayan	3 (23,3)	

Üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylarda rekürrens ile gelen hastaların idame tedavileri karşılıklı değerlendirildiğinde; üçüncü ay rekürrens ile idame warfarin, DMAH ve DOAK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=0,175$, $p=1,000$ sırası ile). Altıncı ay rekürrens ile idame warfarin, DMAH, DOAK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$ sırası ile). Dokuzuncu ay rekürrens ile idame warfarin, DMAH, DOAK arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$ sırası ile).

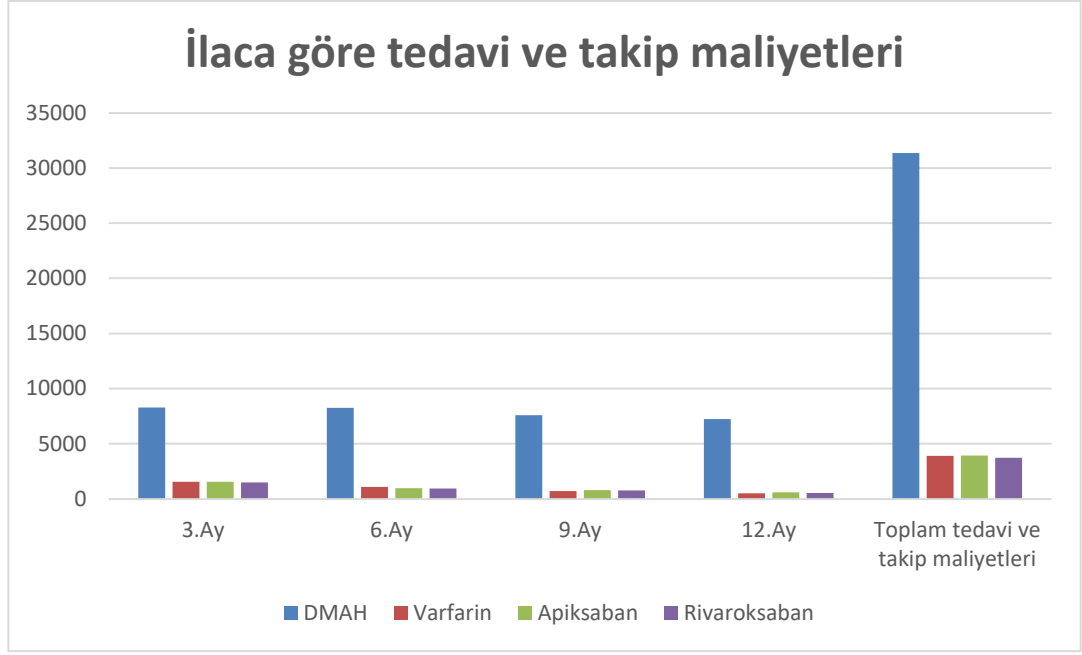
12.ayda ise hiç rekürrens izlenmedi.

Tablo 27. Takipte Gelişen Nükslerin İlaç Tercihleri ile Karşılaştırılması

	n	3.Ay	p değeri	6.Ay	p değeri	9.Ay	p değeri	12.Ay	p değeri
Varfarin	35	0	1,000	0	1,000	0	1,000	-	
DMAH	45	2 (4,4)	0,175	0	1,000	0	1,000	-	
DOAK	62	0	1,000	1(1,6)	1,000	1(1,7)	1,000	-	

4.4. Tedavi ve Takip Maliyetlerinin Karşılaştırılması

İdame olarak kullanılan ilaçların takipte SGK giderleri ve hastaların harcamaları ile birlikte üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve 12. aylardaki maliyet ile toplam bir yıllık maliyet Şekil 5’te gösterilmiştir. Bu maliyet değerlerine baktığımızda tüm tedavi rejimlerinde üçüncü ayda en yüksek maliyet izlenir iken on ikinci ayda ise en düşük maliyet izlendi. Hastaların takip ve tedaviye bağlı toplam bir yıllık maliyetlerine bakacak olursak; DMAH için bir yıllık maliyet 31370 ± 1523 TL, Varfarin kullanmanın maliyeti 3895 ± 1254 TL, Rivaroksaban kullanmanın maliyeti 3723 ± 601 TL, Apiksaban kullanmanın maliyeti ise 3933 ± 1597 idi.



Şekil 5. İlaça göre tedavi ve takip maliyetlerinin karşılaştırması

İdame olarak kullanılan ilaçlar ile maliyet arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,001$). Bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için yapılan ikili analizlere göre; DMAH kullanmanın üçüncü, altıncı, dokuzuncu, on ikinci aylardaki maliyeti ve toplamda bir yıllık maliyeti Rivaroksaban, Apiksaban ve Varfarin kullanımından daha yüksek iken DOAK'lar ile Varfarin arasında ise anlamlı fark izlenmedi ($p=1,000$).

4.5. Mortalite Oranlarının Değerlendirilmesi

Takipte 142 hastadan 35 (%24,6) 'i vefat etti. Vefat eden hastaların 30'u (%85,7) ileri yaş olup yaş ortalaması 77 ± 11 idi. Vefat eden kadın hasta sayımız fazla olmasına rağmen erkeklerin vefat etme oranı daha yüksekti. Vefat eden hastaların hepsi en az bir risk faktörüne mevcuttu. Risk faktörleri içerisinde vefat eden hastalarda en çok immobilizasyon ikinci sıklıkta ise malignite geliyordu. Bir risk faktörüne sahip olan altı (%17,1), iki ve üzeri risk faktörüne sahip olan ise 29 (%82,9) hasta mevcut idi. Komorbiditelere baktığımızda vefat eden hastaların en az bir komorbiditesi mevcut olup en sık kardiyak, nörolojik ve pulmoner hastalıklar eşlik ediyordu. Vefat eden

hastalar içerisinde bir komorbiditesi olan 14 (%40,0) iki ve üzeri komorbiditesi olan ise 21 (%60,0) hasta mevcut idi.

Vefat eden hastaların klinik tablolarına bakılacak olunursa masif ve submasif yüksek riskli PTE hastaların oranı yüksekti. Mortal seyreden hastaların beşinde major kanama izlenmiş olup ölüm nedeni kanamaya bağlandı. İdame tedavi olarak DMAH alan grupta yüksek oranda mortalite izlenir iken idame olarak varfarin alan grupta bu oran düşüktü.

Tablo 28. Mortal Seyreden Hastaların Özellikleri

	Mortalite Grubu (n=35)	Toplam Hasta Grubu
Yaş	77±11	66±16
Kadın	19 (%54,2)	84 (%40,8)
Risk faktörleri		
İmmobilizasyon	15 (%42,8)	36 (%25,4)
Malignite	10 (%28,6)	21 (%14,8)
Obezite	7 (%21,0)	29 (%20,4)
Eşlik eden risk faktörü sayısı		
Bir risk faktörü olan	6 (17,1)	30 (%21,1)
İki ve üzeri risk faktörü olan	29 (82,9)	102 (%71,9)
Komorbiditeler		
Kardiyak Hastalıklar	11 (%31,5)	109 (%76,7)
Nörolojik Hastalıklar	9 (%25,7)	18 (%12,7)
Pulmoner Hastalıklar	7 (%20,0)	21 (%14,7)
Eşlik eden komorbidite sayısı		
Bir komorbiditesi olan	14 (%40,0)	47 (%33,1)
İki ve üzeri komorbiditesi olan	21 (%60,0)	61 (%43,0)
Klinik Tablo		
Masif	7 (%20,0)	22 (%15,5)
Submasif Yüksek Riskli	22 (%62,8)	72 (%50,7)
Submasif Düşük Riskli	6 (%17,2)	32 (%22,5)
Komplikasyonlar		
Majör Kanama	5 (%14,2)	11 (7,7)
Minör Kanama	10 (%28,5)	25 (%17,6)
İdame Tedavi		
DMAH	20 (%57,1)	45 (%31,6)
DOAK	12 (%34,2)	62 (%43,6)
Varfarin	3 (%8,7)	35 (%24,6)

Vefat eden 35 hastadan 29 (%82,8) 'u ilk üç ay içerisinde, biri (%2,8) üç-altı ay arasında, üçü (%8,5) altı-dokuz ay arasında ve ikisi (%5,7) ise 9-12 ay arasında vefat etti.

İlk üç ay içerisinde ölen hastalara baktığımızda ise 29 hastadan sekizi (%27,5) hastane yatışından sonraki ilk 30 gün içerisinde vefat etti. Bu sekiz hastaya baktığımızda hepsi ileri yaş olup komorbiditeleri mevcuttu. Bu hastaların klinik tablosuna baktığımızda tamamı yüksek riskli PTE olup dördüne trombolitik tedavi uygulanmış, ikisinde majör kanama izlenmişti. İdame tedavi olarak ise dördü DMAH ile taburcu edilmişti.

İdame tedavilerin hastane mortalite oranları; DMAH verilen grupta %8,8, Varfarin grubunda %5,7, DOAK grubunda ise %3,2 olarak izlendi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız PTE tanısı alan hastaların üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylarda olmak üzere toplamda dört kez değerlendirildiği takip çalışmasıdır. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında; araştırma sonuçlarımız başlangıçta ve idame tedavide kullanılan ilaçlar ile kanama güvenilirliği arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. İdame tedavide de DMAH, varfarin ve DOAK tedavi rejimlerinin tedavi uyumu, rekürrens ve kanama yönünden benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu göstermiştir. Maliyet değerlendirilmesinde DMAH kullanmanın yıllık maliyetinin rivaroksaban, apiksaban ve varfarin kullanımından daha yüksek olduğunu, DOAK'lar ile varfarin arasında ise anlamlı fark olmadığını göstermiştir.

Pulmoner tromboemboli akut gelişen, tanı konulamazsa uzun vadede kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve ölüme kadar neden olabilen mortal bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı koyup hemen tedaviye başlamak gerekir. Hastalık özellikle ileri yaş popülasyonunda sık görüldüğü için komorbiditelerin eşlik etmesi, çoklu ilaç kullanımı ile birlikte tedavi sürecinde hastanın ilaç uyumu çok önemlidir. Pulmoner tromboemboli hastalarında antikoagülasyon tedavisinin süresi en az üç ay olup risk faktörlerine göre bu süre değişebilmektedir. Bu sürenin değişken olması, hekimin hastanın durumuna göre antikoagülan tercihi, hastanın sağlık hizmetine erişebilirliği ve ülkemizin sağlık sistemine bağlı olarak her hastada maliyet değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların en önemli yan etkisi ise kanamadır. Bu nedenle hastalar ilaca bağlı komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları sırası ile gözden geçirecek olursak; araştırma sonucumuz başlangıçta ve idame tedavide kullanılan ilaçlar ile kanama güvenilirliği arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Kanama riskinin değerlendirildiği meta-analiz çalışmalarında başlangıçta trombolitik tedavi uygulanmasının major kanama riskini artırdığı ve bu riskin ileri yaşta (>65) daha fazla olduğu görülmüştür (31, 32). Bizim çalışmamızda da trombolitik tedavi alan hastaların %64,1'i ileri yaş olmasına rağmen trombolitik tedavi ile kanama riski arasında anlamlı

ilişki bulunmamıştır. Bu durum ileri yaş ve kanama riski yüksek olan hastalarda kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalar (33, 34, 35) sonucunda düşük doz (50 mg) trombolitik tedavi yapılmasına bağlı olabilir ve ön yargıların aksine trombolitik tedavinin, endikasyonu olan tüm yaş gruplarında güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Kanama riskinin verilen devam tedavileriyle ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda; Wysokinski ve ark.ları apiksaban (n=224), rivaroksaban (n=163) ve enoksaparin (n=363) tedavisi alan 750 hastayı prospektif olarak altı aylık major ve minör kanama açısından değerlendirmişler ve anlamlı fark izlenmemiştir (36). Uppuluri ve ark.ları DOAK, DMAH ve varfarin tedavisi alan 131 kanser hastasını retrospektif olarak yaptıkları değerlendirmede de kanama oranları arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır (37). Stepien ve ark.larının 2019 yılında yayınlanan prospektif kohort çalışmasında DOAK (n=65) ve DMAH (n=63) tedavisi alan toplam 128 hasta kanama açısından izlenmiş ve major kanama riski açısından anlamlı fark izlenmediği belirtilmiştir (38). Gruplar arasında fark izlenmemesinin nedeni olarak ise DOAK alan grupta üçte bir oranında kreatinin klerensi düşük olan hasta olup DOAK alan hastalara böbrek dozu ayarı yapılması gösterilmiştir.

Kanama riskinin verilen devam tedavileriyle ilişkisinin incelendiği ve artmış olarak değerlendirildiği çalışmalarda;Kore’de Kim ve ark.larının aktif Gastro İntestinal Sistem (GİS) kanseri olup PTE tanısı alan DOAK ve DMAH alan 174 hastayı restrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada DOAK alan grupta daha yüksek kanama oranı izlenmiştir (39). Li ve ark.larının 2019 yılında yayınladığı bir meta-analizde ise bizim çalışmamızın aksine DOAK’ların DMAH’a oranla daha yüksek kanama oranına sahip olduğu gösterilmiştir (40). Bu farkın nedeni olarak ise çalışmaya alınan hastalarda parenteral olarak kullanılan DMAH’lar ile tedavi uyumunun oral olarak kullanılan DOAK’lara oranla kötü olması, buna bağlı kullanım süresinin daha kısa olması gösterilmiştir.

Apiksaban ve varfarin alan hastaların altı aylık takiplerinin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında Apiksaban alan hastalarda daha az kanama gözlenmiştir (41). Bu çalışmada sadece acil servisten ve poliklinikten ayaktan tedavi alan hastalar

çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durum komorbiditesi ve kanama riski daha az olan hastaların çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabilir. Yakın zamanda yayınlanan iki kohort çalışması incelendiğinde birinde apiksaban ve varfarin alan hastalar diğerinde ise apiksaban, rivaroksaban, dabigatran ve varfarin alan hastalar karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da DOAK alan hastalarda daha az kanama olduğu gözlenmiştir (42, 43). Bu çalışmalarda DOAK'lar ile varfarin arasındaki fark konvansiyonel tedavide DMAH ve varfarinin başlangıçta birlikte verilmesine (köprüleme tedavi) ve hastaların International Normalized Ratio (INR) takibine uymamasına bağlanmıştır.

Venöz tromboembolizm olgularında tedavi altında ve tedavi tamamlandıktan sonra nüks görülebilir. Tedavi altında nüks oranları %0,6 ile %2,5 arasında değişmektedir (15). Bizim çalışmamızda da tedavi altında nüks oranımız %2,8 olarak görülmüştür. Nüks oranları VTE gelişimi için altta yatan risk faktörü olup olmamasına göre değişmektedir (15). Özellikle malignitesi olanlarda yüksek oranda nüks görüldüğü belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise nüks ve malignite arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca nüks ile eşlik eden komorbiditelere de bakılmış ve aralarında anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda idame tedavide tercih edilen farklı ilaç gruplarının, VTE nüksünü önlemede etkinliklerinin benzer olduğu bulundu. Lee ve ark.larının 281 hastanın retrospektif verilerini analiz ettiği 2019 yılında yaptığı bir çalışmada rivaroksaban ve DMAH alan hastalar takipte VTE rekürrensi açısından karşılaştırılmış ancak hasta grupları arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark izlenmemiştir (44). Yakın zamanda yayınlanan birinde 2226 hastanın değerlendirildiği bir meta-analiz ile diğerinde 446 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif kohort olan iki çalışma incelendiğinde DOAK ve DMAH alan hastalar arasında VTE rekürrensi açısından anlamlı fark izlenmemiştir (45, 46). Retrospektif kohort çalışması olan bu kez DOAK, DMAH ve varfarin alan, birinde 131 diğerinde 127 hastanın değerlendirildiği iki çalışmada VTE rekürrensi açısından anlamlı fark izlenmediği belirtilmiştir (37, 47).

Rekürrens oranlarının devam tedavisi ile fark izlendiği çalışmalara bakıldığında; Ocak 2019'da yayınlanan Pritchard ve ark.larının DOAK grubunda 80

hasta, DMAH grubunda 95 hasta ve varfarin grubunda 83 hasta olmak üzere toplam 280 hastayı retrospektif incelediği bir çalışmada hem DOAK, hem de DMAH gruplarında rekürrens daha yüksek iken, varfarin grubunda rekürrens daha düşük izlenmiştir (48). Bunun nedeni olarak ise DOAK kullanan hastaların sayısı diğer gruplara göre çok daha az olup aslında verilerin yanıltıcı olabileceği, DMAH kullanan gruptaki hastaların ise çoğunun malignitesi olan hastalar olması gösterilmiştir. Yakın zamanda Kohen ve ark.larının apiksaban, DMAH ve varfarin alan 14086 hastayı değerlendirdiği bir veri analizi çalışmasında varfarin ve DMAH alan hastalarda benzer rekürrens oranları mevcut iken apiksaban alanlarda daha düşük oranda rekürrens izlenmiştir (49). Bunun nedeni olarak ise yüksek riskli hastalara DMAH, daha düşük risk grubundaki hastalara ise DOAK başlanması olabileceği bildirilmiştir. Weycker ve ark.larının 2020 yılında yayınlanan geriye dönük altı aylık gözlemsel kohort çalışmasında apiksaban ve varfarin alan toplam 55641 hasta karşılaştırılmış ve apiksaban kullanan hastalarda daha düşük rekürrens oranı izlenmiştir (50). Bunun nedeni olarak ise varfarin doz yönetiminin optimal yapılamaması gösterilmiştir.

Li ve ark.larının 1452 hastayı incelediği bir meta-analiz çalışmasında DOAK'ların rekürrensi önlemede DMAH'lardan daha etkili olduğu izlenmiştir (40). Bunun nedeni olarak ise DOAK'lara uyumun daha iyi olması ve hastalar için DMAH kullanımının zorluğu gösterilmiştir. Samama ve ark.larının 2020 yılında yayınlanan 3604 hastanın verilerinin incelendiği rivaroksaban (n=1809) ve enoksaparin (n=1795) alan hastaların değerlendirilmesi sonucuna göre rivaroksabanın VTE gelişiminin önlenmesinde enoksaparininden daha etkili olduğu gösterilmiştir (51). Ancak bunun nedeni olarak enoksaparin verilen hasta grubunda semptomatik VTE vakalarının zaten daha fazla oranda olması gösterilmiştir.

Çalışmamızda farklı tedavi stratejilerinin bir yıllık maliyetleri incelendi. Maliyete hastaların hastanede yattığı dönemdeki SGK giderleri katılmamış olup, idame dönemde her üç ayda bir hastanede yapılan kan ve görüntüleme tetkik maliyetleri, varfarin kullanan hastalar için ise ekstradan INR takibi maliyetleri, ilaçların SGK tarafından karşılanan maliyet tutarları, hastaların taburculuk sonrası kontrole gelip gider iken ki ulaşım, gıda ve konaklama maliyetleri, eczaneye verdiği ilaç ve muayene ücretleri katılmıştır. Bu şekilde yapılan karşılaştırmada idame olarak

kullanılan ilaçlar ile maliyet arasında anlamlı ilişki vardı. Bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için yapılan ikili analizlere göre; DMAH kullanmanın maliyeti rivaroksaban, apiksaban ve varfarin kullanımından çok daha yüksekti. DOAK'lar ile varfarin arasında ise anlamlı fark izlenmedi. Literatüre baktığımızda Türkiye'de PTE maliyeti ile ilgili 2020 yılında Coşkuner ve ark.ları tarafından yayınlanan bir çalışma olduğu izlenmiş olup çalışmada tedavi rejimlerinin sadece altı aylık maliyetleri değerlendirilmişti. Bu çalışmada idame dönemde tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi DMAH'ın warfarin ve DOAK'lara göre daha yüksek bir maliyete sahip olduğu belirtilmiş. Varfarinin ise bizim çalışmamızın aksine DOAK'lardan daha düşük maliyete sahip olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak ise varfarin kullanan hastaların nonfarmakolojik giderlerinin hesaplanamaması gösterilmiştir (52). Yine ülkemizde Türk ve ark.larının 2016 yılında yayınlanan 118 hastayı incelediği retrospektif bir çalışmada PTE idame tedavi maliyetleri karşılaştırılmış, bizim çalışmamızda olduğu gibi DOAK'ların maliyetinin varfarin'e göre daha uygun olduğu belirtilmiştir (7). Ancak bu çalışma varfarin tedavisi verilen 118 hastada "alternatif tedaviler verilse idi maliyet nasıl olurdu" sorusu üzerine tasarlanmıştır. Yani bir model üzerinde yapılmıştır ve DOAK ve DMAH açısından gerçek hasta verileri değildir. Yine bu model üzerinden idame dönemdeki maliyetler hesaplanırken VKA maliyetine ilaç, poliklinik başvurusu ve ulaşım masrafları dahil edilmiş iken; DOAK ve enoksaparin için yalnızca ilaç maliyetleri dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise idame dönemde nonfarmakolojik harcamaların da kayıt edilmesi ve prospektif takip verilerini içermesi ile objektif veriler sunulmuştur.

Çalışmamızdaki idame dönemdeki ilaç maliyetlerinin farkının önemli nedenleri arasında ilacın Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından kolayca raporlanıp raporlanamaması, raporlanan ilacın aile hekimleri tarafından da kolayca reçete edilebilmesi, ilaçların reel fiyatları, ilaçların SGK geri ödemesinin olup olmaması varsa ne kadar oranda ödediği, bazı ilaçların yakın kanama takibinin yapılması zorunluluğu (varfarin için INR takibi), çalışma yaptığımız dönemdeki ülkemizdeki sağlık sistemi,hastanın sağlık sistemi ve ilaca ulaşabilirliği, ve sağlık merkezine ulaşım, konaklama ve gıda maliyetleri gibi nonfarmakolojik maliyetler gösterilebilir.

Çalışmamızda mortalite oranlarına bakacak olursak öncelikle ölen hastaların çoğunluğu ileri yaş hastalar olup, çoğunda immobilizasyon, malignite ve obezite gibi risk faktörleri ve en az bir komorbidite mevcuttu. Komorbiditeler arasında ise en sık kardiyak patolojiler ve sonrasında nörolojik patolojiler geliyordu. Bu bize hastalarımızın ölüm nedeni olarak sadece PTE değil diğer faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir.

İdame tedavilerin hastane mortalitesi oranlarına baktığımızda DMAH verilen grupta kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada DMAH'ın hastane mortalite oranı %6,7 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda da DMAH hastane mortalite oranı %8,8 olup birbirine benzer sonuçlar elde edilmiştir (34). DOAK grubunda ise en düşük hastane mortalite oranı izlenmiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. İlk olarak çalışmamız poliklinikte hastaların takibi ile yapılan bir çalışma olup çalışmaya başladığımız tarihte Covid-19 pandemisinin ve pandemiye bağlı kısıtlamaların başlaması hastalarımızı poliklinikten takibimizi etkilemiştir. Bu gibi nedenlerle polikliniğe gelemeyen hastalar ise telefonla teker teker aranıp sorgulamaları yapılmış, farklı şehirlerde olan hastalar için ise laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerini bulunduğu şehirlerde yaptırılması istenmiş, sonuçlar ise e-nabız sistemi üzerinden değerlendirilmiştir.

İkinci olarak ise hastaların tedavi uyumu hastalar polikliniğe kontrole geldiğinde ilaçlarını kullanıp kullanmadığını beyanları üzerinden, polikliniğe gelemeyen hastalar için ise telefonla arandığında tamamıyla hasta ve hasta yakınlarının beyanları göz önüne alınarak ve ayrıca medulla ile e-nabız sistemi üzerinden e-reçetelerine bakılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamız prospektif gözlemsel bir çalışma olup üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve on ikinci aylarda olmak üzere hastalar toplamda en az dört kez değerlendirilmiş olup çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında; araştırma sonucumuz başlangıçta ve idame tedavide kullanılan ilaçlar ile kanama güvenilirliği arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bu durum başlangıçta trombolitik tedavinin endikasyonu olan tüm yaş gruplarında önerilen dozlarda güvenle kullanılabileceğini göstermekte olup idame tedavide DMAH, varfarin ve DOAK tedavi rejimlerinin tedavi uyumu, rekürrens ve kanama yönünden benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda farklı tedavi stratejilerinin idame dönemde bir yıllık maliyetleri incelendi. Çalışmamızda DMAH en yüksek maliyete sahip olup DOAK'lar ile varfarin arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmamızda; çalışmamızın yapıldığı dönemde DOAK'ların maliyetinin bu ilaçların raporunun çıkarılmasının zorluğu, bu nedenle hastaların ilaçlarını piyasa fiyatı üzerinden almak zorunda kalması, ilaçların raporu çıkarılabilse dahi tam olarak SGK geri ödeme kapsamında olmamaları oluştururken, reel piyasa fiyatı olarak varfarinin yaklaşık 10 katı fiyata sahip olan bu ilaçların varfarin ile aralarında anlamlı fark olmaması, ucuz ve tamamı geri ödeme kapsamında olan varfarinin takip ve tedavi maliyetinin aslında düşünüldüğü kadar düşük olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hastane mortalite oranlarına baktığımızda ise DMAH grubunun en yüksek orana sahip olduğu izlenmiştir.

Direkt etkili oral antikoagülanların oral alınması, herhangi bir takip gerektirmemesi nedeniyle tedavi uyumunun yüksek olması, DMAH ve varfarin ile rekürrens, kanama yönünden benzer etkinlik ve güvenilirliği sahip olması, bu ilaçların tedavi maliyetleri ve hastane mortalite oranları bize göstermektedir ki; klasik tedavi rejimlerine kıyasla PTE idame tedavisinde önemli bir seçenek haline geldiklerini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. 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(3):523-32.
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(4):543-603.
3. Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(1):69-72.
4. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037.
5. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. *The American journal of medicine.* 2013;126(2):127-32.
6. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2007;13(6):475-86.
7. Turk M, Aldag Y, Oguzulgen I, Ekim N. A cost comparison of warfarin vs enoxaparine or new oral anticoagulants used for the treatment of patients with pulmonary embolism. *TUBERKULOZ VE TORAK-TUBERCULOSIS AND THORAX.* 2016;64(3).
8. McLendon K, Goyal A, Bansal P, Attia M. Deep venous thrombosis risk factors. 2017.
9. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovascular diagnosis and therapy.* 2017;7(Suppl 3):S276.
10. Kushner A, West W, Pillarisetty L. Virchow Triad. *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2022.
11. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108(22):2726-9.
12. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(2):92-8.
13. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *International Scholarly Research Notices.* 2011;2011.
14. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18028.
15. Arseven O, Bingöl Z, Çöplü L, Erol S, Oğuzülgen İ, Okumuş N, Et Al. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. 2021.

16. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
17. Manzur DN. Diagnostic imaging techniques for pulmonary embolism. 2006. p. 314-6.
18. Moore AJ, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2018;8(3):225.
19. Sarikaya Y, MR O. Bilgisayarli tomografide yeni goruntu isleme teknikleri. Türk Rady Seminerleri. 2020;8(1):1-20.
20. Çelik E, Araz Ö, Kerget B, Tezcan A, Uçar EY, Akgün M, et al. Investigation of the need for computed tomography pulmonary angiography in the decision to discontinue treatment for pulmonary thromboembolism. Heart Lung. 2022;56:105-11.
21. 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. Archives of internal medicine. 2010;170(15):1383-9.
22. Panahi L, Udeani G, Horseman MA, Weston JS, Samuel NG, Joseph M, et al. Anticoagulants in the Management of Pulmonary Embolism. Pulmonary Embolism [Working Title]. 2021.
23. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. Journal of internal medicine. 2014;275(1):1-11.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368:699-708.
25. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2499-510.
26. DeYoung E, Minocha J, editors. Inferior vena cava filters: guidelines, best practice, and expanding indications. Seminars in interventional radiology; 2016: Thieme Medical Publishers.
27. Kearon C, Ageno W, Cannegieter S, Cosmi B, Geersing G, Kyrle P. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2016;14(7):1480-3.
28. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Journal of nursing scholarship: an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing. 2003;35(3):207.
29. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. New England journal of medicine. 2005;353(5):487-97.
30. Garcia DA, Crowther M, Moreira ME. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. U: UpToDate, Post TW ur UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate. 2018.
31. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. Jama. 2014;311(23):2414-21.

32. 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(10):605-14.
33. Yilmazel Ucar E, Araz O, Kerget B, Yilmaz N, Akgun M, Saglam L. Comparison of long-term outcomes of 50 and 100 mg rt-PA in the management of acute pulmonary thromboembolism. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(4):1628-34.
34. Ucar EY, Akgun M, Araz O, Tas H, Kerget B, Meral M, et al. Comparison of LMWH versus UFH for hemorrhage and hospital mortality in the treatment of acute massive pulmonary thromboembolism after thrombolytic treatment: randomized controlled parallel group study. *Lung*. 2015;193:121-7.
35. Ucar EY, Araz O, Akgun M, Meral M, Kalkan F, Saglam L, et al. Low-molecular-weight heparin use with thrombolysis: is it effective and safe? Ten years' clinical experience. *Respiration*. 2013;86(4):318-23.
36. Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, Vlazny DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *American Journal of Hematology*. 2019;94(11):1185-92.
37. Uppuluri EM, Burke KR, Haaf CM, Shapiro NL. Assessment of venous thromboembolism treatment in patients with cancer on low molecular weight heparin, warfarin, and the direct oral anticoagulants. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019;25(2):261-8.
38. Stepien K, Nowak K, Zalewski J, Pac A, Undas A. Extended treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins in cancer patients following venous thromboembolism. A pilot study. *Vascular Pharmacology*. 2019;120:106567.
39. Kim JH, Seo S, Kim K-P, Chang H-M, Ryoo B-Y, Yoo C, et al. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in advanced upper gastrointestinal tract and hepatopancreatobiliary cancer. *in vivo*. 2020;34(2):829-37.
40. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2019;173:158-63.
41. Weycker D, Li X, Wygant GD, Lee T, Hamilton M, Luo X, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in US clinical practice. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(11):1951-61.
42. Cohen AT, Sah J, Dhamane AD, Hines DM, Lee T, Rosenblatt L, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban vs Warfarin in Patients with Venous Thromboembolism with Risk Factors for Bleeding or for Recurrences. *Advances in Therapy*. 2023:1-31.
43. Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, Hume AL, Taveira TH, Matson KL, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Liver Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2023;147(10):782-94.

44. Lee JH, Oh Y-M, Lee S-D, Lee JS. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in gastrointestinal and pancreatobiliary cancer. *Journal of Korean Medical Science*. 2019;34(21).
45. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Suwanawiboon B. Direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2022;20(1):41.
46. Song Y, Yang D, Hou D, She J, Song Y. Comparison of the efficacy and safety of rivaroxaban and low-molecular-weight heparin in Chinese lung cancer patients with nonhigh-risk pulmonary embolism. *Thrombosis Journal*. 2023;21(1):1-14.
47. Alzghari SK, Seago SE, Garza JE, Hashimie YF, Baty KA, Evans MF, et al. Retrospective comparison of low molecular weight heparin vs. warfarin vs. oral Xa inhibitors for the prevention of recurrent venous thromboembolism in oncology patients: the Re-CLOT study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2018;24(7):494-500.
48. Pritchard ER, Murillo Jr JR, Putney D, Hobaugh EC. Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019;25(1):52-9.
49. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(03):383-95.
50. Weycker D, Wygant GD, Guo JD, Lee T, Luo X, Rosenblatt L, et al. Bleeding and recurrent VTE with apixaban vs warfarin as outpatient treatment: time-course and subgroup analyses. *Blood Advances*. 2020;4(2):432-9.
51. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al. Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1916-25.
52. Coşkun MB, Öztuna F, Bülbül Y, Özsu S. The cost of pulmonary thromboembolism treatment. *Tuberkuloz ve Toraks*. 2020;68(3):293-304.