



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİNİN UZATILMIŞ TEDAVİSİNDE DİREK ORAL
ANTİKOAGÜLANLAR (DOAK) İLE DİĞER ANTİKOAGÜLANLARIN
MORTALİ BAŞTA OLMAK ÜZERE MAJOR KOMPLİKASYONLAR
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

Dr. Mehmet Burak ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TALAT KILIÇ

MALATYA

2021



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT PULMONER EMBOLİNİN UZATILMIŞ TEDAVİSİNDE DİREK ORAL
ANTİKOAGÜLANLAR (DOAK) İLE DİĞER ANTİKOAGÜLANLARIN
MORTALİ BAŞTA OLMAK ÜZERE MAJOR KOMPLİKASYONLAR
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

Dr. Mehmet Burak ÖZTÜRK

ORCID: 0000-0003-0938-8024

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TALAT KILIÇ

MALATYA

2021

TEŞEKKÜR

Büyük bir hevesle başladığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübelerini içtenlikle paylaştan, aynı ortamda çalışmaktan onur duyduğum, göğüs hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Zeynep Ayfer AYTEMUR, Prof. Dr. Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL, Prof. Dr. Hilal ERMİŞ, Prof. Dr. Gazi GÜLBAŞ ve Doç. Dr. Murat YALÇINSOY'a;

Tez danışmanım olarak tez hazırlama sürecinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, çalışma ahlakı ve insanlığı ile örnek aldığım Doç. Dr. Talat KILIÇ'a;

Tanımaktan mutluluk duyduğum ekip arkadaşlarım Uzm. Dr. Arzu NAKIŞ GÜVEN, Uzm. Dr. Emine GÜLÇEK, Dr. Hatice ÖDÜMLÜ, Dr. M. Said TAN, Dr. Muhammed DEĞER ve Dr. Emre KAHRAMAN'a;

Rotasyonum süresince beraber çalışmış olduğumuz saygıdeğer hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde bilgi ve zamanını esirgemeyen Dr. İlham GÜLÇEK'e;

Göğüs hastalıkları bronkoscopi, solunum fonksiyon testi ünitesi, kliniğimiz servis ve yoğun bakımında görevli tüm hemşire, sekreter, teknisyen ve diğer sağlık personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Teşekkürün ve minnettarlığın en büyüğünü hak eden, büyük fedakarlık ve özverilerle bugünlere gelmeme vesile olan, varlığıyla kendimi güçlü hissettiğim canım aileme,

Sevgi ve mutluluğu onda bulduğum canımdan çok sevdiğim eşime; hayat ışığı ve mutluluk kaynağımız tatlı kızlarımız Asya ve Bade'ye; sonsuz sevgilerimle.

Dr Mehmet Burak Öztürk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. TANIM.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3. ETYOLOJİ.....	6
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	10
2.5. PULMONER TROMBOEMBOLİ KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ.....	14
2.5.1. PTE görölüm şekli:	14
2.5.2. Hemodinamik olarak karasız olan hastalar:	15
2.5.3. Hemodinamik olarak stabil olan hastalar:	16
2.5.4. Anatomik konum (Eyer, lobar, segmental ve subsegmental):	17
2.6. TANI.....	18
2.6.1 Klinik semptom ve bulgular	18
2.6.2 PTE şüphesi olan hastalara yaklaşım.....	20
2.6.3. Pulmoner tromboembolide tanısal algoritmalar	22
2.6.3.1. Görüntüleme dışı tanısal algoritmalar	22
2.6.3.2. Akut PTE tanısında radyolojik yöntemler.....	27
2.6.3.3. PTE Şüpheli Hastalarda Tanıda Stratejik Yaklaşım	34
2.7. TEDAVİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME.....	40
2.7.1. Yüksek riskli hastalar	40
2.7.2. Hemodinamik stabil olgularda prognostik değerlendirme	40
2.7.3. Düşük riskli PTE'li hastaların belirlenmesi	41
2.7.4. Orta riskli hastalar	43
2.7.5. RV fonksiyonunda azalma	43
2.7.6. Kardiyak biyobelirteçler	43

2.7.7. Prognoz belirlemede yaklaşım	44
2.8. TEDAVİ ALGORİTMALARI.....	45
2.8.1. Kardiyopulmoner Destek Tedavisi	50
2.8.2. Antikoagülan Tedavi.....	50
2.8.2.1. Fraksiyone olmayan heparin (UFH).....	52
2.8.2.2. Fraksiyone heparin (FH)	54
2.8.2.4. Vitamin K antagonistleri (VKA).....	56
2.8.2.5. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)	59
2.8.3. Antikoagülasyonun Ötesinde Reperfüzyon Yöntemleri	65
2.8.3.1. Fibrin Yıkımında Sistemik Trombolitik Tedavi	66
2.8.3.2. Katater Yönlendirmeli Modaliteler	70
2.8.3.3. Cerrahi Embolektomi	71
2.8.3.4. Vena Kava İnferior Filtresi	72
2.8.4. Pulmoner Tromboembolide Uzun Ve Uzatılmış Dönem Antikoagülasyon.....	73
3. MATERYAL ve YÖNTEM	76
3.1. HASTALAR	76
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	79
4. BULGULAR.....	80
5. TARTIŞMA.....	96
6. SONUÇ	104
KAYNAKÇA.....	106
ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	120
HASTA TAKİP FORMU.....	120

ÖZET

AKUT PULMONER EMBOLİNİN UZATILMIŞ TEDAVİSİNDE DİREK ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (DOAK) İLE DİĞER ANTİKOAGÜLANLARIN MORTALİ BAŞTA OLMAK ÜZERE MAJOR KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Amaç: Bu çalışmada, akut pulmoner tromboemboli (PTE) tanısı almış seçilmemiş hasta kitlesinde, direk etkili oral antikoagülan (DOAK) grubu ajanların standart tedavi olan VKA(vitamin K antagonisti)-DMAH(düşük molekül ağırlıklı heparin)’lara karşı uzun dönem tedavide, kanama, tromboembolik olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkilerinin rutin klinik uygulamadaki gözlemsel verilerini yansıtmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, acil servis başvurularında, başka bir nedenle servis takibi yapıldığı dönemde ve poliklinik başvurularında akut PTE tanısı kesinleşmiş toplam 298 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların bir kısmı retrospektif, büyük çoğunluğu ise prospektif gözlemsel olarak değerlendirilmiştir. Tedavi kollarındaki hastalar, PESİ(pulmoner emboli şiddet indeksi) ve şPESİ skorları, kardiyak biyobelirteçler, transtorasik ekokardiyografi(TTE) ile sağ kalp fonksiyonları değerlendirilerek ESC(European Society of Cardiology) risk grupları belirlenip kanama risk ve ek hastalıklarına göre tedavi düzeni oluşturulmuştur. Başlangıç dönem antikoagülan tedavi tamamlanmasından sonra uzun dönem tedavileri takip eden hekim tarafından doz ve tedavi süresi belirlenerek DOAK grubu ajanlardan biri ya da VKA-DMAH’lar ile düzenlenmiştir. Hastalar en az üç ay antikoagülan alacak şekilde en az altı ay süresince hastalar aralıklı takipleri yapılmıştır. Temel değerlendirmede, tedavi süresince ve tedavi kesilmesinden sonraki dönemlerde tedavi kolları arasında tekrarlayan venöz tromboemboli(VTE), kanama ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranları arasındaki farklar ortaya koyulmuştur. Veri analizi IBM SPSS 25.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmada, akut PTE tanısı almış 179’u DOAK kullanan ve 119’u VKA-DMAH kullanan iki grup şeklinde sınıflandırılmak üzere toplam 298 hasta dâhil edilmiştir. DOAK grubundaki hasta yaş ortalaması $60,1 \pm 17,1$ olup hastaların 102(%57)’sini kadınlar oluşturmaktaydı. VKA-DMAH grubunda ise hasta yaş ortalaması $59,0 \pm 17,6$ olup, hastaların 69(%58)’unu kadın oluşturmaktaydı. PTE tanısı

alan DOAK ve VKA-DMAH hasta kollarının her ikisinde de sırasıyla 168 (%93,9) ve 108 (%90,8) hastaya tanı BTPA(Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi) ile konulmuştur. DOAK hasta kolunda 72(%40,2)'sinde ve VKA-DMAH hasta kolunda 48(%40,3)'inde akut DVT(derin ven trombozu) tespit edilmiştir. Her iki tedavi kolunda DVT bulgularında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$). Her iki gruptaki hastaların ESC risk sınıflaması açısından değerlendirildiğinde; DOAK grubunda 179 hastanın, 86'sı (%48,1) düşük risk, 33(%18,4)'ü orta-düşük, 45(%25,1)'i orta-yüksek ve 15(%8,4)'i yüksek risk grubunda yer almıştır. VKA/DMAH hasta grubunda 119 hastanın, 48(%40,3)'i düşük risk, 34(%28,6)'ü orta-düşük, 29(%24,4)'u orta-yüksek ve 8(%6,7)'i yüksek risk grubunda yer almıştır. Hasta risk sınıflamasında iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p >0.05$). Tedavi altında nüks trombus hiçbir hastada izlenmedi. Tedavi kesildikten sonraki ilk 6-12 aylık dönemde; DOAK tedavi kolunda 21(%11,7) hastada nüks PTE ve 12(%6,7) hastada nüks DVT, VKA-DMAH tedavi kolunda 7(%5,9) hastada nüks PTE ve 8(%6,7) hastada nüks DVT izlenmiştir($p >0,05$). Hastane yatış süreleri tedavi kolları arasında sırasıyla ortalama 9,3 gün ve 12,8 gün'dür. DOAK ile antikoagülasyonun hastane yatış sürelerini ortalama 3,5 gün kısalttığı izlenmiştir($p=0,002$). DOAK tedavi kolunda uzun dönem majör kanama 3 (%1,67) hastada, VKA-DMAH kolunda 2 (%1,68) hastada ($p>0.05$), minör kanama DOAK tedavi kolunda 32(%17,9), VKA-DMAH tedavi kolunda 5(%4,2) hastada izlenmiştir($p=0,002$). DOAK tedavi kolunda hastane içi genel mortalite 2(%1,1) hastada, VKA-DMAH tedavi kolunda 25(%21) hastada, bir aylık mortalite DOAK tedavi kolunda 4(%2,2) hastada, VKA-DMAH tedavi kolunda 26 (%21,8) hastada, DOAK tedavi kolunda altı aylık genel mortalite 8(%4,5) hastada, VKA-DMAH tedavi kolunda 32(%26,9) hastada izlendi($p<0,001$). DOAK tedavi kolunda minör kanama oranları yüksek izlenmiş ancak altı aylık mortalite oranları belirgin düşük bulunmuştur.

Sonuç: DOAK grubu antikoagülan ajanların, majör kanama, nüks ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltması açısından en az standart tedavi kadar güvenli olduğu görülmüş, yapılan faz III klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verileriyle tutarlı bulunmuştur. Ancak minör kanama oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. Bu konuda, çok daha fazla hasta sayısını içeren geniş kapsamlı gerçek yaşam verilerini içerecek prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT

COMPARISON OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOAC) AND OTHER ANTICOAGULANTS IN THE EXTENDED TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM IN TERMS OF MAJOR COMPLICATIONS, PARTICULARLY MORTALITY: REAL-LIFE DATA

Purpose: The purpose of the present study was to reflect the observational data in routine clinical practice in an unselected patient group diagnosed with acute pulmonary thromboembolism (PTE), for direct-acting oral anticoagulant (DOAC) group agents in long-term treatment versus VKA (vitamin K antagonist)-LMWH (low molecular weight heparin), which is the standard treatment, to reflect observational data in routine clinical practice regarding the effects on bleeding, thromboembolic events, and all-cause mortality.

Materials and Methods: A total of 298 patients, whose diagnosis of acute PTE was confirmed, at the time of admission to the Emergency Department, during the follow-up period for another reason, and at the time of admission to an outpatient clinic, were included in our study. Some of the patients were evaluated retrospectively, and the majority of them were evaluated prospectively. The ESC (European Society of Cardiology) risk groups were identified by evaluating the patients in the treatment branches, as PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) and PESI scores, cardiac biomarkers, right heart functions evaluated with transthoracic echocardiography (TTE), and a treatment order was established according to the bleeding risk and additional diseases. Once the initial period of anticoagulant treatment was completed, the dose and duration of treatment were determined by the doctor who was following the long-term treatments, and one of the DOAC group agents or VKA-DMAHs was arranged. The patients were followed-up intermittently for at least six months, and they took anticoagulants for at least three months. It was determined in the baseline evaluation that there were differences in the rates of recurrent venous thromboembolism (VTE), bleeding, and all-cause mortality between the treatment branches during the treatment and after the discontinuation of the treatment. The data analysis was made by using IBM SPSS 25.0 Windows version.

Results: A total of 298 patients with acute PTE were included in the study as 179 using DOAC and 119 using VKA-DMAH. The mean age of the patients was 60.1 ± 17.1 in the DOAC group, and 102 (57%) of the patients were women. The mean age of the patients was 59.0 ± 17.6 in the VKA-DMAH group, and 69 (58%) of the patients were women. A total of 168 (93.9%) and 108 (90.8%) patients in the DOAC and VKA-DMAH patient groups that were diagnosed with PTE were diagnosed with CTPA (Computed Tomography Pulmonary Angiography), respectively. Acute DVT (Deep Vein Thrombosis) was detected in 72 (40.2%) of the patients in the DOAC branch, and 48 (40.3%) in the VKA-DMAH branch. No statistical differences were detected in DVT findings in the treatment branches ($p > 0.05$). When the patients of the groups were evaluated in terms of ESC risk classification; it was found that, among the 179 patients in the DOAC group, 86 (48.1%) had low risk, 33 (18.4%) moderate-low risk, 45 (25.1%) risk moderate-high, and 15 (8.4%) had high risk. It was found that, among the 119 patients in the VKA/LMWH patient group, 48 (40.3%) had low risk, 34 (28.6%) had moderate-low risk, 29 (24.4%) had moderate-high risk, and 8 (6.7%) had high risk. No statistically significant differences were detected between the two groups in patient risk classification ($p > 0.05$). Relapsing thrombus was not detected in any of the patients under treatment. In the first 6-12 months after the treatment was discontinued, relapsing PTE was detected in 21 (11.7%) patients, relapsing DVT was detected in 12 (6.7%) patients in the DOAC treatment branch, relapsing PTE was detected in 7 (5.9%) patients in the VKA-DMAH treatment branch, and relapsing DVT was detected in 8 (6.7%) patients ($p > 0.05$). The mean length of hospital stay between the treatment branches was found to be 9.3 days and 12.8 days, respectively. It was found that anticoagulation with DOAC shortened the hospitalization times to an average of 3.5 days ($p = 0.002$). In the DOAC treatment branch, long-term major bleeding was detected in 3 (1.67%) patients, and in 2 (1.68%) patients in the VKA-DMAH branch ($p > 0.05$); in the DOAC treatment branch, minor bleeding was detected in 32 (17.9%) patients, and in 5 (4.2%) patients in the VKA-DMAH treatment branch ($p = 0.002$). In the DOAC treatment branch, in-hospital overall mortality was detected in 2 (1.1%) patients, in 25 (21%) patients in the VKA-DMAH treatment branch; one-month mortality was detected in 4 (2.2%) patients in the DOAC treatment branch, and in 26 patients in the VKA-DMAH treatment branch (21.8%). Six-month overall mortality was detected in 8 (4.5%) patients in the DOAC treatment branch and in 32 (26.9%) patients ($p < 0.001$) in the VKA-DMAH treatment

branch. Minor bleeding rates were high in the DOAC treatment branch; however, the six-month mortality rates were significantly lower.

Conclusion: It was found that DOAC group anticoagulant agents were at least as safe as the standard treatment in terms of reducing the risk of major bleeding, relapse, and all-cause mortality, and were consistent with Phase III clinical studies and real-life data. However, minor bleeding rates were found to be higher at statistically significant levels. Prospective studies which will include large-scale real-life data with a much larger number of patients are required in this respect.



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKG	: Arter kan gazı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BTPA	: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi
Cr CL	: Kreatin klirensi
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
DİC	: Disseminated intravascular coagulation
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DOAK	: Doğrudan etkili oral antikoagulan
DTI	: Doğrudan trombin inhibitörü
DVT	: Derin ven trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EKG	: Elektrokardiografi
EKO	: Ekokardiografi
ESC	: European Society of Cardiology
FH	: Fraksiyone heparin
HCII	: Heparin kofaktör II
H-FABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HİT	: Heparin indükte trombositopeni
INR	: International normalized ratio
KDU	: Kompresif doppler ultrason
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LV	: Sol ventrikül
MD-BT	: Multidedektör bilgisayarlı tomografi
MRPA	: Manyetik rezonans pulmoner anjiografi
Nt- Pro BNP	: N-terminal Pro B-tipi natriüretik peptit
PAB	: Pulmoner arter basıncı

PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PERT	: Pulmoner emboli response team
PESİ	: Pulmoner emboli severity indeks
PIOPED	: Prospectif Investigation of pulmonary embolism diagnosis
ProBNP	: Pro B-tipi natriüretik peptit
PTE	: Pulmoner tromboemboli
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
RV	: Sağ ventrikül
SH	: Standart heparin
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
şPESİ	: Sadeleştirilmiş pulmoner emboli severity indeks
SSPTE	: Subsegmental pulmoner tromboemboli
TÖE	: Transözefagial Ekokardiyografi
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
UFH	: Unfraksiyone heparin
USAT	: Ultrason destekli trombolizis
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon
VCI	: Vena cava inferior
VKA	: Vitamin K antagonisti
VTE	: Venöz tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİDE İZLENEN PATOFİZYOLOJİK DURUMLAR...	13
ŞEKİL 2. AKUT PTE’DE HEMODİNAMİK KOLLAPS VE ÖLÜME NEDEN OLAN ANA ETKENLER	14
ŞEKİL 3.ŞOK / HİPOTANSİYON GİBİ HEMODİNAMİSİ BOZULMUŞ PTE ŞÜPHELİ HASTALARDA TANISAL YAKLAŞIM.....	35
ŞEKİL 4. PTE OLASILIĞI YÜKSEK HASTALARDA TANISAL YAKLAŞIM	37
ŞEKİL 5. PTE OLASILIĞI ORTA HASTALARDA TANISAL YAKLAŞIM.....	38
ŞEKİL 6. PTE OLASILIĞI DÜŞÜK HASTALARDA TANISAL YAKLAŞIM	39
ŞEKİL 7. PTE’DE RİSK GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI	49
ŞEKİL 8. PIHTILAŞMA KASKADI-ANTİKOAGÜLAN ETKİLER.....	51
ŞEKİL 9. HASTA GRUPLARINA GÖRE RİSK DAĞILIMLARI	83
ŞEKİL 10. HASTA GRUPLARINA GÖRE UZUN DÖNEM MAJÖR-MİNÖR KANAMA ORANLARI	93
ŞEKİL 11. TEDAVİ KOLLARI ARASINDA HASTANE İÇİ VE UZUN DÖNEM GENEL MORTALİTE ORANLARI.....	94

TABLÖLAR LİSTESİ

TABLO 1. VENÖZ TROMBOEMBOLİ (VTE) RİSK FATÖRLERİ	9
TABLO 2. VENÖZ TROMBOZDA TROMBOFİLİK DEFEKTLERİN PREVALANSI	9
TABLO 3. PULMONER TROMBOEMBOLİDE HEMODİNAMİK KARARSIZLIK DURUMU	15
TABLO 4. AKUT PE’NİN PROGNOSTİK KATEGORİLENDİRİLMESİ	16
TABLO 5. AKUT PULMONER TROMBOEMBOLİNİN SIK GÖRÜLEN SEMPTOM VE BULGULARI (50).	20
TABLO 6. PULMONER EMBOLİDE KLİNİK DEĞERLENDİRME STANDART WELLS VE BASİTLEŞTİRİLMİŞ WELLS SKORLAMASI (64).....	21
TABLO 7. PULMONER EMBOLİ DIŞLAMA KRİTERLERİ (PERC KURALI).....	21
TABLO 8. PLAZMA FİBRİN D-DİMER DÜZEYLERİNİN ARTIŞI İLE İLİŞKİLİ DURUMLAR.....	24
TABLO 9. YEARS ALGORİTMASI	24
TABLO 10. AKUT PTE’DE İZLENEBİLECEK ELEKTROKARDİYOĞRAFİK BULGULAR	27
TABLO 11. V/Q TARAMA SONUÇLARI VE PULMONER EMBOLİ TEŞHİSİ (94).....	30
TABLO 12. HEMODİNAMİK KARARLI PTE’Lİ HASTALARDA KULLANILAN PROGNOSTİK BELİRTEÇLER	41
TABLO 13. PULMONER EMBOLİ ŞİDDET İNDEKSİ: TAM VE BASİTLEŞTİRİLMİŞ	42
TABLO 14. AKUT PTE’DE ERKEN MORTALİTE RİSK KATEGORİLENDİRİLMESİ.....	45
TABLO 15. HESTİA DIŞLAMA KRİTERLERİ	47
TABLO 16. VÜCUT AĞIRLIĞI VE APTZ’YE GÖRE UFH DOZ AYARLAMASI.....	54
TABLO 17. HEPARİN TEDAVİSİ KONTRENDİKASYONLARI.....	54
TABLO 18. MEVCUT DMAH’LAR VE TEDAVİ DOZLARI	55
TABLO 19. WARFARİN BAŞLANGIÇ DOZ AYARLAMA ŞEMASI(SAĞLIKLI KİŞİLERDE)	58

TABLO 20. İDAME WARFARİN DOZLARININ AYARLANMASI	59
TABLO 21. DOĞRUDAN ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN STANDART DOZAJLARI VE ÖZELLİKLERİ.....	60
TABLO 22. VTE’NİN AKUT VE UZUN DÖNEMDE DOAK İLE YAPILAN ETKİNLİK VE GÜVENLİK ÇALIŞMALARI	63
TABLO 23. VTE’DE TROMBOLİTİK TEDAVİ MUTLAK VE POTANSİYEL ENDİKASYONLAR ..	68
TABLO 24. FİBRİNOLİTİK TEDAVİNİN, MUTLAK VE GÖRECELİ UYGULANMAMASI GEREKEN DURUMLAR	69
TABLO 25. İLK 3 AYLIK DÖNEMDE VTE’Lİ HASTALARDA KANAMA RİSKİ REİTE SKALASI	75
TABLO 26. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN PTE HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE EK HASTALIKLARI.....	81
TABLO 27. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN İKİ TEDAVİ KOLUNDAKİ HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ VE EK HASTALIKLARI.....	82
TABLO 28. PTE TANI YÖNTEMİ	84
TABLO 29. PTE’DE TROMBÜSÜN ANATOMİK LOKALİZASYONU	84
TABLO 30. KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER	85
TABLO 31. PTE’YE EŞLİK EDEN DVT VARLIĞI.....	86
TABLO 32. HER İKİ ÇALIŞMA KOLUNDAKİ HASTALARIN PESİ VE sPESİ RİSK SINIFLARI, VİTAL DEĞERLERİ	86
TABLO 33. İLK TEDAVİ YERİ, TROMBOLİTİK TEDAVİ, HASTANE YATIŞ SÜRELERİ VE TOPLAM TEDAVİ SÜRELERİ.....	87
TABLO 34. TEDAVİ KOLLARINA GÖRE PTE RİSK FAKTÖRLERİ.....	88
TABLO 35. KALITSAL TROMBOFİLİ PANELİ SONUÇLARI	89
TABLO 36. DOAK KULLANMA SEBEBİ VE İLAÇ DAĞILIMLARI	90

TABLO 37. TEDAVİ KOLLARI ARASINDAKİ HASTALARDA NÜKS PTE VE NÜKS DVT ORANLARI VE NÜKS PTE ÖNCESİ KULLANILAN ANTİKOAGÜLAN AJANLAR	91
TABLO 38. TEDAVİ KOLLARI ARASINDA TOTAL KANAMA VE UZUN DÖNEM ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ SÜRESİNCE MAJÖR-MİNÖR KANAMA ORANLARI	92
TABLO 39. TEDAVİ KOLLARI ARASINDA HASTANE İÇİ VE UZUN DÖNEM GENEL MORTALİTE ORANLARI.....	93
TABLO 40. TEDAVİ KOLLARI ARASINDA 6 AYLIK SAĞ KALIM ANALİZİ.....	94
TABLO 41. ESC RİSK GRUPLARINA GÖRE 6 AYLIK SAĞ KALIM ANALİZİ	95

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE), venöz tromboembolizmin (VTE) formlarıdır. VTE klinik olarak derin ven trombozu DVT veya en tehlikeli komplikasyonu olan akut PTE şeklinde kendini gösteren vasküler nedenlere bağlı ölümlerin 3. en sık nedenidir. VTE, toplumdaki ve hastanedeki hastalar için önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. VTE, akut PTE'si olan hastaların %20'sine kadar ani ölüm ve takip eden haftalarda hastaların %5' inden fazlasının kaybedildiği potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır (1).

Avrupa toplumlarında tahmini ortalama yıllık VTE insidans oranı 1000'de 1.04 ila 1.83 arasında değişmektedir. Vakaların yarısı izole distal veya proksimal DVT, dörtte biri izole PTE ve geri kalanı DVT ile ilişkili PTE'dir(2, 3). VTE, ağırlıklı olarak ileri yaşta görülen bir hastalıktır(4). Yaşa göre ayarlanmış genel insidans oranı erkeklerde 1000'de 1.3 kadınlardan 1000'de 1.1 daha yüksektir (5). PTE klinik olarak asemptomatik bir DVT komplikasyonundan senkop veya ani ölüme kadar değişen şekilde görülme gerçeği göz önüne alındığında, PTE'nin gerçek insidansını belirlemek zordur.

Akut PTE tedavi edilebilir ve önlenebilir ölüm nedenleri arasındadır. Buna rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) PTE yıllık 300.000 ölüm nedenini oluşturmaktadır (6). Son yıllarda azalma göstermekle beraber hastane içi ölüm oranları %4, 30 günlük mortalite oranları %10 ve 6 aylık mortalite oranları %20 olarak izlenmiştir (7).

Venöz tromboemboli hastaların yaklaşık % 30'unda önümüzdeki 10 yıl içinde nüks gelişir (8); Tekrarlayan genel VTE, eşlik eden DVT olsun ya da olmasın PTE ve tek başına DVT insidans oranları yıllık 1000'de 1.9 - 3.9, 0.4-1.3 ve 1.5-2.9 arasında değişmektedir(9). Nüksler genelde ilk 6-12 ay içinde yüksek olduğu izlenmiştir. İkincil profilaksi nüksü önlemede etkili iken, akut tedavi süresi, yeterli antikoagülasyon tamamlandıktan üç ay sonra nüks oranını etkilemediği izlenmiştir (10).

Akut PTE, pulmoner arteriyel yatağın tıkanması sonucu hayati risk oluşturan ancak erken tanı ve tedavi durumunda geri dönüşümlü olabilen RV(sağ ventrikül)

yetersizliği ile sonuçlanır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda ilk tedavi yaklaşımları oklüz olan pulmoner arterin reperfüzyonunun sağlanması ve trombüsün tekrarlama riskini önlemek için erken antikoagölasyonun başlanması amaçlanmalıdır.

Akut PTE tedavisi ve önlenmesindeki tanısal ve terapötik gelişmelere bağılı olarak PTE ile hastaneye yatış oranlarının arttığı, hastanede kalış sürelerinin kısalarak ortalama 4 gün olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (11). Bu duruma en büyük katkısının olduğu düşünölen vitamin K antagonist(VKA)'leri ve düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH)'ler gibi standart tedavilere alternatif kullanım seçeneğı sunan direk etkili oral antikoagölünlerin (DOAK) kullanımının ve son birkaç dekada spiral tomografinin klinik kullanıma girerek yaygınlaşması olarak düşünebiliriz.

Venöz tromboembolilerde özellikle akut PTE sonrası uzun vadeli komplikasyonlar olarak görölen kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), tekrarlayan VTE ve posttrombotik sendrom gibi durumlarla karşılaşılmaktadır (12).

Akut PTE ve DVT, dolaşım sistemindeki farklı vasküler bölgelerde meydana gelse de, bu iki klinik durum, Virchow'un üçlüsü olan kan akışının azalması, damar duvarı hasarı ve artan pıhtılaşmaya odaklanan ortak bir patogenezi paylaşır. Her iki hastalığın tanısal uygulaması, yüksek klinik farkındalık, klinik karar kuralı, D-dimer testi ve doğrulayıcı görüntöleme kullanımı da dahil olmak üzere organize bir yol gerektirir. Tanının zamanında doğrulanmasından sonra, DVT ve PTE genellikle antikoagölünlerle yönetilir. Antikoagölasyon, VTE tedavisinin temelini oluşturur. 1960 yılında Barritt ve Jordan, ilk antikoagölasyonun PTE'li hastalarda ölüm ve tekrarlayan emboli riskini azalttığını tespit etti (1). Antikoagölasyonun amacı, teşhisten sonraki ilk üç ila altı ay içinde riski en yüksek olan tekrarlayan tromboz, embolizasyon ve ölümün önlenmesidir. İlk 5 ila 10 gün için ilk antikoagölasyonu takiben, VTE'li hastalar daha uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyar. Antikoagölasyon başlatıldıktan sonra, 2.0 ila 3.0 uluslararası normleştirilmiş bir oran (INR) hedefleyen VKA, DMAH veya DOAK' lar ile tedavinin en az 3 ay boyunca sürdürölmesi önerilir.

Kısa süreli tedavi, tedavinin ilk 6 ila 12 ay boyunca tekrarlayan hastalık riskini yaklaşık % 25'ten % 3'e düşürebilmektedir(13, 14). Nüks riski, tedavi sona erdikten sonra devam eder ve ilk 5 yıl boyunca %10'a kadar yükselmektedir (15).

Antikoagölasyonun ilk 3 ayının haricinde, antikoagöl ilaçların seçimi ve süresi hala tartışma konusudur. Çok sayıda çalışma ve meta-analizler, VKA – DMAH veya DOAK'larla uzatılmış antikoagölasyonun (yani planlanmış bir durdurma tarihi yok), artan kanama riski olmasına rağmen tedavi süresince VTE tekrarı riskini önemli ölçüde azalttığını belgelemiştir (16). Buna göre mevcut klinik uygulama kılavuzları, provoke edilmemiş VTE'nin ilk bölümünü takiben düşük veya düşük-orta dereceli kanama riski taşıyan hastalarda INR:2-3 arasında olacak şekilde VKA veya DOAK' larla uzatılmış antikoagölasyonu önerir (17).

Akut PTE için uzun ve uzatılmış dönem antikoagöl tedavi süresince DOAK ve VKA-DMAH'ların karşılaştırmalı etkinliği ve güvenliği büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu nedenle, VKA-DMAH'lar ve DOAK'larla uzun ve uzatılmış dönem antikoagöl tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonraki dönemde genel mortalite ve ölümcül PTE'nin kümülatif oranları üzerindeki etkisini değerlendirmek gerektiğini düşündük. Bu amaçla acil servis ve poliklinik başvurularında, başka bir nedenle servis takipleri yapıldığı sırada, BT pulmoner anjiyografi(BTPA), V/P sintigrafi, EKO ve alt ekstremité kompresif doppler USG (KDU) ile PTE tanısı kesinleşen hastaların başlangıç antikoagöl tedavisi tamamlandıktan sonraki dönemde VKA-DMAH ve DOAK' larla başlangıç, uzun ve uzatılmış dönem antikoagöl tedavi ve sonrasındaki; hastane mortalitesi ve altı aylık süre boyunca tüm nedenlere bağlı mortalite, majör-minör kanama, nüks PTE açısından iki grup arasındaki farkları gözlemlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Akut pulmoner tromboemboli, pulmoner arterin veya dallarından birinin vücudun başka yerlerinden kaynaklanan trombüs, tümör, hava veya yağ gibi materyaller tarafından tıkanması anlamına gelir. Özellikle karşılaştığımız trombüse bağlı PTE, yüksek oranda alt extremité derin venlerinden kaynaklanan trombüs oluşumunun venöz yolla sağ kalbe takibinde pulmoner arteriyel sisteme yerleşmesi sonucu görülen klinik durumdur. Embolize olan trombüs pulmoner arter yatağındaki anatomik yerleşim yeri ve yaygınlığına, hipoksik vazokonstriksiyon yanıt oranına ve hastanın komorbid özelliklerine bağlı olarak tedavi şekli ve yaklaşımı değişiklik göstermektedir. Akut pulmoner emboli klinik görünümü değişkenlik gösteren yaygın ve ölümcül olabilen hastalıktır. PTE’li hastalar akut, subakut veya kronik olarak ortaya çıkabilir ve hemodinamik stabil veya kararsız izlenebilir. Yaygın risk faktörleri arasında bilinen cerrahi, travma, hastanede yatış, immobilizasyon, sezeryan, gebelik ve östrojen tedavisi gibi geçici majör ve minör risk faktörlerinin varlığında görülen VTE vakaları provake VTE olarak adlandırılırken bu risk faktörlerinin yokluğunda oluşan VTE unprovake VTE olarak düşünülmektedir. VTE’nin provake ve unprovake olmasına göre tedavi süresi ve rejimi değişmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Pulmoner tromboemboli (PTE), geçtiğimiz dekadlarda standartize edilmiş tanı algoritmasının olmaması, bu konudaki farkındalığın az olması nedeniyle erken dönemde teşhisi zor olan bir hastalık olarak düşünülüyordu. Son yıllarda etkin görüntüleme tekniklerinin kullanılmaya başlanması, PTE tanı ve tedavi klavuzlarının oluşturulması, PTE'ye olan farkındalığın artması ile PTE'nin insidansında ve görülme yaşında artma izlenirken mortalitede düşme yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) PTE, yaklaşık yıllık 100 000 ölümden sorumludur (19). Avrupa'da PTE yılda 300 000 ölüme neden olmaktadır. Beş Avrupa ülkesindeki verilere bakıldığında VTE'ye bağlı ölümlerin çoğu hastanede edinilen PTE'ye bağlıdır ve birçoğu ölüm öncesi teşhis edilmiştir (20). Ani kardiyak ölümün pek çok nedeninin PTE'ye sekonder olduğu düşünülmektedir.

2002-2012 yılları arasında Kanada'da yapılan popülasyon temelli çalışmada; VTE tanısı alan hastaların 30 günlük mortalite oranı % 2 iken, PTE'de %3.9 yaklaşık 2 katı, 1 yıllık mortalite oranları VTE'de %9.2 ve PE'de %12.9 izlenmiştir (21)

Venöz tromboemboli; tüm hastane ölümlerinin %5-15 'nin sebebi olarak görülürken tanı konulup uygun tedavi edildiğinde bu oran % 3'e kadar gerilemektedir(22, 23). VTE olgularının % 5-23' ünde tedaviye rağmen nüks gelişir (24). Malignite ve genetik yatkınlığı olan trombofili hastaları yüksek nüks oranına sahiptir (25). Tedavisi tamamlanan hastalarda takiplerinde yüksek D-Dimer sevipleri artan nüks oranıyla ilişkilendirilmiştir (26). Semptomatik DVT'si olan ancak PTE semptomları olmayan hastalarda %40-50 oranında ventilasyon-perfüzyon taramalarında PE bulguları izlenmiştir (27). PTE tespit edilen hastaların % 70'inin alt ekstremité derin venlerinde trombüs izlenmiştir (28). Pulmoner emboli DVT'yi takiben 3-7 gün sonra görülmekte ve PTE'li hastaların % 5-10'unda şok ve hipotansiyon bulguları izlenmektedir (29).

2.3. ETYOLOJİ

Venöz trombozun en yaygın belirtileri alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli(PTE)'dir. Tek başına PTE için spesifik olarak risk faktörlerini inceleyen birkaç çalışma, bunların genel olarak venöz tromboembolizm (VTE) için olanlara benzer olduğunu doğrulamaktadır (30). Pulmoner tromboemboli olaylarının % 75' inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüse bağlı oluşturmaktadır (31). Derin venlerin çoğunluğunu proksimal venler oluşturmaktadır, bu venlerin proksimaline yerleşen trombüsler daha yüksek oranda PTE gelişimine neden olmaktadır (32).

Virchow triadı olarak adlandırılan VTE patogenezi tanımlayan güncelliği devam eden teori, VTE' nin aşağıda belirtilen durumların bir sonucu olarak ortaya çıktığını belirtmektedir;

- Kan akışındaki durgunluk
- Vasküler endotel hasarı
- Kan bileşenlerinde değişiklikler (kalıtsal veya edinilmiş artan pıhtılaşma durumu)

Venöz trombozlu hastaların % 80'inden fazlasında tromboz için bir risk faktörü tanımlanabilmektedir (33). Herhangi bir risk faktörünün belirlenemediği olgularda altta yatan gizli malignite ve trombofili olasılığı daha yüksektir (34).

Hiperkoagülopati, trombüs oluşumunda en önemli riski oluşturmaktadır ve vakaların çoğunda edinsel ve genetik hiperkoagülopati nedenleri izlenmiştir (Tablo I) (35). Önceki trombotik ataklar, tekrarlayan VTE için önemli bir risk faktörüdür. Ayaktan tedavi gören VTE tanısı almış hastaların prospektif bir çalışmasında, akut venöz tromboz epizodundan sonra tekrarlama riski; ikinci yılda % 18, beşinci yılda % 25 ve sekizinci yılda % 30 izlenmiştir (36). Tanımlanabilir bir klinik risk faktörü olmayan provake edilmemiş VTE'si olan hastalarda nüks riski % 19.4 olarak izlenmiş ve VTE'nin ilk atağı sırasında PTE'si olan hastaların nüks sırasında PTE'ye sahip olma olasılığı çok daha yüksek görülmüştür (37). Maligniteli hastalar, prokoagülan aktiviteye sahip maddelerin üretilmesi sebebiyle hiperpıhtılaşma durumuna sahiptir ve VTE bu hastaların %15'inde görülür. İdiyopatik VTE olgularının % 7-12 'sinde ileri klinik değerlendirme ile daha önce tanısı olmayan malignite tanısı konabilir (23). Ancak

sürviye katkısı düşünülmediğinden malignite taraması önerilmez (38). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak trombüs riskini arttırdığı iyi bilinmesine karşılık dahili hastalıklardaki risk gözden kaçırılmaktadır. Cerrahi servislerde yatan hastaların % 40'ında, dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişir. Hastane ölümlerinin %10'unun sebebi PTE' dir (25).

VTE'li hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı;

- Obezite 2.3 kat
- Hipertansiyon 1.5 kat
- Diabetes Mellitus 1.4 kat
- Sigara 1.2 kat
- Hiperkolesterolemi 1.2 kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir (39)

Kalıtsal trombofili hastalarındaki trombotik olayların % 50'si edinilmiş bir risk faktörünün ek varlığı ile ilişkilidir (40). Topluma dayalı VTE prevalens çalışmasında, hastaların % 56'sında VTE sırasında aşağıdaki altı risk faktörünün üç veya daha fazlası mevcut olduğu izlenmiş;

- > 48 saat hareketsizlik
- Son üç ay içerisinde hastaneye yatış, malignite tanısı, ameliyat öyküsü, enfeksiyon ve mevcut hastane yatışı (41)

Bu risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu, VTE' nin ilk veya tekrarlayan atağı olan hastalarda tedavi yaklaşımında önemli hale gelmektedir.

Özellikle genetik risk faktörlerinin bakılması gereken hasta grupları; (42)

- Ailesinde VTE öyküsü
- Beklenmeyen bölgelerde tromboz
- Tekrarlayan VTE öyküsü
- [Warfarine bağlı cilt nekrozu](#) görülen hastalar
- Genç hasta

Trombofili taramasında öncelikli olarak Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikor varlığı araştırılmalı, daha sonrasında sıklığı daha az olan antitrombin, protein C ve S düzeylerine bakılması uygun bir yaklaşımdır. Akut dönemde faktör tüketimine bağlı antitrombin, protein C ve S düzeyleri düşük izlenebileceği için akut dönem geçtikten 3 hafta sonra bakılması önerilir. Heparin kullanan hastalarda antitrombin ve oral antikoagülan alanlarda protein C ve S ölçümleri

yapılamaz. Provake olmayan VTE' nin ilk atağı olan hastalar % 42' ye kadar bir veya daha fazla kalıtsal trombotik bozukluk görülebilmesine rağmen; idiyopatik VTE'si olan hastalara rutin olarak test yapılması önerilmemekte (43). İlk olarak provake edilmemiş VTE atağı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, nüks oranının kalıtsal bir trombofilik bozukluk varlığında ve VTE için pozitif aile öyküsünden bağımsız olduğu görülmüştür (44).

Gebelerde hamile olmayan kadınlara göre 4 ila 50 kat daha yüksek insidansla birlikte VTE gelişimi için risk faktörüdür (45). VTE için artmış risk, sol alt ekstremitede ve pelviste daha yüksek pıhtı prevelansı ile doğum sonrası dönemde de yaygındır ve trombotik risk postpartum ilk 6 hafta en yüksektir. Çoğu çalışmada gebeliğin trimesterleri arasında VTE'nin eşit dağılımını bildirmektedir (46). Doğum öncesi dönem ile karşılaştırıldığında, VTE doğum sonrası 2 ila 5 kat daha yüksek oranda izlenmiştir (47).

Tablo 1. Venöz tromboemboli (VTE) risk fatörleri

Genetik risk fatörleri	Edinilmiş risk faktörleri
Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin G20210A mutasyonu Protein C eksikliği Protein S eksikliği Antitrombin eksikliği Hiperhomosisteinemi Faktör VIII artışı Konjenital disfibrinojenemi Antikardiyolipin antikorları Plazminojen eksikliği Faktör VII eksikliği Faktör IX artışı Daha sık görülenler	İleri yaş Nefrotik sendrom Şişmanlık Uzun süreli seyahat Majör cerrahi (Pelvik, abdominal) İmmobilizasyon Kanser Konjestif kalp yetersizliği Miyokard infarktüsü İnme Oral kontraseptif kullanımı Hormon replasman tedavisi Kemoterapi Santral venöz kateter Spinal kord yaralanması Polisitemia Vera Gebelik/Lohusalık Travma

Tablo 2. Venöz trombozda trombofilik defektlerin prevalansı

Durum	Prevelans, yüzde *
-------	--------------------

Aktif protein C direnci(faktör V Leiden)	12 ile 40
Protrombin G20210A gen mutasyonu	6 ile 18
Antitrombin , protein C, protein S eksikliği	5 ile 15
Antifosfolipid antikor sendromu	5 ile 10

*Not: Her durum için daha düşük yüzde, seçilmemiş hastalar içindir; daha yüksek yüzde, 50 yaşından önce ilk venöz trombüs atakları olanlar veya ailesel venöz tromboz öyküsü olanlar içindir.

2.4. PATOFİZYOLOJİ

Trombüs, pulmoner vasküler yatakta mekanik obstrüksiyona neden olur. Pulmoner tromboemboli(PTE)'de gelişen pulmoner vasküler rezistans(PVR) artışının ana nedeni pulmoner arterin oklüzyonundan ziyade özellikle trombositlerden ve endotel hücrelerinden salgılanan vazokonstriktif maddelerden kaynaklandığı görülmüştür. Pulmoner tromboembolide ana patoloji ventilasyon / perfüzyon (V/Q) oranının bozulmasıdır. Pulmoner sistem bozulan V/Q dengesini düzeltmek için devreye giren vazoaaktif ajanlar, sempatik-parasempatik sistem, pulmoner şant gibi birçok mekanizma PVR artışına, pulmoner arter basıncı(PAB) yükselmesine ve sekonder kardiyak iş yükünde artmaya neden olur. Akut PTE'de vasküler yatağın obstrüksiyonu nedeniyle alveolar ölü boşluk ventilasyonun artması ve difüzyon alanının azalması ile hipoksemi gelişir. Vazokonstriksiyona neden olan diğer bir durum hipoksemdir, fakat hipoksemik pulmoner vazokonstriksiyonun PVR artışına belirgin katkısı olmadığı düşünülmektedir. Hipoksi özellikle prekapiller arterlerde daralma yapmaktadır. İrritan reseptörlere bağlı olarak aktive olan sempatik sistem aracılığıyla alveolar hiperventilasyon gelişir ve katekolaminler yüksek PAB'da pulmoner arterde dilatasyona normal PAB'da konstriksiyona neden olur (48). Pulmoner sistemdeki J reseptörlerinden ve irritan reseptörlerden gelen uyarılar sonucu parasempatik yolak aracılığıyla apne, bradikardi, hipotansiyon ve ani ölüm gelişebilir (49). Perfüzyonun bozulması ile surfaktan üretimi azalır, sürfaktan kaybı atelektazilere neden olur, perfüze olmayan dokunun ventile de olmaması sağlanarak V/Q dengesi korunmaya çalışılır.

Pulmoner tromboembolide trombüs çapına bağlı olarak büyük trombüsler ana pulomer arter ve santral damar yatağına yerleşmekte daha çok mekanik tıkanıklığa bağlı etkileri ön planda olup daha mortal seyrettiği düşünülmekte iken daha küçük çaplı trombüsler distal damar yatağında tıkanıklığa neden olmaktadır. Hastaların yaklaşık

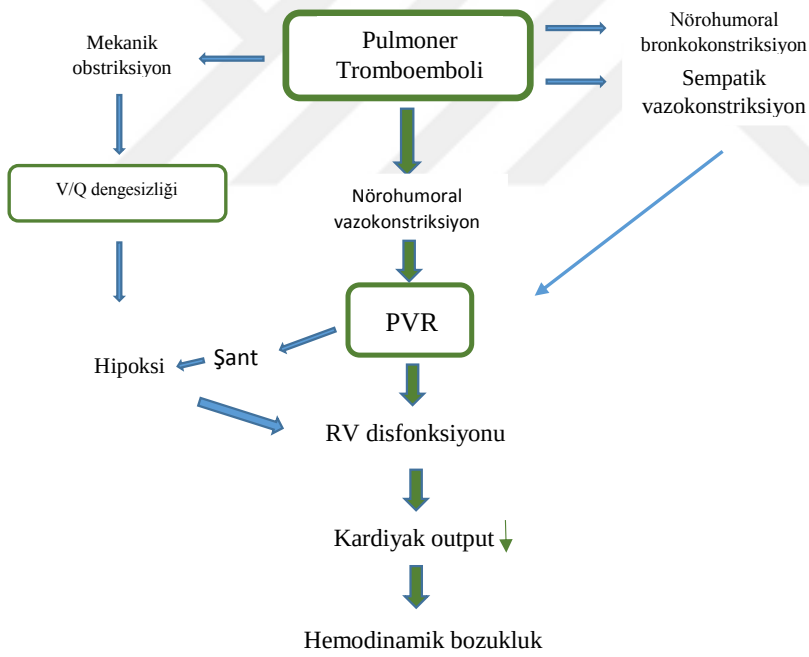
%10' unda pulmoner ve bronşial arter dalları arasında anastomozlara rağmen küçük trombüsler distal olarak segment ve subsegment damar yatağına yerleşerek pulmoner enfarktüsle sonuçlanabilir (50). Bu hastalarda distal trombüsün akciğer parankimde, visseral ve pariyetal plevrada yoğun bir enflamatuvar yanıt oluşturmaya bağlı olduğu düşünülen plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi görülme olasılığı yüksektir.

Pulmoner arter yatağının ani olarak %50' den fazlasının trombüs ile tıkanması masif PTE'de PAB 40 mmHg' nın üzerine çıkması ile akut RV' de genişleme, sistolik fonksiyonunda azalma, kalpten çıkan kan volümünün azalmasına bağlı derin hipotansiyon gelişir (51). Öncesinde kardiyopulmoner hastalığı olanlar damar yatağının az bir bölümünün tıkanması PAB'da ciddi yükselmeye yol açabilir (52). Kısa sürede vücudun endojen trombolitik sistemi aktive olmasıyla trombüs ile tıkanan damarlar rekanalize olmaya başlar ve tamamen rekanalizasyon 4-8 haftayı bulur. Ancak olguların yaklaşık yarısında tam rekanalizasyon olmaz trombüs organize olur ve rezidüel trombüs kalır (53).

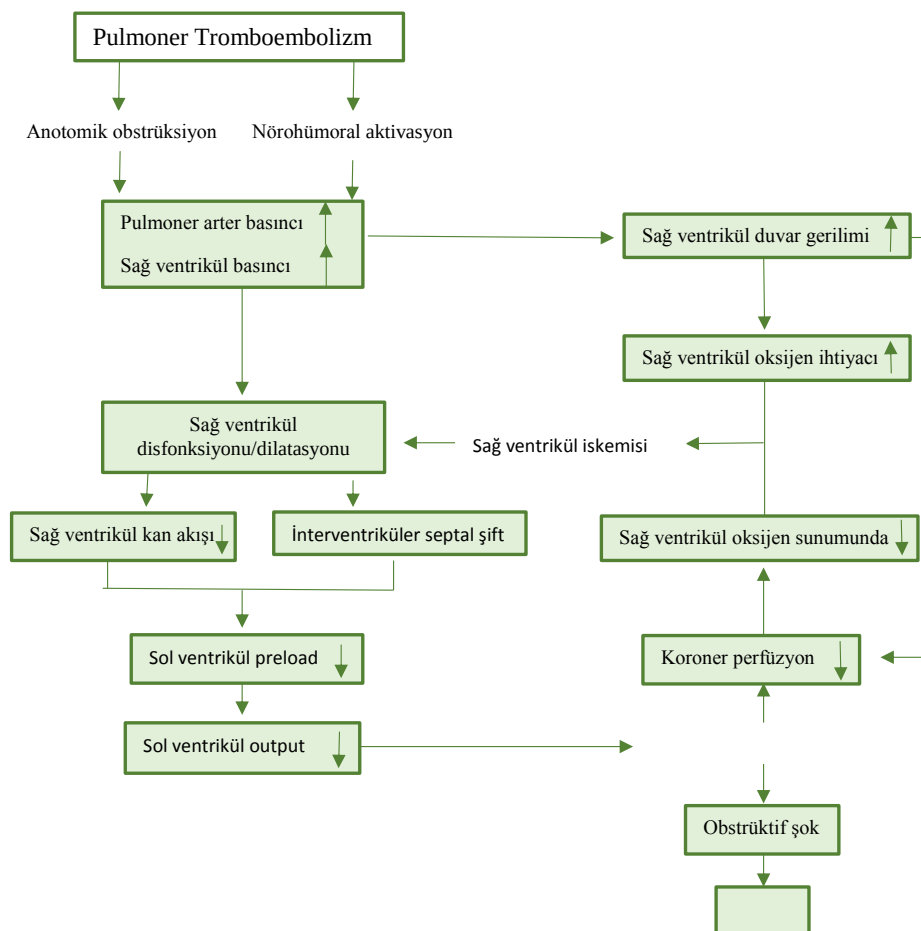
Pulmoner tromboembolide asıl patoloji olan bozulmuş gaz değişimi, V/Q oranını değiştiren vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel tıkanmasından ayrıca enflamasyonla sonuçlanan sürfaktan disfonksiyonuna ve intrapulmoner şantla sonuçlanan atelektaziye bağlıdır. Bu anormal durumlar hipoksemiye neden olur (54).

Pulmoner tromboemboli kaynaklı kardiyovasküler asıl patoloji azalmış atım hacmi ve kardiyak debiden kaynaklanır. PTE'li hastalarda, pulmoner arteriyel yataktaki trombüs ve hipoksik vazokonstriksiyon ile vasküler yatağın fiziksel olarak tıkanması nedeniyle PVR artar. Akut PTE'ye bağlı PVR'nin ani yükselmesi sağ ventrikül çıkışını engeller ve RV'de genişlemeye, interventriküler semptomda düzleşme hatta sola kaymaya neden olur. RV'de azalan kan akışı ve genişleme sol ventriküler(LV) ön yükü azaltır böylece kardiyak atım hacminde azalmaya neden olur. Masif PTE'de RV geriliminin artmasına bağlı sağ koroner arter perfüzyonunda bozulma, RV'nin oksijen ihtiyacında artma iskemiyi derinleştirerek RV infarktüsü, dolaşım durması ve ölüme doğru ilerleyebilir (55). Pulmoner arter yatağının tıkanması % 75'e yaklaştığında RV yeterli pulmoner arter kan akışını sağlamak için sistolik basıncını 50 mmHg üzerinde tutması gerekmektedir (56). Ancak ince miyokard yapısına sahip olan RV bunu başaramadığında sistemik kan basıncında düşme daha ilerisi şok görülür. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda sistemik kan basıncında düşmeye çoklu büyük trombüsler neden olmaktadır. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda

hipotansiyon, vazokonstriktif yanıt ve RV'nin yüksek PVR'ye karşı yeterli basınç sağlayamamasına bağlı olarak daha küçük distal trombüslerle görülebilir.



Şekil 1. Akut Pulmoner tromboembolide izlenen patofizyolojik durumlar



Hipotansiyon

Şekil 2. Akut PTE’de hemodinamik kollaps ve ölüme neden olan ana etkenler

2.5. PULMONER TROMBOEMBOLİ KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ

2.5.1. PTE görölüm şekli:

PTE’li hastalar akut, subakut veya kronik olarak kendini gösterebilir.

- Akut: Akut PTE’li hastalar pulmoner vasküler yatağın tıkanmasından hemen sonra semptom ve bulgular meydana gelir.
- Subakut: Bu grub PTE’li hastalar, ilk olayı takip eden günler veya haftalar içinde klinik gösterir.
- Kronik: Kronik PTE’li hastalar yıllar içinde yavaş bir şekilde pulmoner hipertansiyon semptomları geliştirir (Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; KTEPH).

2.5.2. Hemodinamik olarak kararsız olan hastalar:

Akut PTE'li hastaların %5'inden azını oluşturmaktadır (57). Hemodinamik olarak stabil olmayan PTE, masif veya yüksek riskli olarak adlandırılmaktadır. Akut gelişen PAB artışının neden olduğu RV yetmezliği olup sistemik hipotansiyon ve daha ilerisi kardiyojenik şokun izlendiği durumdur. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının <90 mmHg veya sistolik kan basıncında başlangıca göre >15 dakika boyunca 40 mmHg düşüş, vazopresör ve inotropik destek gerektiren, sepsis, aritmi, akut miyokard iskemisi – infarktüsü ve hipovolemiden kaynaklanan LV disfonksiyonu gibi diğer nedenlerle açıklanamayan hipotansiyon olarak adlandırılır (58). Hemodinamik olarak kararsız PTE büyük oranda santral pulmoner vasküler yatağı tıkayan trombüs yükünün fazla olduğu durumlarda görülsede, altta kardiyopulmoner hastalığı olanlarda küçük trombüs yüküne bağlı olabilir. Bu nedenle masif PTE, PTE'nin trombüs yükünü hemodinamik etkisi kadar tanımlamaz, trombüs yüküyle hemodinamik kararsızlık her zaman paralel izlenmeyebilir. Erken hastane mortalitesi %15'in üzerindedir (59).

Tablo 3. Pulmoner tromboembolide hemodinamik kararsızlık durumu

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

	varlığı	
--	---------	--

2.5.3. Hemodinamik olarak stabil olan hastalar:

Akut PTE hastaların %80'i başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir (60). Bu popülasyonda hafif semptomatik veya asemptomatik PTE ile başvuran hastalardan sıvı tedavisiyle stabilize olanlar ve RV disfonksiyonu görülen hastalara kadar klinik değişiklik görülmektedir.

- Hemodinamik olarak stabil izlenen düşük riskli PTE ve izole DVT hastaları, hastaneden erken taburculuk ve ayaktan antikoagulan tedavi ile takip edilebilir. Bu grupta erken mortalite %1'in altındadır (60).
- Akut PTE'li hemodinamik olarak stabil izlenen hastaların %27-56'sında RV disfonksiyon bulguları mevcuttur. Submasif veya orta riskli olarak sınıflandırılan daha ciddi hipoksemi ve yaygın trombüs yükü mevcut bu hastalarda, RV fonksiyon kaybının varlığı; pulmoner arter obstrüksiyonunun ve yaklaşan hemodinamik bozukluğunun göstergesi olup, artan 30 günlük mortalite ve PTE nüksü ile ilişkilidir (51). Orta riskli olan bu hasta grubunda erken hastane mortalitesi yaklaşık %8 izlenmiştir (61). Bu hasta grubunda trombolitik tedavi net değildir ancak mortalite %5-15 arasında değişmesinden prognozu kötü olan, yüksek mortalite riski bulunan ve trombolitik tedavi verilmesi düşünülen alt grubun belirlenmesi amaçlı risk değerlendirilmesi planlanmalıdır.

Tablo 4. Akut PE'nin prognostik kategorilendirilmesi

Erken mortalite	Klinik görünüm	Terapötik yaklaşım
-----------------	----------------	--------------------

Masif PTE Yüksek risk (PTE hastalarının % 5)	Spiral BT’ de trombüs yükünün fazla olması, RV disfonksiyonu, sistemik kan basıncının düşük olmasına bağlı end organ-doku perfüzyonunun azalması ve çoklu organ disfonksiyonu görülen tablodur.	Acil reperfüzyon tedavisi için trombolitik tedavi, antikoagülasyon, katater bazlı tedaviler, cerrahi embolektomi - vena cava filtresi gibi invaziv prosedürler.
Submasif PE Orta-Yüksek risk (PTE hastalarının %10-15)	Hemodinamik olarak kararlı olan ancak RV disfonksiyonun ve miyokard iskemisi- infarktına sekonder kardiyak biyobelirteçlerin yükseldiği her iki durumun beraber izlendiği tablodur	Antikoagülan tedavi başlanarak hemodinamik bozulma olabileceği göz önünde bulundurup kanama riskleri düşünülerek trombolitik, katater bazlı tedaviler..vb ileri yaklaşımlar için hazırlıklı olunması gerekmektedir.
Submasif PE Orta-düşük risk (PTE hastalarının %5-10)	Hemodinamik olarak kararlı izlenen RV disfonksiyonu veya kardiyak biyobelirteç pozitifliğinin yalnızca birinin görülmesi	Antikoagülan tedavi başlanarak hemodinami takibi yapılması
Non-masif PE Düşük risk (PTE hastalarının %60-70)	Hemodinamik olarak stabil olan, sağ kalp bulguları, kanda kardiyak biyobelirteçlerin normal izlenmesi	Sadece antikoagülan verilir Ayaktan tedavi veya erken taburculuk açısından değerlendirir

2.5.4. Anatomik konum (Eyer, lobar, segmental ve subsegmental):

Eyer PTE, büyük çoğunluğu sağ ve sol ana pulmoner arterlere uzanım göstererek ana pulmoner arterin çatallanmasına yerleşir. PE’li hastaların yaklaşık %3-6’sında eyer embolisi izlenir. Eyer PE’nin hemodinamik dengesizlik ve ölüm ile ilişkili

olduğu düşünülüyordu ancak geriye dönük çalışmalarda sadece %22'sinin hemodinamik olarak kararsız olduğu ve buna bağlı ölüm oranının %5 olduğu görülmüştür (62). Kalpten geçiş halindeki trombüs henüz pulmoner arterlere yerleşmemiş olsada PTE olarak kabul edilir. Çoğu PTE, pulmoner arterin lobar, segment ve subsegment dallarına yerleşir ve yapılan çalışmalarda en sık sağ pulmoner arter yatağında ve alt bölgelerde yerleşim gösterdiği izlenmiştir (63).

2.6. TANI

Akut PTE'de bizi tanıya götürecek şey öncelikli olarak hastalığın düşünülerek klinik kuşku duyulmasıdır. PTE klinik sunumu pnömoni, plevral efüzyon, astım atağı, akut kardiyak iskemik değişiklikler, kalp yetmezliği, perikardit, aort diseksiyonu gibi birçok hastalık ile örtüşmekte ve bazen eş zamanlı olabilmesinden tanıya gitmekte güçlük yaşanmaktadır. Bundan dolayı hastalara semptom ve bulguların yanında risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. PTE kuşkusu olan hastaları semptom, bulgu ve taşıdığı risk faktörlerini değerlendirerek klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı kategorilendirilmeleri tanı ve terapötik yaklaşımda fayda sağlamaktadır. Klinik skorlama ve D-Dimer klinik şüphelenilen hastaların % 30'una yakınında ileri incelemeye gerek kalmadan tanıdan uzaklaşmamızı sağlar (64).

2.6.1 Klinik semptom ve bulgular

Pulmoner tromboembolide klinik tablo spesifite göstermeyip beklenmedik klinik şekillerde görülebilir. Büyük PTE'si olanlar da dahil olmak üzere hastaların çoğu hafif veya spesifik olmayan semptomlar gösterebilir. Semptom olmamasından hemodinamik kollaps ve ani ölüme kadar değişen geniş klinik yelpazeye sahiptir. Klinik semptom ve bulgular; trombüs yüküne, anatomik yerleşim yerine, parankimal nekroz görülüp görülmemesine, trombüsün rezolüsyon hızına, nüks trombüs durumuna, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner fonksiyonların rezervine göre değişkenlik gösterebilir. PTE semptomları eşlik eden hastalıkların semptomları ile üst üste binebilir (65). En sık görülen semptom nefes darlığıdır takiben göğüs ağrısı, öksürük ve derin ven trombozu semptomları izler. Hemoptizi daha az sıklıkla % 10 oranında görülür. Yapılan çalışmada, tek başına klinik izlenimin PTE tanısı için %85 duyarlılık ve % 51 özgüllük

gösterdiği izlenmiştir (66). PTE’de sık görülen semptom ve bulgular Tablo V’te verilmiştir (50). Daha az sıklıkta görülen aritmiler, presenkop, senkop ve hemodinamik kollaps bulunur. Nadirde olsa dilate pulmoner arterin basısına bağlı ses kısıklığı görülebilir (Ortner sendromu) (67). Ana pulmoner arter ve lobar dallarının ayrım bölgelerine yerleşen büyük hacimli trombus hemodinamik kollapsa yol açar ve % 30’a yakın görülen bu tabloda akut gelişen dispne, takipne ve taşikardi sık görülür. Pulmoner arter yatağının santraline yerleşim gösteren trombuslarda dispne ve hipoksemi daha olasıdır. Bazı hasta grupları yaklaşık %10, periferik yerleşimli trombus nedeniyle görülen infarkt alanının plevrada başlattığı enflamasyon nedeniyle plöretik ağrı tipiktir ve hemoptiziye neden olabilir. Senkop, PTE’nin az görülen ancak önemli bir bulgusudur ve bu hastalarda RV fonksiyon bozukluğu ve hemodinamik kararsızlık yüksek oranda görülür. Geriye dönük çalışmalarda PTE’li hastaların %10’undan daha azında senkop raporlanmıştır ve bu hastaların yarısından fazlasında ana pulmoner arter ve lobar dallarında büyük trombus izlenmiş ve bundan dolayı senkop trombus yükünün fazla olduğunun göstergesi olabilir (68). Senkopun nedeni trombusun kalpten geçmesi nedeniyle oluşan geçici aritmiler veya pulmoner kapaktan geçerken görülen geçici tıkanma ile açıklanabilir. Senkop ile başvuran hastalarda bu duruma %17 oranında PTE’nin neden olduğu saptanmıştır (69). Kadınlarda senkop benzeri tipik olmayan tablolar erkeklere göre daha yaygındır. Maligniteye sahip hastalarda taramalarda fark edilen semptom vermeyen PTE sık görülmüştür (70)

Tablo 5. Akut pulmoner tromboembolinin sık görülen semptom ve bulguları (50).

	Görülme sıklığı
Semptom	
Dispne	% 73
Plöretik göğüs ağrısı	% 66
Öksürük	% 37
Hemoptizi	% 13
Bulgular	
Takipne	% 70
Raller	% 51
Taşikardi	% 30
Dördüncü kalp sesi	% 24
İkincil kalp sesinin pulmonik bileşeninin belirginleşmesi	% 23
Dolaşım kollapsı	% 8

2.6.2 PTE şüphesi olan hastalara yaklaşım

Akut PTE şüphesi ile yaklaştığımız hastaların PTE açısından klinik olasılık sınıflandırılma yapılması ve hastalığın klinik ciddiyetini belirlemek önemlidir. Hemodinamik olarak stabil izlenen PTE şüphesi ile yaklaştığımız hastalar için ön test olarak klinik olasılık puanlamaları yol gösterici olmaktadır. Wells ve modifiye Geneva sık kullanılan olasılık skorlamalarıdır (71). Klinik kullanımda kullanım kolaylığı açısından basitleştirilmişlerdir. Standart ve basitleştirilmiş skorlamaların PTE'ye tanısallık yaklaşımında benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır (72). Bu skorlamalar sayesinde PTE açısından düşük, orta ve yüksek klinik olasılıklı olarak üç kategori halinde gruplandırılmakta, basitleştirilmiş skorlamalarda PTE açısından olası veya olası değil şekilde klinik kullanım kolaylığı sağlayan gruplandırma yapılmaktadır. PTE düşünülen hemodinamik stabil hastalarda, anlamlı olmayan D-dimer ve düşük/orta klinik olasılık düşünüldüğü tedavisiz takip edilen hastalarda üç aylık tromboembolik risk oranı 10000 de 14 olarak tespit edilmiş (73). Sonuç olarak negatif D-Dimer ve düşük klinik olasılık PTE ile şüphelenen hastaların büyük çoğunluğunda güvenli bir şekilde tanıdan uzaklaştırmaktadır. Klinik skorlamalarla düşük klinik olasılık düşünülen hastalarda

kesinleşmiş tromboemboli oranı %10 ve basitleştirilmiş skorlama ile PTE olası değil düşünülen hastalarda kesinleşmiş tromboemboli %12 izlenerek her iki skorlama yakın tanısal etkinlik göstermiştir (74). Klinik olasılık skorlamasında kullanım kolaylığı açısından sık kullanılan skorlama olan Wells skorlamasının standart ve basitleştirilmiş şekli Tablo 6’da gösterilmiştir (64). Düşük PTE olasılığı olan hastalarda D-dimer ile ileri tanısal değerlendirmenin gerekip gerekmediğini belirlemek için PE dışlama kriteri (PERC) tasarlanmıştır. Bazı uzmanlar tüm düşük riskli (Wells skoru <2) hastalarda PERC kriterlerinin kullanımını önermektedir böylece gereksiz D-dimer ölçümünün önüne geçilmesi amaçlanmıştır (75). PERC kriterleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Bu sekiz kriterin tamamını sağlayan hastalarda daha fazla test gerekmez iken bu sekiz kriterin tamamını karşılamayan hastalar için, hassas D-dimer ölçümü ile ileri testler endikedir.

Tablo 6. Pulmoner embolide klinik değerlendirme standart Wells ve basitleştirilmiş Wells skorlaması (64)

➤ DVT’nin klinik semptomları (bacakta şişlik, hassasiyet)	3.0
➤ Pulmoner emboli dışı tanıların düşük olasılığı	3.0
➤ Kalp hızı >100	1.5
➤ Son 4 hafta içerisinde operasyon öyküsü veya hareketsiz kalma (≥ 3 gün)	1.5
➤ VTE öyküsü	1.5
➤ Hemoptizi	1.0
➤ Kanser öyküsü	1.0
Olasılık	Puan
Standart klinik olasılık değerlendirilmesi (Wells olasılık puanlaması)	
➤ Yüksek	>6.0
➤ Orta	2.0 – 6.0
➤ Düşük	< 2.0
Basitleştirilmiş klinik olasılık değerlendirilmesi (Sadeleştirilmiş Wells puanlaması)	
➤ PE muhtemelen	> 4
➤ PE olası değil	≤ 4.0

Tablo 7. Pulmoner emboli dışlama kriterleri (PERC kuralı)

Yaş <50

Kalp hızı <100 bpm
Saturasyon $\geq$ %95
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Önceden DVT veya PE yok
Tek taraflı bacakta çap farkı yok
Son 4 hafta içerisinde hastane yatışı gerektirecek cerrahi / travma olmaması

2.6.3. Pulmoner tromboembolide tanısal algoritmalar

Akut PTE şüphesiyle hastalara yaklaşılarak hastalığın klinik ciddiyetini belirlemek terapötik yaklaşım açısından önem arz etmektedir. PTE’de hastalığa özgü semptom ve bulguların olmaması tanıya gitmeyi güç hale getirmektedir. Bu nedenle klinik olasılık skorlamaları ile birlikte radyolojik görüntülemeler ve görüntüleme dışı tanı algoritmalarının kullanılarak tanıya gidilmesi uygun yaklaşım olacaktır. Tanı algoritmaları içerisindeki testlerin bir kısmı PTE’nin göstergesi olarak kullanılırken, bazı testler de olası tanıların dışlanmasında yardımcı olmaktadır. Tanısal olmayan elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, biyokimyasal incelemeler, arter kan gazı (AKG) gibi tetkikler klinik değerlendirme ve olası tanılardan uzaklaşılması açısından fayda sağlamaktadır.

2.6.3.1. Görüntüleme dışı tanısal algoritmalar

D-dimer:

Çapraz bağlı fibrinin yıkılma ürünü olan D-dimer, akut VTE’li tüm hastalarda yükselir. Ancak D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın spesifitesi düşüktür. Negatifliği emboli dışlamada kullanılabilirken, pozitifliğinin tanısal değeri yeterli değildir (76). Klinik değerlendirme ile birlikte kullanıldığında ileri inceleme kararı vermede oldukça faydalıdır. D-dimer değerini yükselten birçok faktör bulunmaktadır; Kardiyovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, travma, cerrahi prosedürler, maligniteler, renal işlev bozukluğu, ağır enfeksiyon, sepsis, inflamatuvar hastalıklar, gebelik gibi bir dizi klinik tablo D-dimer artışına neden olmaktadır. D-dimer

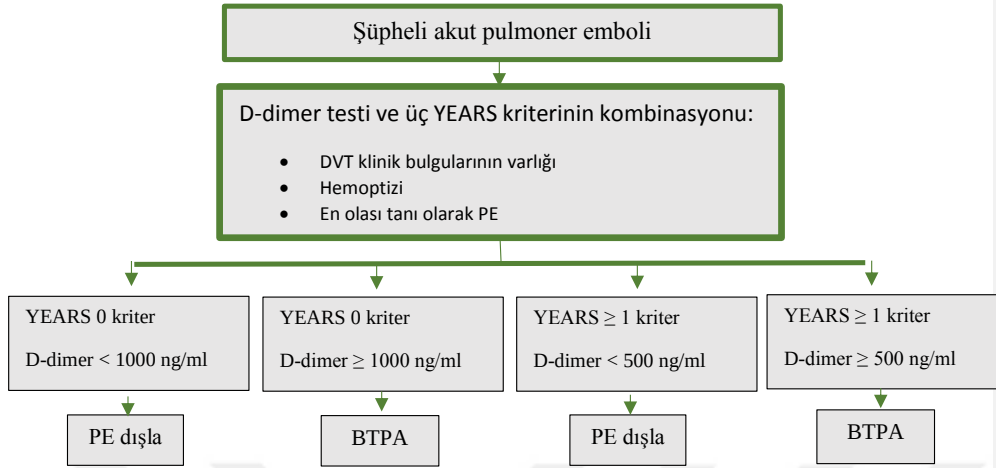
pozitifliğine neden olan klinik durumlar Tablo 8’de belirtilmiştir. VTE’li hastalar arasında, D-dimer seviyeleri pıhtı yükü, ölçüm zamanlaması ve tedavinin başlamasına göre değişir. Kesinleşmiş PTE’si olan hastalarda küçük trombozlu hastalara kıyasla pulmoner arter yatağının % 50’den fazlasının tıkanmış masif PTE’de daha yüksek D-dimer seviyeleri izlenmektedir. D-dimer seviyeleri semptom süresinin uzamasıyla ve tedavi başlanmasıyla belirgin düşme izlenir ve 7 günden uzun süredir tromboz semptomları olan kesinleşmiş VTE’li hastalar, akut VTE’li hastalara kıyasla daha düşük D-dimer seviyelerine sahiptir (77). Önemli bir diğer nokta D-dimer ölçümünün hangi yöntemle yapıldığıdır. Kalitatif yöntemlerle bakılan hızlı ELISA, lateks ve eritrosit aglütinasyonu gibi D-dimer ölçüm yöntemlerinin güvenilirliği düşüktür. Kantitatif ve yarı-kantitatif hızlı ELISA (hassas D-dimer ölçümü) ile yapılan ölçümler daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Bundan dolayı değerlendirmede hangi yöntem kullanıldığının bilinmesi önem taşımaktadır (78). D-dimer testinin negatif tahmin değeri yüksek olup; özellikle ayaktan başvuran, ek hastalığı olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta kabul edilen hastalarda $<500\mu\text{g/L}$ saptanan D-dimer değerleri $> \%95$ duyarlılık ile VTE’yi dışlar (79). Acil serviste PTE şüphesi ile yaklaşılan hastalarda normal saptanan yarı kantitatif yöntemle ölçülen D-dimer, klinik olasılık ile birlikte kullanıldığında hastaların $\%30$ ’undan fazlasında ilave test yapılmadan tanıdan uzaklaştırmaktadır. Klinik olasılık düşük-orta hastalarda üç aylık takiplerde tromboz riski $< \%1$ izlenmiştir. Bundan dolayı klinik olasılığı düşü-orta olan acil veya poliklinik hastalarında gereksiz görüntüleme gibi ileri tetkik yapılmasının önüne geçmek için hassas D-dimer düzeyi bakılması önerilmektedir (58). Klinik olasılık yüksek olarak değerlendirilen hastalarda D-dimer ölçümünün bir önemi yoktur. D-dimer testinin güvenilirliği yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda azalmaktadır ve yaş ≥ 80 hastalarda D-dimer testinin özgüllüğü $< \%18$ ’in altına düşmektedir (80). Wells kriterlerine göre PTE’ye sahip olma olasılığı düşük olan (Wells skoru ≤ 4) hasta grubunda yaşa göre ayarlanmış negatif D-dimer değeri, standart D-dimer $500\mu\text{g/L}$ kabul edilen negatif değerlendirilen D-dimer ile karşılaştırılmış, negatif yaşa göre ayarlanmış D-dimer, güvenli şekilde görüntüleme istenmeyen hasta oranında $\% 5$ ’lik artış ile ilişkilendirilmiş ve bu oran daha ileri yaş hastalarda $\%12$ ’lik daha belirgin oranda yansımıştır (81). Bundan dolayı yaşa göre uyarlanmış (>50 yaş için “yaş x10”) eşik değer kullanımı yaşlı hasta grubunda D-dimer testinin verimliliğini artırmaktadır. D-dimer testinin klinik skorlama yöntemleriyle bir arada kullanılarak YEARS klinik karar algoritması belirlenmiş buna göre Wells kriterlerinden seçilmiş üç tanesinden (DVT bulgularının varlığı, hemoptizi veya en olası

tanı olarak PTE) herhangi birinin yokluğunda D-dimer < 1000 ng/mL ya da bu üç kriterden en az birinin varlığında D-dimer <500 ng/mL ise ileri tetkiklere gerek kalmadan PTE'den uzaklaşılabilir. Bu algoritma kullanılarak PTE dışlanmış hastaların 3 aylık takiplerinde PTE görülme oranı % 0.6 olarak izlenmiştir (82). Klinik pratikte kullanımı henüz yaygın değildir. YEARS algoritması Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 8. Plazma fibrin D-dimer düzeylerinin artışı ile ilişkili durumlar

Arteriyel tromboembolik hastalık
• Miyokardiyal enfarktüs
• İnme
• Akut ekstremité iskemisi
• Atrial fibrilasyon
• İntrakardiyak trombüs
Venöz tromboembolik hastalık
• Derin ven trombozu
• Pulmoner emboli
Yaygın damar içi pıhtılaşma
Preeklampsi ve eklampsi
Anormal fibrinoliz; trombolitik ajanların kullanımı
Kardiyovasküler hastalık, konjestif yetmezlik
Covid-19 dahil şiddetli enfeksiyon /sepsis/inflamasyon
Cerrahi / travma (doku iskemisi, nekroz)
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Orak hücreli anemi vazooklüziv atak
Şiddetli karaciğer yetmezliği
Kanserler
Böbrek hastalığı
• Nefrotik sendrom (renal ven trombozu)
• Akut renal yetmezlik
• Kronik renal yetmezlik
Gebelik
Venöz malformasyonlar

Tablo 9. YEARS algoritması



Arter kan gazları(AKG)

Hastalarda bakılan AKG genellikle normal gelmektedir. Hastaların bazılarında altta yatan kardiyopulmoner hastalığa bağlı kan gazında anormal bulgular izlenebileceğinden tanısı olarak özgünlüğü düşüktür. Akciğer grafisinde belirgin patoloji izlenmeyen ancak kan gazında hipoksemi mevcut hastalarda PTE akla getirilmeli ve ileri tetkik yapılmalıdır. PTE’li bir hastada arter kan gazında sıklıkla izlenen değişiklikler şunlardır (50) ;

- Hipoksemi (%74)
- Alveolo – arterial gradiyent artışı (%62-86)
- Respiratuar alkaloz ve hipokapni (%41)
- Normal izlenen kan gazı (%20)

Masif PTE düşünülen obstrüktif şok tablosu ve solunum arresti gelişen hastalarda hiperkapni, respiratuar asidoz, doku perfüzyon bozukluğuna bağlı laktik asidoz gelişebilir. Arterial oksijen saturasyonu <95 olan hastalar obstrüktif şok ve mortalite açısından risk teşkil etmektedir (83).

Akut PTE’nin tanı ve takibinde kullanılabilecek kan testleri

Akut PTE vakalarında PTE'ye spesifik olmayan ancak artışların izlendiği lökositoz, C-reaktif protein (CRP), serum laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında yükselmeler gibi kan değerleri olabilir. PTE'de özellikle olarak sub masif – masif olarak izlenen klinik durumlarda RV miyokard hasarını yansıtan troponin T- I, miyokard hasarının erken ve hassas belirteci olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) ve sağ kalp fonksiyon kaybına bağlı yükselme izlenen beyin natriüretik peptid (BNP)- prekürsörü olan NT-ProBNP gibi biyobelirteçler prognozu belirleme ve tıropatik yaklaşım açısından yardımcı olmaktadır. Yükseklikleri artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (84). PTE vakalarında hızlı gelişen RV dilatasyonu ve miyokard hasarı sonucu troponin T ve I, PTE'li hastalarda %30-50 oranında artmış izlenmektedir. Yükselen troponin 40 saat içerisinde normal düzeyine geri dönmektedir. BNP ve NT-proBNP'nin artmış konsantrasyonları hemodinamik stabil olan PTE'li hastalarda erken mortaliteyi öngörme açısından düşük özgüllükte ancak artmış pozitif prediktif göstergelere sahiptir (85). NT-proBNP'nin prognostik öngörüsünü artırmak için ≥ 600 pg/ml eşik değerinin baz alınması uygun bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir (86).

Elektrokardiyografi (EKG)

Akut PTE'de bazı patolojik EKG bulguları izlenebilmektedir. Özellikle olarak PTE ile ayırıcı tanıya giren miyokard iskemisi ve perikarditin dışlanması yardımcıdır. En sık izlenen bulgular %70 üzerinde taşikardi, spesifik olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir (87). Sağ kalp etkilenmesi olmayan düşük risk grubundaki hastalarda EKG genellikle normal izlenir. Bazen tek bulgu %40 oranında sinüs taşikardisi olabilmektedir. Sağ kalp etkilenmesi olan yüksek risk grubunda olan hastaların sağ kalp yüklenmesine ve iskemisine bağlı olarak görülen EKG değişiklikleri; V1-V4'te T dalga negatifliği, S₁Q₃T₃ paterni, V1'de QR paterni, komplant-inkomplent sağ dal bloğu, atriyal aritmiler izlenebilir. Bu bulguların varlığı dolaşım şoku ve artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (88). PTE'de görülebilecek EKG bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Akut PTE’de izlenebilecek elektrokardiyografik bulgular

Sinüs taşikardisi
Atriyal aritmiler
Akut kor pulmonale paterni (S ₁ Q ₃ T ₃)
DIII ve aVF’de Q dalgası
V1’de QR
Sağ aks sapması
Sağ kalp yüklenme bulguları
• V1-V4 T dalga negatifleşmesi • V5’te S dalgası, sağ dal bloğu • V4-V6’da ST depresyonu • V1, aVR ve DIII’te ST elevasyonu

2.6.3.2. Akut PTE tanısında radyolojik yöntemler

Radyografi

Solunumsal semptomları olan her hastada ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. Özellikle ileri yaşlarda patolojik bulgular daha sık izlenebilir ancak duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır. Dispne ve göğüs ağrısı semptomları ile gelen, PTE ile ayırıcı tanıya giren pnömoni ve pnömotoraks gibi hastalıkların dışlanması faydalı olabilmektedir. Kardiyopulmoner hastalıkları olmayan hastaların yaklaşık %20’sinde normal göğüs radyografisi görülebilir ancak normal bir radyografi PTE’yi dışlamaz. Sık görülen bulgular şunlardır (89);

- Atektazi veya parankimal değişiklikler (%18-67). Atektazi çizgisel olabilir ve aynı tarafta diyafram elevasyonu olabilir
- Plevral sıvı (%47)
- Kardiyomegali (%50)
- Tabanı plevraya oturmuş üçgen şeklindeki infarkt alanı ile uyumlu opasite artışı (Hampton hörgücü %15 oranında)
- Pulmoner arterin tıkanması sonucu kanlanmada azalmadan kaynaklanan oligemiye bağlı olarak hiperlüksensite artışı (Westermarck bulgusu)

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi(BTPA)

Günümüzde BTPA, PTE açısından yüksek klinik olasılık düşünülen hastalarda hızlı, invaziv olmayan ve kullanım kolaylığı açısından standart görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Çok detektörlü BTPA, akciğer sintigrafisine göre duyarlılığı daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda izlenmiştir. BTPA'nın görüntülemeye ön plana gelmesinde trombusun anatomik yerleşimini, trombusun yükünü, medikal tedavi verilemeyen hastalarda cerrahi veya kateter temelli invaziv yöntemlerin uygulanabilirliğini gösterebilmesidir. Ayrıca hastanın semptom ve bulgularını açıklayabilen alternatif pulmoner patolojileri gösterebilir. Yapılan bir çalışmada BTPA görüntülemelerinin %9'unda PTE izlenirken, %33'ü hastanın semptomlarının farklı bir nedenini göstermiştir (90). Duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. PIOPED (Prospectif Investigation of pulmonary embolism diagnosis) II çalışmasında BTPA'nın PTE'de tanısal duyarlılığı %83 özgüllüğü %96 bulunmuştur (91). Santral- lobar trombusları %97, segmental trombusları %68, subsegmental trombusları %25 oranında göstermekle birlikte dedektör sayısı arttıkça distal arter yatağını göstermekteki duyarlılığı artmaktadır (92). Düşük veya orta klinik olasılıkta BTPA'nın %90 üzerinde negatif tahmin değerine sahiptir ancak yüksek klinik olasılıkta negatif tahmin değeri %60'ın altına düşmektedir. Klinik olasılık yüksek hastalarda BTPA'da trombus izlenmediği durumda ek tanısal algoritmalar uygulanmalıdır. Akut PTE'de intralüminal trombus, tam veya kısmi dolma defekti oluşturur. Tam oklüzyonda vasküler yatakta kontrastlanmada kesilme, tıkanmanın proksimalinde damar yatağında genişleme izlenir. Kısmi tıkanıklıkta periferik dolma defekti damar duvarı ile dar açılanma oluşturarak trombus yüzeyi konveks görünüm alır. Kronik PE'de periferik damar yatağında incelleme, damar duvarında düz veya nodüler kalınlaşma ve trombus yüzeyi basınç artışı nedeniyle konkav izlenir. Ayrıca BTPA'da, pulmoner arteriyel basınçta yükselmeye bağlı olarak PA/Aorta > 1 ve PA çapı 29 mm'yi geçtiği, RV /LV >1, interventiküler semptomda sola kayma ve vena cava inferior (VCI) da kontrast regürjitasyonu görülebilir.

Ventilasyon / Perfüzyon taraması(V/Q)

V/Q taraması, genellikle BTPA' nın uygulanamadığı, klinik olasılığın yüksek ama BTPA'nın sonuçsuz kaldığı ek testlerin gerekli olduğu hastalar için kullanılmaktadır. Akut PTE'de perfüzyon sintigrafisinde etkilen pulmoner segmentte perfüzyonun azalmasının ancak ventilasyonun normal olması beklenir. Perfüzyon sintigrafisi, arter yatağındaki kanlanma defektlerini göstermede duyarlıdır fakat özgül değildir. Birçok pulmoner patoloji (Bronşektazi, amfizem, pnömoni, vasküler malformasyonlar gibi) perfüzyon defektlerine neden olabilir. Bu durumlarda perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırmak için özel aerosollerin kullanıldığı ventilasyon tekniği ile beraber uygulanmalıdır. Düşük klinik olasılığa sahip ayaktan genç kadın hastalarda normal bir radyografi varlığında ve gebelerde tercih edilir. Revize edilmiş PIOPED II kriterlerinde V/Q taraması için sonuçlar; normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan olarak gruplandırılırken tek perfüzyon sintigrafisinde PTE yok, PTE için tanısal ve tanısal olmayan şeklinde gruplandırılır (93). V/Q sintigrafisi klinik olasılık ile birlikte değerlendirilmelidir. PTE şüphesi olan klinik olasılık düşük veya orta hastalarda radyografisi normal ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı yok ise V/Q bulgularının normal olması PTE'yi %95'in üzerinde dışlar ve PTE riski < %1'in altında izlenir (94). Fakat PTE kuşkulu hastaların %25'inde sintigrafi normal izlenmiştir. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafinin pozitif tahmin değeri BTPA ile karşılaştırıldığında yaklaşık %85 bulunmuştur. PTE şüpheli klinik ve sintigrafik olarak yüksek olasılıklı hastalar BTPA ile bakıldığında % 96 oranında PTE tespit edilmiştir. Ancak her yüksek olasılıklı sintigrafi saptanması akut trombüs olduğu anlamına gelmez. Eğer hastada daha öncesinde PTE atağı var, önceki sintigrafilerinde benzer bulgular izlenmişse tanı koydurucu değildir (95). Pulmoner tromboz sonrası endojen fibrinoliz başlamasından trombüse bağlı perfüze olmayan alanlar reperfüze olmaktadır bu nedenle sintigrafi olabildiğince erken tercihen ilk 24 saatte uygulanmalıdır. V/Q' nin tanısal olmadığı durumlarda alternatif tanı tekniklerine başvurulmalıdır. Yüksek oranda (%50 gibi) tanısal olmayan sonuçlara neden olan Planar V/Q sintigrafisi tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile tanısal olmayan görüntüleme oranı belirgin azaltılmış, yaklaşık %5 'in altına indirilmiştir (96). SPECT/BT'nin kullanımı PTE şüphesi yüksek hastalarda tanısal doğrulamada %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (97). Sintigrafide PTE tanısı en az bir segment veya iki subsegmentte

izlenen V/Q uyumsuzluğu görülmesi ile konulmaktadır. Klinik olasılığa göre V/Q sintigrafik taramaların PTE’de tanısal yüzdeleri Tablo 11’de verilmiştir (94).

Tablo 11. V/Q tarama sonuçları ve pulmoner emboli teşhisi (94).

V/Q tarama sonucu	Klinik emboli olasılığı		
	Yüksek	Orta	Düşük
Yüksek	%96	%88	%56
Orta düzey	%66	%28	%16
Düşük	%40	%16	%4
Normal veya normale yakın	%0	%6	%2

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi(EKO), özellikli olarak acil servislerde hemodinamik açıdan stabil olmayan, masif PTE’den şüphelenilen, hastaya mevcut durumundan dolayı BTPA görüntülemesi yapılamayan hastalarda öncelikli yapılması gereken işlemdir. Proksimal pulmoner arterlerde ve sağ kalpte trombus izlenmesi PTE’yi düşündürür ve hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda erken reperfüzyonu düşünmek için faydalı olmaktadır. PTE’de EKO özellikle RV fonksiyonunu değerlendirilmesi açısından ve masif PTE ile ayırıcı tanıya giren aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard enfarktüsü ve kardiyojenik şok gibi hastalıkların dışlanması açısından değerlidir. EKO’da RV’de orta-ileri düzeyde duvar hareket kusuru, PAB’da artış, patent foramen ovalenin açılmasına bağlı sağdan sola kaçış ve sağ kalp boşluklarında hareketli trombus izlenmesi nöks emboli ve artan mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir (98). Bununla birlikte özellikle hemodinamik olarak stabil izlenen hastalarda EKO duyarlı değildir ve rutinde önerilmez. PTE’li hastaların yaklaşık %30-40’ında RV aşırı basınç yükünü gösteren ekokardiyografik anormallikler vardır (99). Bu veriler RV fonksiyon kaybının kapsamı ile görüntülemelerdeki perfüzyon bozukluklarının ağırlığı arasında yakın korelasyon olduğunu düşündürmektedir (100).

Ekokardiyografik major RV bulguları ;

- RV boyutunda artışı
- RV fonksiyonunda azalma
- Triküspit yetmezlik
- Anormal septal duvar hareketi
- McConnell bulgusu

RV apeksinin normal olup diğer RV duvarında bölgesel hareket kusurlarının olduğu McConnell işareti PE tanısı için %77 duyarlılık ve %94 özgüllük göstermektedir. Bu nedenle EKO’da bu bulgu PTE tanısı için klinik şüpheyi artırmalıdır (101). Sağ kardiyak tromboz artmış PTE riski ile ilişkilendirilmiştir. Tüm PTE vakalarında, atriyal fibrilasyon ve miyokard enfarktüsü olan hastalarda ve tespit edilmiş DVT yokluğunda akla getirilmelidir. Yapılan bir çalışmada intrakardiyak trombüsü olan hastalarda %35 oranında PTE tespit edilmiştir (102). Başka bir çalışmada PTE tespit edilen hastaların %4’ünde intrakardiyak trombüs izlenmiştir (103). Bahsedilen bu EKO bulguları hemodinamik açıdan kararsız izlenen hastalarda erken reperfüzyon uygulanması açısından önemlidir.

Katater Bazlı Pulmoner Anjiyografi

Floroskopi altında kontrastın sağ kalbe yerleştirilen katater yoluyla verildiği pulmoner anjiyografi, PTE tanısı için altın standarttı ancak BTPA’nın yaygın kullanımı ile birlikte kullanımı azalmıştır. BTPA veya V/Q taramasının tanısal olmadığı ve PTE’si olan tromboliz amaçlayan terapötik yaklaşımlar (katater bazlı embolektomi/tromboliz) ile birleştirilerek eş zamanlı tedavinin birleştirildiği hastalarda gerçekleştirilir. Tanısal performansı değişkenlik gösterir ve düşük trombüs yükü olan subsegmental PTE’de BTPA’dan daha az duyarlı olduğu düşünülmüştür (104). Anjiyogram negatif olan durumlarda semptomatik embolizasyon riski < %2 altında düşük izlenmiştir (105). Pulmoner anjiyografi hemodinamik olarak stabil izlenmeyen hastalarda tolerasyonu iyi olmasına karşın hemodinamik stabil hastalarda mortalite %1’in altında morbidite yaklaşık %5 oranında görülmektedir (106).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Akut PTE ile uyumlu semptomları olan hastalarda yeni DVT teşhisi, PTE için kesin tanısıl olmasada oldukça destekleyicidir. PTE teşhisi için başlangıç testi olarak tercih edilmez. Aslında DVT için ana tanısıl tetkik kontrast venografidir ancak bazı komplikasyonların ve ulaşılabilirliğin zor olmasından yerini kullanım kolaylığı olan kompresyon Doppler ultrasonografi (KDU) almıştır. Özellikle PTE klinik şüphe uyandıran hastalarda görüntüleme yapılamıyorsa tercih edilir. PTE’de trombusun kaynağı büyük oranda alt ekstremitte derin venleridir. PTE kesinleşmiş hastalardan bakılan venografik sonuçlarda trombozun %60’ı proksimalde %20’sinin distal venöz sistemde yer aldığı ve bu hastaların yarısında semptom vermediği izlenmiştir (107). PTE kesinleşmiş hastaların %70’inde DVT bulguları saptanmıştır (108). KDU’da trombus varlığının göstergesi trombusun yerleşmiş olduğu venöz yapının kompresyonun yetersiz olmasıdır. KDU semptomatik hastalarda proksimaldeki trombusu göstermesi açısından %90 üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe ve PTE için yüksek oranda pozitif prediktif değere sahiptir. Radyolojik görüntülemelerin yapılamadığı ancak PTE’li şüpheli hastalarda KDU kullanıldığında yaklaşım şu şekildedir;

- KDU pozitif ise hastalar ileri inceleme yapılmadan antikoagülan tedavi verilir
- KDU negatif ve PTE için klinik şüphe düşük-orta düzeydeyse tedavisiz bırakılan distal trombus proksimale doğru ilerlemesi söz konusu olmasından DVT’yi seri ultrason (7 ve 14. günler) ile izlemek uygun yaklaşımdır. Yapılan bir çalışmada seri ultrason yapılan hastalarda sadece pozitif KDU varlığında antikoagüle edilen hastaların 3 aylık takiplerinde %3’ünden daha az oranda PTE geliştiği izlenmiştir (109).
- KDU negatif ancak PTE açısından yüksek klinik şüphe varsa ileri tetkik düşünülmeli ve ampirik antikoagülasyon başlanılmalıdır. KDU’nun negatif gelmesi trombusun akciğere tamamen yerleşmiş olma ihtimali veya derin plevik venlerdeki trombozun farkedilememesini düşündürebilir.

Antikoagülan tedavi alan hastaların tedavi bitiminde KDU’de rezidüel trombus araştırılması hastalarda nüks sıklığının yüksek olmasından dolayı tedavi süresinin belirlenmesinde faydalıdır. Acil servislerde hemodinamik olarak stabil olmayan görüntüleme yapılamayan hastalarda KDU ile EKO’nun birlikte kullanılarak normal değerlendirilmesi %96 oranında PTE’yi dışlamaktadır (110).

Konvansiyonel Venografi

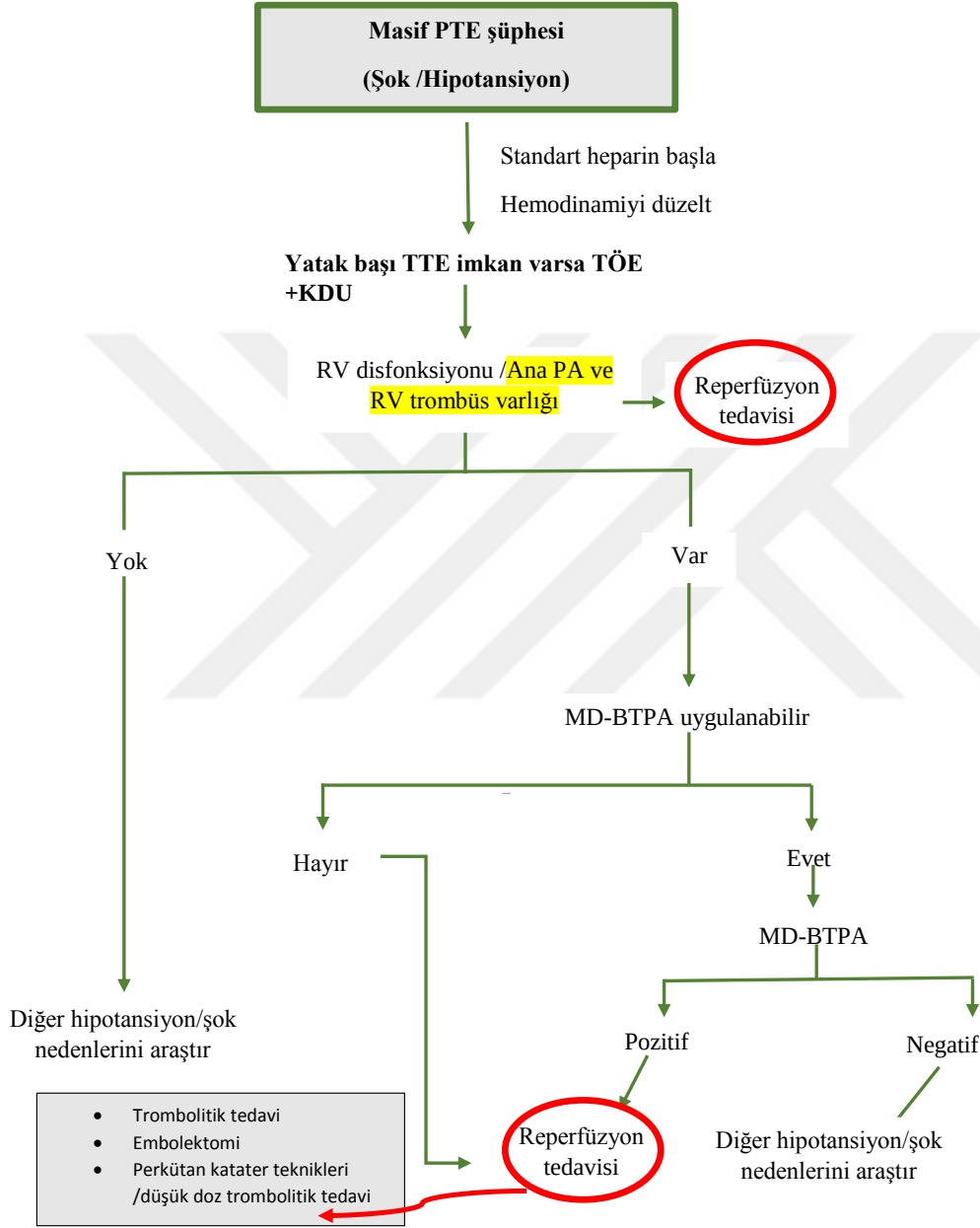
Klasik venografi, kontrast madde ve radyasyon yükünün fazla olmasından dolayı pulmoner trombozdan şüphelenilen ancak görüntüleme teknikleri ile tanı konulamayan hastalarda iliak venler ve vena kava inferiorda dahil özellikle alt ekstremité proksimal venlerin trombüs açısından değerlendirilmesine olanak vermektedir. Rutin kullanımı önerilmez mecbur kalındığında en son uygulanan tekniktir. Son dönemlerde spiral BTPA ile aynı protokolde BT venografi uygulanarak proksimal venlerin değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Bu teknik ile spiral BTPA'nın PTE için tanısall duyarlılığını %83'ten %90'ın üzerine çıkarmıştır (111).

Manyetik Rezonans Pulmoner Anjiyografi (MRPA)

MRPA, kontrast madde olarak gadolinyumun kullanıldığı pulmoner arter yatağındaki trombüsü anjiyografik görüntüleme ile göstermektedir. Birinci basamak test olarak önerilmez, BTPA ve V/Q taramaları yapılamayan, standart testlerin kontraendike olduğu vakalarda PTE tanısı için görüntüleme seçeneği olabilir. MRPA'nın avantajlı olduğu durum, iyonlaştırıcı radyasyon oluşturmaması ve aynı protokolde MR venografi uygulanabilirliğidir. Klinik kullanımı, yüksek oranda yeterli net olmayan görüntüler ve ulaşılabilirliği zor bir teknik olmasından pratik değildir. PIOPED III çalışmasında MRPA'nın %25 oranında teknik olarak eksik kaldığı görülmüştür (112). Ana lobe ve segmental dallarda bulunan trombüsü göstermede duyarlılığı %80'in üzerindeyken, subsegmental damarlarda %40'a düşmektedir. Sağ kalp boyut ve fonksiyonlarını göstermede BTPA'dan üstündür ve tek başına PTE'yi dışlamada yetersiz kaldığı saptanmıştır (113).

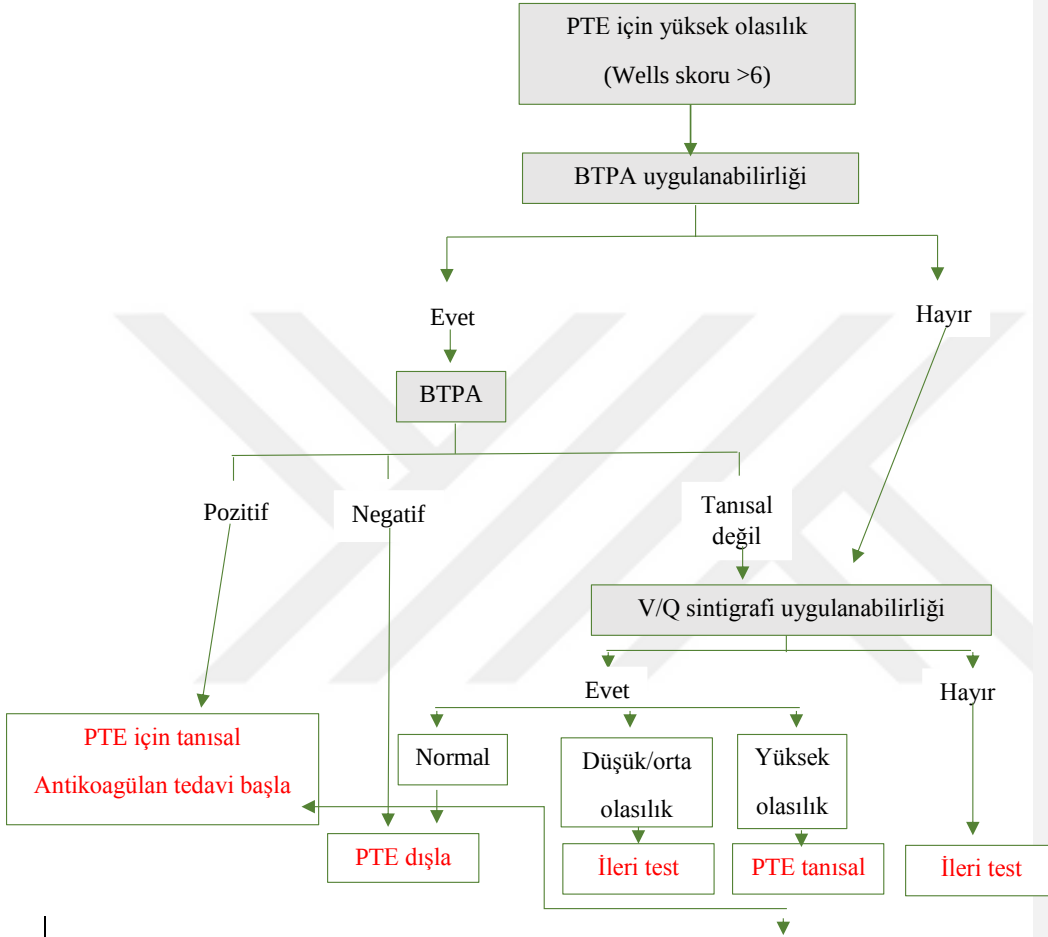
2.6.3.3. PTE Şüpheli Hastalarda Tanıda Stratejik Yaklaşım

Hemodinamik Kararsız: Bu hastalar acile sistemik tansiyon düşüklüğü, bilinçte gerileme, taşikardi, takipne ve çoklu organ disfonksiyonu gibi kalpten sistemik dolaşıma kan sunumunun azalmasıyla ortaya çıkan semptomlarla kendini gösterir ve mortalite yüksek izlenmiştir. Bu hasta grubunda tanının hızlı konularak acil tedavi yaklaşımının belirlenmesi gerekmektedir. Hemodinamik bozukluğu olan hastalarda PTE muhtemel olduğu için ilk akla gelmesi gereken listenin en başında olan klinik durumdur ve bu duruma neden olacak ayırıcı tanı olarak düşünülmesi gereken akut koroner sendrom, kardiyak tamponad, aort diseksiyonu, akut valvuler patolojiler de listemizde yer almalıdır. Bu hastalar stabil olmadığından PTE'ye yönelik BTPA çekilme durumu yoksa hastaya öncelikli olarak yatakbaşı transtorasik ekokardiyogram (TTE) ile akut gelişen sağ kalpte genişleme ve fonksiyon bozukluğu, PAB'da yükseklik izlenmesi bu hemodinamik kararsızlığın nedeninin akut PTE olduğunu düşündürür. Bu hastalarda ideal yaklaşım transözefageal ekokardiyogram (TÖE) yapılmasıdır bu şekilde intrakardiyak ve ana pulmoner yataktaki trombüsler daha iyi görüntülenerek ileri tetkike gerek olmadan reperfüzyon tedavi kararı almamıza imkan sunar (114). Ayrıca TTE ile eş zamanlı KDU yapılarak PTE için anlamlı bulgular izlenmesi yine toraks görüntülemesine gerek kalmadan reperfüzyon tedavisine karar verilmesine olanak verir. Ancak hasta stabil olduğunda kesin tanı için BTPA yaklaşımı uygundur. Yüksek riskli pulmoner trombozda ölümlerin yarıdan fazlası ilk birkaç saatte olmasından bu tablodaki hastalara kanama riskine bakılarak standart heparin ile acil antikoagülasyona başlanmalıdır. Hemodinamisi bozulmuş PTE şüpheli hastalarda tanısız yaklaşım Şekil 3'te verilmiştir.



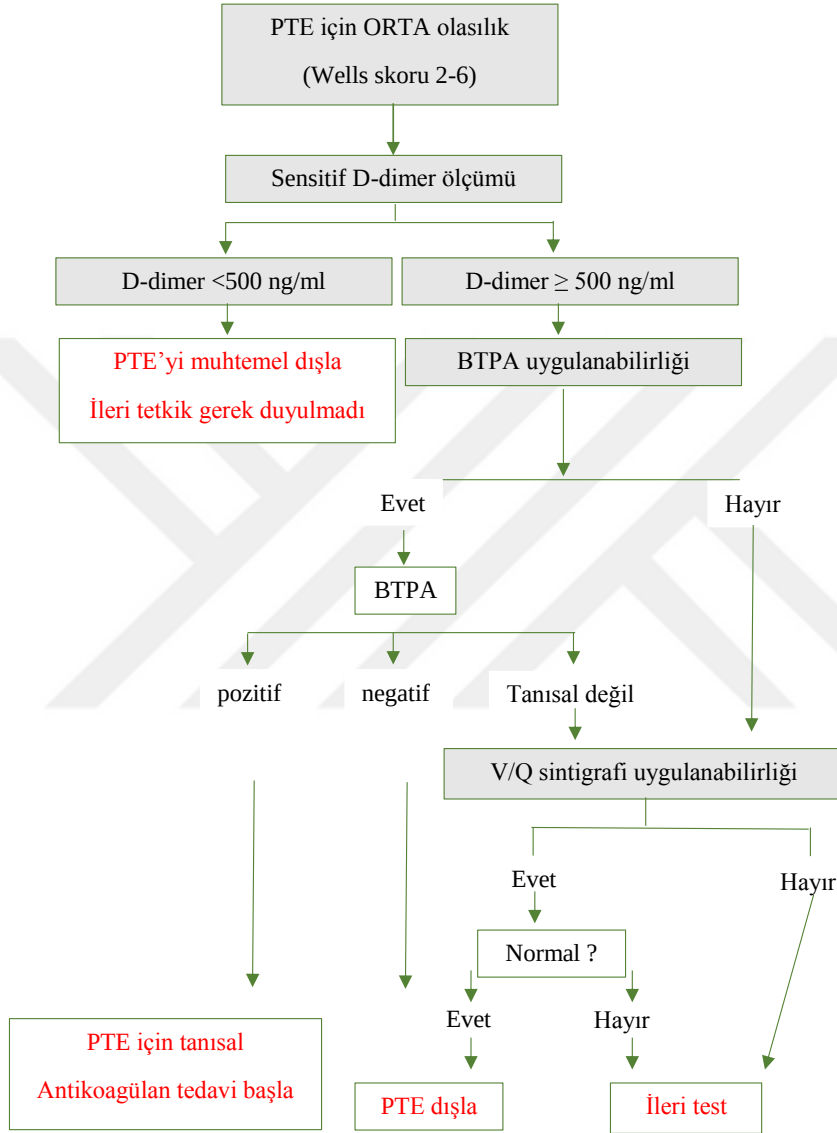
Şekil 3.Şok / Hipotansiyon gibi hemodinamisi bozulmuş PTE şüpheli hastalarda tanısal yaklaşım

Hemodinamik olarak stabil izlenen hastalar: PTE'li hastaların çoğu başvuru sırasında hemodinamik olarak stabil izlenir. Bu hasta grubunda, PTE tanısı için sistematik yaklaşım açısından yeterli zaman vardır. Bu hastalarda çeşitli yaklaşımlar mevcuttur, amaç tüm PTE'yi etkin biçimde teşhis etmeyi hedeflerken gereksiz tetkiklerden kaçınmaktır (58). Bu açıdan hastalara, test öncesi Wells – modifiye Wells ve modifiye Cenevre skorları kullanılarak üç aşamalı olasılık değerlendirilmesi, PE dışlama kriterleri (PERC), D-dimer testi ve görüntülemeyi(BTPA, V/Q sintigrafisi) amaçlayan tanısal yaklaşım algoritması uygun yaklaşım olmaktadır. Tabi bu hastalarda akla şu soru geliyor, hastalara bu süre zarfında ampirik antikoagülasyon başlanmalı mı? Bu sorunun cevabı kesin testin yapılma süresi ve hastanın kanama riskine göre kişiselleştirilmesi uygun olacaktır. Hemodinamik stabil izlenen hastalarda tanısal yaklaşım PTE olasılık skorlarına göre Şekil 4-5-6' da şematize edilmiştir.

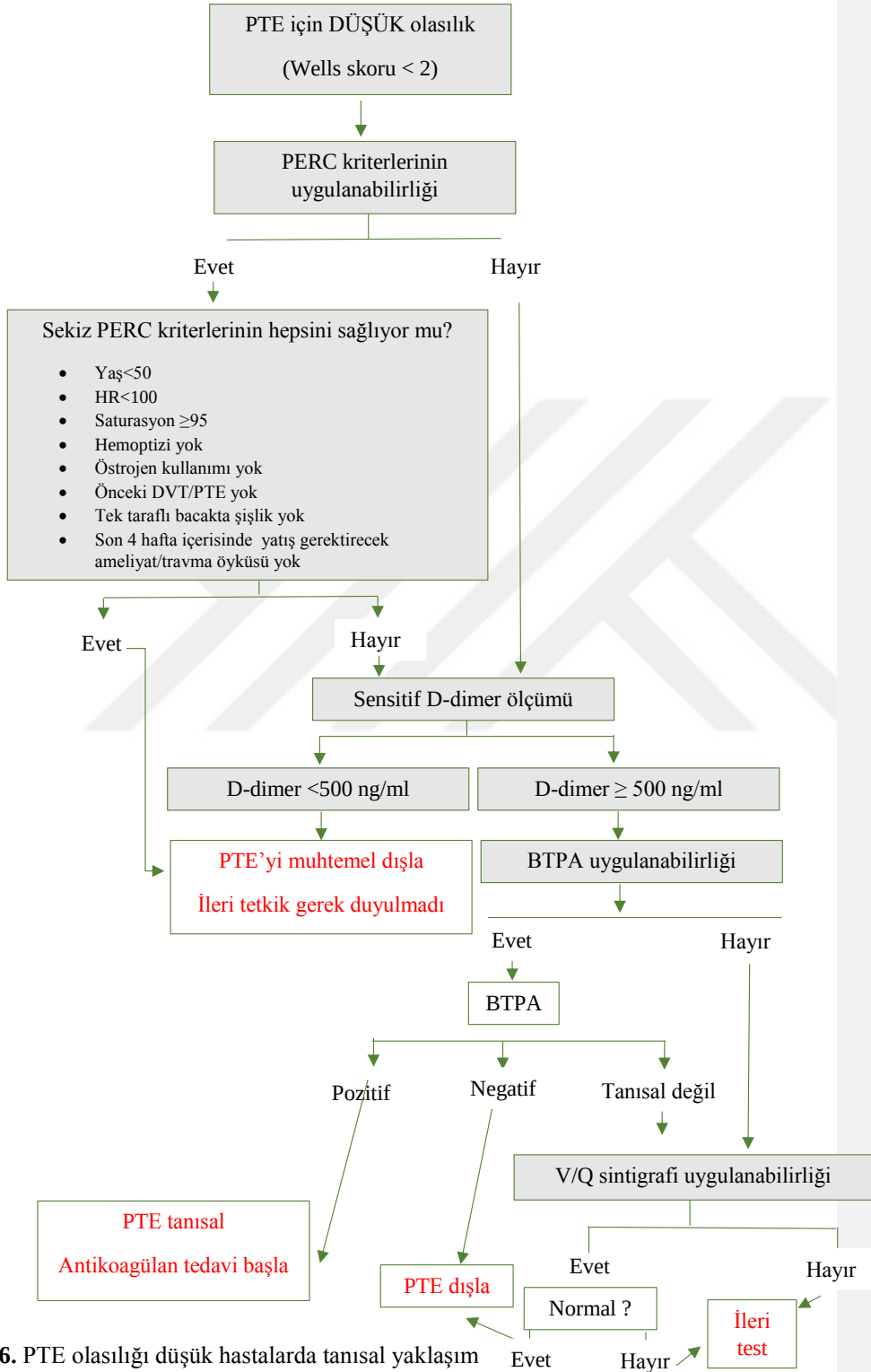


Biçimlendirilmiş: Yazı tipi:
(Varsayılan) Times New Roman, 12
nk

Şekil 4. PTE olasılığı yüksek hastalarda tanısal yaklaşım



Şekil 5. PTE olasılığı orta hastalarda tanısal yaklaşım



Şekil 6. PTE olasılığı düşük hastalarda tanısal yaklaşım

2.7. TEDAVİ ÖNCESİ PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

PTE’de prognostik değerlendirme yaklaşımında asıl amaç hastaların erken mortalite riskini değerlendirmektir. Hastaların klinik durumuna göre mortalite riski gözetilerek risk sınıflandırılmasının yapılması terapötik yaklaşımı belirlemektedir. PTE şüphesi ile yaklaştığımız hastalarda erken mortalite riskini belirleyen RV etkilenme derecesine bağlı izlenen hemodinamik kollaps durumu başlangıç klinik değerlendirilmeyi oluşturur (58). Mortaliteyi belirleyen temel durum PTE’nin klinik olarak masif olmasıdır. Bu yaklaşıma göre akut PTE’li hastalar mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli(submasif) ve düşük riskli(non masif) olarak kategorize edilerek tedavi şekilleri belirlenmektedir.

2.7.1. Yüksek riskli hastalar

Yüksek trombus yükünün akut olarak pulmoner arter yatağını tıkaması sonrası RV’de fonksiyon kaybı oluşturarak kardiyovasküler kollaps ve sistemik tansiyon düşüklüğünün izlendiği, klinik olarak masif PTE olarak adlandırılan hasta grubudur. Bu hasta grubunda erken mortaliteyi belirleyen persistan hipotansiyon ve kardiyojenik şok durumudur. Akut PTE hastalarının %5’inden azını oluşturmakla beraber erken hastane mortalitesi %15’ten yüksek izlenmektedir (115). Acil tedavi yaklaşımı gerektiren bu klinik durum hızlı bir şekilde tespit edilerek reperfüzyonun sağlanması amaçlı ön planda medikal tedavi düşünülmeli, medikal tedavi verilemeyen hastalarda cerrahi ya da girişimsel yöntemler uygulanmalıdır.

2.7.2. Hemodinamik stabil olgularda prognostik değerlendirme

Akut PTE’de prognozu belirleyen ana faktör RV’nin etkilenme derecesidir. Ayrıca PTE öncesi hastanın kardiyopulmoner rezervi, ek hastalıkların olup olmaması da erken prognozu belirlemektedir. Akut PTE’li hastaların %80’e yakını hemodinamik olarak normal izlenir (60). Bu hastalar normal RV boyutu ve fonksiyonu, normal kan basıncı, basitleştirilmiş PESI <1, normal kardiyak biyobelirteçleri olan hastalardan taşikardik seyreden, bozulmuş RV fonksiyonu, anormal kardiyak biyobelirteçler ve sınırda kan basıncı olan hastalara kadar değişen heterojen bir grubu oluşturmaktadır.

Başlangıç yaklaşımı, tanısıl değerlendirme devam ederken genel destekleyici önlemlere odaklanılmalıdır. Hemodinamik kararlı hastalarda sıkça kullandığımız erken prognostik faktörler Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Hemodinamik kararlı PTE’li hastalarda kullanılan prognostik belirteçler

Klinik parametreler
• PESI skoru • Basitleştirilmiş PESİ skoru
Sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri
• Transtorasik ekokardiyografi • BTPA • BNP, Pro-BNP
Trombotik yük belirteçleri
• Rezidüel DVT • D_Dimer
Miyokard hasar belirteçleri
• cTnI veya cTnT • hsTnT • H-FABP

2.7.3. Düşük riskli PTE’li hastaların belirlenmesi

Hemodinamik kararlı olan düşük riskli/ non masif PTE’li hastalar ve sadece DVT bulguları olanlar; ek hastalıkların olup olmamasına göre ayaktan antikoagülan tedavisinin başlanarak evde takibi yapılabileceği gibi servis takibi yapılan hastalarda antikoagülan ile erken taburculuk düşünülebilir. Bu hasta grubunda erken mortalite %1’in altında izlenmiştir (60). Stabil izlenen hastaların prognostik değerlendirilmesi yapılırken çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu klinik skorlamalar bize özellikle 1 aylık mortalite, trombüsün tekrarlama riski ve ölümcül olmayan major kanama benzeri gibi komplike klinik durumları tahmin etmede fayda sağlamaktadır. Klinik kullanım açısından en yaygın kullanılan skorlama pulmoner embolizm şiddet indeksi(PESI)’dir(Tablo 13). Bu skorlamaya göre Sınıf I-II düşük riskli, ayaktan tedavi alabilecek hasta grubunu belirlemede %95 üzerinde negatif tahmin değeri göstermektedir(116, 117). PESI skorlamasına göre 30 günlük erken mortalite sınıf I’de

%0-1,6, sınıf II-III'te %3,2-7,1, sınıf IV'te %4,0-11,4 ve sınıf V'te %10,0-24,5 olarak bildirilmiştir. Kullanım kolaylığı olan sadeleştirilmiş PE şiddet indeksi (sPESI) normal PESI skoru ile düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda benzer 30 günlük mortalite bildirilmiş ve etkinlik açısından eşit olduğu görülmüştür (118). sPESI skoruna göre 30 günlük erken mortalite oranları düşük risk grubunda %1'in altında, yüksek risk grubunda %10.9 izlenmiştir.

Tablo 13. Pulmoner emboli şiddet indeksi: Tam ve basitleştirilmiş

Pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI)- Tam		
Klinik özellik		Puanlar
Yaş		X(ör.65)
Erkek cinsiyet		10
Kanser tarihi		30
Kalp yetmezliği		10
Kronik akciğer hastalığı		10
Kalp hızı ≥ 110 /dak		20
Sistolik kan basıncı <100 mmHg		30
Solunum hızı ≥ 30 /dk		20
Vücut sıcaklığı $<36^{\circ}$ C		20
Bozulmuş bilinç durumu		60
Arteriyel oksijen saturasyonu $< \%90$		20
Sınıf I	Düşük risk	<66
Sınıf II		66-85
Sınıf III	Yüksek risk	86-105
Sınıf IV		106-125
Sınıf V		>125
Basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI)		
Klinik özellik		Puanlar
Yaş >80		1
Kanser tarihi		1
Kronik kardiyopulmoner hastalık		1
Kalp hızı ≥ 110 /dak		1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg		1
Arteriyel oksijen saturasyonu $< \%90$		1
Düşük risk		0
Yüksek risk		≥ 1

2.7.4. Orta riskli hastalar

Hemodinamik olarak stabil izlenen akut PTE'li hastaların %27-56'sında RV fonksiyonunda bozulmayı gösteren bulgular saptanmaktadır (119). Sub masif/orta riskli olarak sınıflandırılan bu hasta grubu daha fazla trombüs yükü ve daha derin hipoksemi bulgularına sahiptir. RV'de görülen fonksiyon kaybı; pulmoner arter tıkanıklığının ve hemodinamik bozulmayı öngörebilir ve erken mortalite ve nüks ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmada bu hasta grubunda erken hastane mortalitesi %8' lerde izlenmiştir (120). Trombolitik tedavi ilk aşamada önerilmemekle beraber hasta bazında değerlendirilerek prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan hastalarda uygulanması önerilmektedir.

2.7.5. RV fonksiyonunda azalma

Artmış mortalite ile ilişkilendirilen RV işlev bozukluğu TTE ve BTPA ile değerlendirilebilir ve bulgular birbiriyle korelasyon göstermektedir ancak temel değerlendirme olan TTE'nin BTPA'dan daha güvenilir sonuçlar verdiği söylenebilir. RV fonksiyon kaybı ayrıca tekrarlayan VTE'yi öngörebilir (121). RV fonksiyonunu değerlendirmede; RV'de genişleme, serbest duvar hareketlerinde azalma, interventriküler septumun paradoks hareketi ve sola deviasyonu, triküspit kapakta yetmezlik, pulmoner arter çapında artış ve diyastol sonu RV/LV çap oranında artma gibi bulgular yer almaktadır (122). Ayrıca TTE'de sağ ventrikülde serbest trombüs ya da interatrial septumda açık izlenen patent foramen ovaleden sağdan sola geçiş izlenmesi kötü prognostik bulgudur. BTPA'da RV/LV oranının $\geq 0,9-1$ bulunması 3 aylık mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (123).

2.7.6. Kardiyak biyobelirteçler

Akut PTE'ye bağlı akut gelişen pulmoner vasküler dirençte artışa sekonder izlenen pulmoner arter basıncında artışın RV'de oluşturmuş olduğu duvar geriliminde artma ve miyokard yapısında hasarlanma sonucu kanda troponin, BNP ve NT-proBNP'de yükselmeler izlenmektedir. Bu belirteçlerde yükselme artmış ölüm riski ve diğer olumsuz sonuçlarla tutarlı olduğu görülmüş ancak risk sınıflandırılması için

optimal sınır değeri bilinmemektedir. Duyarlılığı yüksek olan troponin T'nin normal olması kötü prognozu belirlemedeki negatif tahmin değeri %98'dir (124). Ayrıca miyokard hasarının erken göstergesi olan H-FABP'nin yüksek izlenmesi troponinlere göre mortaliteyi öngörmeye daha duyarlı belirteçtir ancak rutinde kullanılmamaktadır.

2.7.7. Prognoz belirlemede yaklaşım

Akut PTE'de klinik, görüntüleme ve biyobelirteçlerin kombine bir şekilde kullanılması ile hastalarda risk sınıflandırılması yapılarak erken dönem mortalite riskine göre prognostik değerlendirme uygun tedavi yaklaşımı açısından önem arz etmektedir. Şok ve sistemik tansiyon düşüklüğü nedeniyle hemodinamik bozukluk izlenen hastalar yüksek riskli gruba oluşturmakta ve PTE kesinleştğinde reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Hemodinamik olarak kararlı izlenen hastalarda PTE tanısı konulduktan sonra klinik ciddiyetini belirlemek için PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar tespit edilir. PESI Sınıf I-II veya sPESI=0 olan hastalar düşük riskli, PESI Sınıf III-IV veya sPESI $\geq$ 1 hesaplanan hastalar orta riskli değerlendirilir. Orta riskli grupta RV fonksiyon bozukluğu ve kardiyak biyobelirteçlerde pozitiflik izlenmesi hastayı orta-yüksek olarak gruplamamıza neden olur. Erken mortalite açısından orta-yüksek riskli değerlendirilen bu hasta grubu hemodinamik açıdan yakın takip edilmeli ve hemodinamik bozukluk izlenmesi durumunda reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir (125). Akut PTE'de 30 günlük erken mortalite riskine göre sınıflama Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14. Akut PTE’de erken mortalite risk kategorilendirilmesi

30 günlük erken mortalite riski		Risk belirteçleri			
		Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/komorbidite: PESI:III-IV veya sPESI≥1	TTE veya BTPA’da RV fonksiyon kaybı	Artmış kardiyak biyobelirteçler
Yüksek (%15)		+	(+)	+	(+)
Orta (%8)	Orta-yüksek	-	+	+	+
	Orta-düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)	
Düşük (<1)		-	-	-	Tetkik önerilmez bakılmış ise negatif olmalı

2.8. TEDAVİ ALGORİTMALARI

Akut PTE, tekrarlayan tromboembolizm ve ölümün önlenmesi için hastalarda hızlı risk sınıflamasının, prognoz tahmininin yapılması ve bu hasta gruplarına göre tedavi rejiminin düzenlenmesi gerekmektedir. PTE şüphesi olan hastalara ilk yaklaşım, klinik değerlendirme ve kesin tanısal testler devam ederken hastayı stabil hale getirmeyi amaçlamalıdır (58). Klinik kuşku PTE açısından yüksek ve orta klinik olasılıklı, kanama açısından düşük risk teşkil eden hastalarda tanısal testler tamamlanmadan antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Ancak orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısal testler 4 saatten geç, düşük klinik olasılıkta 24 saatten geç sonuçlanacaksa antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir (126). Eğer masif PTE kuşkusuna varsa antikoagülan olarak fraksiyone olmayan heparin(UFH) ile antikoagüle edilmelidir. Risk değerlendirilmesine göre önerilen tedavi yaklaşımları Şekil 7’de verilmiştir. PTE tanısı kesinleştikten sonra hastalara başlangıç antikoagülasyon olarak;

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), Fondaparinux, UFH ve oral faktör Xa inhibitörleri(Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betrixaban) veya oral direkt trombin inhibitörü (dabigatran) tercih edilebilir. Tedaviye eğer DMAH veya UFH başlanmışsa en az beş gün tedaviye devam edilerek ilk 24 saatte oral antikoagülanlar eklenebilir. Kanama riski düşük <75 yaş hastalarda international normalized ratio(INR) değerinin hızlı bir şekilde ≥ 2 olması için VKA'nın ilk 2 gün 10 mg verilmesi hastanede yatış süresinin ksalmasını sağlar. Hemodinamik olarak stabil orta ve düşük riskli hastalarda doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)'lar ile tedavi başlanabilir. Oral faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban ve apiksaban monoterapi olarak başlanabilen yani heparin ile ön tedavi gerektirmeyen onaylanmış oral antikoagülanlardır(17, 127). Doğrudan trombin inhibitörü dabigatran ve faktör Xa inhibitörü olan edoksaban tedavisine geçişten beş gün önce heparin tedavisi verilmesi önerilmektedir(128, 129). DOAK'lar hemodinamik olarak stabil izlenmeyen hastalarda trombolitik ve cerrahi embolektomiye engelleyebileceği durumlarda tedavi için uygun değildir.

Beş günlük DMAH ve sonrasında VKA tedavi rejimi ile apiksaban ve rivaroksaban rejiminin başlangıç ve idame tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, DOAK'lar ile yapılan tedavi rejimlerinin en az heparin/VKA tedavi rejimi kadar etkin ve major kanama yönünden daha güvenli olduğu gözlemlenmiştir (130).

Obstrüktif şok veya dirençli sistemik tansiyon düşüklüğü nedeniyle hemodinamisi bozulmuş, EKO'da RV disfonksiyonu olan yüksek riskli PTE şüpheli hastaya SH(80 IU/kg iv) ile birlikte iv destek tedavisi başlanır, destek tedavisine rağmen hemodinamik stabil hale gelmez ve trombolitik tedaviye kontroendike durum varsa ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) düşünülmelidir. Hemodinamik olarak stabilite sağlandığında BTPA ile PTE kesinleştirilmesi durumunda kontraendike durum yoksa primer reperfüzyon, varsa katater bazlı veya cerrahi embolektomi tedavileri uygulanmalıdır (131).

Hemodinamik olarak kararlı PTE'si olan PESI III-IV veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterleri ≥ 1 olan TTE/BTPA'da RV fonksiyon kaybı saptanan orta risk grubunu oluşturan hastalar kardiyak biyobelirteçlerin pozitif/negatif olmasına göre orta-düşük veya orta-yüksek olarak gruplandırılır. Kardiyak biyobelirteçlerin negatif olduğu orta-düşük risk grubundaki hastalara oral veya parenteral antikoagülan tedavi yeterlidir. Ancak kardiyak biyobelirteçlerin pozitif olduğu orta-yüksek riskli hasta grubunda hemodinamik bozulma görülme durumu söz konusu olduğundan yakın takip edilmesi ve

hemodimamik bozulma olması durumunda kanama risklerine göre kurtarıcı trombolitik tedavi önerilir. Eğer hasta >75 yaş ve kanama riski yüksek olduğu düşünülüyorsa yarım doz tPA, katater bazlı veya cerrahi embolektomi düşünülmelidir (132).

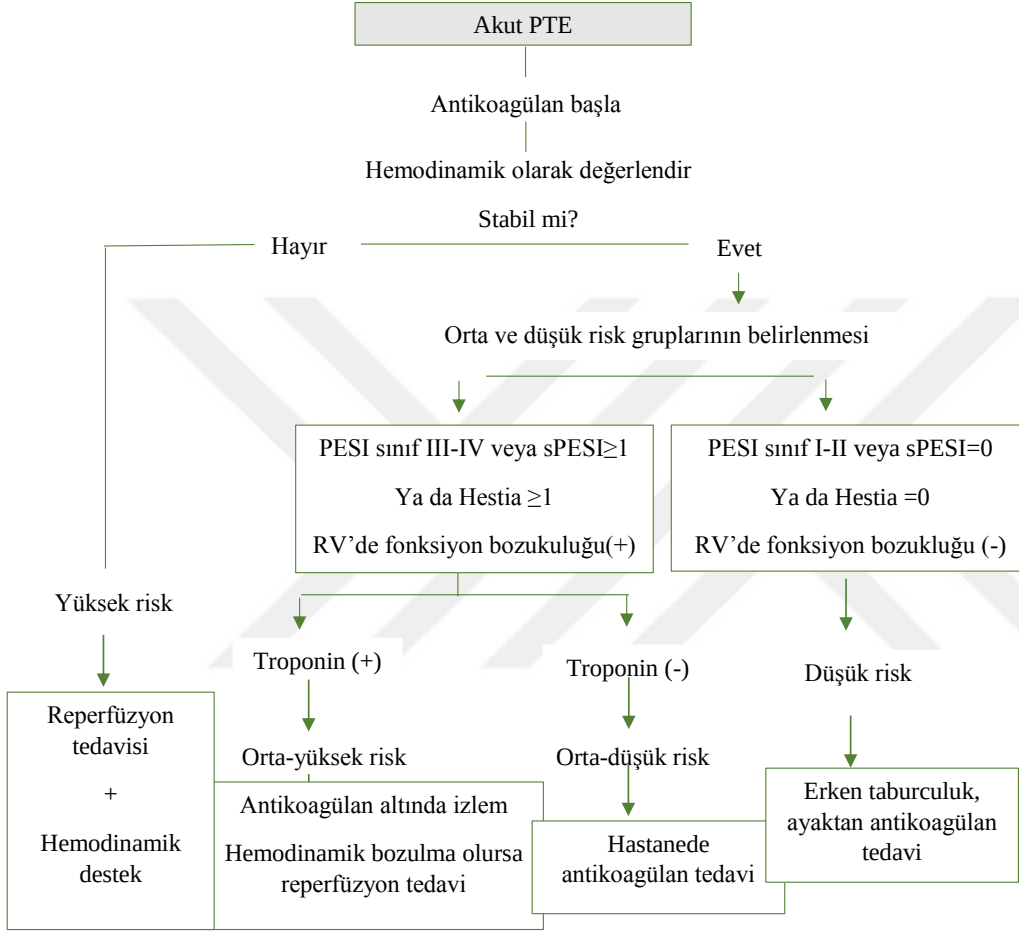
PEITHO çalışmasında; Trombolitik tedavi verilen hastalarda sadece heparin infüzyonu verilen hastalara göre majör kanama özellikle intrakranial kanama oranı yüksek olduğu izlenmiştir (133).

PESI skoru I-II veya sPESI=0 olan ek olarak Hestia dışlama kriterlerini sağlamayan, RV fonksiyonları ve kardiyak biyobelirteçleri normal olan düşük riskli non masif PTE'li hastalarda son dekadda DMAH ve DOAK'ların yaygın kullanılmasının vermiş olduğu tedavi kolaylığı nedeniyle erken taburculuk ve ayaktan tedavi durumu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi uygulanan düşük riskli, kardiyopulmoner rezervi iyi olan hastalarda tedavi etkinliği ve güvenliği açısından(mortalite, nüks ve kanama) fark görülmemiştir(58, 134). Başka bir çalışmada ayaktan tedavi verilen hastalarda üç aylık mortalite ve nüks %0.6 ve majör kanama %1.8 olarak izlenmiştir (135). Hestia dışlama kriterleri Tablo 15' te şematize edilmiştir.

Tablo 15. Hestia dışlama kriterleri

- Hemodinamik kararsızlık(sistolik TA<100 mmHG, HR>100/dk)
- Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
- Aktif kanama ve yüksek kanama riski
- SaO₂>%90 için oksijen gereksinimi
- Antikoagülan altında PTE tanısı
- Ağrı palyasyonu gereksinimi
- CrCL <30 mL/dk
- Karaciğer yetmezliği
- Gebelik
- HİT(heparin indükte trombositopeni) öyküsü

Subsegmenter pulmoner tromboemboli(SSPTE), pulmoner arter yatağının dördüncü dallanma ve daha distalinin trombüs ile tıkanması sonucu görülen, semptomatik veya asemptomatik olabilen MD-BT ile %15 düzeyinde saptanan durumdur. Trombüs yükünün azlığı nedeniyle hipoksemik bulgular az, D-dimer seviyeleri düşük izlenir. DVT birlikteliği az görülür. Antikoagülan tedavi başlanması netleşmemiştir. Ancak başlanan hastalarda gereksiz kanama riski %8'in üzerinde izlenmiştir. Antikoagülan tedavi başlanan ve başlanmayan hasta grupları arasında mortalite ve nüks oranlarında anlamlı fark görülmemiştir (136). SSPTE'li hastaların çoğunun kanama riski ve risk durumları (kanser, uzun süren hareketsizlik, VTE öyküsü) durumu göz önüne alınarak, semptomatik ve geniş lobar dolum defektleri olan PTE'li hastalar gibi optimal süre bilinmemekle beraber en az 3 ay antikoagüle edilmesi önerilmektedir. Ancak izole SSPTE saptandığında seri KDU negatif ise tedavi başlanmama fikri ön plana çıkmıştır (137).



Şekil 7. PTE’de risk gruplarına göre tedavi yaklaşımı

2.8.1. Kardiyopulmoner Destek Tedavisi

Masif PTE görülen hemodinamik olarak stabil izlenmeyen hastalarda dirençli sistemik tansiyon düşüklüğü, doku perfüzyon bozukluğu ve oksijen saturasyon düşüklüğü izlenmektedir. Bu grup hastalarda yapılması gereken ilk olarak hemodinamiyi düzeltmeye yönelik destek tedavileridir.

Oksijenizasyonun düzeltilmesi; Tromboz yükü fazla olan yüksek riskli PTE'li hastalarda V/Q 'nin bozulmasından dolayı hipoksemi sık görülür. Oksijen desteği ile saturasyonun ≥ 90 üzerinde tutulması amaçlanarak artmış olan PVR ve RV'de iskemik durumun daha da derinleşmesi önlemektedir. Oksijen desteğine rağmen derin hipoksemik seyreden hastalarda ileri oksijen desteği amaçlı mekanik ventilatör(invaziv-non invaziv) ve yüksek akımlı oksijen tedavisi düşünülmelidir. İnvaziv MV desteği verilmesi durumunda ekspiryum sonu pozitif basınç(PEEP)'e bağlı venöz dönüşte azalmaya bağlı hipotansiyonda kötüleşme görülebileceğinden düşük PEEP ve inspiryum sonu plato basıncı < 30 cmH₂O olacak şekilde düşük tidal volüm uygulanmalıdır.

Hemodinamik destek: Masif PTE'li hastalarda akut sağ kalp yetmezliği bulgusu olan azalmış kardiyak output ana mortalite sebebidir. Bu hastalarda ilk yapılması gereken RV fonksiyon bozukluğunu derinleştirmeyecek şekilde sıvı açığına göre ≤ 500 mL sıvı desteği verilmelidir. IV sıvı tedavisine rağmen yeterli perfüzyon sağlanamadığı durumlarda vazopresörler uygulanır. Bu durumda en çok tercih edilen koroner kanlanmayı ve ventriküler kasılmayı artırarak hemodinamiyi iyileştiren norepinefrindir. Dobutamin, PTE'den dolaşım şoku olan hastalarda miyokard kontraktilitesini artırmak amaçlı kullanılır ancak vazodilatör etkisinden dolayı tansiyon düşüklüğü yapabileceğinden norepinefrin ile birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca PVR azaltmak için levosimendan, inhale prostasiklin, inhale nitrik oksit ve sildenafil infüzyonunun kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (138).

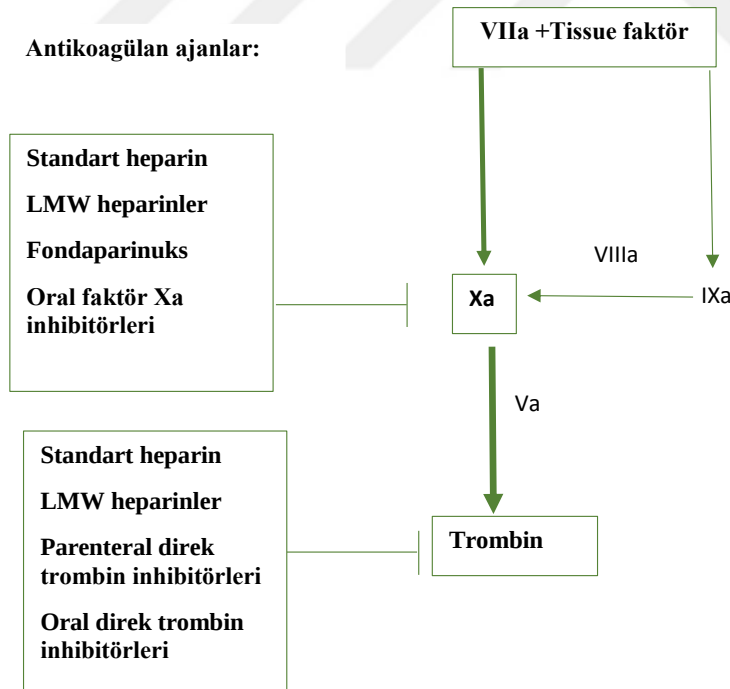
2.8.2. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan ilaçlar PTE tedavisinde yeni oluşabilecek trombüsü ve dolayısıyla var olan trombüs yükünün artmasını önler. Pıhtılaşma kademesindeki bir veya daha

fazla adımı inhibe eden çeşitli ajanları içerir. Mekanizmaları, doğrudan enzimatik inhibisyon, antitrombine bağlanarak dolaylı inhibisyon ve K vitaminine bağlı faktörlerin karaciğerde sentezlerini ve kalsiyum bağlanma özelliklerinin modifikasyonunu önlemek üzere değişik şekillerde sağlanmaktadır. Standart heparin(SH), DMAH, DOAK, fondaparinux, danaparoid ve VKA temel antikoagülan ajanlardır (139).

PTE’de antikoagülan tedavinin hemen başlatılması nüksü ve mortaliteyi azaltırken, hastaları kanama riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Hızlı antikoagülasyon iv SH, sc DMAH veya sc fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla sağlanır. Sonrasında tedaviye VKA’lar veya DOAK’lar eklenebilir. En az 3 ay süreyle verilen antikoagülan tedavi nüks ve erken mortalitenin azalmasında etkin olmaktadır.

İlk antikoagülasyon, VTE tanısını takiben 10 güne kadar uygulanır. Uzun süreli antikoagülan tedavi başlangıç döneminin sonrasında sınırlı bir sürede genellikle 3-6 ay bazı durumlarda 12 aya kadar uygulanır. Uzatılmış antikoagülasyon, süresiz olarak uygulanan tedaviyi ifade etmektedir.



Şekil 8. Pıhtılaşma kaskadı-Antikoagülan etkiler

2.8.2.1. Fraksiyone olmayan heparin (UFH)

Heparin, piranosiluronik asit ve glukozamin kalıntılarının tekrar eden birimlerinden oluşan, endojen olarak üretilmiş, doğrusal bir polisakkarittir. Çeşitli antikoagülan, antiinflamatuvar ve antianjiojenik etkilere sahiptir (140). Heparin, 45 sakkarit birimi olan farklı uzunlukta polisakkaritlerin bir karışımına sahiptir. Fraksiyone heparin (FH), UFH'nin enzimatik depolimerizasyonu yoluyla üretilir, ortalama 15 sakkarit birimi içerir. Fondaparinux, heparinin minimum antitrombin(AT) bölgesinden oluşan beş sakkarit birimi içeren daha küçük birimdir (141). Heparinoid antikoagülanlar yapısında bulunan pentasakkarit dizimiyle bir plazma proteini olan antitrombin ile etkileşerek faktör Xa'yı inaktive eder. AT aracılı trombinin inaktive olduğu kaskada heparin-antitrombin ve trombin üçlü yapının etkileşimi ve bunu sağlamak için heparin yapısının 18 sakkarit diziminden büyük olması gerekir. Heparinin daha uzun zincirli yapısı en az yirmi dört sakkarit dizimi heparin kofaktör II (HCII) aracılığıyla trombinin inaktivasyonunu sağlamaktadır. Heparin, trombin inhibisyonunu antitrombin üzerinden gerçekleştirmesinden dolayı trombin inhibitörü olan antikoagülandır. Heparin-antitrombin birlikteliği trombin dışında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inaktif hale getirmektedir.

Heparin antikoagülan etkisinin dışında trombosit ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya meyil oluşturur. Uzun süre kullanımda kemik yıkımı gözlenir. Doza bağlı olarak yarılanma ömrü 30-150 dakika arasında değişiklik gösterir. İntravenöz yükleme dozu sonrasında sürekli infüzyon ile veya subkutan uygulanır. Kısa yarılanma ömrü olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTZ) ile etkin dozunun ayarlanabilmesi ve protamin sülfat gibi antidotunun olması kanama riski yüksek olan trombolitik sonrası veya embolektomi uygulanacak hastalarda infüzyon şeklinde SH önerilir. Heparin tedavisinin etkin olabilmesi için başlangıç dozu yükleme 80 IU/kg bolus ve 18 IU /kg/ saat %5'lik dekstroz içerisinde sürekli infüzyon şeklinde verilmeli ve etkin doz ayarlanması amaçlı aPTZ'nin uygun aralık olan bazal değerinin 1.5-2.5 katı arasına ulaşına kadar 6 saat arayla takip edilmesi önerilir. Tablo 16'da aPTZ'ye göre heparin doz ayarlaması verilmiştir. İlk 24 saat içerisinde istenilen etkin düzeye ulaşılmadığı durumda nüks riskinin 15 kat kadar arttığı izlenmiştir (142). Verilen günlük heparin dozu 35000 IU üzerine çıkması kanama açısından artmış risk oluşturmaktadır ve kilodan bağımsız olarak bu düzeyin üzerindeki heparin dozuna

rağmen hedef aPTZ'ye ulaşılmadığında heparin direncinden söz edilebilir. Heparin direncine artmış heparin klirensi, heparinin bağlandığı protein miktarında artış, antitrombin eksikliği, fibrinojen ve FVIII düzeylerinde artma neden olmaktadır. Bu hastalarda takipte aPTZ yerine plazma heparin düzeyleri(anti-faktör Xa düzeyi 0.35-0.7 U/mL olacak şekilde) kontrol edilmesi uygundur ya da böyle durumda heparin bağlayıcı proteinlere bağlanması az olan DMAH'lar ile tedavi düşünülebilir. Heparine bağlı majör kanama komplikasyonu %2'den azdır. Kanamaya meyil aPTZ'de aşırı uzama, kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, derin trombositopeni ve birlikte kullanılan antiagregan tedavilerde artmaktadır. Ağır trombositopeni, kafa içi kanama kuşkusu, dissemine intravasküler koagülasyon(DİC) haricindeki kontrolü zor olan aktif kanamalarda ve aşırı duyarlılık durumunda heparin mutlak olarak kontraendikedir (143) (Tablo 17). Gebelik ve emzirme döneminde güvenlidir. Aldosteron salgısını baskılayarak potasyum yüksekliğine neden olabilir.

Heparin plazma proteinlerine, trombosit kaynaklı proteinlere(Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücreleriyle etkileşim oluşturmamasından hem etkin dozda farklılıklara hem de venöz ve arteriyel trombüs ile giden heparine bağlı trombositopeni(HİT) görülmesine neden olabilir. Heparin tedavisinin ilk 5 gününe kadar asemptomatik geçici trombositopeni görülebilir bu durum heparin kesilmesini gerektirmeyen benign trombositopeni olarak tanımlanır. Hastaların %1-5'inde görülebilen heparin tedavisini başladıktan 5 gün ile 3 hafta içerisinde trombosit sayısında %50'den fazla düşüşün izlendiği geç trombositopeni oluşabilir bu durum heparinin neden olduğu immün aracılı trombositopeni olarak bilinir. İmmünglobulin-G yapısındaki antikorların heparin - PF4 kompleksine bağlanması sonucu aktive olan plateletler protrombotik partikül oluşumuna neden olur. Bu salınan partiküller trombin oluşumunu uyararak trombositopeni ile birlikte hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş trombüs oluşturmaktadır. DMAH'lara göre UFH'de 10 kat daha fazla görülür. Tanısı rutinde kullanılmayan kanda bakılan anti-PF4 antikor seviyeleriyle belirlenir. HİT kliniği izlenen hastalarda UFH veya DMAH tedavisi hemen kesilerek antikoagülan olarak direk trombin inhibisyonu sağlayan bivaluridin veya argatroban gibi ajanlar ya da spesifik faktör Xa inhibisyonu sağlayan pentasakkarit yapısında fondaparinux verilebilir (144).

Tablo 16. Vücut ağırlığı ve aPTZ'ye göre UFH doz ayarlaması

Değişken	Heparin dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ < 35 sn (1.2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat arttır
aPTZ < 35-45 sn (1.2-1.5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat arttır
aPTZ 46-70 sn (1.5-2.3 x kontrol)	Heparin dozunda değişiklik yapma
aPTZ 71-90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ >90 sn (2.3-3.0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra İnfüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	

Tablo 17. Heparin tedavisi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonları	Rölatif kontrendikasyonları
- Heparin sodyuma aşırı duyarlılık - Ağır trombositopeni - Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama - Kafa içi kanama kuşkusu	- Hemorajik diyatez - Malign hipertansiyon - Peptik ülser - Göz cerrahisi - Epidural anestezi - Beyin cerrahisi

2.8.2.2. Fraksiyone heparin (FH)

Standart heparin(SH)'nin depolimerizasyonu sonucu oluşmaktadır. Farklı depolimerizasyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan DMAH'lar farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan etkinlikleri farklılık gösterir. DMAH'lar FXa'yı SH'den

1000 kat daha fazla inaktive eder ancak trombin inaktivasyonu zayıftır. SH'ye göre yarılanma süreleri(2-4 kat) daha uzun olmakla beraber plazma proteinleri, endotel hücreleri ve makrofajlarla etkileşimi daha azdır.

Eliminasyonu subkutan uygulama sonrası dozdan bağımsız 3-6 saat arasındadır. Bu nedenle DMAH'lar laboratuvar takibi gerektirmeden kiloya uygun dozda başlanabilir. Özel durumlar dışında aPTZ'de ve protrombin zamanında uzamaya neden olmamalarından izlem gerektirmezler. SH'nin aksine HIT ve osteoporoz riski daha azdır (145). DMAH'lar ile SH'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda kanama komplikasyonları, nüks ve mortalite açısından belirgin fark olmadığı izlenmiştir (146). Ancak majör kanama ve nüks açısından DMAH'ların daha güvenli olduğunu bildiren çalışma mevcuttur (147). DMAH'lar subkutan yolla, kiloya göre genellikle günde 2 kez uygulama yanında günde tek doz şeklinde uygulanan şekilleri mevcuttur. DMAH'lar ve tedavi dozları Tablo 18'de verilmiştir.

Renal yetmezlik durumunda (CrCL <30 mL/dk) günlük DMAH dozu %50 azaltılmalı ya da SH'ye geçiş yapılabilir. Vücut ağırlığı <50 kg'ın veya >100 kg'ın ise ve renal yetmezlik durumlarında doz ayarı anti-Xa aktivitesine göre ayarlanmalıdır. DMAH'lar gebelik ve laktasyonda güvenlidir (148).

Tablo 18. Mevcut DMAH'lar ve tedavi dozları

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa(U/mL)
Enoksaparin	1mg/kg/12 saat veya 1.5mg/kg/24 saat(180 mg'ı geçmeyecek)	0.6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat(maksimum 18000 IU)	1.05 (tek doz uygulama)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat 171IU/kg/24 saat	0.6-1
Tinzaparin	175/kg/24 saat	0.85
Bemiparin NA	115 IU/kg/24 saat	0.54-2.03
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin		

2.8.2.3. Fondaparinuks

Pentasakkarit yapısında olan fondaparinuks, FXa'nın selektif olan sentetik inhibitörüdür. FXa'nın antitrombin ile nötralizasyonunu yaklaşık 300 kat artırarak hem trombin oluşumunu hemde trombüs oluşumunu baskılar. Fondaparinuks trombini inaktive etmez, PF4 ile etkileşimi bulunmadığı için trombosit düşüklüğüne neden olmaz. Yarılanma ömrü 15-20 saat gibi uzun olmasından günde tek doz subkutan uygulanır. VTE'de tedavi ve profilakside kullanılır, doz ayarlaması ve antikoagülan etkinliğinin takibini gerektirecek laboratuvar tetkiki gerektirmez. Klinik pratikte HİT gelişen hastalarda alternatif antikoagülan olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hemodinamik kararlı izlenen akut PTE'li hastalarda heparin infüzyonu kadar güvenilir ve etkin bulunmuştur (149). Tedavi şekli en az beş gün olacak şekilde sürdürülmelidir. Doz ayarlaması <50 kg için 5 mg/gün, 50-100 kg arası 7.5 mg/gün ve >100 kg için 10 mg/gün şeklindedir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

2.8.2.4. Vitamin K antagonistleri (VKA)

Vitamin K antagonistleri arasında en çok tercih edilen “warfarin sodyum” dur. Terapötik aralıklarının dar olması, dozajları genetik varyasyon, ilaç etkileşimleri ve diyet dahil birçok faktörden etkilenme göstermesinden kullanımları zordur. Etkisini K vitaminine bağlı koagülasyon kaskadındaki faktörlerin (protrombin(FII), FVII, FIX ve FX) inhibisyonunu sağlayarak gösterir. Aynı zamanda antikoagülan etkisi olan yarılanma ömürleri yedi saat gibi kısa olan protein C ve S'yi de inhibe etmektedir. Terapötik aralığın üzerindeki INR değerleri kanama riskini artırırken altındaki değerler tromboembolik nöks riskinin artmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan venöz ve arteriyel tromboemboli riskini etkin şekilde azalttığı görülmüş ve geniş bir klinik deneyim kazanılmıştır.

Warfarin, uzun süreli antikoagülan ajan olarak uygulanır. Genel olarak ilk 2 gün 5 mg/gün başlatma dozunda FH veya UFH ile aynı gün tedaviye eklenebilir. Eğer trombüs yükü fazla ve kanama riski yüksek olduğu düşünülüyorsa VKA tedavisi daha geç tedaviye eklenebilir. Daha sonra ardışık 2 gün boyunca hedef INR: 2-3 arasında olacak şekilde dozlama ayarlanır. Düşük aralıktaki başlangıç dozları (< 5mg/gün) kanama riski yüksek değerlendirilenlerde düşünülebilir ve (5-10 mg/gün) daha yüksek

dozlar kanama riski düşük olanlarda başlanabilir. Warfarin başlama tedavisinde doz ayarlama Tablo 19'da şematize edilmiştir.

Warfarinin etkisinin tam ortaya çıkabilmesi için 36 saatlik süreye ihtiyaç vardır. Etkisini tam göstermeden heparin tedavisinin erken kesilmesi (iki günlük terapötik INR), tekrarlayan tromboza karşı yetersiz koruma ile sonuçlanabilir. Warfarin tedavisinin ilk birkaç günü INR'de yükselme kısa yarılanma ömrüne sahip FVII'nin baskılanmasına bağlıdır ancak diğer K vitaminine bağlı faktörler yeterince azalması yaklaşık beş gün sürmektedir bundan dolayı parenteral heparin ile tam olarak antikoagüle edilmesi gerekmektedir.

INR ölçümlerine ilaç başlandıktan 2-3 gün sonra günlük takiplerine başlanır. Terapötik INR değeri ulaşıldıktan sonra, ilk ay 1 hafta arayla, ikinci ay 2 hafta arayla ve üçüncü aydan tedavi bitimine kadar 1 ay arayla INR takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, diyetle K vitaminin alımının artması veya azalması gibi durumlar mevcut ise daha sık aralıklarla INR takibi yapılmalıdır. VKA'lar plasentadan geçişleri kolaydır ve teratojenik etkiye sahip olmalarından gebelikte kullanımı kontendikedir. Süte geçişi mevcut ancak bebekte kanamaya meyil oluşturmaz. Warfarin, mekanik kalp kapağı, akut koroner sendrom, geçirilmiş koroner bypass veya koroner stenti olanlar hariç antitrombosit ajanlarla birlikte verilmemelidir (58). Warfarinin etkileştiği ilaç yelpazesi geniştir. Bu nedenle warfarin başlanması planlanan hastaların almış olduğu ilaçlara dikkat edilmesi gerekir.

Warfarin kaynaklı cilt nekrozu, ilk warfarin uygulaması sırasında geçici bir hiperpıhtılaşma durumu gelişerek vasküler tıkanmaya, doku enfarktüsüne ve kanın ekstrasvazasyonuna yol açar. Yarı ömrü kısa olan doğal antikoagülan protein C ve protein S'nin erken tükenmesine bağlı izlenir. Warfarinin protein C üzerindeki etkileri FVII üzerine olan etkilerinden daha baskın olduğu izlenmiştir (150). Cilt lezyonları tipik olarak warfarin tedavisinin ilk birkaç gününde yüksek yükleme dozu >10 mg ayarlandığında oluşur. Warfarinin erken etkisi prokoagülan olmasından lezyonlar heparin yokluğunda ortaya çıkar (151).

Warfarin direnci, terapötik bir INR elde etmek için yüksek dozlarda warfarin gerektiren hastalar için bazı klinisyenler tarafından kullanılmıştır. Günde 15 mg veya bir haftada toplam 75 mg üzerinde warfarin alınmasına rağmen INR terapötik etkin aralıkta izlenmediğinde warfarin direncinden bahsedilebilir. Bakılabilirse

VCORC1(vitamin K epoksi redüktaz kompleksi subunit1) veya CYP2C9(sitokrom p450 2C9) polimorfizmlerine bakılması önerilir. Yakın takip yapılabilirse daha yüksek doz warfarin verilmesi aksi durumda DMAH ya da DOAK'larla antikoagülasyona devam edilmesi uygundur (152).

Tablo 19. Warfarin başlangıç doz ayarlama şeması(sağlıklı kişilerde)

Gün	INR	Warfarin dozu (5 mg)
1		5
2		5
3	<1.5	10
	1.5-1.9	5
	2-3	2.5
	>3	0
4	<1.5	10
	1.5-1.9	7.5
	2-3	5
	>3	0
5	<2	10
	2-3	5
	>3	0
6	<1.5	12.5
	1.5-1.9	10
	2-3	7.5
	>3	0

Tablo 20. İdame warfarin dozlarının ayarlanması

INR	Haftada toplam mg warfarin ayarlaması
≤1.5	Haftalık dozu %15 artır
1.51-1.99	Haftalık dozu %10 artır
2-3	Değişiklik yok
3.01-4	Haftalık dozu %10 azalt
4.01-4.99	1 doz ara ver, haftalık dozu %10 azalt
5-8.99	INR 2-3 olana kadar ara ver, haftalık dozu %15 azalt

2.8.2.5. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK)

Antikoagülasyon seçenekleri son on yılda belirgin genişlemekte ve tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için daha fazla ajan seçeneği sunmaktadır. Heparin ve vitamin K antagonistlerine alternatif olarak, trombin ve faktör Xa'nın enzimatik aktivitesini doğrudan hedefleyen antikoagülanlar geliştirilmiştir (153).

- **Doğrudan trombin inhibitörleri (DTI)**, trombinin fibrinojeni fibrine yıkımını önler. Hem dolaşımdaki hemde pıhtıya bağlı trombin formlarını inhibe eder. Parenteral DTI'leri; Bivaluridin, argatroban ve desuridin ve mevcut tek oral DTI dabigatran'dır.
- **Doğrudan faktör Xa inhibitörleri**, faktör Xa'nın protrombini trombine yıkımını önler. Dolaşımdaki ve pıhtıya bağlı heriki formunda inhibe edilir. Heparin gibi antitrombinin aktivitesini artırmak yerine doğrudan faktör Xa'ya bağlanır. Parenteral formları yok. Oral olarak başlıca kullanımda olan; Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban'dır.

SH ve DMAH'lar dolaylı faktörXa ve trombin inhibisyonu yaptıklarından tedavi sırasında trombüs yükünün artması, tedavi kesildikten sonra trombüs oluşumunun aktive olması gibi istenmeyen durumlar görülebilir. VTE ile izlenen stabil hastalarda yapılan çalışma verilerine göre; oral rivaroksaban ve apiksabanın akut dönemde erken mortalite ve nüks açısından geleneksel tedavi kadar etkin oldukları, uzun dönem tedavide warfarin tedavisine göre daha az majör kanamaya neden oldukları

izlenmiştir(17,154). Başka bir çalışmada dabigatranın uzun dönem tedavide warfarin kadar etkin olduğu gözlemlenmiştir (155).

DOAK'ların; oral kullanılmaları, hızlı etki başlangıcı, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, stabil hastalarda ayaktan tedavi imkanı sunmaları, diyet ve ilaç etkileşiminin az olması, majör kanama(özellikle kafaiçi kanama) risklerinin az olması gibi avantajları yanında ilaç seviyelerinin değerlendirilmesi yönünde yetersizlik, majör cerrahi için güvenli ilaç düzeyleri, majör kanama yönetimi, çoklu doz rejimleri, renal bağımlılık, sık izlem yokluğunda uyumun bozulması gibi dezavantajlara sahiptir (156). Yeterli veri olmadığından masif PTE'de ve gebelerde kullanımı netlik kazanmamıştır. Kanama riski yüksek hastalarda, ileri yaş ve ek hastalıkların varlığı temkinli olunmalıdır. DOAK kullanan hastalarda doğrudan hepatotoksik etki izlenmemiştir (157). DOAK'ların VTE'nin tedavi ve profilaksisinde standart dozajları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Doğrudan etkili oral antikoagülanların standart dozajları ve özellikleri

Antikoagülan	Özellikler	VTE tedavisi	VTE birincil profilaksi
Dabigatran	Trombin inhibitörü Yarılanma ömrü:12-14 saat Renal eliminasyon:%80	5-10 gün süreyle parenteral antikoagülasyon sonrası 2x150 mg/gün	İlk gün 110 mg, daha sonra 1x220 mg/gün
Apiksaban	FXa inhibitörü Yarılanma ömrü:12 saat Renal eliminasyon:%27	1 hafta boyunca günde 2 kez 10 mg daha sonra 2x 5 mg/gün	2x2.5 mg/gün
Betriksaban	FXa inhibitörü Yarılanma ömrü:19-27 saat Renal eliminasyon %5-7 %85 karaciğer eliminasyon		İlk gün 160 mg sonrasında günde 1 kez 80 mg yemekle birlikte
Edoksaban	FXa inhibitörü Yarılanma ömrü:10-14 saat Renal eliminasyonu:%50	5-10 gün süreyle parenteral antikoagülasyon sonrasında 1x60 mg/gün	
Rivaroksaban	FXa inhibitörü Yarılanma ömrü :7-11 saat Renal eliminasyon:%36	Üç hafta 2x15 mg/gün Sonrasında yemekle birlikte 1x20 mg/gün	1x10 mg /gün

Rivaroksaban, hedef FXa'dır. Monoterapi şeklinde başlanabilir. Oral alım sonrası 2-4 saat içerisinde kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Akut dönemde uygun tedavi rejimi 2x15 mg/gün ve idame dozu 20 mg/gün olarak önerilmektedir. Kreatin klirensine (CrCl) göre; CrCl <15 mL/dk ise önerilmez. CrCl <50 mL/dk ise 15 mg/gün, CrCl >50 mL/dk ise 20 mg/gün normal dozda uygulanabilir. Kanama ve nüks açısından DMAH'lar ile benzer izlenmiş ve aktif malignite izlenen hastalarda rivaroksaban ve deltaparinin karşılaştırıldığı SELECT-D çalışmasında rivaroksaban kolunda, nüks durumunun daha az, majör olmayan kanama komplikasyonunun kısmi yüksek(%6'ya karşı %4) olduğu bildirilmiştir (158). Gastrointestinal ve ürogenital malignitelerde kullanılması önerilmemektedir (58). Klinik kullanımı yaygınlaşmamış olan "andeksanet alfa" rivaroksabanın kanama durumunda etkisini baskılamak için onaylanmıştır.

Klinik pratikte tedavi rejimleri arasında geçişler söz konusu olabilmekte. Uzun dönem tedavilerde VKA'lardan rivaroksabana geçişlerde INR değeri <2.5 ise VKA kesilerek rivaroksaban 20 mg/gün ile devam edilebilir. Akut dönemde rivaroksaban başlanan ancak uzun dönem tedavi için VKA düşünülen hastalarda, VKA rivaroksaban stoplanmadan başlanarak INR>2 izlenmesiyle rivaroksaban kesilebilir. FH'den rivaroksabana geçişlerde son dozdan 12 saat sonra, rivaroksabandan FH'ye son dozdan 24 saat sonra geçiş yapılması uygundur. Preoperatif rivaroksaban kullanan hastalarda majör cerrahilerde 48 saat öncesinden minör cerrahilerde 24 saat öncesinden kesilmesi uygun görülmektedir.

Apiksaban, hedef FXa'dır, monoterapi şeklinde başlanabilir. Başlangıç tedavisi ilk hafta 2x10 mg/gün sonraki uzun dönem tedavi 2x5 mg olarak devam edilir. Akut dönemde konvansiyonel tedavi kadar etkin, uzun dönem tedavide VKA'lara göre klinik olarak anlamlı kanama açısından daha güvenli olduğu izlenmiştir(127, 154). Başka bir çalışmada; VTE'de apiksabanın tekrarlayan trombüs(%3'e karşılık %7) ve majör kanama(%3'e karşılık %6) rivaroksabana göre daha düşük izlenmiştir (159). Malignite ilişkili VTE'li hastalarda yapılan yakın tarihli çalışmada; apiksaban ve dalteparin karşılaştırılmış, majör kanama açısından (%3,8'e karşılık %4) yaklaşık benzer ve tekrarlayan VTE açısından (%5,6'ya karşılık %7,9) en az deltaparin kadar güvenli olduğu izlenmiştir (160). Gebelerde kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır.

Kanama açısından etkisini baskılamak için rutin kullanımı yaygın olmayan “andeksanet alfa” onaylanmıştır. Antikoagülanlar arası geçişlerde, VKA’dan apiksabana geçişte INR <2,5 altına düşmesiyle VKA kesilerek 2x5 mg/gün apiksaban başlanabilir. Akut dönem apikasaban ile tedavi sonrası VKA’ya geçişte apiksaban kesilmeden VKA başlanır INR >2 üzeri olması durumunda apiksaban stoplanır. DMAH’lar ile apiksaban arasında son doz alımından 12 saat sonra birbiriyle geçiş yapılabilir.

Edoksaban, yarılanma ömrü 10-14 saat olan oral FXa inhibisyonu sağlar. Edoksaban izlenmeksizin sabit dozda verilir. VTE’li hastalarda 5-10 gün parenteral antikoagülasyon sonrasında başlanır. Başlama dozu 60 mg/gün şeklindedir. CrCL’si >95 ve <15 mL/dk olanlarda kullanılmamalıdır. Bakıldığında akut PTE tedavisinde yeri yoktur. Yapılan çalışmalarda VTE tedavisinde warfarin kadar etkin ve kanama açısından daha düşük komplikasyonlar izlenmiştir (128). Enoksaparin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik ve güvenlik olarak yakın izlenmiştir. Kanama komplikasyonu durumunda etkisini azaltacak spesifik ajan yok, gebelikte kullanım açısından veriler yetersizdir. Aktif malignitesi olan VTE’li hastalarda yapılan dalteparin ve edoksabanın karşılaştırıldığı “Hokusai-VTE Cancer” çalışmasında tekrarlayan VTE edoksaban kolunda daha az(%7.9’a %13), majör kanama açısından edoksaban kolunda(%6.9’a %4.0) daha fazla izlenmiştir (161). Gastrointestinal ve ürogenital maligniteler dışındakilerde kullanım endikasyonu mevcuttur.

Dabigatran, klinik kullanım için mevcut olan tek doğrudan trombin inhibisyonu yapan DOAK ajandır. Dolaşımdaki ve pıhtıya bağlı trombinin inhibe eder, yarılanma ömrü 12-17 saat arasındadır. Etkin konsantrasyonlarına 2-4 saat arasında ulaşır, VTE’nin tedavisinde 5-10 gün parenteral antikoagülasyon sonrasında 2x150 mg olarak başlanır yani akut VTE tedavisinde yeri yoktur. %80 renal eliminasyonu mevcut. Kanamasız gastrointestinal durumlar dabigatran alanlarda görülmektedir. Genel olarak kanama olayları yapılan çalışmalarda warfarin ile yakın izlenmiş, kafa içi kanama ve ölüm oranları daha az ancak artan gastrointestinal kanama ile ilişkilendirilmiştir (162). Kanama etkisini baskılamak için spesifik ajan “idarucizumab” klinik kullanımı yaygın değildir. CrCl<30 mL/dk kullanımı önerilmez. VKA’lara geçişlerde dabigatran kesilmeden CrCl ≥50 ise üç gün önceden, 30 ≤CrCl<50 ise iki gün önce VKA başlanır. DMAH’lar ile dabigatran arasında geçişlerde son doz alımından 12 saat sonra birbirleri arasında değişiklik yapılabilir.

Tablo 22. VTE'nin akut ve uzun dönemde DOAK ile yapılan etkinlik ve güvenlik çalışmaları

Yapılan çalışma /etkinliğine bakılan ilaç	DOAK kolu	Warfarin kolu
VTE'de Akut Dönem çalışmaları		
RE-COVER / Dabigatran	Hasta sayısı(N):1274 Tekrarlayan VTE oranı:%2.4 Major kanama:%1.6 Minör kanama: %5.6 İntra kranial kanama(İKK):0 hasta Total Mortalite: %1.6	Hasta sayısı(N):1265 Tekrarlayan VTE oranı:%2.1 Major kanama:%1.9 Minör kanama: %8.8 İntra kranial kanama(İKK):3 hasta Total Mortalite: %1.9
RE-COVER II / Dabigatran	Hasta sayısı(N):1279 Tekrarlayan VTE oranı:%2.3 Major kanama:%1.2 Minör kanama: %5.0 İntra kranial kanama(İKK): 2 hasta Total Mortalite:%2.0	Hasta sayısı(N):1289 Tekrarlayan VTE oranı:%2.2 Major kanama:%1.7 Minör kanama:%7.9 İntra kranial kanama(İKK):6 hasta Total Mortalite:%1.9
RE-MEDY / Dabigatran	Hasta sayısı(N): 1430 Tekrarlayan VTE oranı: %1.8 Major kanama: %0.9 Minör kanama: %5.6 Total Mortalite: %1.2	Hasta sayısı(N):1426 Tekrarlayan VTE oranı: %1.3 Major kanama: %1.8 Minör kanama : %10.2 Total Mortalite: %1.3
EINSTEIN-PE / Rivaroksaban	Hasta sayısı(N): 2419 Tekrarlayan VTE oranı: %2.1 Major kanama: %1.1 Minör kanama:%10.3 Total Mortalite: %2.4	Hasta sayısı(N): 2413 Tekrarlayan VTE oranı: %1.8 Major kanama: %2.2 Minör kanama : %11.4 Total Mortalite: %2.1

Yapılan çalışma /etkinliğine bakılan ilaç	DOAK kolu	Warfarin kolu
VTE’de Akut Dönem çalışmaları		
EINSTEIN- Akut DVT / Rivaroksaban	Hasta sayısı(N): 1731 Tekrarlayan VTE oranı: %2.1 Major kanama: %0.8 Minör kanama: %7.3 Total Mortalite: %2.2	Hasta sayısı(N): 1718 Tekrarlayan VTE oranı: %3.0 Major kanama: %1.2 Minör kanama: %7.0 Total Mortalite: %2.9
AMPLIFY-VTE / Apiksaban	Hasta sayısı(N): 2609 Tekrarlayan VTE oranı: %2.3 Major kanama: %0.6 İKK: 3 hasta Minör kanama: %3.8 Total Mortalite: %1.5	Hasta sayısı(N): 2635 Tekrarlayan VTE oranı: %2.7 Major kanama: %1.8 İKK:6 hasta Minör kanama: %8.0 Total Mortalite: %1.9
HOKUSAI-VTE/ Edoksaban	Hasta sayısı(N): 4118 Tekrarlayan VTE oranı: %3.2 Major kanama: %1.4 İKK: 5 hasta Minör kanama: %7.2 Total Mortalite: %1.6	Hasta sayısı(N): 4122 Tekrarlayan VTE oranı: %3.5 Major kanama: %1.6 İKK: 18 hasta Minör kanama: %8.9 Total Mortalite: %1.9

Yapılan çalışma /etkinliğine bakılan ilaç	DOAK kolu			Placebo kolu
VTE’de Uzun Dönem çalışmaları				
RE-SONATE /Dabigatran	Hasta sayısı(N): 681 Tekrarlayan VTE oranı: %0.4 Major kanama: %0.3 Minör kanama: %5.3			Hasta sayısı(N): 662 Tekrarlayan VTE oranı: %5.6 Major kanama: - Minör kanama: %1.8
EINSTEIN-DVT / Rivaroksaban	Hasta sayısı(N): 602 Tekrarlayan VTE oranı: %1.3 Major kanama: %0.7 Minör kanama: %5.4 Total Mortalite: %0.2			Hasta sayısı(N): 594 Tekrarlayan VTE oranı: %7.1 Major kanama: - Minör kanama: %1.2 Total Mortalite: %0.3
AMPLİFY-EXT/ Apiksaban’da (2.5 mg ve 5 mg)genişletilmiş tedavi	Apiksaban	2.5 mg	5 mg	Placebo
	Hasta sayısı(N): Tekrarlayan VTE oranı: Major kanama: Minör kanama:	846 %3.8 %0.2 %3.0	813 %4.2 %0.1 %4.2	829 %11.6 %0.5 %2.3

2.8.3. Antikoagülasyonun Ötesinde Reperfüzyon Yöntemleri

Akut PTE tanısı konan hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan hemodinamik olarak stabil düşük riskli hasta grubunda gerek konvansiyonel tedaviler gerekse yeni nesil oral antikoagülanlar perfüzyonun korunmasında ve yeni trombüs oluşumunu

önlemekte etkili iken, hemodinamik olarak stabil izlenmeyen veya hemodinamisi bozulma eğiliminde trombüs yükü fazla olan masif ve submasif PTE'li hastalarda acil reperfüzyonun sağlanıp RV disfonksiyonun düzeltilerek hem hemodinaminin hemde oksijenizasyonun normale gelmesi sağlanması gereklidir. Bu hasta gruplarında reperfüzyonun sağlanması amaçlı; tam veya yarım doz sistemik trombolitik, farmakomekanik katater temelli yöntemler veya cerrahi embolektomi uygulanan tedavi şekilleridir. Kanama, bu tedavilerde uygulanmasını zorlaştıran yaygın komplikasyondur. Bundan dolayı yüksek ve orta-yüksek risk teşkil eden hastalar kanama riskleri göz önüne alınarak tedavi şekilleri belirlenmelidir. Tromboliz uygulama kararı zor olmasından, birçok ülkede uzman ekiplerin oluşturmuş olduğu multidisipliner yaklaşım olarak PTE'li hastaların hızlı tanı ve tedavisini kolaylaştırmak için pulmoner emboli yanıt ekibi (PERT) oluşturulmuştur. Trombolitik tedavinin ne zaman(anında veya gecikmeli) ve ne şekilde (sistemik, farmakomekanik) uygulanmasına karar verirken PERT ekibinin katılımı önemli kabul edilmektedir (163).

2.8.3.1. Fibrin Yıkımında Sistemik Trombolitik Tedavi

Kanama riski düşük olan hastalarda, tam doz sistemik trombolitik için kabul edilen mutlak endikasyon, şok ve dirençli hipotansiyon (SKB <90 mmHg, vazopressör ihtiyacı, 15 dk ve daha uzun süren başlangıca göre SKB'da ≥ 40 mmHg azalma)'dur (16). Hipotansiyon izlenmeksizin orta-yüksek riskli seçilmiş bazı hasta gruplarında(derin hipoksemik, fazla trombüs yükü, yaygın perfüzyon defekti, RV fonksiyonunda azalma, artmış kardiyak biyobelirteçler, RV'de serbest trombüs ve açık izlenen foramen ovale) kanama açısından düşük risk düşünülüyorsa trombolitik tedavi önerilmektedir. Fakat bu şekil orta riskli hasta gruplarının çalışıldığı PEITHO çalışmasında; 1006 orta riskli hasta, trombolitik sonrası antikoagülan ve sadece antikoagülan almak üzere randomize edilerek karşılaştırılmış, fibrinolitik tedavi hemodinamik çöküşü engellediği ancak ciddi intrakranial kanama başta olmak üzere majör kanamalara yol açtığı görülmüştür (164). Tablo 23. VTE'de trombolitik endikasyonları veilmiştir. Sistemik trombolitik tedavi; erken ve hızlı hemodinamik iyileşme (Trombüsün hızlı rezolüsyonu, pulmoner vasküler dirençte azalma, ani yükselen pulmoner arter basıncında düşme, RV fonksiyonlarının normale gelmesi ile kardiyak outputta düzelme) sağlamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda erken

mortaliteyi azalttığı ancak uzun dönem mortalite üzerinde net bir katkısı gösterilememiş ve PTE nüksünde azalma kanıtlanmamıştır (165). Ancak şok tablosunda gelen PTE'li hastalarda fibrinolitik tedavilerin uygulandığı hastaların derlemesindeki çalışmada, mortalitede ve PTE nüksünde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada majör kanama oranı %10'a yakın, kafaiçi kanama oranı %1,7 görülmüştür (166). Genel görüş olarak, kardiyovasküler kollapsa neden olan trombusun hızlı çözülmesinin majör kanama riskinin artmasına rağmen uygulanması gerektiğidir.

Stabil izlenmeyen akut PTE'li orta-yüksek kanama riski olan hastalarda tam doz sistemik trombolitik yerine trombolizli veya trombolitik olmadan katater bazlı tedaviler önerilmektedir. Fakat çoğu merkezde mevcut olmayan katater bazlı tedavilere azaltılmış doz trombolitik uygulaması alternatif olabilir. Sistemik trombolitik tedavinin etkisiz olduğu hastalarda farmakomekanik tedaviler düşünülebilir. Ayrıca trombolizinin kontrendike olduğu hemodinamik kararsız hastalarda katater bazlı veya cerrahi embolektomi tedavi seçenekleri arasındadır.

Sistemik tromboliz uygulaması, semptom başlamasından ilk 48 saatte verildiğinde daha etkin olmakta ancak 2 haftaya kadar uygulamada fayda görülmüştür. Sistemik tromboliz amaçlı en sık kullanılan rekombinant doku plazminojen aktivatörü(rt-PA)'dır. rt-PA'nın infüzyon süresinin kısa sürmesi ve hemodinaminin normalleşmesinin hızlı olmasından tercih edilmektedir. FDA tarafından onaylanan uygulanması, antikoagülan tedavisinin kesilmesi şart olmamakla beraber 100 mg alteplase 2 saatlik infüzyon şeklindedir. Daha acil durumlarda 20 mg bolus sonrası 80 mg iki saatlik infüzyon şeklinde uygulanabilir. İki saatlik uygulama sonrasında pulmoner arter basıncında yaklaşık %30 düşme, kardiyak outputta %15 düzelme sağlanmıştır (167). Trombolitik tedavi uygulanan hastaların klinik düzelme açısından TTE ile bakıldığında 36 saat içerisinde tama yakın RV fonksiyonlarında iyileşme izlenmiştir (58).

Fibrinolitik tedaviye rağmen reperfüzyonun tam sağlanamadığı hastalarda tekrar uygulanması önerilmez, tekrarlayan doz uygulamasında majör kanama %15 ve mortalite % 38 artmış olarak izlenmiştir (168).

Tablo 23. VTE’de trombolitik tedavi mutlak ve potansiyel endikasyonlar

Mutlak endikasyon
Yüksek riskli PTE (PTE’ye bağlı hipotansiyon)
Potansiyel endikasyon
PTE’ye bağlı şiddetli RV disfonksiyonu olan hastalar(orta-yüksek riskli)
Şiddetli hipoksemi varlığı (eşlik eden kardiyopulmoner hastalık)
Dekompanse gibi görünen henüz hipotansiyon eşlik etmeyen akut PE’li hastalar
Kapsamlı pıhtı yükü

Trombolitik tedavide en çok korkulan durum hayati tehdit edici kanamalardır. ICOPER(International Cooperative Pulmoner Embolism Registry) araştırmasında majör kanama %22’ye yakın, kafa içi kanama veya ölümcül kanama %1.8-3 gösterilmiştir (139). Tablo 24’te Fibrinolitik tedavide, mutlak ve göreceli uygulanmaması gereken durumlar listelenmiştir (58).

Tablo 24. Fibrinolitik tedavinin, mutlak ve göreceli uygulanmaması gereken durumlar

Mutlak	Göreceli
• Aktif kanama veya kanama diyatezi • İKK varlığı /şüphesi • Hemorajik inme • Son üç ay içerisinde iskemik inme • SSS tümörleri • İntrakranial A/V malformasyon- anevrizma • Son 1 ayda GİS kanaması • Son üç hafta içerisinde majör travma/cerrahi	• Son altı aydaki geçici iskemik atak • Dirençli hipertansiyon (SB>180) • İleri dönem karaciğer hastalığı • Enfektif endokardit • Diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • İç kanama öyküsü • Travmatik resüsitasyon • Oral antikoagülan tedavi • Gebelik ve postpartum ilk 2 hafta

Azaltılmış doz sistemik trombolitik tedavi; Akut PTE’li orta-yüksek ve yüksek riskli hastalarda azaltılmış doz trombolitik ajanın, kanama riskini en aza indirirken trombüsü etkili bir şekilde parçalamak için yeterli olabileceği düşünülerek birkaç çalışmada, düşük doz sistemik trombolitik tedavinin etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan MOPETT çalışmasında orta riskli akut PTE’li 121 hasta, tek başına heparin veya düşük doz (standart dozun %50’si) tPA artı heparin almak üzere atanarak 28. ayda hasta grupları karşılaştırıldığında;

- Daha düşük pulmoner hipertansiyon oranları
- Pulmoner hipertansiyonun daha hızlı normalleşmesi
- Benzer kanama oranları
- Anlamlı olmayan PTE nüksü ve ölüm oranı gözlemlenmiştir (169).

Akut PTE’li orta-yüksek ve yüksek riskli 118 hastanın, tam doz(100 mg/2saat) ve azaltılmış yarı doz (50 mg/2saat) trombolitik tedavi açısından randomize edildiği çalışmada; etkinlik açısından benzer, daha düşük kanama ve mortalite oranı ile sonuçlanmıştır (170). Bakıldığında azaltılmış doz trombolitik tedavi tam doz kadar etkin ve daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar bulunsada henüz rehberlerde önerilecek düzeyde veri olmadığı görüşü baskındır (58).

2.8.3.2. Katater Yönlendirmeli Modaliteler

Sistemik trombolitik tedavide en çok korkulan durum hayatı önem taşıyan kanama görülmesidir. Bu nedenle kanama riski yüksek olduğu düşünülen, trombolitik tedavinin başarısız olduğu, hemodinamik durumun sistemik trombolitik tedavinin etki gösterme süresinin beklenmesine olanak vermeyen yüksek riskli ve hemodinamisi bozulma eğiliminde olan orta-yüksek riskli PTE’li hastalarda katater bazlı girişimsel teknikler reperfüzyonun sağlanmasında yeterli deneyim ve ekipman varlığında düşünülebilir.

Kataterle yönelik çeşitli teknikler, pulmoner arter yatağındaki trombüs yükünün mekanik parçalanması ve aspirasyonu ile mekanik reperfüzyon sağlamaktadır, genellikle bu işlem sırasında trombüsün olduğu vasküler bölgeye lokal düşük doz trombolitik verilerek farmakomekanik tedavi ile birlikte uygulanır.

PTE’de peruktan yolla uygulanan teknikler, reolitik embolektomi, rotasyonel embolektomi, aspirasyon şırıngası ve hemostatik valf kullanılarak geniş lümenli katater yoluyla manuel aspirasyonun sağlandığı emme embolektomi, balon anjioplasti kataterinin trombüs içine manuel olarak döndürülmesiyle trombüsün mekanik bozulmasının sağlandığı trombüs fragmantasyonu ve ultrason destekli trombolizis (USAT) uygulaması bulunmaktadır (58). Bu yaklaşımın avantajı, hem tanısal hemde terapötik müdahale eş zamanlı uygulanabilmektedir.

Akut PTE’li hastaların tedavisinde farmakomekanik katater yönlendirmeli tedaviler arasında en yaygın kullanılmaya başlanan ve etkinliği ve güvenilirliğinin klinik araştırma verileriyle desteklendiği yöntem USAT’ tır. Bu katater yönlendirilmeli yüksek frekanslı ultrason, daha düşük doz trombolitik ajanın trombüs içerisine daha iyi

yayılmasını sağlamaktadır. Trombolitik kullanılmadan tekniğin etkinliği gösterilmemiştir.

2135 hastayı kapsayan %53'ünün orta riskli hastaların oluşturduğu verilerin toplandığı metaanalizde, ultrason destekli katater bazlı tromboliz (USAT) ile kardiyopulmoner hemodinamikte belirgin düzelme izlenmiştir (171).

Katater destekli düşük doz(20 mg) trombolitik (CDT) artı antikoagülasyonun ve sadece antikoagülasyonun uygulandığı orta-yüksek riskli 59 hastanın randomize edildiği ULTIMA çalışmasında; USAT, kanama komplikasyonlarında artış izlenmeksizin hemodinamik normalleşmeyi gösteren istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösteren RV/LV oranı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca her iki grupta mortalite fark izlenmemiş ve majör kanama ya da intrakranial kanama görülmemiştir (172).

Ultrason destekli düşük doz trombolitik tedavinin etkinliği ve güvenlik açısından araştırıldığı masif ve submasif akut PTE'li 150 hastanın tek kollu prospektif SEATTLE II çalışmasında; 24 mg düşük doz tPA'nın kullanıldığı USAT tedavisinin, kafaîçi kanamayı en aza indirerek trombüs yükünü azalttığı, pulmoner arter basıncını düşürerek RV fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (173).

Orta-yüksek riskli hastalarda USAT'ta uygun tPA doz ve uygulama süresinin optimize edilmesi amaçlı 101 hastanın randomize edildiği OPTALYSE çalışmasında; uygulanan tüm düşük doz tPA rejimlerinde başlangıç değerlerine göre RV/LV oranında istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir. Bir hastada verilen tPA'ya bağlı olduğu düşünülen kafaîçi kanama olmak üzere toplam 4 major kanama bildirilmiştir (174). Ayrıca ultrason destekli CDT ile yarı doz uygulanan tromboliz modaliteleri arasındaki karşılaştırmalı verilerde pulmoner arter basınçlarında benzer azalmalar bildirilmiştir (175).

2.8.3.3. Cerrahi Embolektomi

Akur PTE'li ileri düzey hemodinamik olarak kararsız izlenen hastalarda; trombolitik uygulamanın kontrendike olduğu, trombolitik uygulamadan fayda sağlanamayan, sağ kalpte serbest trombüs varlığı, açılmış olan foramen ovaleye bağlı paradoksal emboli durumlarında cerrahi embolektomi ilk düşünülmesini gerektiren tedavi protokolüdür (176). Özellikle sağ kalpte serbest trombüs oluşumu mortaliteyi artırmaktadır. Trombolitik tedaviyle sonuç alınamayan hastalarda trombolitiklerin

tekrarlandığı olgularda hayatı tehdit edici kanama %15, mortalite %38 izlenmiştir (168). Cerrahi embolektomi uygulanan hastalarda geçmiş dekadlarda %26 oranında mortalite görülürken, günümüzde %5'lere kadar gerilemiştir (177). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında akut tromboembolik durum, belirgin sağ kalp yetmezliği ve kanama riskinin yüksek olması cerrahi embolektomi için kontrendikasyon oluşturmaktadır (178).

2.8.3.4. Vena Kava İnferior Filtresi

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri, VTE'nin profilaksisinde veya tedavisinde rutinde kullanılan yöntem olmamakla beraber uzun dönem faydası olmadığı hatta trombüs riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu filtreler pulmoner trombüs oluşumunu %50 azaltırken filtreye bağlı derin venlerde yeni tromboz oluşumunu %70 artırmaktadır (179). VKİ filtrelerinin amacı, alt ekstremitte derin venlerinde veya pelvik venlerde izlenen trombüs yükünün sağ kalbe ulaşmadan vena kava düzeyinde geçişinin engellenmesi sağlanarak pulmoner trombozun önlenmesidir. Bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı olmakla beraber yapılan çalışmalarda VKİ filtrelerinin mutlak faydası gösterilememiştir. Stabil PTE ve DVT si olan hastaların izlendiği PREPIC II çalışmasında, VKİ filtresi uygulanan hastanın sadece antikoagülan verilen hastalara göre PTE nüksünde ve mortalitede fark izlenmediği bildirilmiştir (180). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, stabil PTE'li hastalara VKİ filtresi ve antikoagülan uygulanmasının belirli hasta gruplarında (antikoagülan tedaviye rağmen nüks trombüs izlenen, >80 yaş hastalar, solid tümörü ve >50 yaş KOAH olanlar) hastane içi mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir (181).

VKİ filtre için mutlak endikasyonlar;

- Akut PTE veya DVT durumlarında antikoagülan tedavi uygulanmasının geçici ya da kalıcı kontrendike olduğu durumlar
- Etkin antikoagülan tedaviye rağmen 3 ay içerisinde embolü nüksünün izlenmesi

Bazı hasta gruplarının VKİ filtre uygulanmasından fayda görebileceği düşünülmüştür;

- Kanama riski yüksek olan antikoagülan tedavi veya mekanik yöntemlerle tromboproflaksi uygulanamayan ağır travmalı hastalarda

- Solid organ kanserlerinde aktif kanama veya kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda
- Cerrahi pulmoner embolektomi planlanan hastalarda

Sonuç olarak bakıldığında kanama riski yüksek izlenen, erken dönemde optimal antikoagülan tedaviye rağmen nüksün izlendiği, trombüs riski yüksek olduğu düşünülen ağır travma hastalarında VKİ filtrelerinin, komplikasyonlar göz önünde bulundurularak hasta bazında düşünülmesi uygun yaklaşımdır.

2.8.4. Pulmoner Tromboembolide Uzun Ve Uzatılmış Dönem Antikoagülasyon

Pulmoner tromboembolide başlangıç tedavisi olan 5-7 gün parenteral antikoagülasyondan sonra nüksün önlenmesi amaçlı en az 3 ay süre ile uzun süreli tedavi veya seçilmiş bazı hasta gruplarında 3-6 aydan sonraki süresiz verilen uzatılmış tedavi uygulanmaktadır. Uzun süre ve uzatılmış antikoagülasyonda konvansiyonel tedavi VKA ile sağlanmakta iken son dekadlarda klinik kullanımı yaygınlaşan etkinliği ve güvenliği yapılan çalışmalar ile gösterilen DOAK(Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran)'lar da tedavi rejimlerine eklenmiştir. Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin belirlenmesinde hastaların nüks olasılığı ve kanama risk durumu göz önünde bulundurulması uygun yaklaşımdır. DMAH'lar uzun dönem ve uzatılmış tedavide özellikle maligniteye bağlı düşünülen PTE'de kullanımı yaygındır.

Akut PTE'li hastalarda antikoagülan tedavi süresinin belirlenmesinde klinisyeni yönlendiren yardımcı faktörler; Tekrarlayan VTE atakları (ilk epizod semptomatik PTE), tedavi sonrasında yüksek seyreden D-dimer düzeyi, antifosfolipid antikor varlığı, genetik trombofilinin gösterilmesi, derin proksimal venlerde rezidü trombüs varlığı gibi durumlar artan nüks riskinden dolayı antikoagülan süresinin belirlenmesinde etkilidir.

Akut PTE'de rekürren trombüs riski ilk dönemlerde daha yüksek iken sonraki dönemlerde de risk devam etmektedir. Bu risk başlangıç etkin antikoagülasyona, uzun süreli tedavi süresine ve tespit edilebilir risk faktörünün bulunup/bulunmamasına göre değişmektedir. Bakıldığında geçici risk faktörlerinin niteliğine göre nüks görülme olasılığı değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, cerrahi sonrası görülen PTE'de nüks oranı birinci yılda %1, beşinci yılda %3; cerrahi dışında geçici risk faktörü varlığında nüks oranı birinci yılda %5, beşinci yılda %15; tespit edilmiş risk faktörü

yokluğunda birinci yılda %10, beşinci yılda %30 kadar yüksek izlenmiştir (182). Bu nedenle cerrahi dışı risk faktörü bulunan ve herhangi bir risk faktörü tespit edilemeyen hastalarda en az 3 ay antikoagülan tedavi alması önerilmektedir. Kanser dışı nedenlere bağlı 2925 VTE'li hastaları kapsayan meta-analizde, üç aydan kısa antikoagülan kullanan hastalarda nüks riskinin yüksek olduğu ancak üç aylık antikoagülan tedavi ile daha uzun dönem antikoagülan tedavi alan hastalar arasında nüks açısından belirgin fark olmadığı bildirilmiştir (183). Altı ay ve daha uzun dönem antikoagülan tedavinin major kanamada artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Hayat boyu antikoagülasyon klinik pratikte tekrarlayan PTE atakları görülen hastalara ve KTEPH hastalarına önerilmektedir.

Uzun süreli ve uzatılmış antikoagülasyonda klinisyenleri endişelendiren en önemli komplikasyon klinik önem arzeden kanamadır. VKA'lar ile antikoagüle edilen hastalarda görülen yıllık major kanama oranı yaklaşık %2,5-3 arasında izlenirken, DOAK'larda bu oran %40 gibi daha düşük izlenmiştir (184). Kanama riski antikoagülasyonun ilk dönemlerinde daha yüksek görülmekle birlikte kanama riskini artıran durumlar; ileri yaş(>75 yaş), anemi-kanama öyküsü, malignitenin aktif dönemi, hemorajik ve iskemik inme, kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği, antitrombotik kullanımı, antikoagülan tedavi kontrolünün kötü olmasıdır. Kanama riskini standartlaştırılması amaçlı hastaların mevcut durumlarına göre skorlamalar yapılmıştır. En kapsamlı skorlama 19.274 VTE hastalarının verilerinin incelendiği REITE (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembolica) çalışmasının kayıtlarına dayanmaktadır. Bu çalışma kapsamında antikoagülasyonun ilk 3 aylık döneminde kanama risk skorlaması Tablo 25'te gösterilmiştir. Bu skorlamada hastalar major kanama riski açısından düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırılmıştır. Major kanama açısından düşük risk grubunda %0,1 gibi az izlenirken yüksek risk grubunda %6 gibi artmış oranlarda izlenmektedir (185).

Tablo 25. İlk 3 aylık dönemde VTE’li hastalarda kanama riski REITE skalası

Skor	
Son 1 ayda görülen majör kanama	2.0
Kreatinin >1.2 mg/dl	1.5
Anemi	1
Malignite	1
Semptomatik PTE	1
Yaş>75 yıl	1
Düşük risk:0 puan	
Orta risk: 1-4 puan	
Yüksek risk : >4 puan	

Uzatılmış antikoagülan tedavide uygun antikoagülan tedavi doz aralığının araştırıldığı EINSTEIN CHOISE çalışmasında, VTE’li 6-12 ay antikoagülan tedavisini tamamlamış 3395 hasta uzatılmış tedavi olarak 3 farklı kola ayrılmış, bir gruba terapötik dozda rivaroksaban 20 mg, diğer gruba profilaktik dozda 10 mg ve diğer 3. gruba 100 mg aspirin verilmiştir. Her üç grupta benzer oranlarda majör kanama izlenmiş ancak her iki rivaroksaban dozunda aspirin koluna göre daha az VTE nüksü izlenmiştir. Bu çalışma provake olmayan VTE’li hastalarda azaltılmış doz antikoagülasyonu desteklerken, belirsiz antikoagülasyon için mutlak endikasyonu olan hastalarda uygulanması önerilmemektedir (186).

AMPLIFY-EXT çalışmasında, 6-12 aylık apiksaban ve warfarin tedavisini tamamlamış 2482 VTE’li hastada uzatılmış tedavide plasebo ile terapötik dozda 5 mg apiksaban, profilaktik dozda 2,5 mg apiksaban 12 ay süre ile karşılaştırılmış, heriki apiksaban kolunda plaseboya göre majör kanama durumlarında artma izlenmeksizin tekrarlayan VTE ve tüm nedenlere bağlı mortalitede daha düşük oranlar bildirilmiştir (154). Standart tedaviler olan DMAH’lar ve Warfarin tedavilerine uzun dönem ve uzatılmış tedavilerde DOAK’lar alternatif sunmakla birlikte en az standart tedaviler kadar etkin ve güvenli oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmamız, tek merkezli, esas olarak prospektif gözlemsel bir çalışma olup yeterli hasta sayısına ulaşamaması nedeni ile retrospektif olarak da hastalar alınmıştır. Araştırmanın konusu olan medikal durum, önemli morbidite ve mortalitesi olan özellikle risk faktörlerine sahip hasta grubunda daha sık oranlarda izlenen akut PTE’dir. Hastaların büyük çoğunluğu hastanemiz aciline çeşitli semptomlarla başvurmakta iken, azımsanmayacak oranda başka bir nedenle hastanede yatarak tedavi aldığı sırada ve daha az oranda ayaktan poliklinik takiplerinde akut PTE tanısı almıştır.

Araştırma tez çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’ nın 15.01.2020 tarih ve 2019/217 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1. HASTALAR

Çalışmamıza, Şubat 2012 ile Mart 2021 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi (TÖTM) acil servisinde, başka bir nedenle hastanede yatarak tedavi görmekte iken servis takipleri sırasında, göğüs hastalıkları poliklinik başvurusunda, PTE’ yi düşündüren göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi, senkop gibi semptomları olan veya semptom olmadan laboratuvar parametrelerine göre akut PTE’den şüphe duyulup, BTPA, V/P sintigrafisi ya da EKO-KDU yapılarak akut PTE tanısı kesinleşen, tetkikleri yapılarak risk gruplarına göre tedavi planı düzenlenen 298 PTE hastası çalışmaya alındı. PTE tanısı konularak takip edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), ek hastalıkları, risk faktörleri, laboratuvar parametreleri, radyolojik görüntülemeleri, hastane yatış süreleri ve aldıkları tedaviler “Enlil Medikal Bilgi Sistemi” kullanılarak hasta veri kayıt sistemi üzerinden incelendi. Düzenli poliklinik takipleri olan hastaların poliklinik notları değerlendirilerek, düzenli poliklinik takipleri olmayan hastalar ile telefon aracılığıyla iletişime geçilerek bilgi sağlandı. Hastanın tedavi düzeni sorgulanıp, mortalite durumu başta olmak üzere kanama gibi majör komplikasyonlar belirlenip hasta bilgi formunda kayıt altına alındı. Hastalar PTE tedavi süresi ve sonraki dönemde en az 6 ay olacak şekilde takip edildi.

Çalışmaya, 2012-2021 yılları arasında Turgut Özal Tıp Merkezi’ne başvuran 18 yaş üstü, çoğu hastanın yatırılarak sadece antikoagülan tedavi, trombolitik artı

antikoagulan tedavi başlanan veya antikoagulan ya da trombolitik verilemeyerek katater temelli yaklaşımlar uygulanan ve düşük risk grubunu oluşturup kanama açısından riskli izlenmeyen stabil olduğu düşünülenerek ayaktan tedavi rejimi düzenlenen toplam 298 PTE hastası dahil edilmiştir.

Çalışmamıza eklenen hastaların dâhil edilme kriterleri, PTE ile uyumlu dolum defektinin BTPA’da ya da V/P singrafisi ile gösterilmesi veya görüntüleme yapılamayan hastalarda TTE/DVT bulguları ile PTE tanısı almasıdır. Araştırmamızda araştırmacıların hastaların tedavisinin düzenlenmesinde herhangi bir dâhili olmayıp, tamamem hastayı takip eden hekimler tarafından düzenlenmiştir. Sistemik trombolitik veya perkütan girişim uygulanarak azaltılmış doz trombolitik uygulanan hastalardan veya hasta yakınlarından işlem öncesi tedavi komplikasyon ve riskleri hastayı takip eden hekim tarafından anlatılarak yazılı onamları alınmıştır.

Akut PTE tanısı alan hastalarda sık başvuru şikayetleri, dispne, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi, çarpıntı ve presenkop/senkop olmasından bu gibi semptomları olan hastalarda PTE’den şüphenilerek hastaların derin anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapılmasından sonra nabız, tansiyon, oksijen desteği olmadan oksijen saturasyonu ve solunum sayıları ölçülmüş, EKG’leri çekilerek laboratuvar parametreleri istenmiştir.

Akut PTE’den şüphe duyulan hastalarda ESC PTE kılavuzu rehberliğinde laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri belirlenerek tedavi rejimleri düzenlenmiştir. İlk planda kullanım kolaylığı açısından Wells PTE klinik değerlendirme skoru kullanılarak olasılık değerlendirilmesi yapıldı. Klinik olarak yüksek olasılıklı PTE düşünülen hemodinamik stabil olmayan, kardiyojenik şok tablosundaki hasta grubuna acil TTE yapılarak sağ kalp fonksiyonları ve santral trombüs değerlendirildi. Kısmi stabilizasyon sağlanması durumunda tanıyı kesinleştirmek amaçlı acil BTPA çekildi. Görüntülemeye gidemeyecek kadar hemodinamik durumu bozuk izlenen, PTE açısından yüksek klinik şüphe uyandıran ve PTE’yi destekleyen TTE bulguları mevcut hastalara PTE tanısı konularak acil reperfüzyon tedavisi verildi.

Ulusal ve Uluslararası rehberler ışığında, hemodinamik olarak stabil izlenen PTE klinik olasılık skoru düşük, orta olan hastalardan D-dimer testi istenilerek anlamlı yüksek bulunması durumunda kesin tanı için BTPA çekildi, PTE açısından yüksek klinik olasılıklı hastalara D-dimer beklenmeden BTPA istendi.

PTE şüphesi ile tetkik edilen hastaların tamamından oksijensiz AKG, kardiyak biyobelirteçleri de kapsayan geniş kan istenmiştir. DVT fizik muayene bulguları olsun ya da olmasın hastaların büyük çoğunluğundan KDU bakılmıştır. Hastaların sağ kalp fonksiyonunu, RV/LV oranı, PAB değerlendirmek ve olası PTE dışı kardiyak patolojileri saptamak için tedavi öncesi TTE yapılmıştır. Tanısal yaklaşım protokolünde BTPA çekilen hastanın görüntülemelerinde, trombüs varlığı, trombüsün yayılım ve lokalizasyonu, RV/LV oranı ve ek parankimal patolojiler değerlendirilmiştir.

ESC PTE kılavuzu esas alınarak uygulanan tanısal algoritmalar sonucunda akut PTE tanısı alan hastalara aynı kılavuz rehberliğinde risk sınıflandırılması yapılarak uygulanacak tedavi rejimi planlanmıştır. Hastaların hemodinamik değerleri, klinik durumları değerlendirilerek PESİ ve sPESİ skorları belirlenmiştir. Hemodinamik olarak stabil izlenen, düşük risk grubunda ve ek hastalığı olmayan hastalar ayaktan antikoagülan tedavileri düzenlenmiştir. Ek hastalığı olan antikoagülan tedavi sonrası kanama riski yüksek hastalar serviste yatırılarak, hemodinamik kararsız izlenen veya hemodinamik açıdan yakın takip gerektirecek orta-yüksek ve yüksek risk grubundaki hastalar yoğun bakım takibine alınmıştır. Yoğun bakım takibine alınan hastaların hemodinamik durumu, kanama riskine göre kontrendike bir durum yoksa sistemik trombolitik uygulandıktan sonra heparin infüzyonu başlanmıştır. Uygulanan sistemik trombolitik doz ve süresine güncel rehberlere uygun olarak hastanın kanama riski ve hemodinamik durumu dikkate alınarak karar verilmiştir.

Hemodinamik olarak şok tablosu izlenmeyen yüksek ve orta-yüksek risk grubundaki hastaların hemodinamik durumu, komorbidite, ileri yaş ve kanama risklerine göre sistemik tam doz(100 mg tPA) trombolitik veya yarım doz(50 mg tPA) trombolitik tedavisi verilmiş sonrasında heparin infüzyonu ile antikoagülasyona devam edilmiştir. Hemodinamik olarak daha stabil izlenen yüksek veya orta-yüksek risk grubundaki hastalara heparin infüzyonu ile antikoagülasyona başlanmıştır. Hastaların 4x1 aPTT takibi yapılarak aPTT'nin 50-70 sn aralığında olacak şekilde heparin dozu belirlenip kanama takibi yapılmıştır. Heparin tedavisi altında günlük hemogram takipleri yapılan hastaların HİT riski açısından değerlendirilmiştir.

Tanımlanabilir bir klinik risk faktörü bulunmayan unprovake olarak kabul edilen PTE hastaları kalıtsal trombofili açısından araştırılmıştır.

Antikoagülan tedavi başlanan hastalarda tedavi süresince hemogram takiplerinde 2 g/dL'den fazla düşme olması ya da hayati risk teşkil eden organ kanamaları majör kanama olarak kabul edilirken, bu kriterler dışında kalan klinik olarak anlamlı kanamalar minör kanama olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda akut PTE tanısı kesinleşen, başlangıç antikoagülan tedavisi verildikten sonra uzun dönem antikoagülan tedavileri düzenlenen hastalar, DMAH-VKA standart antikoagülan ve DOAK başlanan iki tedavi koluna ayrılmıştır. Tedavi kolları arasında, hastane içi ve uzun dönem mortalite, majör-minör kanama, nüks DVT ve nüks PTE açısından karşılaştırma yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veri analizi IBM SPSS 25.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı. Normallik analizi için; Saphiro-Wilk testi, histogram dağılımı, skewness-kurtosis parametreleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki değerlendirmesinde; değişkenlerin non parametrik olması halinde Mann-Whitney U Testi, Parametrik olması halinde Student T test kullanıldı. Sağ kalım için Kaplan–Meier metodu kullanıldı. Gruplar arasındaki sağ kalım farklılıkları hesaplamak için long-rank testi uygulandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, akut PTE tanısı almış, DOAK tedavi kolunda 179(%60,1) ve VKA-DMAH tedavi kolunda 119(%39,9) olmak üzere toplam 298 hasta dâhil edilmiştir. DOAK grubundaki hasta yaş ortalaması $60,1 \pm 17,1$ olup hastaların 102(%57)'sini kadınlar oluşturmaktaydı. VKA-DMAH grubundaki hasta yaş ortalaması ise $59,0 \pm 17,6$ olup hastaların 69(%58)'unu kadınlar oluşturmaktaydı. PTE ile takip edilen hastalarda ek hastalık olarak hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı daha yüksek oranlarda izlenmiştir. DOAK tedavi kolunda KOAH'ı olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Akut PTE'li hastaların demografik, klinik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo-26'de, iki grup şeklinde düzenlenen hastaların temel özellikleri ve ek hastalıkları Tablo-27'da belirtilmiştir.

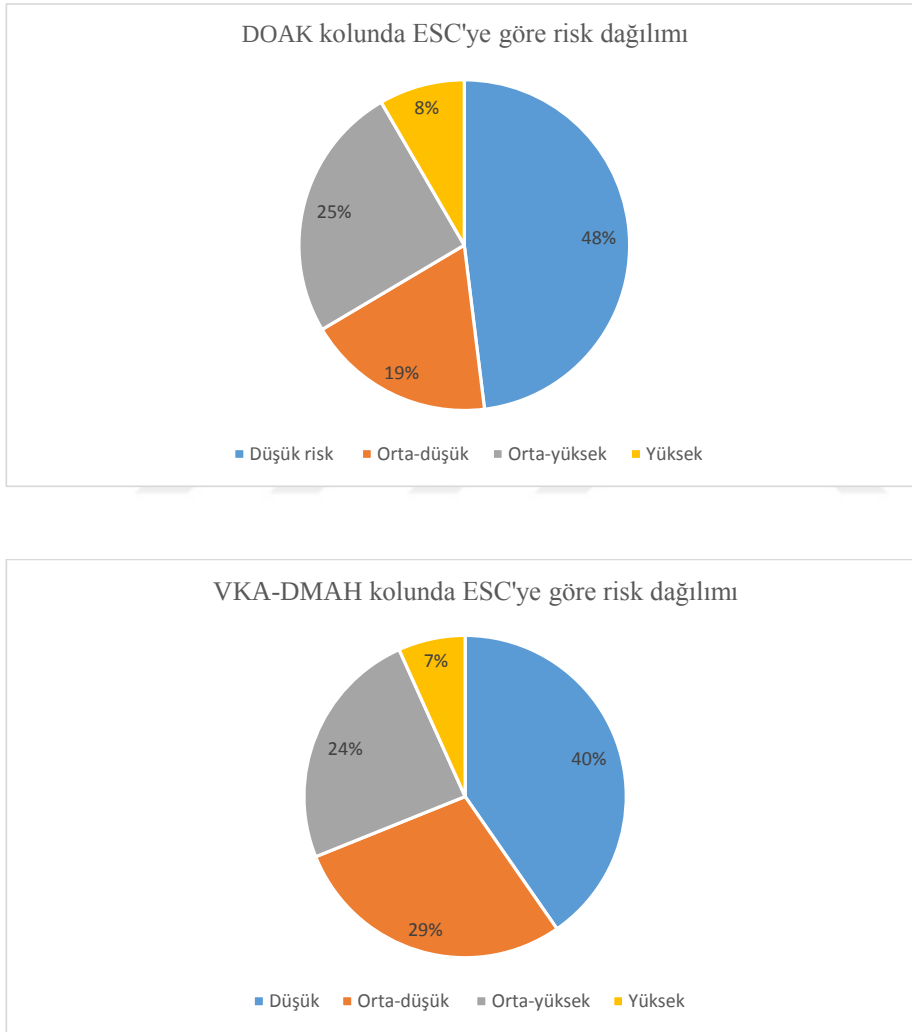
Tablo 26. Çalışmaya dâhil edilen PTE hastaların demografik, klinik özellikleri ve ek hastalıkları

PTE hasta n(%)	
Yaş	59,65±17,4
Cinsiyet	
Erkek	127 (%42,61)
Kadın	171 (%57,38)
BMI(kg/m ²)	28,2 ± 6,3
Kreatinin Klirensi(mL/dk)	76,3± 32,8
Sigara	Aktif: 58 (%19,46) İçmiyor: 240 (%80,5)
Hipertansiyon	103 (%34,56)
Diyabet	58 (%19,46)
Koroner arter hastalığı	45 (%15,1)
Konjestif kalp yetmezliği	33 (%11,0)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH)	24 (%8,0)
Serebrovasküler olay	23 (%7,71)
BTPA(tanı yöntemi)	168 (%93,9)
Santral/Bilateral(trombüs lokalizasyonu)	142 (%54,4)
DVT	120(%48,9)
EKO(Sağ kalp bulguları)	144(%48,3)
PESİ(SINIF I-II)	146(%48,9)
PESİ(III-V)	152(%51,1)
şPESİ ≥1	177(%59,3)
Trombolitik tedavi	24(%8)
Nüks VTE	48(%16,1)
Majör kanama	9(%3,0)
Minör kanama	37(%12,4)
İKK	5(%1,67)
Hastane mortalitesi	27(%9,0)
1 aylık genel mortalite	30(%10,0)
6 aylık genel mortalite	40(%13,4)
KTEPH	6(%2,0)

Tablo 27. Çalışmaya dâhil edilen iki tedavi kolundaki hastaların temel özellikleri ve ek hastalıkları

	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	P
Yaş	60,1±17,1	59,0±17,6	0,572
Cinsiyet	Erkek 77 (%43) Kadın 102 (%57)	Erkek 50 (%42) Kadın 69 (%58)	0,864
BMI(kg/m²)	28,4 ± 5,8	27,9 ± 6,6	0,553
Kreatinin Klirensi(mL/dk)	75,6 ± 32,8	77,4 ± 35,1	0,652
Sigara	Aktif: 35 (%19,6) İçmiyor: 144 (%80,4)	Aktif: 23 (%19,3) İçmiyor: 96 (%80,7)	0,962
Hipertansiyon	62 (34,6)	41 (34,5)	0,974
Diyabet	36 (20,1)	22 (18,5)	0,729
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH)	19 (10,6)	5 (4,2)	0,046
Kronik renal yetmezlik	5 (2,8)	2 (1,7)	0,535
Kronik Karaciğer Hastalığı	1 (0,6)	1 (0,8)	0,771
Konjestif kalp yetmezliği	20 (11,2)	13 (10,9)	0,947
Atriyal fibrilizasyon	5 (2,8)	4 (3,4)	0,779
Periferik arter hastalığı	1 (0,6)	3 (2,5)	0,149
Koroner arter hastalığı	28 (15,6)	17 (14,3)	0,749
Variköz Ven	0	0	
Serebrovasküler olay	11 (6,1)	12 (10,1)	0,212
Hiperkolesterolemi	0 (0)	1 (0,8)	0,219
Kollajen Doku Hastalığı	7 (3,9)	7 (5,9)	0,431
Kalp Kapak Hastalığı	0 (0)	1 (0,8)	0,219
İmmüntrombositopenik purpura	0 (0)	1 (0,8)	0,219
Portal ven trombozu	1 (0,6)	0 (0)	0,414
Multiple skleroz	1 (0,6)	0 (0)	0,414

Bu iki grup şeklinde değerlendirilen hastaların ESC risk sınıflaması; DOAK grubunda 179 hastanın, 86(%48)'sı düşük risk, 33(%18,4)'ü orta-düşük, 45(%25,1)'i orta-yüksek ve 15(%8,4)'i yüksek risk grubunda yer almıştır. VKA/DMAH hasta grubunda 119 hastanın, 48(%40,3)'i düşük risk, 34(%28,6)'ü orta-düşük, 29(%24,4)'u orta-yüksek ve 8(%6,7)'i yüksek risk grubunda yer almıştır. Hasta risk sınıflamasında iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir($p > 0.05$). Hasta gruplarına göre risk dağılımları Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Hasta gruplarına göre risk dağılımları

Pulmoner tromboemboli tanısı alan DOAK ve VKA-DMAH hasta kollarının herikisinde de sırasıyla 168 (%93,9) ve 108 (%90,8) hastaya tanı BTPA ile konulmuştur. Daha az oranlarda gerek hemodinamik olarak kararlı izlenmeyen veya BTPA çekilemeyen her iki grupta toplam 6 hastaya EKO+DVT, 16 hastaya V/P sintigrafisi bulgularına göre PTE tanısı konularak tedavisi düzenlenmiştir. PTE tanısı alan hastalarda tanı yöntemi Tablo-28’de belirtilmiştir.

Tablo 28. PTE tanı yöntemi

PTE tanı yöntemi	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
BTPA	168 (93,9)	108 (90,8)	0,375
V/P Sintigrafi	9 (5,0)	7 (5,9)	
EKO/DVT	2 (1,1)	4 (3,4)	

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi ile tanı konulan hastalarda trombüsün anatomik yerleşimine ayrıntılı bir şekilde bakılarak pulmoner arterin dördüncü dallanma ve daha distalinde tespit edilen trombüs periferik yerleşimli olarak kabul edildi. DOAK kolunda 83(%46,4) ve VKA-DMAH kolunda 59(%49,6) hastada trombüs en sık bilateral santral yerleşimli olarak izlendi. İki tedavi kolu arasında trombüs lokaizasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) Trombüsün anatomik lokalizasyonu Tablo-29’de gösterilmiştir.

Tablo 29. PTE’de trombüsün anatomik lokalizasyonu

Trombüsün anatomik lokalizasyonu	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
Santral/Bilateral	83 (46,4)	59 (49,6)	0,910
Santral/Unilateral	31 (17,3)	16 (13,4)	
Periferik/Bilateral	22 (12,3)	16 (13,4)	
Periferik/Unilateral	20 (11,2)	14 (11,8)	

Hemodinamik olarak stabil izlenen ve hemodinamik olarak stabil izlenmediğinden BTPA görüntülemesi yapılamayan tüm hasta gruplarında RV fonksiyonunun, santral trombus ve intrakardiyak trombus varlığının değerlendirilmesi amaçlı yapılan TTE’da, DOAK kolunda 179 hastanın 79’unda (%44,1) ve VKA-DMAH kolunda 119 hastanın 65’inde (%54,6) RV dilatasyonu, duvar hareketlerinde bozulma veya interventriküler septumda sola kayma izlenmiştir. İki tedavi kolu arasında sağ kalp TTE bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). RV fonksiyon bozukluğuna neden olan sağ kalp iskemik değişikliklerinin ve sağ kalp yüklenme bulgularının değerlendirilmesi amaçlı bakılan troponin, Pro-BNP ve NT-pro BNP gibi kardiyak biyobelirteçlerin, DOAK kolunda 179 hastanın 131’inde(%73,2), VKA-DMAH kolunda 119 hastanın 86’sında(%72,3) kardiyak biyobelirteçlerden herhangi birinde, DOAK kolunda 26(%14,5) hastada ve VKA-DMAH kolundaki 16(%13,4) hastada heriki parametrede yükseklik tespit edilmiştir. Tedavi kolları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Hasta gruplarına göre kardiyak biyobelirteç değerleri Tablo-30’da gösterilmiştir.

Tablo 30. Kardiyak biyobelirteçler

Troponin/Pro-BNP veya NT-proBNP	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
İki parametrede negatif	22 (12,3)	17 (14,3)	0,867
İki parametreden biri pozitif	131 (73,2)	86 (72,3)	
İki parametrede pozitif	26 (14,5)	16 (13,4)	
EKO Dilate sağ kalp	79 (44,1)	65 (54,6)	0,076

Geçirilmiş DVT öyküsü DOAK kolunda 19 (%10,6) ve VKA-DMAH kolunda 11 (%9,2) hastada mevcuttur. DVT açısından tetkik edilen DOAK hasta kolunda 179 hastanın 146 sına yapılan KDU’da hastaların 72’sinde (%40,2) ve VKA-DMAH hasta kolunda 119 hastanın 99’una yapılan KDU’da hastaların 48’inde (%40,3) akut DVT tespit edilmiştir. Her iki tedavi kolunda DVT bulgularında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$). Tablo-31’da heriki çalışma kolundaki DVT oranları verilmiştir.

Tablo 31. PTE'ye eşlik eden DVT varlığı

PTE'ye eşlik eden DVT	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
Var	72 (40,2)	48 (40,3)	0,930
Yok	74 (41,3)	51 (42,9)	
Bilinmiyor	33 (18,4)	20 (16,8)	

DOAK tedavi kolunda hastanede yatış süresi ortalama 9,3 gün, VAK-DMAH tedavi kolunda hastade yatış süresi ortalama 12,8 gündür. DOAK tedavi kolunda hastade yatış süresi diğer tedavi koluna göre daha kısa izlenmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) Tablo 33. Tedavi kolları arasında PESİ ve sPESİ şiddet indeks sınıflarının dağılımında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0,05$). PTE tanısı kesinleşen hastaların PESİ ve sPESİ risk sınıfları ile vital bulguları Tablo-32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Her iki çalışma kolundaki hastaların PESİ ve sPESİ risk sınıfları, vital değerleri

	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p>0,05
PESİ Sınıfı			
Sınıf I	45 (25,1)	28 (23,5)	
Sınıf II	46 (25,7)	27 (22,7)	
Sınıf III	37 (20,7)	21 (17,6)	
Sınıf IV	19 (10,6)	20 (16,8)	
Sınıf V	32 (17,9)	23 (19,3)	
sPESİ Skoru			
0	71(39,7)	50 (42,0)	
≥ 1	108 (60,3)	69 (58,0)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,5 ± 20,3	125,2 ± 20,8	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	124,5 ± 20,3	125,2 ± 20,8	
Kalp hızı(atım/dk)	99,8 ± 16,9	101,2 ± 19,8	
Oda havasında oksijen saturasyonu(%)	91,3 ± 6,5	90,7 ± 5,5	

Acil serviste kardiyojenik şok tablosunda gelen entübe edilen bir hastamıza yatak başı TTE ile akut PTE tanısı konularak acil serviste sistemik trombolitik başlanmıştır. Kısmi stabil izlenerek yoğun bakıma alınan hasta yoğun bakım 1. günde ex olmuştur.

Yoğun bakımda heparin infüzyon başlanan 1 hastada HIT gelişmesinden heparin tedavisi stoplanarak direk trombin inhibitörü bivalirudin infüzyon tedavisi başlanmıştır. Sistemik trombolitik tedavi, DOAK tedavi kolunda 15(%8,4) ve VKA-DMAH kolunda 9(%7,6) hastaya uygulanmıştır. Sistemik trombolitik uygulanan her iki kolda toplam 24 hastanın 4 (%16,6)'ünde majör kanama izlenmiştir.

Risk grubu düşük, düşük-orta olan hemodinamik olarak stabil izlenen hastaların büyük çoğunluğu servis takibine alınarak antikoagülan tedavileri başlanmış, az oranda hastada acil serviste veya poliklinikte ayaktan antikoagülan tedavi düzenlenmiştir. Başka nedenlerden dolayı servis veya yoğun bakım takibi yapılan takiplerinde PTE tanısı konulan hastaların antikoagülan tedavisi takip edildiği kliniklerde düzenlenmiştir. İntrakranial hemoraji ile takip edilen 2 hastaya antikoagülan tedavi akut dönemde mevcut kliniğinden dolayı başlanamadı. Hastalardan birine mekanik trombektomi yapılırken diğer hastaya vena kava filtresi takıldı. Tablo 33'de ilk tedavi yeri, trombolitik tedavi, hastane yatış süreleri ve toplam tedavi süreleri verilmiştir.

Tablo 33. İlk tedavi yeri, trombolitik tedavi, hastane yatış süreleri ve toplam tedavi süreleri

	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
İlk Tedavi Yeri			
Ayaktan Poliklinik	12 (6,7)	5 (4,2)	AD
Servis	100 (55,9)	61 (51,3)	AD
Y.Bakım	67 (37,4)	53 (44,5)	AD
Hastane Yatış Süresi (gün)	9,3 ± 7,1	12,8 ± 10,6	0,002
Trombolitik Tedavi	15 (8,4)	9 (7,6)	AD
Tedavi Süresi ortalama (ay)	13,1 ± 13,3	15,4 ± 16,9	AD

AD: Anlamlı değil

Akut PTE tanısı alan ve başlangıç tedavisi düzenlenen hastalar tekrarlayan trombüs riski taşımaktadırlar. Bundan dolayı hastalara taşıdıkları risk faktörlerine göre tedavi süresi ve tedavi protokolü oluşturulmaktadır. Hastalara en az üç ay olacak şekilde uzun dönem antikoagülan tedavi önerilmekte ve bazı hasta gruplarında özellikle tekrarlayan PTE, bilinen trombofili, aktif malignite, uzun süre immobil kalma durumu olan hastalarda uzatılmış antikoagülan tedavi planlanmaktadır. PTE risk faktörleri tedavi kollarına göre Tablo-34'te gösterilmiştir.

Tablo 34. Tedavi kollarına göre PTE risk faktörleri

Risk faktörleri	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
İmmobilizasyon	60 (33,5)	40 (33,6)	0,987
Kanser	39 (21,8)	30 (25,2)	0,493
DVT Öyküsü	19 (10,6)	11 (9,2)	0,700
Son 3 ay içerisinde Hospitalizasyon	8 (4,5)	6 (5,0)	0,819
Trombofili öyküsü	2 (1,1)	0 (0)	0,247
Posttrombotik sendrom	0 (0)	0 (0)	
Travma/Yeni Fraktür	8 (4,5)	7 (5,9)	0,585
Son 3 ay Cerrahi öykü	45 (25,1)	29 (24,4)	0,880
OKS kullanımı	2 (1,1)	1 (0,8)	0,815
Uzun yolculuk	5 (2,8)	1 (0,8)	0,240
Postpartum – C/S sonrası	1 (0,55)	9 (7,56)	0,028
Santral katater	0 (0)	1 (0,8)	0,219
Post COVID-19	7 (3,9)	3 (2,5)	0,514

Çalışmamızda bakılmış olan ve öncelikli olarak sıklığı diğerlerine göre yüksek izlenen Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR gen mutasyonları her iki tedavi grupları arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$) Tablo-35'te bakılan hastalarda kalıtsal trombofili paneli sonuçları verilmiştir.

Tablo 35. Kalıtsal trombofili paneli sonuçları

Trombofili paneli		DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)
FAKTÖR V LEİDEN HET MUT	Pozitif	5 (2,8)	4 (3,4)
	Negatif	26 (14,5)	14 (11,8)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
FAKTÖR V LEİDEN HOM. MUT	Pozitif	1 (0,6)	0 (0)
	Negatif	30 (16,8)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
MTHFR HET MUT	Pozitif	19 (10,6)	7 (5,9)
	Negatif	12 (6,7)	11 (9,2)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
MTHFR HOM MUT	Pozitif	6 (3,4)	4 (3,4)
	Negatif	25 (14,0)	14 (11,8)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
PROTROMBİN G20210A HET MUT	Pozitif	2 (1,1)	2 (1,7)
	Negatif	29 (16,2)	16 (13,4)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
PROTROMBİN G20210A HOM MUT	Pozitif	0 (0)	0 (0)
	Negatif	31 (17,3)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
PROTEİN C/S EKSİKLİĞİ	Pozitif	2 (1,1)	1 (0,8)
	Negatif	29 (16,2)	17 (14,3)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
ANTITROMBİN EKSİKLİĞİ	Pozitif	0 (0)	0 (0)
	Negatif	31 (17,3)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR	Pozitif	0 (0)	0 (0)
	Negatif	31 (17,3)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)

ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKOR	Pozitif	0 (0)	0 (0)
	Negatif	31 (17,3)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)
HİPERHOMOSİSTEİNEMİ	Pozitif	0 (0)	0 (0)
	Negatif	31 (17,3)	18 (15,1)
	Bilinmiyor	148 (82,7)	101 (84,9)

Çalışmamızda 179(%60,1) hastaya DOAK grubundaki ilaçlar ve en sık olarak 166(%92,74) rivaroksaban, 119(%39,9) hastaya VKA-DMAH (sırası ile %27,7; %70,6) grubundaki ilaçlar tercih edilmiştir. DOAK kolundaki hastalarda DOAK kullanma sebebi ve ilaç dağılımları Tablo 36’te gösterilmiştir.

Tablo 36. DOAK kullanma sebebi ve ilaç dağılımları

DOAK Kullanma Sebebi	n (%)
Hasta/Hekim Tercihi	70 (39,1)
Tekrarlayan Emboli	21 (11,7)
Genetik Mut Varlığı	1 (0,6)
Kanser Öyküsü	28 (15,6)
Warfarin ile istenilen İNR düzeyinin sağlanamaması	29 (16,2)
İmmobil Hasta	30 (16,8)

Kullanılan DOAK Çeşidi	n (%)
Rivaroksaban	166 (92,74)
Apiksaban	11 (6,15)
Dabigatran	1 (0,56)
Edoksaban	1 (0,56)

Çalışmamızda tedavi altında nöks trombüs hiçbir hastada izlenmedi. Hastalar daha önce geçirilmiş VTE öyküsü açısından değerlendirildiğinde; DOAK tedavi kolunda 21(%11,7) hastada PTE ve 12(%6,7) hastada DVT, VKA-DMAH tedavi kolunda 7(%5,9) hastada PTE ve 8(%6,7) hastada DVT öyküsü mevcuttu. Daha önce geçirilmiş PTE öyküsü olan hastalarda bir önceki PTE atağında iki tedavi kolunda toplam 24 hasta VKA, 7 hasta DOAK ve 4 hasta DMAH grubu antikoagülan ajan kullandığı tespit edildi. DOAK tedavi kolunda geçirilmiş PTE öyküsü daha yüksek oranlarda izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($p>0,05$) Tedavi kolları arasındaki hastalarda PTE ve DVT öyküsü olan hasta oranları ve PTE öncesi kullanılan antikoagülan ajanlar Tablo 37’de gösterilmektedir.

Tablo 37. Tedavi kolları arasındaki PTE ve DVT öyküsü olan hastaların oranları ve ilk VTE atağında kullanılan antikoagülan ajanlar

Tedavi etkinliği	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
PTE öyküsü	21 (11,7)	7 (5,9)	0,090
DVT öyküsü	12 (6,7)	8 (6,7)	0,995
KTEPH	4 (2,2)	2 (1,7)	0,739
VTE öyküsü olan hastaların ilk VTE atağında kullandığı antikoagülan ajanlar			
VKA	18 (10,1)	6 (5,0)	0,055
DMAH	2 (1,1)	2 (1,7)	
DOAK	7 (3,9)	0 (0)	

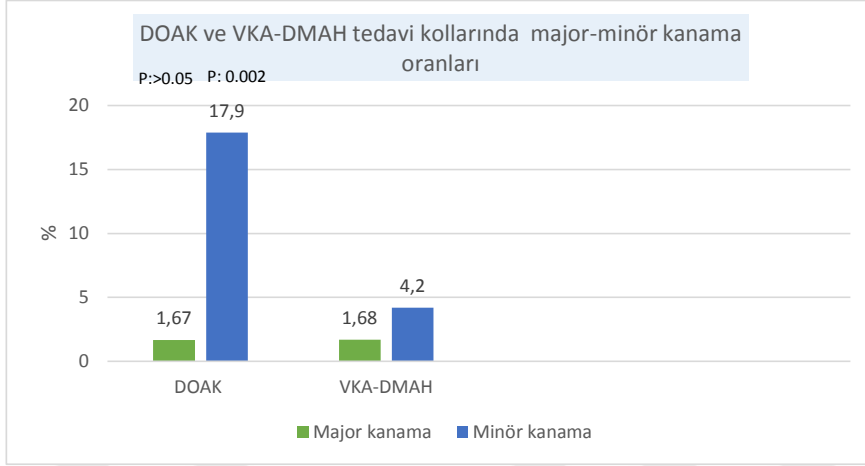
Bu çalışmada her iki tedavi kolunda toplam 24 hastaya trombolitik tedavisi verilmiştir. DOAK tedavi kolunda 5 (%2,8) hastada majör kanama izlenmiş, bir hastada epistaksis diğer hasta insizyon hattından kanama olmak üzere 2 hastada sistemik trombolitik tedavi verildiği sırada transfüzyon gerektirecek majör kanama görülmüştür. VKA-DMAH kolunda 4 (%3,4) hastada majör kanama izlenmiş, bir hastada intrakranial diğer hastada transfüzyon gerektirecek batın içi olmak üzere 2 hastada trombolitik sonrası kanama görülmüştür. DOAK tedavi kolunda uzun dönem majör kanama 3

(%1,67) hastada, VKA-DMAH kolunda 2 (%1,68) hastada, minör kanama DOAK tedavi kolunda 32 (%17,9), VKA-DMAH tedavi kolunda 5 (%4,2) hastada izlenmiştir. Majör kanama oranları heriki tedavi kolunda benzer oranlarda izlenmiştir. Minör kanama DOAK tedavi kolunda daha yüksek oranlarda izlenmiştir ($p<0,05$). Her iki tedavi kolunda tüm nedenlere bağlı kanama ve uzun dönem antikoagülan süresince izlenen kanama oranları Tablo-38’de gösterilmiştir.

Tablo 38. Tedavi kolları arasında total kanama ve uzun dönem antikoagülan tedavi süresince majör-minör kanama oranları

Tüm nedenlere bağlı kanama	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
Majör	5 (2,8)	4 (3,4)	<u>0,002</u>
Minör	32 (17,9)	5 (4,2)	
Major Kanama			
İKK	3 (60,0)	2 (50,0)	
Batın İçi Kanama	0 (0)	1 (25,0)	
Hematüri	0 (0)	1 (25,0)	
İnsizyon Hattı	1 (20)	0 (0)	
Epistaksis	1 (20)	0 (0)	

Uzun dönem antikoagülan tedavi süresince görülen kanama	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
Majör	3 (1,67)	2 (1,68)	>0,05
Minör	32 (17,9)	5 (4,2)	<u>0,002</u>

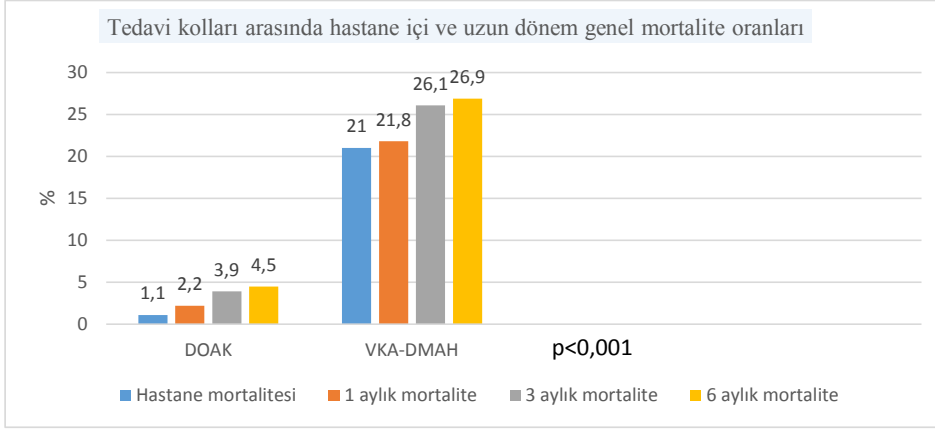


Şekil 10. Hasta gruplarına göre uzun dönem majör-minör kanama oranları

Akut PTE tanısı alan hastalarda gerek hastane içi mortalite gerekse uzun dönem mortalite oranları son yıllarda azalmakla birlikte halen yüksek izlenmektedir. Özellikle ESC risk grubu yüksek olup malignite, kardiyopulmoner hastalıklar gibi ek komorbiditesi olan hastalarda daha mortal seyretmektedir. DOAK ve VKA-DMAH tedavi kollarında hastane içi ve uzun dönem genel mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. DOAK tedavi kolunda hastane içi genel mortalite 2 (%1,1) hastada, VAK-DMAH tedavi kolunda 25 (%21) hastada izlendi. İki tedavi kolunda hastane içi ve uzun dönem genel mortalite oranları Tablo 39’da gösterilmiştir.

Tablo 39. Tedavi kolları arasında hastane içi ve uzun dönem genel mortalite oranları

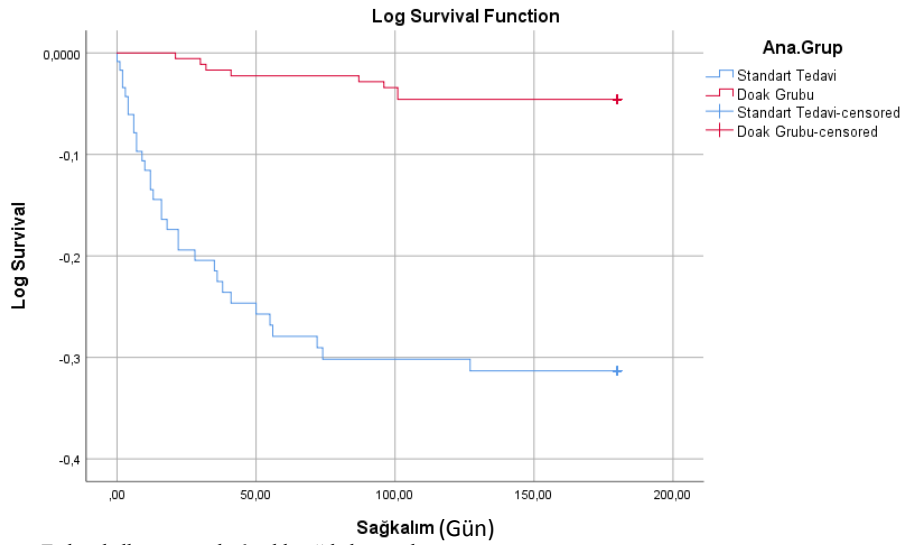
Genel mortalite	DOAK n (%)	VKA-DMAH n (%)	p
Hastane Ölümü	2 (1,1)	25 (21,0)	
1 Aylık Mortalite	4 (2,2)	26 (21,8)	
3 Aylık Mortalite	7 (3,9)	31 (26,1)	<0,001
6 Aylık Mortalite	8 (4,5)	32 (26,9)	



Şekil 11. Tedavi kolları arasında hastane içi ve uzun dönem genel mortalite oranları

Tablo 40. DOAK ve VKA-DMAH(standart tedavi) tedavi kolları arasında 6 aylık sağ kalım analizi

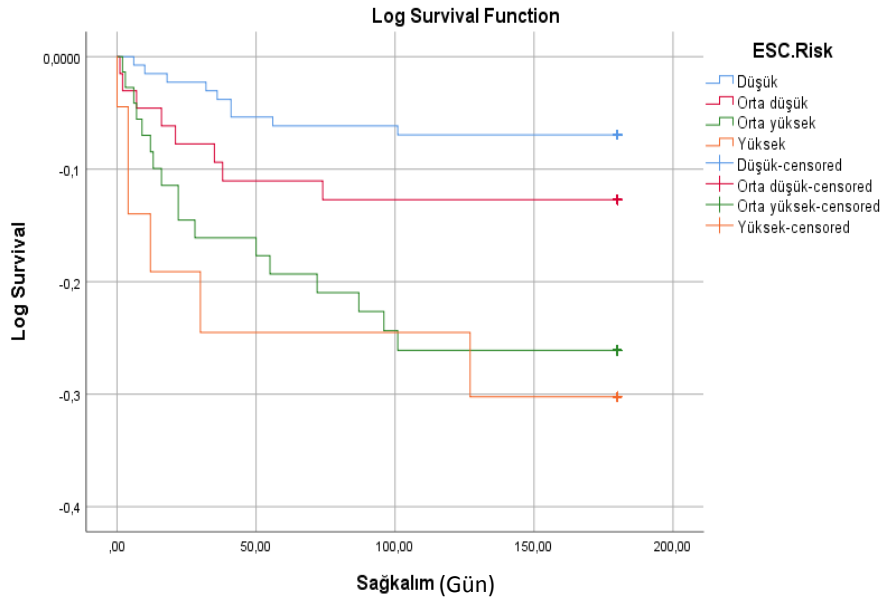
6 aylık sağ kalım	Süre(gün)	p
DOAK	174,8 ± 1,9	<0,001
VKA-DMAH	138,4 ± 6,4	



Çalışmamızda ESC risk sınıflamasına göre hastalar değerlendirildiğinde, yüksek ve orta-yüksek risk grubundaki hastalarda mortalite daha yüksek oranlarda izlendi. Mortalite en çok iki tedavi kolunda da ilk bir aylık dönemde izlenmiş olup daha az oranlarda sonraki dönemde izlenmiştir. Tablo 41’de altı aylık sağ kalım analizi verilmiştir.

Tablo 41. ESC risk gruplarına göre 6 aylık sağ kalım

ESC Risk	Sağkalım(gün)	p
Düşük	170,5 ± 3,1	0,002
Orta-Düşük	161,4 ± 6,2	
Orta-Yüksek	146,8 ± 7,3	
Yüksek	140,7 ± 14,6	
Genel	160,2 ± 2,9	



5. TARTIŞMA

Akut PTE, toplumdaki hastalar için potansiyel kısa ve uzun dönem sekellere yol açabilen önemli klinik antitedir. Risk faktörü bulunan hastalarda görülme sıklığı artmakla birlikte tanısız gecikme olması ve uygun antikoagulan tedavinin başlanmaması gerek akut gerek kronik dönemde tekrarlayan trombüslerin görülme olasılığına bağlı olarak artan morbidite ve mortaliteye sahiptir. Akut PTE, klinik sunumu diğer birçok hastalığı taklit edebilme durumu göz önünde bulundurulduğunda tanı için dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirmektedir. Bu nedenle özellikle dispne, göğüs ağrısı, çarpıntı ve senkop gibi non spesifik semptomlar ile acil servise veya kliniklere gelen, PTE için bilinen risk faktörleri bulunduran hastalarda ayırıcı tanıda liste başında olması gereken hastalık PTE olmalıdır. PTE'den şüphe duyulması durumunda daha ileri tanı yöntemlerine başvurmadan önce risk faktörleri ve semptomlara dayalı PTE olasılığını belirlemek gerekir. Son zamanlarda geliştirilen D-dimer ile kombine kullanılan YEARS ve PERC ekartasyon kriterleri PTE'nin doğru bir şekilde dışlanmasında faydalı algoritmalar (75, 82). Önemli gelişme olarak kabul edilen yaşa göre ayarlanmış D-dimer testi ile birlikte klinik olasılık skorları hangi hastalarda radyolojik görüntüleme tekniklerinin kullanılması gerektiği konusunda klinisyene yardımcı olmakla beraber gereksiz görüntüleme istenilmesinden uzaklaştırmaktadır. Akut PTE tanısı alan yüksek risk altındaki hastaların mortalite risklerini belirlemek için ESC Akut PE tanı ve tedavi rehberinin önermiş olduğu PESİ ve sadeleştirilmiş hali sPESİ skorlama sistemleri, kardiyak biyobelirteçler ve sağ kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi amaçlı TTE bulguları kullanılmaktadır. PESİ sınıf $\geq$ III ve sPESİ skoru $\geq$ 1 olan PTE hastalarında erken mortalite % 10 'un üzerinde izlenmiştir (118).

Akut PTE tanısında ana yöntem olarak kullanılan BTPA, trombüsün anatomik lokalizasyonu, trombüs yükünü ve sağ kalp dilatasyonunu göstermesi açısından transtorasik EKO ile birlikte hastalık risk ve prognozunu belirlemede ayrıca katater bazlı tedavi modalitelerinin uygulanabilirliğinde klinisyene yol gösterici olmaktadır.

Akut PTE tanısı alan hemodinamik olarak stabil izlenmeyen yüksek risk grubundaki hastalara kanama oluşturacak risk faktörü yoksa acil reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir. Başlangıçta hemodinamisi stabil izlenerek antikoagulan başlanan ancak takiplerinde hemodinamisinde bozulma izlenen orta-yüksek risk grubundaki

hastalara reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir (58). En yaygın kullanılan trombolitik rejimi 100 mg tam doz rt-PA'dır. Uygun hastalarda, 50 mg azaltılmış doz aynı sonuçları verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (187). Sistemik trombolitik tedavilerin en korkulan komplikasyonu majör kanama ve bunların içinde hayati tehdit oluşturan İKK'lardır.

Marti C. ve ark.'lerinin yapmış olduğu meta analizde çalışmaya alınan 974 hastaya sistemik trombolitik verilmiş, 96 (%9,9)'sında majör kanama izlenmiştir. Aynı çalışmada ölümcül kanama / İKK 933 hastanın 16(%1,7)'sinde bildirilmiştir (166). Bu çalışmada toplam 24 hastaya mevcut trombüs yükünün fazla olması ve kararsız hemodinamik durumdan dolayı sistemik trombolitik tedavi verilmiş, 4 (%16,6) hastada major kanama, 78 yaş bir erkek hastada (%4,16) hastada İKK görülmüş ve trombolitik uygulanmasına bağlı kanama oranları daha yüksek izlenmiştir.

Doğrulanmış akut PTE'nin temel tedavisini antikoagülan ajanlar oluşturmaktadır. Antikoagülan tedavisinin uygulama düzeni üç şekilde olmaktadır; Tanı konulmasından sonraki ilk yedi günlük dönem başlangıç antikoagülasyon, ilk bir haftalık dönemden 3-6 aylık döneme kadar olan antikoagülasyon uzun dönem tedavi ve 3-6 aylık dönemden sonraki antikoagülasyon süreci uzatılmış tedavi olarak adlandırılmaktadır. Standart heparin, DMAH ve fondaparinux ile parenteral antikoagülasyon başlangıç tedavi için kullanılmaktadır. Uzun dönem ve uzatılmış dönem antikoagülasyonda 2010 yılına kadar standart tedavi rejimini VKA'lar oluşturmaktaydı. VKA'ların etkin antikoagülasyon sağlaması amacıyla rutin INR takibi gerektirmesi, çeşitli ilaçlar ve çoklu gıda etkileşimlerinin olması gibi sınırlayıcı zorlukları olmaktadır. 2010 ve sonraki dönemlerde düşük ve düşük-orta risk grubundaki hastalarda hem başlangıç tedavisi hemde uzun dönem tedavilerde heparin sonrası VKA ile antikoagülan tedavi rejimine alternatif olarak DOAK'lar, PTE tedavi klavuzlarında tedavi rejimi olarak önerilmiş ve antikoagülasyon için öncelikli düşünülen ilaç grubu haline gelmiştir(58). DOAK'lar gıda ve ilaç etkileşimlerinin az olması, rivaroksaban ve apiksaban gibi ajanlarda olduğu gibi öncesinde antikoagülasyon gerektirmeyen monoterapi şeklinde başlanabilmesi ve rutin izlem gerektirmemeleri, en az VKA-DMAH'lar kadar etkin ve güvenli izlenmiş olmaları antikoagülasyon için alternatif sunmaktadır. PE tedavi klavuzlarında önerilen rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran olmak üzere dört farklı DOAK grubu ajanların antikoagülasyon etkinliği ve güvenliği uzun dönem yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir(17,127).

Antikoagölasyon planlanan hastalarda DOAK kullanımı, kanser öyküsü, immobilizasyon, tekrarlayan emboli, trombofili açısından genetik mutasyon varlığı, VKA ile antikoagölasyonda terapötik INR düzeyinin sağlanamaması gibi hasta özellikleri ve hasta /hekim tercihlerine göre belirlenmiştir(188).

Kajy M. ve ark.'lerinin veritabanlı geriye dönük analizlerinde, DOAK kullanımı, %13,9 kullanım kolaylığından hasta tercihi, %8,9 takip eden hekim tercihi, %11,7 VKA ile antikoagölasyonda terapötik INR düzeyinin sağlanamaması gibi nedenler oluşturmaktadır (188). Bu çalışmada DOAK tedavi kolunda 179 hasta bulunmaktadır. DOAK kullanımı, %39,1 hasta/hekim tercihi, %16,2 VKA ile antikoagölasyonda terapötik INR düzeyinin sağlanamaması, %15,6 kanser öyküsü, %16,8 immobilizasyon ve %11,7 tekrarlayan emboli öyküsü bulunmaktaydı. Bakıldığında DOAK seçimi, ağırlıklı olarak kullanım kolaylığı açısından hasta/hekim tercihi oluşturmakta ve hastanın klinik özellikleri de ilaç seçiminde etkili olduğu görülmektedir. Bu konudaki mevcut bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Risk faktörü olarak malignitesi bulunan hastalarda venöz trombus riski kanser türüne ve onkolojik tedavilerine bağlı olarak %20'ye kadar artmaktadır(189, 190). Kanser hastalarında artan nüks ve kanama komplikasyonları yüksek olmasından antikoagölün ajan seçiminde belirsizlik bulunmaktadır. Kansere bağlı venöz trombozda standart tedavi olarak DMAH'lar önerilmekteydi ancak son dönemlerde DOAK'ların da en az DMAH-VKA'lar kadar etkin ve güvenli izlenmelerinden kanser hastalarında da tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Yakın zamanda VTE'li kanser hastalarında DMAH ile Rivaroksaban'ın güvenlik ve etkinliğinin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize SELECT-D çalışmasında hasta grupları 6 ay boyunca değerlendirilmiş, majör kanama benzer oranlarda, rivaroksaban kolunda daha yüksek majör olmayan kanama ve daha düşük nüks oranları izlenmiştir (158). *Ueyama ve ark.*'lerinin kanserli hastalarda VTE tedavi stratejilerinin incelendiği meta analizde, DMAH-VKA'lar ile karşılaştırıldığında DOAK'lar kanserli hastalarda majör ve minör kanamada anlamlı artış göstermeden tekrarlayan venöz trombusu azalttığı izlenmiştir (191). *Au Cherry ve ark.*'lerinin yapmış olduğu çalışmada, kanser tanısının PTE olan hastalarının klinik sunumuna ve tedavi sonuçlarına etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır. PTE'li 581 hastanın dahil edildiği çalışmada 187(%33) kanser tanısı almış hasta grubu vardır. Bu çalışmada kanser tanısı almış hasta grubunda, 12(%6,9) standart heparin(SH), 126(%67,4) DMAH, 4(%2,3) VKA ve 3(%1,7) hastaya DOAK grubu ajan başlanmıştır.

Kanser dışı PTE'li hasta grubunda, 49(%13,4) SH, 131(%34,5) DMAH, 78(%21,4) VKA ve 88(%24,1) hastaya DOAK grubu ajan başlanmıştır. Kanser hastalarında daha çok DMAH-SH-VKA ile antikoagülasyon sağlanmış, DOAK grubu ajan tercihi istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiştir ($p<0,01$) (192). Bizim çalışmamızda ise, 298 PTE'li hastanın 69(%23,5)'unda kanser tanısı mevcut olup, kanser tanılı hastaların 39(%56,5)'una DOAK grubu ajan 30(%43,4)'una DMAH-VKA grubu ajanlardan biri başlanmıştır. Kanser hastalarında DOAK'lar daha fazla oranda tercih edilmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışma, DOAK'ların da kanser hastalarında antikoagülan tedavi seçeneği olarak artan şekilde tercih edildiğini desteklemektedir.

Geriye dönük bakıldığında akut PTE tedavisinde geleneksel tedaviyi, uzun süreli hastaneye yatış gerektiren başlangıç parenteral heparin ile antikoagülasyondan sonra VKA'lar ile antikoagülasyon oluşturmaktaydı. Son 10 yılda DOAK'ların antikoagülasyon için güvenli ve etkin alternatif oluşturmaları, PTE'li hastaların başlangıç tedavi sürelerinde ve hastane yatış sürelerinde kısalma sağlamıştır. Bu hastane yatış sürelerindeki kısalma DOAK grubundaki rivaroksaban ve apiksaban gibi ajanların öncesinde heparin ile antikoagülasyon gerektirmemesi ve antikoagülan etkilerinin hızlı ortaya çıkmasına bağlanabilir.

*Filopei j. ve ark'*larının düşük ve orta riskli PTE'li hastalarda DOAK'lar ile hastane yatış sürelerinin araştırıldığı tek merkezli çalışmada 88 (%28,7) düşük riskli, 213(%69,4) orta riskli ve 6(%2,0) yüksek riskli toplam 307 akut PTE'li hasta çalışılmıştır. 226(%73,6) hastaya DOAK başlanmış, DOAK tedavisi verilen hastaların tamamında (2,9 gün) DOAK verilmeyen hasta grubuna (4,9 gün) göre istatistiksel olarak anlamlı daha kısa hastane yatış süresi izlenmiştir($p<0,001$) (193).

Bu çalışmada 179(%60) hasta DOAK tedavi koluna 119 (%40) hasta DMAH-VKA tedavi kolunda olmak üzere toplam 298 hasta antikoagülan tedavi almıştır. DOAK grubunda 179 hastanın, 86'sı (%48) düşük risk, 33'ü(%18,4) orta-düşük, 45'i(%25,1) orta-yüksek ve 15'i (%8,4) yüksek risk grubunda yer almıştır. VKA/DMAH hasta grubunda 119 hastanın, 48'i (%40,3) düşük risk, 34'ü(%28,6) orta-düşük, 29'u(%24,4) orta-yüksek ve 8'i (%6,7) yüksek risk grubunda yer almıştır. Hasta risk sınıflamasında iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir($p >0.05$). DOAK tedavi kolunda ortalama hastane yatış süresi 9,3 gün, DMAH-VKA tedavi kolunda 12,8

gündür. DOAK tedavi kolunda istatistiksel olarak anlamlı daha kısa hastane yatış süresi izlenmiştir($p= 0,002$). Filopei j. ve ark'larının yapmış olduğu çalışmayla tutarlı olduğu görülmüştür.

Santos S.M. ve ark'larının yapmış olduğu başka bir çalışmada, 59 orta-yüksek riskli PTE hastasında hastanede yatış süreleri bakılmış DOAK tedavi kolunda DMAH-VKA'lara göre ($3,0\pm1,5$ gün'e karşı $4,7\pm2,4$ $p=0,002$) ortalama hastane yatış süresi 1,7 gün daha kısa izlenmiştir (194).

Son dekadda DOAK'ların antikoagülan tedavide giderek artan oranlarda tercih edildiği hatta VKA/DMAH tedavilerinin önüne geçtiği bilinmektedir. DOAK'ların VTE tedavisinde VKA'lara göre etkin ve güvenli tercih oluşturmalarını randomize kontrollü faz III klinik çalışmalarla gösterilmiştir (EINSTEIN-PE, AMPLIFY)(17,127). DOAK'ların giderek yaygın kullanımı, bu antikoagülan ajanların etkinlik ve güvenliklerinin gerçek yaşam verileri ile de desteklenmesini gerektirmektedir.

Bounameaux H. ve ark'larının yapmış olduğu gözlemsel GARFIELD çalışmasında, DOAK tedavi kolunda 4791 ve VKA tedavi kolunda 3196 hasta 12 ay antikoagülasyon süresince etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite DOAK tedavi kolunda (%3,32) VKA tedavi koluna (%6,35) göre daha düşük oranlarda izlenmiştir (HR: 0,73; %95 GA: 0,56-0,95). Tekrarlayan VTE atakları DOAK tedavi kolunda (%4,05) VKA tedavi kolu (%4,73) ile benzer oranlarda (HR: 0.91; %95 GA: 0.71–1.18), majör kanama DOAK tedavi kolunda (%1,65) VKA tedavi kolunda (%2,45) benzer oranlarda (HR 1.03; %95 GA: 0.69–1.54) ve herhangi bir kanama DOAK tedavi kolunda (%10,31) VKA tedavi koluna (%11,40) göre benzer oranlarda izlenmiştir (HR 0.96; %95 GA: 0.81–1.14) (195).

Haas S. ve ark.'larının yapmış olduğu VTE'li hastalarda rivaroksaban ve standart antikoagülan tedavinin etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığı XALIA-LEA gözlemsel çalışmada, rivaroksaban tedavi kolunda 3904, standart tedavi kolunda 2551 olmak üzere toplam 6455 hastanın verileri; tüm nedenlere bağlı mortalite, majör kanama ve tekrarlayan VTE nüksü açısından karşılaştırılmıştır. Major kanama oranı, rivaroksaban(DOAK) tedavi kolunda %1,00 standart tedavi(DMAH/VKA) koluna göre %2,48 daha düşük oranlarda izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,1$). VTE nüksü, rivaroksaban(DOAK) tedavi kolunda %1,41 standart tedavi(DMAH/VKA) koluna göre %2,79 daha düşük oranlarda izlenmiş ancak

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,46$). Tüm nedenlere bağlı mortalite, rivaroksaban(DOAK) tedavi kolunda %1,05 standart tedavi(DMAH/VKA) koluna göre %4,60 daha düşük oranlarda izlenmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,02$) (196).

*Gaertner S. ve ark'*larının VTE'li hastalarda rivaroksaban(DOAK)'ın VKA veya tek başına parenteral heparin/fondaparinuxs ile tedavi etkinlik ve güvenliklerinin karşılaştırıldığı prospektif gözlemsel REMOTEV çalışmasında, 308 hasta rivaroksaban, 111 hasta VKA ve 80 hasta DMAH/ fondaparinuxs olmak üzere 438'i PTE olan toplam 499 VTE'li hasta tüm nedenlere bağlı mortalite, 6 ay içerisinde tekrarlayan VTE, major-minör kanama, hastane yatış süreleri karşılaştırılmıştır. Tedavi hasta grupları en az üç ay antikoagüle edilerek altı ay takipleri yapılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranları rivaroksaban, VKA ve DMAH/Fondaparinuxs tedavi kolları arasında sırasıyla %1,8 / %5,2 / %20,3, majör kanama oranları %1,1 / %3,1 / %4,3, minör kanama oranları %4,3 / %6,2 / %2,9, tekrarlayan VTE %1,4 / %3,1 / %11,6 olarak izlenmiştir. Hastane yatış süreleri rivaroksaban, VKA ve DMAH/Fondaparinuxs tedavi kolları arasında sırasıyla 6 gün / 8 gün / 8 gün dür. Çalışmaya alınan kanser hastaları doğrudan DMAH tedavisi başlanmıştır (197).

Bu çalışmada DOAK tedavi kolunda hastaların yaş ortalaması 60,1 cinseyet %57 kadın ağırlıklı, VKA-DMAH kolunda hastaların yaş ortalaması 59,0 cinsiyet %58 kadın ağırlıklı izlendi. İki tedavi kolunda da hastalarda en sık mevcut ek hastalık HT, sırasıyla hastaların %40,2 ve %40,3'ünde aynı zamanda DVT mevcuttu. Her iki tedavi kolunda en çok görülen risk faktörü immobilizasyon ve ikincil sık görülen risk faktörü tedavi kolları için sırasıyla % 21,8 ve % 25,2 oranlarında kanser tanısı oluşturmaktadır. Toplam tedavi süreleri her iki grup için sırasıyla 13,2 ay ve 16,9 ay'dır. ESC risk grubuna göre hasta dağılımı her iki tedavi kolunda yakın izlendi. Tedavi kolları arasında homojenlik mevcuttu. Hastane yatış süreleri tedavi kolları arasında sırasıyla ortalama 9,3 gün ve 12,8 gün'dür. DOAK ile antikoagülasyonun hastane yatış sürelerini ortalama 3,5 gün kısalttığı izlenmiş, *Filopei j. ve ark'*larının ve *Santos S.M. ve ark'*larının yapmış olduğu çalışmayla tutarlı olduğu görülmüştür. Etkinlik açısından, her iki tedavi kolunda tedavi altında nüks PTE ve DVT izlenmemiştir. Tedavi kesildikten sonraki ilk 6-12 aylık dönemde; DOAK tedavi kolunda 21(%11,7) hastada nüks PTE ve 12(%6,7) hastada nüks DVT, VKA-DMAH tedavi kolunda 7(%5,9) hastada nüks PTE ve 8(%6,7) hastada nüks DVT izlenmiş, DOAK tedavi kolunda nüks PTE oranları daha yüksek

oranlarda görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Güvenlik açısından bakıldığında, majör kanama DOAK tedavi kolunda 5(%2,8) hastada VKA-DMAH kolunda 4(%3,4) hastada izlenmiş ancak DOAK tedavi kolunda 2 hasta ve VKA-DMAH tedavi kolunda 2 hastada trombolitik sonrası majör kanama izlenmiştir. Uzun dönem majör kanama DOAK ve VKA/DMAH tedavi kollarında sırasıyla 3(%1,67) ve 2(%1,68) hastada mevcuttu. Tedavi kolları arasında uzun dönem majör kanama oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p>0,05$). Minör kanama, DOAK tedavi kolunda %17,9 VKA-DMAH tedavi koluna %4,2 göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir($p=0,002$). Hastane mortalitesi, DOAK tedavi kolunda %1,1 VKA-DMAH tedavi koluna %21 göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Tüm nedenlere bağlı 6 aylık ölüm oranları, DOAK tedavi kolunda %4,5 VKA-DMAH tedavi koluna %26,9 göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiştir($p<0,001$).

Bu çalışmada, minör kanama oranları DOAK tedavi kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. *Gaertner S. ve ark'*lerinin yapmış olduğu prospektif gözlemsel REMOTEV çalışmasına göre farklı bulunmuştur. Bu farklılık REMOTEV çalışmasında kanser tanısı olan hastalara DMAH/fondaparinux başlanmış olması düşünülebilir. Bu çalışmada DOAK tedavi kolunda (%21,8) kanser tanılı hasta oranının yüksek olması ve kanser tanılı hastaların antioagülan altında kanama risklerinin artış göstermesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. DOAK tedavi kolunda nüks oranı yukarıdaki çalışmalara göre yüksek izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. DOAK tedavi kolunda, tüm nedenlere bağlı ölüm, majör kanama oranları daha düşük ve hastanede yatış süreleri daha kısa izlenerek yukarıdaki çalışmalarla tutarlı bulunmuştur.

Bu çalışmada erken mortalite ve 6 aylık tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının VAK-DMAH tedavi kolunda yüksek izlenmesi tedavi kolları arasında ESC PTE risk dağılımları yakın izlenmesine rağmen hastaların ek komorbiditeleri daha fazla oranda ve başka nedenlerle hastane yatışlarının mevcut olması etkilemiş olabileceği düşünüldü. Ayrıca literatür taraması yapıldığında DOAK ilaç güvenlik ve etkinlik çalışmaları genelde düşük ve orta-düşük risk grupları üzerinde çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda DOAK tedavi kolunda $> \%33$ üzerinde orta-yüksek ve yüksek riskli hastalar mevcuttu. Bu bize DOAK grubu ajanların risk grubu yüksek hastalarda da etkin ve güvenli olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak bakıldığında yapılan faz III klinik çalışmalarda veya bu faz III klinik çalışmaları esas alarak yapılan gözlemsel retrospektif ve prospektif çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda minör kanama oranları DOAK tedavi kolunda yüksek oranlarda görülmüş olmasına rağmen DOAK tedavilerinin VKA-DMAH standart tedavileri kadar etkin ve güvenli bir alternatif olabileceği görülmüştür. Ancak klinik olarak anlamlı minör kanamalarda DOAK grubu ajanların çok masum olmadığı sonucuna varılmıştır.



6. SONUÇ

Akut PTE tedavisinde hedefe yönelik tedaviler olan DOAK'ların standart tedaviye alternatif olarak ortaya çıkması antikoagülan tedavide önemli bir gelişme olarak kabul edilmektedir. PTE tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği uzun dönem çalışmalarla kanıtlanmış standart tedavi rejimleri olan VKA-DMAH grubu ajanlar uzun yıllar antikoagülan tedavi olarak kullanılmıştır. DOAK ajanlarının etkinlik ve güvenilirliği geniş katılımlı faz III randomize klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalara seçilmiş hasta gruplarının alınmış olmasından dolayı klinik pratik uygulamalarla tutarlılığı merak edilmektedir. Bu nedenle rutin klinik uygulamalarda elde edilen veriler ile desteklenmesi son derece önemlidir.

Akut PTE tanısı kesinleşen hastalarda antikoagülan tedavi yeni oluşabilecek trombüs riskini azaltarak trombüs yükünün artmasını engeller. Bu işlemi koagülasyon kaskadında çeşitli faktörleri direk veya indirek olarak inhibe ederek gerçekleştirir. Antikoagülan ajanlar trombüsü engellerken aynı zamanda hayati tehdit oluşturabilecek düzeyde kanamalara neden olmaktadır. Son dönemlerde antikoagülan tedavide öncelikli tercih edilen DOAK grubu ajanların standart tedavi olan VKA/DMAH'lara göre etkinlik ve güvenilirliğini kıyaslamayı amaçlayarak yapmış olduğumuz tek merkezli gözlemsel çalışmada, tedavi kolları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmayan majör kanama ve nüks oranları izlenmiştir. Minör kanama DOAK grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve altı aylık tüm nedenlere bağlı mortalite DOAK grubunda istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. DOAK grubu ilaçlardan ilk onay almış olan rivaroksaban %92,74 oranında tercih edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre DOAK grubu antikoagülan ajanlar standart tedavi olan VKA/DMAH'lar kadar etkin ve güvenilir bulundu. Minör kanama açısından DOAK grubu ajanların kanama riski yüksek olduğu hasta gruplarında hasta bazında değerlendirerek başlanması uygun yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda mevcut bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Tek merkezli ve sınırlı hasta üzerinde çalışılmış olması, esas olarak prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmasına rağmen hasta sayısındaki yetersizlik nedeni ile retrospektif hastaların da çalışmaya alınmış olması ve retrospektif verilerin yetersiz kalması, pandemiden dolayı hasta takiplerinde olan aksamalar bunlardan başlıcalarıdır. Uzun dönem ve uzatılmış dönem antikoagülan tedavi olarak başlanan DOAK ve VKA/DMAH tedavilerinin etkinlik ve güvenliklerinin kıyaslandığı bu çalışma, faz III klinik çalışmalar ve

gözlemsel çalışmalar ile tutarlı olduğu görülmüştür. Ancak çok merkezli, daha fazla hasta sayısı ve heterojen hasta alt gruplarının olduğu prospektif yeni çalışmaların yapılması antikoagülan tedavi seçiminde geniş bakış açısı kazanmamıza yardımcı olacaktır.



KAYNAKÇA

1. Mai V, Guay CA, Perreault L, Bonnet S, Bertoletti L, Lacasse Y, Jardel S, Lega JC, Provencher S. Extended Anticoagulation for VTE: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019 155(6):1199-1216.
2. Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 41(1), 3–14.
3. Delluc, Aurélien et al. "Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France." *Thrombosis and haemostasis* vol. 116,5 (2016): 967-974.
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991. 151(5):933-938.
5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998. 158(6):585-593.
6. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016. 118(9):1340-1347.
7. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, et al. National Trends in Pulmonary Embolism Hospitalization Rates and Outcomes for Adults Aged ≥65 Years in the United States (1999 to 2010). *Am J Cardiol*. 2015. 116(9):1436-1442.
8. Verso M, Agnelli G, Ageno W, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry. *Thromb Res*. 2012. 130(3):369-373.
9. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med*. 2014. 127(9):829-39.e5.
10. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006. 4(4):734-742.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012. 61(22):401-404.
12. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62(25 Suppl):D92-D99.
13. AGNELLI, Giancarlo, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345.3: 165-169.

14. KEARON, Clive, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 1999, 340.12: 901-907.
15. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 ve 160(6):761-768.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest*. 2016 Oct, 2016, 150(4):988]. *Chest*. ve 149(2):315-352.
17. EINSTEIN-PE INVESTIGATORS. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*, 2012, 366.14: 1287-1297.
18. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018 ve 118(3):539-546.
19. HORLANDER, Kenneth T., MANNINO, David M. ve LEEPER, Kenneth V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Archives of internal medicine*, 2003, 163.14: 1711-1717.
20. COHEN, Alexander T., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and haemostasis*, 2007, 98.10: 756-764.
21. ALOTAIBI, Ghazi S., et al. Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: the AB-VTE population-based study. *The American journal of medicine*, 2016, 129.8: 879. e19-879. e25.
22. STEIN, Paul D., BEEMATH, Afzal ve OLSON, Ronald E. Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *The American journal of cardiology*, 2005, 95.12: 1525-1526.
23. BRITISH THORACIC SOCIETY STANDARDS OF CARE COMMITTEE PULMONARY EMBOLISM GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*, 2003, 58.6: 470-483.
24. CUSHMAN, Mary, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 2004, 117.1: 19-25.
25. CUSHMAN, Mary. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In: *Seminars in hematology*. WB Saunders, 2007. p. 62-69.
26. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006. 4(6):1208-1214.
27. MOSER, Kenneth M., et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Jama*, 1994, 271.3: 223-225.
28. DALEN, James E., et al. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow. Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*, 2002, 122.4: 1440-1456.

29. KENNETH, E. W. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hours of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*, 2002, 121.3: 1-41.
30. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002. 162(11):1245-1248.
31. ELIAS, Antoine, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*, 2004, 91.01: 187-195.
32. GIRARD, Philippe, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*, 2005, 128.3: 1593-1600.
33. WHITE, Richard H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107.23_suppl_1: I-4-I-8.
34. TSAI, Albert W., et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*, 2002, 162.10: 1182-1189.
35. TAPSON, Victor F. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358.10: 1037-1052.
36. PRANDONI, Paolo, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*, 1996, 125.1: 1-7.
37. EICHINGER, Sabine, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine*, 2004, 164.1: 92-96.
38. URESANDI, F., et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 2004, 40.12: 580-594.
39. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 ve 117(1):93-102.
40. BERTINA, Rogier M. Genetic approach to thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*, 2001, 86.07: 92-103.
41. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006. 21(7):722-727.
42. PIAZZA, Gregory ve GOLDHABER, Samuel Z. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*, 2006, 114.2: e28-e32.
43. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008. 112(12):4432-4436.
44. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010. 121(15):1706-1712.

45. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006. 194(5):1311-1315.
46. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008 ve 359(19):2025-2033.
47. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012 ve 156(3):366-373.
48. SASAHARA, A. A. Pulmonary vascular responses to thromboembolism. *Modern concepts of cardiovascular disease*, 1967, 36.10: 55-60.
49. BAGEANT WE, RAPER LA. The treatment of pulmonary embolus by stellate block. *Anesthesiology.* 1947 ve 8(5):500-505.
50. STEIN, Paul D., et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 1991, 100.3: 598-603.
51. GOLDBABER, Samuel Z. ve ELLIOTT, C. Gregory. Akut pulmoner emboli: bölüm I: epidemiyoloji, patofizyoloji ve tanı. *Circulation* , 2003, 108.22: 2726-2729.
52. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? *Natural history, pathophysiology, and diagnosis.* *Chest.* 2002 ve 122(4):1440-1456.
53. NIJKEUTER, Mathilde, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*, 2006, 129.1: 192-197.
54. NAKOS, George, KITSIOULI, Eirene I. ve LEKKA, Marilena E. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1998, 158.5: 1504-1510.
55. LUALDI, John C. ve GOLDBABER, Samuel Z. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *American heart journal*, 1995, 130.6: 1276-1282.
56. BENOTTI, J. R. ve DALEN, J. E. The natural history of pulmonary embolism. *Clinics in chest medicine*, 1984, 5.3: 403-410.
57. Laporte, S., Mismetti, P., Décousus, H., Uresandi, F., Otero, R., Lobo, J. L., Monreal, M., & RIETE Investigators (2008). findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*, 117(13), 1711–1716.
58. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, 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 ve 41(4):543-603.
59. KUCHER, Nils, ROSSI, Elisa ve DEROSA, Marisa. Massive pulmonary embolism. *Journal of vascular surgery*, 2006, 44.3: 684-685.
60. Torbicki, Adam et al. "Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: " *European heart journal* vol. 29,18 (2008): 2276-315.

61. KASPER, Wolfgang, vd. Akut majör pulmoner embolide yönetim stratejileri ve sonucun belirleyicileri: çok merkezli kayıtların sonuçları. *Amerikan Kardiyoloji Koleji Dergisi* , 1997, 30.5: 1165-1171.
62. SARDI, Alejandro, et al. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Critical care medicine*, 2011, 39.11: 2413-2418.
63. WAGENVOORT, C. A. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest*, 1995, 107.1: 10S-17S.
64. KAASJAGER, K., et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing and computed tomography. *Jama*, 2006, 295.2: 172-179.
65. Ishaaya E, Tapson VF. Advances in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *F1000Res*. 2020 ve 24., 9:F1000 Faculty Rev-44. Published 2020 Jan.
66. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 ve doi:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007, 155(7):448-460.
67. Coen M, Leuchter I, Sussetto M, Banfi C, Giraud R, Bendjelid K. Progressive Dysphonia: Ortner Syndrome. *Am J Med*. 2018 ve doi:10.1016/j.amjmed.2018.08.004, 131(12):e494-e495.
68. CASTELLI, R., et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. *Vascular Medicine*, 2003, 8.4: 257-261.
69. PRANDONI, Paolo, vd. Senkop nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda pulmoner emboli prevalansı. *N Engl J Med* , 2016, 375: 1524-1531.
70. SAWANT, S. P., et al. Pulmonary embolism in cancer patients. *Indian journal of cancer*, 2012, 49.1: 119.
71. WOLF, Stephen J., et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*, 2004, 44.5: 503-510.
72. RAJA, Ali S., et al. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 2015, 163.9: 701-711.
73. Carrier M, Righini M, Durabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009 ve 101(5):886-892.
74. KLOK, Frederikus A., et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*, 2008, 168.19: 2131-2136.
75. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008 ve 6(5):772-780.
76. URESANDI, F., et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 2004, 40.12: 580-594.

77. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 2017 ve doi:10.1111/ijlh.12665, 39 Suppl 1:98-103.
78. KEARON, Clive, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Annals of internal medicine,* 2006, 144.11: 812-821.
79. Carrier, Marc et al. "VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies." *Thrombosis and haemostasis* vol. 101,5 (2009): 886-92.
80. DOUMA, Renée A., et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Bmj,* 2010, 340.
81. van Es N, van der Hulle T, van Es J, et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 ve 165(4):253-261.
82. van der Hulle, Tom et al. "Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study." *Lancet (London, England)* vol. 390,10091 (2017): 289-297.
83. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med.* 2003 ve 115(3):203-208.
84. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Büller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2006 ve 4(3):552-556.
85. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ve 189(6):718-726.
86. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014 ve 43(6):1669-1677.
87. Co I, Eilbert W, Chiganos T. New Electrocardiographic Changes in Patients Diagnosed with Pulmonary Embolism. *J Emerg Med.* 2017 ve 52(3):280-285.
88. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2015 ve 22(10):1127-1137.
89. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000 ve 118(1):33-38.
90. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2009 ve 169(21):1961-1965.

91. Stein, Paul D et al. "Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism." *The New England journal of medicine* vol. 354,22 (2006): 2317-27.
92. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 ve 205(2):271-277.
93. PARKER, J. Anthony, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *Journal of nuclear medicine technology*, 2012, 40.1: 57-65.
94. PIOPED Investigators. "Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)." *JAMA* vol. 263, 20 (1990): 2753-9.
95. SOSTMAN, H. Dirk, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*, 2008, 246.3: 941-946.
96. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med*. 2004 ve 45(9):1501-1508.
97. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J*. 2012 ve 42(11):1257-1261.
98. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016 ve 47(3):869-875.
99. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005 ve 165(15):1777-1781.
100. Ribeiro, A et al. "Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects." *American heart journal* vol. 135,5 Pt 1 (1998): 868-74.
101. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996 ve 78(4):469-473.
102. Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J*. 2005 ve 26(11):1108-1114.
103. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003 ve 41(12):2245-2251.
104. Wittram C, Waltman AC, Shepard JA, Halpern E, Goodman LR. Discordance between CT and angiography in the PIOPED II study. *Radiology*. 2007 ve 244(3):883-889.
105. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*. 2003 ve 138(12):941-951.

106. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992 ve 85(2):462-468.
107. URESANDI, F., et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*, 2004, 40.12: 580-594.
108. GOODACRE, Steve, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC medical imaging*, 2005, 5.1: 1-13.
109. Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA, Gill GJ. A new noninvasive management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 1989 ve 149(11):2549-2555.
110. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2018 ve 13(4):567-574.
111. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology*. 2001 ve 219(2):498-502.
112. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010 ve 152(7):434-W143.
113. Li J, Feng L, Li J, Tang J. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for acute pulmonary embolism - a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2016 ve 45(2):149-154.
114. VIEILLARD-BARON, A., et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive care medicine*, 1998, 24.5: 429-433.
115. STEIN, Paul D. ve MATTA, Fadi. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *The American journal of medicine*, 2012, 125.5: 465-470.
116. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 ve 378(9785):41-48.
117. Donzé, Jacques et al. "Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism." *Thrombosis and haemostasis* vol. 100,5 (2008): 943-8.
118. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ve 172(8):1041-1046.
119. GOLDHABER, Samuel Z., et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*, 1999, 353.9162: 1386-1389.

120. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997 ve 30(5):1165-1171.
121. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med.* 2006 ve 166(19):2151-2156.
122. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2012 ve 8(6):957-969.
123. Nural MS, Elmali M, Findik S, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol.* 2009 ve 50(6):629-637.
124. Lankeit, Mareike et al. "Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: *Circulation* vol. 124,24 (2011): 2716-24.
125. MEYER, Guy, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*, 2014, 370: 1402-1411.
126. Konstantinides, Stavros V et al. "2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism." *European heart journal* vol. 35,43 (2014): 3033-69, 3069a-3069k.
127. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 ve 369(9):799-808.
128. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [published correction appears in *N Engl J Med.* 2014 Jan 23, 2013, 370(4):390]. *N Engl J Med.* ve 369(15):1406-1415.
129. Schulman, Sam et al. "Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism." *The New England journal of medicine* vol. 361,24 (2009): 2342-52.
130. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016 ve 67(8):976-990.
131. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2016 Oct, 2016, 150(4):988]. *Chest.* ve 149(2):315-352.
132. Zhang, Zhu et al. "Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis." *Thrombosis research* vol. 133,3 (2014): 357-63.
133. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014 ve 370(15):1402-1411.
134. Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017 ve 155:92-100.

135. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 ve 378(9785):41-48.
136. Bariteau A, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes of Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism With and Without Anticoagulation Treatment. *Acad Emerg Med*. 2018 ve 25(7):828-835.
137. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2014 ve 69(2):174-180.
138. BANERJEE, Tamara P. ve MORA, Juan Carlos. The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2020, 21.3: 139-146.
139. KEARON, Clive, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2008, 133.6: 454S-545S.
140. Masuko S, Linhardt RJ. Chemoenzymatic synthesis of the next generation of ultralow MW heparin therapeutics. *Future Med Chem*. 2012 ve 4(3):289-296.
141. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JJ. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [published correction appears in *Chest*. 2008 Aug ve 2008, 134(2):473]. *Chest*.
142. HULL, Russell D., vd. Proksimal ven trombozunun ilk tedavisinde aralıklı subkutan heparin ile karşılaştırıldığında sürekli intravenöz heparin. *New England Journal of Medicine* , 1986, 315.18: 1109-1114.
143. Quinlan, Daniel J et al. "Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism:Annals of internal medicine vol. 140,3 (2004): 175-83.
144. SALTER, Benjamin S., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67.21: 2519-2532.
145. LEFKOU, E., et al. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity?. *Lupus*, 2010, 19.1: 3-12.
146. FINDIK, Serhat, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration*, 2002, 69.5: 440-444.
147. HYERS, Thomas M., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 2001, 119.1: 176S-193S.
148. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*. 2001 ve 134(3):191-202.
149. MORRIS, Timothy A. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clinics in chest medicine*, 2010, 31.4: 707-718.

150. Conway EM, Bauer KA, Barzegar S, Rosenberg RD. Suppression of hemostatic system activation by oral anticoagulants in the blood of patients with thrombotic diatheses. *J Clin Invest.* 1987 ve 80(6):1535-1544.
151. Pourdeyhimi N, Bullard Z. Warfarin-induced skin necrosis. *Hosp Pharm.* 2014 ve 49(11):1044-1048.
152. OSINBOWALE, Olusegun, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2009, 76.12: 724-730.
153. SPYROPOULOS, Alex C. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert opinion on investigational drugs*, 2007, 16.4: 431-440.
154. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 ve 368(8):699-708.
155. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 ve 368(8):709-718.
156. SCHULMAN, S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine*, 2014, 275.1: 1-11.
157. Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2018 ve 71(10):1105-1113.
158. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018 ve 36(20):2017-2023.
159. Dawwas, G. K., Brown, J., Dietrich, E., & Park, H. (2019). *The Lancet Haematology*, 6(1), e20-e28.
160. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020 ve 382(17):1599-1607.
161. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 ve 378(7):615-624.
162. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013 ve 368(14):1272-1274.
163. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation.* 2016 ve 133(1):98-103.
164. MEYER, Guy, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N engl j med*, 2014, 370: 1402-1411.
165. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006 ve 113(4):577-582.
166. MARTI, Christophe, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*, 2015, 36.10: 605-614.
167. GOLDHABER, Samuel Z., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *The Lancet*, 1993, 341.8844: 507-511.

168. MENEVEAU, Nicolas, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*, 2006, 129.4: 1043-1050.
169. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, 2013, "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* ve 111(2):273-277.
170. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010 ve 137(2):254-262.
171. Pei DT, Liu J, Yaqoob M, et al. Meta-Analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2019 ve 124(9):1470-1477.
172. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 ve 129(4):479-486.
173. Piazza, G., Hohlfelder, B., Jaff, M. R., Ouriel, K., Engelhardt, T. C., Sterling, K. M., & SEATTLE II Investigators. (2015).the SEATTLE II study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(10), 1382-1392.
174. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 ve 11(14):1401-1410.
175. Sharifi M, Awdisho A, Schroeder B, Jiménez J, Iyer P, Bay C. Retrospective comparison of ultrasound facilitated catheter-directed thrombolysis and systemically administered half-dose thrombolysis in treatment of pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2019 ve 24(2):10.
176. HE, Cheng, et al. Acute pulmonary embolectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2013, 43.6: 1087-1095.
177. FUKUDA, Ikuo, et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *The Annals of thoracic surgery*, 2011, 91.3: 728-732.
178. FUKUDA, Ikuo ve TANIGUCHI, Satoshi. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surgery today*, 2011, 41.1: 1-6.
179. BIKDELI, Behnood, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 70.13: 1587-1597.
180. MISMETTI, Patrick, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Jama*, 2015, 313.16: 1627-1635.
181. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Usefulness of Inferior Vena Cava Filters in Stable Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2019 ve 123(11):1874-1877.

182. "Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society." *Lancet* (London, England) vol. 340,8824 (1992): 873-6.
183. BOUTITIE, Florent, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Bmj*, 2011, 3.
184. KAKKOS, S. K., KIRKILELIS, G. I. ve TSOLAKIS, I. A. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2014, 48.5: 565-575.
185. RUÍZ-GIMÉNEZ, Nuria, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*-, 2008, 100.1: 26.
186. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 ve 376(13):1211-1222.
187. Kiser, T. H., Burnham, E. L., Clark, B., Ho, P. M., Allen, R. R., Moss, M., & Vandivier, R. W. (2018). Half-Dose Versus Full-Dose Alteplase for Treatment of Pulmonary Embolism. *Critical care medicine*, 46(10), 1617–1625.
188. Kaja, M., Mathew, A., & Ramappa, P. (2021). Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants. *American journal of therapeutics*, 28(1), e87–e95.
189. Brenner B, Hull R, Arya R, et al. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in high-risk patient groups: cancer and critically ill. *Thromb J*. 2019 ve 15., 17:6. Published 2019 Apr.
190. AY, Cihan, et al. Kanser hastalarında venöz tromboemboli tahmini. *Kan* , 2010, 116.24: 5377-5382.
191. Ueyama, Hiroki et al. "Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer." *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 51,1 (2021): 102-111.
192. Au, Cherry et al. "Clinical presentations and outcomes in pulmonary embolism patients with cancer." *Journal of thrombosis and thrombolysis* vol. 51,2 (2021): 430-436.
193. Filopei J, Bondarsky EE, Ehrlich M, et al. Reducing length of stay with the direct oral anti-coagulants in low and intermediate risk pulmonary embolism: a single center experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 ve 50(2):399-407.
194. Santos SM, Cunha S, Baptista R, et al. Early, real-world experience with direct oral anticoagulants in the treatment of intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol*. 2017 ve 36(11):801-806.
195. Bounameaux, Henri et al. "Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE." *Thrombosis research* vol. 191 (2020): 103-112.
196. Haas, Sylvia et al. "Anticoagulant treatment for venous thromboembolism: A pooled analysis and additional results of the XALIA and XALIA-LEA noninterventional studies." *Research and practice in thrombosis and haemostasis* vol. 5,3 426-438. 20 Mar. 2021,.

197. Gaertner, Sébastien et al. "Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes." *International journal of cardiology* vol. 226 (2017): 103-109.



EK
ETİK KURUL ONAY BELGESİ

HASTA TAKİP FORMU

AKUT PULMONER EMBOLİNİN UZATIL MIŞ TEDAVİSİNDE DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (DOAK) İLE DİĞER ANTİKOAGÜLANLARIN MORTALİ BAŞTA OLMAK ÜZERE MAJOR KOMPLİKASYONLAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

HASTANIN ADI-SOYADI:

T.C.KİMLİK NO:

YAŞ:

CİNSİYET:

HASTANIN YAŞADIĞI YER:

İL MERKEZİ:

İLÇE:

KÖY:

BMI (KG/M2):

SİSTOLİK KAN BASINCI:.....mmHg

DİYASTOLİK KAN BASINCI:.....mmHg

NABİZ:..... /DK

KREATİNİN KLERENSİ:

SİGARA:

KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR:

EK HASTALIKLAR:

HT:

VARİKÖZ VEN:

DM:

KOAH:

KKY:

AF:

PERİFERAL ARTER HASTALIĞI:

KORONER ARTER HASTALIĞI:

HİPERKOLESTEROLEMİ:

SVO VE YA GEÇİCİ İSKEMİK ATAK:

RİSK FAKTÖRLERİ:

DVT ÖYKÜSÜ:

SON 3 AY İÇERİSİNDE HOSPİTALİZASYON:

İMMOBİLİZASYON:

KANSER:

BİLİNEN TROMBOFİLİ:

POSTTROMBOTİK SENDROM:

YENİ TRAVMA/FRAKTÜR ÖYKÜSÜ:

SON 3 AY İÇERİSİNDE CERRAHİ ÖYKÜSÜ:

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI:

UZUN YOLCULUK ÖYKÜSÜ:

GEBELİK DURUMU:

SANTRAL VENÖZ KATATER VARLIĞI:

BİLİNEN TROMBOFİLİ PANELİ SONUÇLARI: (BELİRTİNİZ: POZİTİF/NEGATİF/BİLİNMİYOR)

HİPERHOMOSİSTEİNEMİ:

FAKTÖR 5 LEİDEN HETEROZİGOT MUT:

FAKTÖR 5 LEİDEN HOMOZİGOT MUT:

MTHFR HOMOZİGOT MUT:

MTHFR HETEROZİGOT MUT:

PROTROMBIN G20210A HETEROZİGOT MUT :

PROTROMBIN G20210A HOMOZİGOT MUT :

PROTEİN C EKSİKLİĞİ :

PROTEİN S EKSİKLİĞİ:

ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ :

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR :

ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKOR :

PTE TANI TARİHİ:

TANI YÖTEMİ: TORAKS BT ANJİO?V/P SİNTİGRAFİSİ? DVT +EKO?

İLK TANI YERİ:

ACİL:

POLİKLİNİK:

SERVİS:

EKO BULGULARI:

BİYOBELİRTEÇLER (BNP,PRO-BNP,TROPONİN,MYGLOBİN,CK,CK-MB)

PULMONER EMBOLİ ŞİDDET İNDEKSİ(PESI):

Basitleştirilmiş PESI

ESC göre Yüksek risk grubu hasta (Massif)? Orta risk grubu(Submassif)?Düşük Risk Grubu(Non-massif)

İLK TEDAVİ YERİ:

AYAKTAN ACİL:

AYAKTAN POLİKLİNİK:

SERVİS:

YBÜ:

HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ:

EŞLİK EDEN DVT: VAR.....

YOK.....

TROMBOLİTİK TEDAVİ UYGULANMIŞ MI: EVET.....

HAYIR.....

PTE TEDAVİSİ:

DMAH:

WARFARİN:

DOAK:

KULLANDIĞI DOAK:

RİVAROKSABAN:

APIKSABAN:

DABİGATRAN:

EDOKSABAN:

DOAK KULLANMA SÜRESİ:

DOAK ÖNCESİNDE DMAH VEYA WARFARİN ALMIŞ MI:

EVET: EVET İSE SÜRESİ:

HAYIR:

DOAK KULLANMA SEBEBİ:

HASTA TERCİHİ:

TEKRARLAYAN EMBOLİ:

GENETİK MUTASYON VARLIĞI:

KANSER ÖYKÜSÜ (AKTİF? / REMİSYON?):

WARFARİN İLE İSTENİLEN INR DÜZEYİNİN SAĞLANAMAMASI:

WARFARİN MONİTÖRİZASYONUNDA LOJİSTİK(KIRSAL YAŞAM VB) SIKINTILAR:

İMMOBİL HASTA:

TEKRARLAYAN EMBOLİ HASTASI İSE BİR ÖNCEKİ EMBOLİ ATAĞINDA KULLANDIĞI İLAÇ:

DMAH:

WARFARİN:

DOAK:

HASTANE ÖLÜMÜ

BİR AYLIK MORTALİTE:

3 AYLIK MORTALİTE

6 AYLIK MORTALİTE

MAJOR KANAMA: GİS KANAMASI?İNTRAKRANİYAL KANAMA?BATIN İÇİ KANAMA?

MİNOR KANAMA:

NÜKS PTE,DVT: