

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİNDE MALİYET

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Buğra COŞKUNER

TRABZON - 2020

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİNDE MALİYET

COST OF THREATING PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa Buğra COŞKUNER

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Funda ÖZTUNA**

TRABZON - 2020

ÖNSÖZ

Bir ferdi olmaktan her zaman gurur duyacağım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ailesine,

Hocalarıma,

Anneme, Babama,

Eşime,

Ağabeyim İlyas Burak'a,

Oğlum İlyas Burak'a.

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mustafa Buğra COŞKUNER

Trabzon, 2020

ÖZET

PULMONER TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİNDE MALİYET

Amaç: Çalışmamızın primer amacı Pulmoner Tromboemboli (PTE) tedavisinde kullanılan K vitamini antagonisti (VKA), düşük molokül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve yeni oral antikoagülanların (YOAK) sağlık sistemimize getirdiği maliyet yükünü belirlemektir. Sekonder olarak ise farklı tedavi seçeneklerinin uzun dönem komplikasyonlarını (reemboli, KTEPH, kanama vb.) tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2016-Mart 2018 tarihleri arasında PTE tanısı alan hastalar prospektif olarak gözlemlendi. Hastane yatışı maliyetleri akut dönemde Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak yalnızca PTE nedeni ile tedavi verilen hastalar üzerinden hesaplandı. İdame dönem maliyetleri çalışma süresince PTE tanısı ile polikliniğimize düzenli olarak başvuran tüm hastalar üzerinden yapıldı. İdame dönem maliyetleri hastane yatış maliyetlerinden bağımsız olarak hesaplandı. Ayaktan tedavi verilen hastaların tanı günü, taburcu edilen hastaların taburculuk günü idame dönem maliyet hesaplamasının başlangıcı olarak kabul edildi. İdame dönemdeki toplam takip süresi 6 aydı. Gelişen komplikasyonlar, komplikasyonların maliyetleri ile KTEPH sıklığı tespit edildi. Veriler ortalama \pm Sd (standart sapma) ve median \pm IQR (çeyrekler arası açıklık) olarak sunuldu. İstatiksel olarak anlamlı değer $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Toplam 148 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 55'i (%37.2) erkek, 93'ü (%62.8) kadın ve medyan yaş 68 (18-95) idi. Akut dönemde yatırılarak tedavi verilen hastalardan VKA ile taburcu edilenlerin (n:22) DMAH ile taburcu edilenlere kıyasla (n:22) hastane yatış süresi ve maliyetlerinin arttığı gösterildi (1316.82 TL 7,5 gün / 803.36 TL, 5 gün $p < 0,001$). YOAK ile taburcu edilen hasta sayısının (n:2) azlığı ve bu hastalara akut dönemde DMAH verilmesi nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı.

İdame dönemin 6. ayında DMAH tedavisi maliyetlerinin VKA maliyetlerine kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu gösterildi ($6.927,15 \pm 2.687,67$ TL / 698.29 ± 483.51 TL $p < 0,001$). Bununla birlikte 6. aydaki VKA maliyetlerinin YOAK maliyetlerine kıyasla daha düşük olma eğilimi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi (698.29 ± 483.51 TL / $1.050,81 \pm 300.28$ TL $p = 0.140$). Komplikasyon gelişimi açısından tedavi seçenekleri arasında fark görülmedi.

Sonuç: Pulmoner Tromboemboli'nin idame tedavisinde DMAH kullanımı VKA ve YOAK tedavilerine kıyasla maliyet yükünü belirgin olarak artırmaktadır. VKA tedavisi ise YOAK ile tedaviye kıyasla daha düşük maliyette olma eğilimindedir. Komplikasyon ve KTEPH gelişimi açısından tedavi ajanları arasında fark görülmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Tromboemboli, Maliyet, DMAH, YOAK, VKA.

SUMMARY

COST OF THREATING PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Aims: Primary aim of this study is to determine the financial burden of Vitamin K Antagonists (VKA), low molecular weight heparins (LMWH) and new oral anticoagulants (NOAC) which are used in the treatment of the pulmonary thromboembolism (PTE). Secondary aim is to show long term complications of the different treatment options such as bleeding, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), recurrent pulmonary embolism etc.

Materials and Methods: The patients who are diagnosed with PTE between May 2016 and March 2018 at Karadeniz Technical University Medical School Hospital were observed prospectively. Hospitalization costs were calculated on patients who were treated only for PTE by hospitalized in the Chest Diseases Service in the acute period. Maintenance costs were calculated over all patients who regularly admitted to our outpatient clinic with the diagnosis of PTE during study. The maintenance costs were calculated independently from the hospitalization costs. Diagnosis day of outpatients was accepted as the beginning of maintenance period cost calculation. On the patients discharged, the day of discharge was accepted. The total follow-up period in the maintenance period was 6 months. Complications, costs of the complications and prevalence of CTEPH are determined. Data were presented as mean \pm SD and median \pm interquartile range. A p-value of <0.05 was accepted to be significant.

Results: A total of 148 patients were included in the study. Fifty five (37.2%) of the patients were male, 93 (62.8%) were female and the median age was 68 (range 18-95). The median hospitalization time and cost of patients who are discharged with warfarin treatment (n: 22) compared with patients discharged with LMWH (n: 22) was found to be increased (1316.82 TL 7,5 days / 803.36 TL, 5 days p<0,001). In the analysis of sixth month costs, LMWH cost was found to be significantly higher than VKA cost (6.927,15 \pm 2.687,67 TL / 698.29 \pm 483.51 TL p<0,001). However, although VKA treatment tended to be less expensive than treatment with NOAC, there was no statistical significance detected (698.29 \pm 483.51 TL / 1.050,81 \pm 300.28 TL p=0.140). There is no difference detected between the treatment options in the aspect of complication development.

Conclusion: The use of LMWH increases the financial burden significantly compared to both NOAC and VKA treatments in the maintenance therapy of Pulmonary Thromboembolism. On the other hand, VKA treatment is tend to be cheaper than NOAC treatment. There is no difference between treatment agents in terms of complications and development of CTEPH.

Key Words: Pulmonary Thromboembolism, Cost-effectivity, NOAC, LMWH, VKA.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2. Risk Faktörleri	3
2.3. Klinik Bulgu ve Semptomlar	4
2.4. Klinik Risk Sınıflandırmaları.....	5
2.5. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.5.1. D-dimer	6
2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	6
2.6. Pulmoner Emboli Şiddetinin ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi.....	9
2.6.1. Sağ Ventrikül Boyutları ve Fonksiyonunun Görüntülemesi.....	10
2.6.2. Miyokard Hasarı Belirteçleri	11
2.6.3. Sağ Ventrikül Disfonksiyonu Belirteçleri	11
2.6.4. Diğer Laboratuvar Belirteçleri.....	12
2.6.5. Komorbiditelerin ve Ağırlaştırıcı Koşulların Risk Değerlendirmesi.....	12
2.6.6. Prognostik Değerlendirme Stratejisi.....	13
2.7. Tedavi	14
2.7.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek.....	14
2.7.2. Antikoagülan Tedavi.....	15
2.7.3. Reperfüzyon Tedavileri	17
2.7.4. Vena Kava İnférieur Filtreleri	19
2.8. Kronik Tedavi ve Rekürrensi Önleme	20
2.9. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Veriler	28
4.2. Tedavi	29
4.3. Mortalite.....	30
4.4. Hastane Yatış Süresi ve Maliyeti	30
4.5. İdame Tedavi Maliyeti	32
4.6. Komplikasyonlar ve KTEPH	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40



KISALTMALAR DİZİNİ

aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BNP	: Brain natriüretik peptid
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi
CrCl	: Kreatinin klirensi
cTnI	: Kardiyak troponin I
cTnT	: Kardiyak troponin T
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
HFABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein
INR	: International normalized ratio (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
IU	: International unit (uluslararası ünite)
IV	: İntravenöz
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
LDH	: Laktik dehidrogenaz
LV	: Sol ventrikül
NT-proBNP	: N-terminal pro- brain natriüretik peptid
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PCWP	: Pulmoner kapiller wedge basıncı
PESI	: Pulmoner embolizm şiddet indeksi
PTE	: Pulmoner tromboembolizm
PVR	: Pulmoner vasküler rezistans
Rt-PA	: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
RV	: Sağ ventrikül
SaO₂	: Arteriyel oksijen saturasyonu
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPECT	: Tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi
sPESI	: Basitleştirilmiş Pulmoner embolizm şiddet indeksi

TDP	: Taze donmuş plazma TDP
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
UFH	: Standart heparin (fraksiyone olmamış heparin)
USG	: Ultrasonografi
V/Q	: Ventilasyon / Perfüzyon
VKA	: K Vitamini Antagonisti
VKI	: Vena kava inferior
VTE	: Venöz tromboembolizm
YOAK	: Yeni oral antikoagölan



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Venöz Tromboembolizm’de Predispozan Risk Faktörleri.....	4
Tablo 2. Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması.....	5
Tablo 3. Wells (Kanada) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması.....	5
Tablo 4. Görüntüleme Yöntemleri.....	9
Tablo 5. Akut Yüksek Riskli Pulmoner Emboliyi Tanımlayan Hemodinamik İnstabilite Tanımı*	10
Tablo 6. Orijinal ve Başitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI - sPESI).....	13
Tablo 7. Pulmoner Emboli Şiddeti ve Erken Ölüm Riski Sınıflandırması.....	14
Tablo 8. Trombolitik Tedavi Rejimleri ve Kontrendikasyonları.....	20
Tablo 9. Tedavi Sonlandırılan Hastalar İçin Rekürrens Risk Faktörleri	21
Tablo 10. PTE’de Kronik Tedavi İçin Öneriler.....	22
Tablo 11. Kullanılan İlaç Müstahzarları ve Fiyatları	26
Tablo 12. Demografik Veriler	29
Tablo 13. İdame Tedaviye Göre Hesaplanmış Hastane Yatışı Maliyetleri	31
Tablo 14. İdame Tedaviye Göre Hesaplanmış Hastane Yatışı Süreleri	31
Tablo 15. İlaçların İlk Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri	33
Tablo 16. İlaçların 3 Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri	33
Tablo 17. İlaçların 6 Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Ortalama Hastane Yatış Maliyeti	31
Şekil 2. Ortalama Hastane Yatış Günü.....	32



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner Tromboemboli (PTE) genellikle alt ekstremitte derin venlerinde oluşan trombüsün pulmoner arter ve dallarını oblitere etmesiyle karakterize bir hastalıktır. Ciddi mortalite, morbiditeye yol açması bu hastalığı önemli kılmaktadır (1).

PTE'nin tedavisi için akut safhada dört temel yaklaşım söz konusudur:

- a. Hemodinamik ve solunumsal destek
- b. Hızlı antikoagülan tedavi
- c. Reperfüzyon tedavisi
- d. Vena kava inferior filtreleri

Hızlı antikoagülan tedavi hastanın klinik durumuna göre unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux ya da yeni oral antikoagülanlar (YOAK) ile sağlanabilir (2). UFH, DMAH veya fondaparinux ile başlanan parenteral antikoagülan tedavinin en az 5 gün sürdürülmesi önerilmektedir (3). Klinik pratikte sıklıkla hızlı antikoagülan tedaviye Vitamin K antagonisti (VKA) eklenir. INR (international normalized ratio) düzeyinin ardışık olarak iki gün 2.0-3.0 arasında ölçülmesinden sonra tedaviye sadece VKA ile en az üç ay devam edilmesi önerilmektedir (3). Eğer hastada hızlı antiokoagülan tedavi direkt Faktör Xa inhibitörü rivaroksaban veya apiksaban ile yapılmış ise, aynı ilacın idame dozu ile tedaviye devam edilebilir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür (4,5). Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda ise vena kava inferior filtresi takılması önerilmektedir (6). Hemodinamik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi, klinik risk skoru düşük, tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu olan hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden önce) veya evde tedavileri düşünülebilir (7).

İdame tedavide K Vitamini antagonisti olan varfarin ile ilgili deneyim çok fazladır. Etkinliği, güvenilirliği bilinen ve genel olarak en sık kullanılan ilaçtır. Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan ve 1078 hastayı içeren bir çalışmada, idame dönemde en sık kullanılan ilacın varfarin olduğu gösterilmiştir (8). Ancak venöz tromboemboli (VTE) tedavisinin dayanak noktası olan varfarinin kullanımı, erken taburculuğa engel sosyoekonomik durumlar ve INR düzeyinin terapötik aralıkta

tutulamaması sonucunda gerçekleşebilecek kanama, reemboli gibi komplikasyonlar nedeniyle sağlık sistemlerine ek maliyet ve yönetim yükü getirebilir (9,10). Besin ve diğer ilaçlarla etkileşimi varfarin kullanımında bir başka sorun olarak göze çarpmaktadır (11).

DMAH'lar ile idame tedavi öncelikle kanser hastalarında ve gebelerde önerilmektedir (3). Ancak ülkemizde ve klinik pratikte, INR takibi yaptıramayacak sosyal, mental veya fiziksel yetersizliği olan hastalarda kanser ve gebelik durumları dışında da sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle kişiye göre doz ayarı yapılmadan kullanılan DMAH'lar çeşitli güvenilirlik sorunlarına neden olabilirler. El becerisi düşük olan hastalar subkutanöz kendi kendine tatbik etmede zorluklar yaşayabilirler (9,10).

Yeni oral antikoagülanlar; oral olmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajlara sahiptirler. Uzun süreli tedavide en az VKA'lar kadar etkin ve kanama açısından daha güvenli olduğu gösterilmiştir (12). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) 2019 yılında yayınladığı son rehberde PTE'de oral antikoagülasyona başlandığında hasta uygun ise YOAK kullanılması önerilmektedir. Gebelerde, ciddi renal yetmezliklerde ve antifosfolipid antikor sendromlularında ise kullanımı önerilmemektedir (3). Yurt dışında yapılan çalışmalar YOAK'lar ile akut veya idame tedavinin VKA'ne göre benzer etkinlikte ve daha düşük maliyetli olduğunu göstermektedir (9, 10, 13).

Ülkemizde, PTE tedavisinde hâlen geleneksel tedavi seçeneklerinin daha sık tercih edildiği bilinmektedir (8). Bu durumun başlıca sebepleri arasında YOAK kullanımında geri ödemenin bazı SUT (sağlık uygulama tebliği) kuralları ile kısıtlanması ve YOAK'lara karşı tecrübe veya yerel çalışma eksikliğinden kaynaklı güvensizlik olduğu düşünülebilir. Tek merkezli yapılan bu çalışma ile PTE'de sık kullanılan antikoagülan ilaçların maliyet, etkinlik ve komplikasyonlar açısından karşılaştırmasının yapılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pulmoner tromboemboli genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklanan trombüslerin pulmoner arterlerin herhangi bir lokasyonunda parsiyel veya tam tıkanmaya yol açması sonucu oluşan bir hastalıktır (14).

Klinik olarak derin ven trombozu (DVT) veya PTE olarak ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE) küresel olarak miyokard enfarktüsü ve inmenin arkasından en sık görülen akut kardiyovasküler sendromdur. Epidemiyolojik çalışmalarda PTE için yıllık insidans oranları 100 binde 39-115 aralığında bildirilmektedir (15,16). Seksen yaş üzeri kişilerde VTE insidansının yaşamın ilk beş dekatına göre sekiz kat daha yüksek olduğu bilinmektedir (16). Toplam nüfusu 454,4 milyon olan altı Avrupa ülkesinde, 2004 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 370000'den fazla ölüm VTE ilişkili bulunmuştur (17). Avrupa birliğinde VTE için yıllık toplam maliyet 8,5 milyar Avro'yu bulmakta (hastane maliyetleri, önleme maliyetleri ve indirekt maliyetler dâhil) ve araştırmacılar VTE'nin gelecek yıllarda dünyadaki sağlık sistemlerine artan bir yük getireceğini öne sürmektedirler (18).

2.2. Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “damar endotel hasarı, hiperkoagulabilite, staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır. Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (20). VTE'de geçici ve kalıcı risk faktörlerinin sınıflandırılması nüks riskinin değerlendirilmesinde ve sonuç olarak kronik antikoagülasyon tedavisi kararını vermede çok önemlidir. Son yayınlanan 2019 ESC Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavisi kılavuzunda risk faktörleri yeniden ele alınmış ve güçlü, orta ve zayıf risk faktörleri olarak kategorize edilmiştir. Tablo 1 de bu risk faktörleri gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Venöz Tromboembolizm’de Predispozan Risk Faktörleri

Güçlü Risk Faktörleri	Orta Risk Faktörleri	Zayıf Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">▪ Alt ekstremitte fraktürü▪ Kalça veya diz protezi▪ Majör travma▪ Son 3 ay içinde miyokard infarktüsü▪ VTE öyküsü▪ Spinal kord yaralanması	<ul style="list-style-type: none">▪ Otoimmün Hastalıkları▪ Artroskopik diz cerrahisi▪ Kan transfüzyonu▪ Santral venöz kateterler▪ İntravenöz kateterler▪ Kemoterapi▪ Konjestif Kalp Yetmezliği veya Solunum Yetmezliği▪ Eritropoezisi uyarıcı ajanlar▪ Hormon replasman tedavisi▪ İn vitro fertilizasyon▪ Oral Kontraseptif kullanımı▪ Postpartum dönem▪ Enfeksiyon (özellikle pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve HIV)▪ İnflamatuvar Barsak Hastalığı▪ Kanser▪ Paralitik inme▪ Yüzeysel ven trombozu▪ Trombofili	<ul style="list-style-type: none">▪ 3 günden uzun yatak istirahati▪ Diabetes Mellitus▪ Hipertansiyon▪ Uzun süreli oturma nedeni ile hareketsizlik (seyahat gibi)▪ Artan yaş▪ Laparoskopik cerrahi▪ Obezite▪ Gebelik▪ Variköz ven

2.3. Klinik Bulgu ve Semptomlar

PTE’de tanı önce klinik kuşku ile başlar. Dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, presenkop veya senkop PTE vakalarında en sık karşılaşılan şikâyet veya bulgulardır. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PTE’den kuşkulandırılmalıdır. Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, yaşa ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir (21, 22). Özsü ve ark.’nın ülkemizdeki çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir çalışmada, PTE’de bazı semptom ve bulguların görülme sıklıkları şöyle bildirilmiştir; nefes darlığı (%50,7-81,5), batıcı göğüs ağrısı (%55,1- 84,8), hemoptizi (%14-58,8), çarpıntı (%10,1-50), öksürük (%31,9-78,4), takipne (%6,1-80), taşikardi (%10,1-50), ral (%25,6-53,2), siyanoz (%4,1-38) ve DVT (%16,9-56,4) (22). Ancak PTE herhangi bir klinik semptom veya bulgu olmadan başka bir hastalığın tanısall görüntülemeleri sırasında rastlantısal olarak da saptanabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik instabilitesi olan PTE hastalarında daha yüksek prevalanslarda senkop görülürken;

senkop ile başvuran hastalarda alternatif bir tanı olasılığı olsa bile, akut PTE sık rastlanan (%17) bir bulgu olabilir (23, 24). Yaşlılarda senkop ile başvuru gençlere göre daha siktir. Buna karşılık yaşlılarda yan ağrısı ve hemoptizi daha az görülmektedir (25).

2.4. Klinik Risk Sınıflandırmaları

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak skorlanmaları tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması ve Wells (Kanada) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış klinik skorlama yöntemleridir (Tablo 2, 3) (26, 27).

Tablo 2. Modifiye Geneva (Cenevre) Skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitelerde ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı > 75-94 / dk	3
Kalp hızı > 95 / dk	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem, şişlik	4
0-3 puan düşük olasılık	0-5 puan PTE olası değil
4-10 puan orta olasılık	≥6 puan PTE olası
≥11 puan: yüksek olasılık	

Tablo 3. Wells (Kanada) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi > 100/dk	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya PTE öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1
<2 puan düşük klinik olasılık	≤4 puan PTE olası değil
2-6 puan orta klinik olasılık	>4 puan PTE olası
>6 puan: yüksek klinik olasılık	

2.5. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.5.1. D-dimer

Plazma D-dimer düzeyleri, akut tromboz varlığında, pıhtılaşma ve fibrinolizin eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle yükselir. D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksektir ve normal bir D-dimer seviyesinde akut PTE veya DVT olası değildir. Diğer taraftan, artmış D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri düşüktür (3). D-dimer kanserli hastalarda, hastanede yatan hastalarda, ciddi enfeksiyon veya enflamatuvar hastalıkta ve hamilelik sırasında da yükselebilir (28, 29, 30).

Yakın zamanda yapılan YEARS çalışmasında Wells skorlamasına ait bazı klinik özellikler (DVT, hemoptizi ve PTE dışı alternatif düşük tanı olasılığı) D-dimer seviyeleri ile birlikte değerlendirilmiş ve belirtilen klinik özellikler bulunmayan hastalarda D-dimer <1000 ng/mL ise veya bu klinik özelliklerden sadece birinin bulunduğu hastalarda D-dimer <500 ng/mL ise PTE tanısının dışlanabileceği gösterilmiştir (31).

D-dimer testinin özgüllüğü yaşa göre de değişir. PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü kullanılarak yapılır. Örneğin, 90 yaşındaki bir hastanın eşik değeri 900 µ/L olarak kabul edilmelidir (32).

2.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarının klinik değerlendirmeye katkısı vardır ancak, bu tetkikler özellikle diğer nedenlerin dışlanmasında yararlıdır, kesin tanı için yeterli olamazlar (20). Uzun yıllar konvansiyonel pulmoner anjiyografi, PTE’de kesin tanı sağlayan, altın standart test olarak kabul edilmiştir (33). Ancak günümüzde daha az invaziv olan Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi (BTPA)’nin tanısal faydası nedeni ile çok daha az tercih edilmektedir. BTPA pulmoner arterlerin subsegmental seviyelere kadar uygun şekilde görüntülenmesini sağlar (34). Sintigrafi ise BT anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat spiral BT’nin tanı sağlamadığı

durumlarda, kontrast madde allerjisi öyküsü veya böbrek yetersizliği olan hastalarda alternatif bir tanı yöntemidir. Yine daha düşük radyasyon ve kontrast madde içeriği nedeni ile ayaktan düşük klinik olasılıklı genç hastalarda, gebelerde tercihen uygulanabilir (3,35). Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yeni bir modalitesi olan tek-foton emisyon BT (SPECT) yöntemi, V/Q sintigrafisinden farklı olarak planar düzlem yerine, 3 boyutlu görüntü sağlar. Veriler SPECT'in tanısız olmayan taramaların oranını %0-5 kadar düşürebileceğini göstermektedir (36, 37). Tanı yöntemlerinin güçlü zayıf ve radyasyon etkisi açısından karşılaştırılması Tablo 4 'de sunulmuştur (3).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Vakaların çoğunda PTE, alt ekstremitelerdeki DVT'den kaynaklanır. Derin ven trombozu araştırmak için en sık kullanılan teknikler arasında alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisi, iki yönlü ve renkli Doppler ultrasonografi (USG) yer alır (38). Günümüzde, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi (KUS) DVT'nin teşhisi için büyük ölçüde venografinin yerini almıştır. KUS semptomatik proksimal DVT için %90 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir. KUS ile PTE hastalarının %30-50'inde DVT gösterilebilir. PTE şüphelenilen hastalarda proksimal DVT saptamak ileri testler yapılmaksızın antikoagülan tedavi verilmesi için yeterli kabul edilir. Ultrasonografisi tanısız olmayan, ancak PTE kuşkusu olup kanıtlanamayan olgularda, seri ultrasonografik izlem (7 ve 14. günler) önerilir (39, 40).

Bilgisayarlı Tomografi Venografi

BTPA çekimi esnasında bacakların derin damarlarını görüntülemek mümkündür. Ancak bu yaklaşım yaygın olarak kabul görmemiş ve onaylanmamıştır. Tanısal katkısı sınırlıdır. Ayrıca artan radyasyon dozları ile ilişkilidir (41).

Ekokardiyografi (EKO)

PTE tanısında ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bildirilen negatif prediktif değerler %40-50 olduğundan, negatif bir sonuç PTE'i dışlayamaz. Yine benzer EKO bulgularının PTE dışındaki diğer

kardiyak veya solunumsal hastalıklara bağlı olabileceği de unutulmamalıdır. Ekokardiyografi, Şok tablosu ile acil servise gelen, masif embolizmden kuŐkulanılan ancak BT çekilemeyen olgularda, yapılacak ilk inceleme olmalıdır (42, 43).

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik Şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı, PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir (44).

Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının, $\geq 0,9$ olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (45).

Tablo 4. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme Yöntemi	Güçlü Yön	Zayıf Yön/Kısıtlılık	Radyasyon Etkisi
BTPA	<ul style="list-style-type: none">• Kolay erişim• Mükemmel doğruluk• Prospektif çalışmalarda güçlü kanıt düzeyleri• PTE dışı alternatif tanıya katkı• Kısa sürede tanıya katkı	<ul style="list-style-type: none">• Radyasyon maruziyeti• İyotlu kontrast madde nedeni ile allerjik ve hipotiroidik olgularda sınırlı kullanım• Hamileler ve emziren kadınlardaki riskler• Şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikasyon• Aşırı kullanma eğilimi• Subsegmental PTE de uygunluk	<ul style="list-style-type: none">• Efektif radyasyon dozu 3-10 mSv• Genç kadınlarda meme dokusuna kayda değer maruziyet
V/Q Sintigrafisi	<ul style="list-style-type: none">• Hemen hemen kontrendikasyon yok• Nispeten daha az pahalı• Çalışmalarda güçlü kanıt düzeyleri	<ul style="list-style-type: none">• Tüm merkezlerde bulunmaması• Yorumlar arasında farklılıklar• Olasık oranları olarak verilen sonuçlar• Olguların %50 inde sonuç vermemesi• PTE dışı alternatif tanıya katkı vermemesi	<ul style="list-style-type: none">• BTPA dan daha düşük radyasyon, etkili doz yaklaşık 2mSv
V/Q SPECT	<ul style="list-style-type: none">• Hemen hemen kontrendikasyon yok• Nondiagnostik olasılığı en düşük tanı yöntemi (%3)• Mevcut verilere göre yüksek doğruluk• İkili yorumlama (PE var veya yok)	<ul style="list-style-type: none">• Tekniklerin değişkenliği• Tanı kriterlerinin değişkenliği• Prospektif çalışmalarda doğrulanmamış olması• PTE dışı alternatif tanıya katkı vermemesi	<ul style="list-style-type: none">• BTPA dan daha düşük radyasyon, etkili doz yaklaşık 2mSv
Pulmoner Anjiyografi	<ul style="list-style-type: none">• Tarihsel altın standart	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv prosedür• Tüm merkezlerde bulunmaması	<ul style="list-style-type: none">• En yüksek radyasyon dozu 10-20 mSv

BTPA: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anijografi
V/Q: Ventilasyon Perfüzyon
SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

2.6. Pulmoner Emboli Şiddetinin ve Erken Ölüm Riskinin Değerlendirilmesi

Akut PTE hastalarında uygun terapötik yönetim yaklaşımını belirlemek için risk sınıflandırması yapmak zorunludur. Risk sınıflandırması ilk önce erken ölüm riskini gösteren klinik semptomlara ve hemodinamik instabilite belirtilerine

dayanmaktadır. Hemodinamik instabilite daha önceden şok veya hipotansiyon olarak kabul edilirken, 2019 yılında ESC tarafından yayımlanan Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Rehberinde yeniden değerlendirilmiş ve daha net veriler ile ortaya konmuştur. Tablo 5'te hemodinamik instabilite kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 5. Akut Yüksek Riskli Pulmoner Emboliyi Tanımlayan Hemodinamik İnstabilite Tanımı*

Kardiyak Arrest	Obstrüktif Şok	Persistan Hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon ihtiyacı	Sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması ya da yeterli sıvı desteğine rağmen SKB \geq 90mmHg olması için vazopressör ihtiyacı	15 dakikadan uzun süren Sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması ya da SKB'da \geq 40mmHg düşüş olması (bu durumun aritmi, hipovolemi ve sepsis kaynaklı olmaması)
	VE	
	End-organ hipoperfüzyonu (değişmiş mental durumu, soğuk cilt, oligüri/anüri; artmış serum laktat düzeyi)	

* Yukarıdaki klinik belirtilerden birinin olması

Hemodinamik olarak instabil olmayan PTE hastalarında iki prognostik kriter grubunun değerlendirilmesi gerekir: (i). Çoğunlukla sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili klinik, görüntüleme ve laboratuvar belirteçleri (ii). Komorbidite varlığı ve erken prognozu olumsuz yönde etkileyecek diğer ağırlaştırıcı koşullar (3).

Akut sağ ventrikül yetersizliği akut PTE de prognozun kritik bir belirleyicisidir. Taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği (takipne ve/veya düşük SaO₂), senkop tek başlarına veya kombinasyon hâlinde akut PTE'de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3 ,46).

2.6.1. Sağ Ventrikül Boyutları ve Fonksiyonunun Görüntülemesi

PTE hastalarının erken riskini ölçmek için farklı ekokardiyografik parametreler bildirilmiştir. Bunlardan RV/LV çap oranı \geq 1 ve TAPSE <16mm (Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi) kötü prognoz ile ilişkinin en fazla olduğu bulgulardır (47). Klinik uygulamada sağ ventrikülün morfolojisinin ve fonksiyonunun ekokardiyografik olarak görüntülenmesi normotansif hastaların

prognostik değerlendirmesi için çok değerli bir araç olarak kabul edilmektedir. EKO, RV disfonksiyonuna ek olarak mortalite riskini artıran sağ kalp trombusünü ve patent foramen ovaleden sağ sol şantı da gösterebilmektedir. Patent foramen ovale paradoksal emboli nedeni ile iskemik inme riskini de artırır (47,48).

BTPA'da erken riski değerlendirmek için kalbin dört bölmesinin görüntülediği kesitte sağ ventrikül genişlemesi tespit edilebilir (end diastolik çap veya RV/LV oranı). BT de hafif sağ ventrikül dilatasyonu (0.9 un biraz üzeri) sık rastlanan bir bulgudur (hemodinamik olarak stabil hastaların %50 inden fazlası). Ancak muhtemelen küçük bir prognostik önemi vardır. Kötü prognozu belirtmek için RV/LV oranının >0.9 yerine ≥ 1 olarak kabul edilmesi daha uygun olabilir (49, 50).

2.6.2. Miyokard Hasarı Belirteçleri

Kardiyak troponin T (cTnT) ve I (cTnI) kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir. Başvuru anındaki artmış plazma troponin düzeyi kötü prognoz ile ilişkilidir. Diğer taraftan yüksek sensitif troponin tahlilleri PTE şiddetini belirlemede yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir. Yaşa göre düzeltilmiş Troponin T cut-off değerleri bu negatif prediktif değeri daha da artırabilir (≥ 14 pg/mL <75 yaş, ≥ 45 pg/mL ≥ 75 yaş) (51, 52).

Erken ve hassas bir miyokard hasarı belirteci olan H-FABP akut PTE de prognostik bilgi sağlar (53).

2.6.3. Sağ Ventrikül Disfonksiyonu Belirteçleri

Akut PTE'ye bağlı sağ ventriküldeki aşırı basınç yüklenmesi, miyokardial gerilime yol açar ve bu gerilim B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal (NT) proBNP'nin salınımına neden olur. Bu nedenle natriüretik peptidlerin plazma seviyeleri sağ ventrikül disfonksiyonunun şiddetini yansıtır ve erken mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54, 55).

2.6.4. Diğer Laboratuvar Belirteçleri

Yüksek arteriyel laktat seviyeleri (≥ 2 mmol/L) PTE ilişkili komplikasyonları öngörebilir. Azalmış glomerül filtrasyon hızı 30 günlük mortalite ile ilişkilidir (56, 57). Yakın zamanda yapılan 1816 hastayı kapsayan bir meta analizde hiponatreminin hastane mortalitesini öngördüğü gösterilmiştir (58).

2.6.5. Komorbiditelerin ve Ağırlaştırıcı Koşulların Risk Değerlendirmesi

PTE şiddeti ve PTE ilişkili erken ölüm riski ile doğrudan bağlantılı olan klinik, görüntüleme ve laboratuvar belirteçlerine ek olarak ağırlaştırıcı koşullar ve komorbid hastalık durumu da genel mortalite ve erken prognostik sonuçlar ile ilişkilidir. Komorbidite ve ağırlaştırıcı koşulların PTE şiddetinin göstergesi olarak değerlendirilmesinde çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) en geniş olarak kabul gören ve doğrulanmış skorlama sistemidir.

Bu skorlamalar; özellikle 30 günlük erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. PESI skorlamasında sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Daha az komplike olan ve daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PTE şiddet indeksi (sPESI) de PESI indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (7, 59, 60). İlk 30 günlük kötü prognoz göstergesi olarak sPESI=0 hesaplanması düşük riski, sPESI ≥ 1 hesaplanması ise yüksek riski göstermektedir. Tablo 6'da PESI ve sPESI skorlamaları sunulmuştur.

Tablo 6. Orijinal ve Başitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI - sPESI)

Değişken	PESI	sPESI
Yaş	Yaş yılı	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	10	
Kanser öyküsü	30	1
Kalp yetersizliği	10	
Kronik Akciğer hastalığı	10	1
Nabız \geq 110/dk	20	1
Sistolik kan basıncı <100mmHg	30	1
Solunum hızı \geq 30/dk	20	
Vücut ısısı <36 °C	20	
Mental durum değişikliği	60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <%90	20	1
	PESI	sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk: 0
Sınıf I: \leq 65	Sınıf III: 86-105	Yüksek risk: \geq 1
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	
	Sınıf V: >125	

2.6.6. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Erken aşamada yüksek riskli PTE şüphesi olan hastaları belirlemek ve reperfüzyon tedavisi açısından değerlendirmek çok önemlidir.

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar doğrudan yüksek riskli gruba girerler. Troponin ve natriüretik peptit seviyelerini ölçmek yüksek riskli PTE hastalarında tedavi verilmesi için gerekli değildir. PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır.

Hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda ‘erken taburculuk, hastaneye yatış veya hastanın izlenmesi’ gibi etkileri açısından PTE’nin risk sınıflandırmasının ayrıca yapılması önerilir. Bu hastalarda tanı konulduktan sonra PESI veya sPESI testleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenir. PESI sınıf I-II veya sPESI=0 hesaplanan hastalar düşük riskli olarak, PESI sınıf III-IV veya sPESI \geq 1 bulunan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif PTE’li) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar, yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun, antikoagülan altında yakından izlenmesi önerilmektedir (20).

Tablo 7’de Pulmoner emboli şiddeti ve erken ölüm riski sınıflandırması gösterilmiştir (3).

Tablo 7. Pulmoner Emboli Şiddeti ve Erken Ölüm Riski Sınıflandırması

Erken Ölüm Riski	Risk Göstergeleri			
	Hemodinamik İnstabilite	PESI sınıf III-V ya da sPESI 1	BTPA veya EKO da sağ ventrikül disfonksiyonu	Artmış kardiyak troponin seviyesi
Yüksek	+	+	+	+
Orta	Orta Yüksek	-	+	+
	Orta Düşük	-	+	Biri pozitif veya hiçbiri pozitif değil
Düşük	-	-	-	Isteğe bağlı (değerlendirilirse negatif)

2.7. Tedavi

2.7.1. Hemodinamik ve Solunumsal Destek

Hipoksemi şiddetli PTE'nin özelliklerinden biridir. Oksijen desteği, periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂) <%90 olan hastalarda endikedir. Oksijen desteğine dirençli olan şiddetli hipoksemi / solunum yetmezliği durumları patent foramen ovale veya atrial septal defekt nedenli sağ-sol şant ile açılabilir. Hipokseminin düzeltilmesinin eş zamanlı pulmoner reperfüzyon olmadan mümkün olmayacağı göz önünde bulundurularak high-flow oksijen ve mekanik ventilasyon (noninvaziv / invaziv) gibi başka oksijenizasyon teknikleri de düşünülmelidir. Entübasyon, hasta noninvaziv mekanik ventilasyona tolerans gösteremediğinde önerilmektedir (61).

Santral venöz basınç düşükse, sıvı desteği kardiyak indeksi artırabileceğinden ılımlı olarak sağlanabilir (≤500 mL) Deneysel bir çalışmada agresif sıvı replasmanlarının faydası olmadığını hatta sağ ventrikül işlevini kötüleştirebileceğini göstermektedir (62)

Vazopressörlerin kullanımı farmakolojik, cerrahi veya girişimsel reperfüzyon tedavisi ile birlikte veya tedaviyi beklerken sıklıkla gerekmektedir. Norepinefrin ve dobutaminin bu amaçla kullanılabileceği bildirilmiştir. Vazodilatörler, pulmoner arter basıncını (PAP) ve pulmoner vasküler direnci (PVR) düşürür, ancak pulmoner vaskülatür için spesifik olmadığından dolayı, sistemik uygulamadan sonra

hipotansiyon ve sistemik hipoperfüzyonu kötüleştirebilir. Her ne kadar küçük klinik çalışmalar, nitrik oksit solutulmasının hastaların hemodinamik durumunu ve gaz değişimini iyileştirebileceğini öne sürse de bugüne kadar klinik etkinliği veya güvenilirliği ile ilgili kanıt yoktur (45, 62, 63).

ECMO kullanımını için henüz etkinlik ve güvenilirliğini gösteren bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (64).

Muhtemelen akut PTE'nin neden olduğu kardiyak arrest durumunda, ileri yaşam desteği için güncel kılavuzlara uyulmalıdır. Trombolitik tedavi düşünülmelidir; trombolitik bir ilaç verildiğinde, resüsitasyon girişimlerini sonlandırmadan önce kardiyopulmoner resüsitasyona en az 60-90 dakika devam edilmelidir (64, 65).

2.7.2. Antikoagülan Tedavi

PTE de orta veya yüksek klinik olasılığı olan hastalarda tanısal testlerin sonuçlarını beklerken antikoagülasyona başlanmalıdır. Bu tedavi genellikle kiloya göre ayarlanmış DMAH, UFH veya fondaparinuxs ile yapılır. Faz III klinik çalışmalar hızlı antikoagülan etkilerinden dolayı YOAK'ların da etkinliğini göstermiştir (Yüksek dozlarda apiksaban (7 gün) ve rivaroksaban (3 hafta) (4, 11).

DMAH ve fondaparinuxs, majör kanama ve heparine bağlı trombositopeniye neden olma riski daha düşük olduğundan başlangıçta UFH'e tercih edilir (68). Günümüzde UFH kullanımını, büyük ölçüde, hemodinamik instabilitesi olan veya primer reperfüzyon tedavisinin gerekli olacağı yakın hemodinamik dekompanseasyonu olan hastalarla sınırlıdır. UFH ayrıca ciddi böbrek yetmezliği [kreatinin klerensi (CrCl) < 30 mL / dak] veya şiddetli obezite bulunan hastalarda da önerilmektedir. DMAH CrCl 15- 30 mL / dak olan hastalara reçete edilirse, uyarlanmış bir dozlama şeması kullanılmalıdır. Unfraksiyone heparin dozu aktive parsiyel tromboplastin (aPTZ) süresine göre ayarlanır (66, 67).

Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

PTE tedavisinde kullanılan YOAK ajanları direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, faktör Xa inhibitörleri apiksaban, edoksaban ve rivaroksabandır. Tahmin

edilebilir biyoyararlanımları ve farmakokinetiği sayesinde rutin laboratuvar izlemi olmadan YOAK'lar ile tedavi verilebilir. K vitamini antagonistleri (VKA) ile karşılaştırıldığında YOAK'larda diğer ilaçlarla daha az etkileşim vardır (68).

Çalışmalarda YOAK'ların, PTE'nin uzatılmış tedavisinde semptomatik veya ölümcül rekürrensleri önlemede VKA'lardan herhangi bir farkının olmadığı; hatta YOAK tedavisinde önemli derecede azalmış majör kanama oranları gösterilmiştir (69, 70).

K Vitamini Antagonistleri (VKA)

VKA'lar oral antikoagülasyonda 50 yıldan uzun süredir altın standart olmuştur. En fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan VKA "sodyum varfarin" dir. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Standart heparin, DMAH veya fondaparinux ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye VKA'ların eklenmesi uygun olur. En az 5 gün boyunca tedavinin birlikte sürdürülmesi gerekmektedir. 2 gün boyunca INR düzeyi 2.0-3.0 aralığında tespit edildiğinde tedaviye yalnızca VKA'lar ile devam edilir (71, 72). Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda VKA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Daha genç ve sağlıklı bireylerde ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk ≥ 2 düzeyine ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Antikoagülan tedaviye tek başına, doğrudan VKA'lar ile başlanmamalıdır. Bunun nedeni VKA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan protein C ve protein S'yi de inhibe etmeleridir. Ayrıca varfarin etkisi için ortalama 36 saatlik süreye gereksinim vardır. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilité önlenemeyecektir (1).

Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 gün takip gerekmez. Ardından günlük takiplere başlanır. INR değeri istenen aralığa ulaştıktan sonra; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılması önerilmektedir (73).

Varfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg'ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise varfarin direnci söz konusudur. Yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/ hafta),

takip edilemeyecekse DMAH veya YOAK'lar ile tedaviye devam edilmesi uygun olacaktır (74). Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşimde bulunurlar. Bu nedenle klinisyenin tedavi sırasında diğer ilaçların kullanımını konusunda dikkatli olması ve ayrıntılı öykü alması önemlidir.

2.7.3. Reperfüzyon Tedavileri

Sistemik Trombolitik Tedavi

Sistemik trombolitik tedavi yalnızca UFH ile karşılaştırıldığında hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunda hızlı bir iyileşme sağlar. En büyük yarar ilk 48 saat içinde uygulamada görülür ancak 6-14 güne kadar semptomları olan hastalarda da yararlı olabilir (75, 76). Yüksek riskli hastalarda uygulanan sistemik trombolitik tedavilerde %8 hastada başarısız sonuçlar bildirilmiştir (77).

Yüksek riskli PTE hastalarını içeren (ancak yalnızca bunlarla sınırlı olmayan) trombolitik çalışmalarının bir meta analizinde, trombolitik tedavi ile mortalite ve tekrarlayan PTE de önemli bir azalma sağlanırken %9,9 ciddi kanama ve %1,7 intrakranial kanama geliştiği gösterilmiştir (78).

Orta-yüksek riskli PTE hastalarında trombolitik tedavinin etkisi PEITHO çalışmasında araştırılmış ve trombolitik tedavinin hemodinamik dekompanyasyonda anlamlı bir azalma sağlarken buna paralel olarak şiddetli ekstrakranial ve intrakranial kanama riskinde artış artışı neden olmuştur. Bu çalışmada her iki tedavi grubunda 30 günlük mortalite oranları düşüktür (79). Ancak bir meta analiz orta riskli PTE hastalarında trombolitik tedaviyi takiben ilk 30 günlük mortalitede %50-60 düşüş göstermektedir (78).

Uzun süreli izlemde orta veya yüksek riskli PTE hastalarında trombolitik tedavinin klinik semptomlar, fonksiyonel kısıtlanma veya KTEPH üzerine etkisi olup olmadığı hâlâ tartışmalıdır. Kabul edilen trombolitik tedavi ajanları ve uygulama şekilleri kontrendikasyonları ile birlikte Tablo 8 'de sunulmuştur (3).

Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Masif ve bazı seçilmiş submasif PTE olgularında, trombolitik tedaviye kontrendikasyon varsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamış ise cerrahi

embolektomiye alternatif olarak perkütan girişimsel kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi yapılması önerilmektedir (20). Perkütan kateter tekniklerinin uygulandığı, 29 retrospektif ve 6 prospektif non-randomize çalışmayı (toplam 594 hasta) içeren bir meta-analizde; başarı oranı (hemodinami ve hipoksemide düzelme, sağ olarak taburculuk gibi) %86,5 olarak bildirilmiştir (80). Ancak hastaların yarıdan fazlasına kateter embolektomi ile lokal trombolitik tedavi uygulandığından, bu tekniklerin gerçek başarı oranı tam olarak bilinmemektedir. Kateterle uygulanan düşük doz rt-PA (0,5-1 mg/saat) lokal trombolitik tedavi ile sağ ventrikül disfonksiyonu 24-48 saat içinde düzelir. Bu etki standart trombolitik tedavinin etkisi ile kıyaslanabilir düzeydedir (81). Tedavi verilen nispeten az sayıda hasta olması ve sistemik trombolitik tedavi ile kateter tekniklerinin doğrudan karşılaştıran çalışmaların eksikliği ve klinik sonuçlara ilişkin randomize kontrollü çalışma verisi bulunmaması nedeni ile bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır (3).

Cerrahi Embolektomi

Yüksek riskli PTE olgularında, kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün olmayan, hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan çok yüksek riskli bir olgu ise, cerrahi ya da kateter embolektomi endikasyonu vardır (1). Takip sırasında hipotansiyon ve şok gelişme riski taşıyan, orta-yüksek riskli olgularda sistemik trombolitik tedavi ile kanama riski yüksek ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi için cerrahi veya kateter embolektomi seçeneği bir alternatiftir.

Son veriler kardiyak arrest olsun veya olmasın yüksek riskli ve seçilmiş orta riskli PTE hastalarında olumu cerrahi sonuçlar göstermektedir. Yapılan bir retrospektif çalışmada ilk basamakta cerrahi embolektomi (n = 257) veya trombolitik tedavi (n = 1854) uygulanan hastalar rekürrens ve sağ kalım açısından karşılaştırılmış 30 günlük mortalitede anlamlı bir fark görülmemesine rağmen trombolitik tedavinin inme ve yeniden müdahale riskini artırdığı gözlemlenmiştir. 5 yıllık sağkalım açısından fark bulunmamış, trombolitik tedavide PTE rekürrensi daha yüksek oranda gösterilmiştir. Ancak bu sonuçlar çalışmanın randomize olmaması ve cerrahi yapılan

hastaların seçilmiş olabileceği göz önünde bulundurularak dikkatle yorumlanmalıdır (82).

Ciddi hemodinamik bozukluk nedeniyle hayati tehlikesi olan ağır hastalara, cerrahi embolektomi için uygun bir merkeze ulaşana kadar, cerrahi embolektomi öncesi ekstrakorporeal oksijenasyon tekniklerinin uygulanması, hemodinami ve oksijenasyonu düzelterek hayat kurtarıcı olur (83).

2.7.4. Vena Kava İnférieur Filtreleri

Vena kava inferior filtrelerinin endikasyonu antikoagülan tedaviye mutlak kontrendikasyonu olan VTE'li olgular, yeterli antikoagülyasyona rağmen tekrarlayan PTE ve VTE riski yüksek hastalarda primer profilaksidir.

Filtreye bağlı trombotik komplikasyon olasılığı nedeniyle, antikoagülyasyona kontrendikasyonun ortadan kalkması durumunda VKİ filtresi kaldığı sürece profilaktik antikoagülyasyon önerilmektedir (1).

Akut işleme bağlı komplikasyonlar nadir görülür. Takıldıktan sonra kalıcı filtrelerde en çok görülen komplikasyonlar; DVT gelişimi, Vena Kava İnférieur(VKİ) trombüsü, filtrenin migrasyonu, vena kava inferiora penetrasyonu, damar duvarı erozyonuna bağlı retroperitoneal hemoraji, filtrenin kırılması veya parçalanması, alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik, filtrede trombüs oluşumuna bağlı tekrarlayıcı PTE ve filtrenin trombotik tıkanmasıdır. Hastalarda çıkartılabilen filtreler tercih edilmeli ve PTE riski kalmadığı zaman filtrenin çıkartılması önerilmektedir. Filtrelerin çıkartılması için ideal süre takıldıktan sonraki birkaç haftadır. Filtrenin güvenli olarak çıkartılabilmesi için bu sürenin 90-120 günü aşmaması gerekir (84, 85).

Tablo 8. Trombolitik Tedavi Rejimleri ve Kontrendikasyonları

Molekül	Rejim	Kontrendikasyonlar
rtPA	100mg 2 sa infüzyon	Mutlak <ul style="list-style-type: none">• Hemorajik ya da sebebi bilinmeyen inme öyküsü• Son 6 ayda iskemik inme• Santral sinir sistemi neoplazmları• Son 3 haftada major travma, cerrahi ya da kafa travması• Kanama diatezi• Aktif kanama
Streptokinaz	Hızlandırılmış rejim: 0.6mg/kg 15 dk (max doz 50mg) 250000 IU 30 dk yükleme dozunu takiben 100.000 IU/sa 12-24 saat infüzyon Hızlandırılmış rejim: 1,5 milyon IU 2 sa infüzyon 4400 IU/kg 10 dk yükleme dozunu takiben 4400IU/kg/sa 12-24 saat infüzyon Hızlandırılmış rejim: 3 milyon IU 2 sa infüzyon	
Ürokinaz		Rölatif <ul style="list-style-type: none">• Son 6 ayda transiskemik atak• Oral antikoagülan kullanımı• Gebelik veya postpartum ilk hafta• Travmatik resüsitasyon• Dışarıdan komprese edilemeyecek invaziv girişim yeri• Dirençli hipertansiyon (SKB> 180mmHg)• İnfektif endokardit• Aktif peptik ülser• İleri karaciğer yetmezliği

2.8. Kronik Tedavi ve Rekürrensi Önleme

Akut PTE olan tüm hastalar en az 3 ay boyunca antikoagülanlarla tedavi almalıdır. Bu süreden sonra uzatılmış tedaviye aday olan hastaları belirlemek için rekürrens riski ve kanama riski parametreleri göz önünde bulundurulmalıdır. Uzatılmış antikoagülan tedavi alan hastalarda, ilaç toleransı ve uyumu, hepatik ve böbrek fonksiyonları ve kanama riskinin düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir (20).

PTE'nin uzun dönem tedavisi ve rekürrensini önlenmesi konusu ESC 2019 kılavuzunda yeniden ele alınmış ve tedavisi sonlandırılan hastalar için rekürrens risk faktörleri sınıflandırılmıştır. Tablo 9'da bu sınıflandırma sunulmuştur. (3)

Tablo 9. Tedavi Sonlandırılan Hastalar İçin Rekürrens Risk Faktörleri

Uzun dönem rekürrens için tahmini risk	İndeks PE için risk faktörü	Örnekler
Düşük (Yılda <%3)	Risk faktörü olmayan hastalarla karşılaştırıldığında İndeks VTE olayı için 10 kattan fazla artmış risk ile ilişkili majör geçici veya reversibl faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Genel anestezi altında 30 dk dan uzun cerrahi• Akut hastalık ya da kronik hastalık alevlenmesi nedeni ile 3 gün ve daha uzun hastanede yatış (banyo ve tuvalet ihtiyacı dışında)• Travma nedeni fraktür
Orta (Yılda %3-8)	İndeks VTE olayı için 10 kat ve daha az artmış risk ile ilişkili geçici veya reversibl faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Minör cerrahi (30 dk dan az genel anestezi)• Östrojen tedavisi /doğum control• Gebelik ya da lohusalık• Akut hastalık nedeniyle 3 gün ve daha uzun hastanede yatış• Akut hastalık nedeniyle 3 gün içinde hastane başvurusu• Fraktür olmayan ve 3 gün ve daha fazla mobilitayı azaltan bacak yaralanmaları• Uzun mesafeli uçuş
Yüksek (Yılda>%8)	Malign olmayan kalıcı risk Tanımlanmamış risk faktörü	<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar barsak hastalıkları• Aktif otoimmün hastalıklar• Aktif kanser• Antifosfolipi antikor sendromu• Majör geçici beya reversibl risk faktörü olmadan bir veya daha fazla VTE öyküsü

Kronik tedavi ve rekürrensi önleme doğrultusunda kılavuzların önerileri aşağıda sıralanmıştır (3, 20) (Tablo 10).

Tablo 10. PTE’de Kronik Tedavi İçin Öneriler

Majör olarak geçici/reversibl risk faktörüne bağlı ilk PTE atağında tedavinin 3 ay sonunda sonlandırılması önerilmektedir.
Üç aydan uzun belirsiz süreli oral antikoagülan tedavi, majör geçici veya reversibl risk faktörü ile ilişkili olmayan, tekrarlayan VTE (en az bir önceki PTE veya DVT epizodu ile) olan hastalar için önerilmektedir.
Antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda da VKA ile süresiz antikoagülan tedavi önerilmektedir.
Tanımlanan bir risk faktörü olmayan ilk PTE atağını geçiren hastalarda, antifosfolipid antikor sendromu dışında kalıcı risk faktörü olan ve ilk PTE atağını geçiren hastalarda, minör geçici veya reversibl risk faktörü nedeni ile ilk PTE atağını geçiren hastalarda tedavinin 3 aydan daha uzun verilmesi düşünülmelidir.
Kanser olmayan bir hastada PTE nedeni ile uzatılmış tedavi kararı verildi ise 6 aydan sonra doz azaltımı düşünülmelidir.
Oral antikoagülan tedaviyi reddeden veya tolere edemeyen hastalarda aspirin ve sulodexide uzatılmış tedavide düşünülebilir.
Kanser hastası PTE vakalarında ilk 6 ay kiloya göre doze edilmiş DMAH düşünülmelidir.
Edoksaban ve rivaroksaban gastrointestinal malignitesi olmayan hastalarda DMAH’a alternatif olarak düşünülebilir.
Kanserli hastalarda 6 aydan uzun antikoagülasyon süresiz veya kanser kür olana kadar düşünülmelidir.
Uzamış antikoagülasyon alan hastalarda ilaç toleransı ve uyumu, hepatik ve böbrek fonksiyonu ve kanama riski düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

2.9. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

KTEPH, organize arter trombüsünün pulmoner arterleri kalıcı şekilde tıkanması sonucu oluşan bir hastalıktır ve bu da kan akımının yeniden dağılımına ve pulmoner mikrovasküler yatağın sekonder yeniden yapılandırılmasına neden olur (86).

VTE geçirmiş ve ilerleyici nefes darlığı tanımlayan her olguda KTEPH de düşünülmelidir. Olguların yaklaşık %25’i, geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın var olan ilerleyici egzersiz dispnesi, senkop ve/veya sağ kalp yetmezliği bulguları (örneğin; yorgunluk, çarpıntı, egzersiz ile ilişkili göğüs ağrısı, ödem, hemoptizi ve senkop) ile başvurabilir (20).

Mevcut durumu akut PTE’den ayırt etmek ve KTEPH tanısı koymak için en az 3 ay süreli etkin antikoagülan tedavi alınmasından sonra elde edilen bulgular değerlendirilmelidir. V/Q sintigrafisinde perfüzyon defekti saptanması sonrası sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama PAB ≥ 25 mmHg ile birlikte Pulmoner kapiller wedge basıncının (PCWP) ≤ 15 mmHg olduğu gösterilmelidir. (87).

Semptomatik bir PTE sonrası ilk 2 yılda KTEPH in kümülatif insidansı %0,1 ile %9,1 arasında bildirilmiştir. Bu geniş aralık referans yanlılığı, erken semptomların yetersizliği ve akut PTE' nin KTEPH'ten ayırımındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır (88).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AbD'da 2012 yılında yapılan ve 325 kanıtlanmış PTE hastasının dahil edildiği bir çalışmada akut PTE sonrası KTEPH sıklığı %4,6 olarak bildirilmiştir (89).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız etik kurul onayı alınmasının ardından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Eğitim Araştırma Hastanesinde Mayıs 2016-Mart 2018 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirildi ve Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı ile takip edilen 148 hasta prospektif olarak gözlemlendi.

Objektif olarak doğrulanmış (BTPA, yüksek olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi veya alt ekstremite doppler USG ile kanıtlanmış proksimal DVT varlığında orta olasılıklı akciğer perfüzyon sintigrafisi ile) PTE tanısı konulan 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların tanı anındaki vital bulguları, demografik verileri, tanı yöntemleri, laboratuvar verileri (kardiyak enzimler ve/veya pro-BNP, yaş, nabız, sistolik tansiyon, kanser, kronik kardiyopulmoner hastalık, saturasyon... vb), advers durumlar (ölüm, yoğun bakım ihtiyacı, vazopressor kullanımı... vb), ekokardiyografi bulguları ve tedavi şekilleri (Standart heparin, trombolitik, vena kava filtresi...vb) kaydedildi.

Hastalar ESC rehberi doğrultusunda erken mortalite risklerine göre 'düşük' 'orta düşük' 'orta yüksek' ve 'yüksek' riskli olarak sınıflandırıldı (3).

Hastane yatışı maliyetleri akut dönemde Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılarak yalnızca PTE nedeni ile tedavi verilen hastaların fatura maliyetleri üzerinden hesaplandı. Primer sonlanma noktası taburculuk olarak kabul edildi. Fatura maliyetleri üzerinden yapılan bu çalışmada PTE tedavisine, antikoagülan ilaçların tedavi maliyetleri dışında ek maliyet yükü getirdiği ön görülen şu durumlar dışlama kriteri olarak kabul edildi: Hastanede ölüm; yoğun bakım yatışı; farklı bir tanı ile yatarken PTE geçirme; kurtarıcı trombolitik uygulaması; vena kava filtresi takılması; tedavi sırasında pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu veya diğer enfektif durumlar nedeni ile antibiyotik tedavi uygulaması; kemoterapi; oral alım azlığı nedeni ile parenteral nutrisyon verilmesi; kanama dışı kan ürünü replasmanı yapılması; yatış sırasında idame tedavide herhangi bir nedenle değişiklik yapılması. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra maliyet hesabına uygun görülen 46 hasta mevcuttu ve bu hastalar üzerinden hastane yatış maliyetleri hesaplandı.

İdame tedavi maliyeti hastane yatış maliyetinden bağımsız olarak hesaplandı. PTE nedeni ile hastaneye yatırılan veya başka bir nedenle hastanede yatarken PTE

tanısı alan hastaların taburculuk günü; Poliklinik ve/veya acil servisten ayaktan tedavi verilen hastalar için ise tanı günü, idame tedavi maliyeti hesaplamalarının başlangıcı olarak kabul edildi.

İdame dönemdeki ilk ay, 3.ay ve 6.ay için ayrı ayrı maliyet hesabı yapıldı. Primer sonlanma noktaları tedavinin tamamlanması, ölüm, ilaç değişikliği yapılması, takipten çıkma ve dış merkeze PTE nedeni ile başvuru yapılması olarak kabul edildi. VKA kullanan ancak ilk ay en az 2 başvuru yapmayan hastalar idame tedavi maliyeti hesabına dahil edilmedi.

Her bir ilaç için, idame dönemin 1., 3. ve 6. ayları içinde kullanıldıkları total gün sayısı ve total maliyetleri üzerinden ortalama maliyetler belirlendi. Analiz sırasında (01.12.2019) hastalarda kullanılan ilaç müstahzarları ve fiyatları Tablo 11’de sunulmuştur.

Total maliyetlerin hesaplanması aşağıdaki kriterler eşliğinde yapıldı;

- a) PTE nedeni ile yapılan poliklinik başvurularının her biri için poliklinik muayenesi ücreti olan 49 Türk lirası (TL) total maliyete eklendi *(Bu ücret ilgili analiz yapıldığı dönemde (01.12.2019) Sosyal Güvenlik Kurumu’nun poliklinik muayenesi geri ödeme tutarıdır).*
- b) VKA kullanan hastalar için INR ölçümlerinin maliyeti (tetkik başı 5,7 TL) total maliyete eklendi.
- c) Reçete maliyetleri, kullanılan ilaçların piyasa müstahzarlarının satış fiyatları ve kullanıldıkları adet üzerinden hesaplandı ve total maliyete eklendi.
- d) VKA kullanan hastalarda, köprüleme tedavisi sırasında veya başka bir nedenle ihtiyaç duyulması hâlinde kullanılan DMAH maliyetleri, total maliyete eklendi.
- e) İdame tedavi süresince hastalarda herhangi bir advers olay (kanama, reemboli) gerçekleşmesi sonucu yapılan tetkik (emboli ct, sintigrafi vb) veya hastane yatış maliyeti; advers olayın gerçekleştiği sırada kullanılan ilaç için total maliyete eklendi.
- f) İdame tedavi altında iken klinisyen kararı ile farklı bir ilaca geçilmesi durumunda ilk ilaç ayrı ikinci ilaç ayrı olarak kullanıldıkları gün sayısı üzerinden maliyet hesabı yapıldı. Örneğin tedavinin 50. gününde DMAH

kullanırken YOAK'a geçilen bir hastada 3 aylık idame dönem maliyeti hesaplamasında DMAH için 50 gün YOAK için 40 gün üzerinden maliyet hesabı yapılırken ilk 30 gün için yalnızca DMAH üzerinden maliyet hesabı yapıldı.

- g) İdame tedavi süresince PTE nedeni ile başka bir hastaneye başvuran hastalar, kliniğimize yaptığı son başvuru tarihine göre aylık maliyet analizine dâhil edildi. Örneğin ilk 3 ay düzenli takibe gelen hasta daha sonra farklı bir kliniğe başvurmuş ise bu hastanın idame tedavi maliyeti ilk 3 ay tedavi maliyeti içerisinde hesaplanırken 6 aylık tedavi maliyetine dâhil edilmedi.
- h) Her bir ilaç için ilk 1.ay 3.ay ve 6.ay içindeki total maliyetlerinin hesaplanmasının ardından kullanılan toplam gün sayısı üzerinden ortalama maliyetleri belirlendi.
- i) Ulaşım, konaklama gibi maliyetler hesaplanmadı.
- j) Yaşam kalitesinde azalma ve iş gücü kaybına bağlı maliyetler hesaplanmadı.

Çalışma süresince tüm nedenlere bağlı ölüm tarihleri kaydedildi. Uzatılmış tedavi süresince üç ve/veya altı aylık kontrolde yapılan EKO bulguları kaydedildi. KTEPH sıklığı tespit edildi.

Tablo 11. Kullanılan İlaç Müstahzarları ve Fiyatları

İlaç Adı	Fiyat (Dolar)*	Fiyat (Türk Lirası) *
• Rivaroksaban (Xarelto®) 20mg 28 tablet	40.17	231
• Varfarin (Coumadin®) 5 mg 28 tablet	1.85	10,66
• Bemiparin (Hibor®) 3500 10 enjektör	27.16	156.17
• Bemiparin (Hibor®) 5000 2 enjektör	15.84	91.12
• Bemiparin (Hibor®) 7500 2 enjektör	17.85	102.66
• Bemiparin (Hibor®) 10000 2 enjektör	22.53	129.6
• Tinzaparin (İnnohept®) 20000 2 enjektör	13.91	80.01
• Enoksaparin (Clexane®) 0.6 2 enjektör	6.69	38.49
• Enoksaparin (Clexane®) 0.4 10 enjektör	27.87	160.28
• Enoksaparin (Oksapar®) 0.4 10 enjektör	31.50	181.18
• Enoksaparin (Oksapar®) 0.6 2 enjektör	8.78	50.49

* Çalışmanın istatistiksel analizinin yapıldığı 01.12.2019 tarihli ilaç fiyatlarıdır.

3.1. Araştırmanın Sınırlılıkları

Belirlenen sürede örneklem büyüklüğü istenilen sayıya ulaşmamıştır. Son dönemde Göğüs Hastalıkları hekimlerinin PTE tedavisindeki tecrübesinin artması ve bu hastaların 3.basamak hastanemize sevkinin azalmasının buna neden olduğu düşünülmektedir.

Hastane yatış maliyetleri hesaplanırken; maliyeti artırabilecek, pulmoner emboli ile direkt ilişkili olmayan durumlar, yoğun bakımda yatan hastalar ve trombolitik tedavi uygulanan hastalar hesaplamaya dâhil edilmemiştir. İdame dönem maliyetlerinde ulaşım, konaklama ve iş gücü kaybından oluşacak masraflar hesaplanmamıştır. Hem hastane yatışında hem idame tedavi döneminde YOAK alan hasta sayısının az olması çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Risk gruplarına göre (kanser gibi) alt grup analizi yapılmamıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tümünün idame dönemdeki poliklinik takipleri yapılamadığından KTEPH sıklığı ve/veya reboli durumları için kesin ifadeler kurulamamaktadır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics 22 programında toplandı. Verilerin dağılımı için Kolmogrow smirnov analizi yapıldı. İstatiksel yöntemde parametrik değişkenler için ki-kare ve student t test non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal wallis analizi kullanıldı. İstatiksel olarak anlamlı değer olarak $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma süresince objektif olarak Pulmoner Tromboemboli (PTE) tanısı konulan ve takip edilen 148 hasta prospektif olarak gözlemlendi. Bu hastaların 86'sı (58,1) acil serviste, 27 hasta (%18,2) göğüs hastalıkları polikliniğinde, 27 hasta (%18,2) diğer servislerde yatarken, 3 hasta (%2) diğer polikliniklerde tanı aldı. Beş hasta (%3,4) ise dış merkezde tanı konulduktan sonra kurumumuza sevk edilmişti.

sPESI skorlamasına göre 19 (%12,8) hasta 0 puan, 119 (%80,4) hasta 1 puan aldı. 10 hastanın sPESI skoru veri eksikliği nedeniyle belirlenemedi.

Erken mortalite riskine göre 7 hasta (%4,7) yüksek, 46 hasta (%31,1) orta yüksek, 70 hasta (%47,3) orta düşük, 10 hasta (%6,7) düşük riskli olarak tanımlandı. 7 (%4,7) hasta orta riskli sınıfta tanımlandı, ancak kardiyak enzimleri çalışılmadığından orta-yüksek, orta-düşük ayırımı yapılamadı. On (%6,7) hastada veri eksikliğinden kaynaklı erken mortalite risk analizi yapılamadı.

Lokalizasyon olarak 26 hastada (%17,6) segment/subsegment arter düzeyinde, 37 hastada (%25) lobar arter düzeyinde, 77 hastada (%52) ana pulmoner arter düzeyinde emboli tespit edildi. Sekiz hastanın tomografi görüntülemesi olmaması nedeniyle emboli lokalizasyonu belirlenemedi.

4.1. Demografik Veriler

Hastaların 55'i (%37,2) erkek, 93'ü (%62,8) kadın ve medyan yaş 68 (18-95) idi. Elli yedi hastada (%38,5) aktif kanser, 24'ünde (%16,2) kronik bir pulmoner hastalık, 23'ünde (%15,5) kronik kalp hastalığı, 23'ünde (%15,5) serebrovasküler hastalık, 23'ünde (%15,5) diabetes mellitus öyküsü vardı.

PTE ve/veya DVT öyküsü olan 10 hasta (%6,8) vardı. İmmobilitesi olan 65 hasta (%43,9), yakın geçmişte travma öyküsü olan 12 hasta (%8,1) uzun süreli seyahat öyküsü olan 6 hasta (%4,1), son 1 ayda cerrahi geçiren 21 hasta (%14,2) vardı.

BT venografi veya USG görüntülemesi yapılan 104 hastanın 50'sinde derin ven trombozu tespit edildi. Toplam 61 hastada tanı anında EKO değerlendirmesi

yapılabildi. Bu hastaların 32'inde (%21.6) sağ yetmezlik bulguları saptandı. Demografik verilere Tablo 12 de sunulmuştur.

Tablo 12. Demografik Veriler

	N (148)
Yaş	Median 68 (18-95)
Kadın	93 (%62.8)
Erkek	55 (%37.2)
sPESi skoru	
düşük	19 (%12.8)
yüksek	119 (%80.4)
bilinmeyen	10 (%6.8)
Erken Mortalite Riski	
Düşük	10 (%6.7)
Orta	123 (%83,1)
Yüksek	7 (%4.7)
Bilinmeyen	10 (%6.7)
DVT	
Var	50 (%33.8)
Yok	54 (%36.5)
Bilinmeyen	44 (%29.7)
Lokalizasyon	
Segment/ Subsegment Arter	26 (%17.6)
Lober Arter	37 (%25)
Ana Pulmoner Arter	77 (%52)
Bilinmeyen	8 (%5.4)
Risk Faktörü	
Kanser	57 (%61.5)
İmmobilite	65 (%43.9)
Son 1 ay içinde cerrahi	21 (%14.2)
Yakın geçmişte travma	12 (%8.1)
Uzun süreli seyahat	6 (%4.1)
Geçirilmiş PTE/DVT	10 (%6.8)
Komorbidite	
Kronik Pulmoner Hastalık	24 (%16.2)
Kronik Kalp Hastalığı	23 (%15.5)
Serebro Vasküler Hastalık	21 (%14.2)
Diabetes Mellitus	23 (%15.5)

4.2. Tedavi

Akut dönemde 108 (%73) hastaya DMAH, 26 (%17.6) hastaya klasik heparin, 10 hastaya (%6.8) trombolitik tedavi sonrası klasik heparin, 1 (%0.7) hastaya trombolitik tedavi sonrası VCF ve klasik heparin, 1 (%0.7) hastaya

trombolitik tedavi sonrası DMAH, 1 hastaya (%0.7) vena kava filtesi sonrası DMAH tedavisi verildi.

İdame dönemde 86 (%58.2) hastaya DMAH, 42 (%28.4) hastaya VKA, 5 (%3,4) hastaya YOAK (Rivaroksaban) tedavisi verildi. 3 hastaya Vena kava filtesi takıldı.

4.3. Mortalite

Tüm hastaların (n=148) 7'si PTE nedeni ile 3'ü PTE dışı diğer nedenlerle hastane yatışı sırasında veya acil serviste exitus oldu. Akut dönemde PTE ilişkili ölüm izlenen 4 hastaya trombolitik tedavi, 3 hastaya DMAH, 1 hastaya klasik heparin tedavisi verildi. Bu hastaların 2 tanesi yüksek riskli, 4 tanesi orta-yüksek riskli, 1 tanesi ise orta-düşük riskli olarak sınıflandırıldı.

Hastaların 14'ünde (%9.45) ilk bir ayda, 38'inde (%25.67) ilk 6 ayda, 52'sinde (%35.13) ilk 1 yılda tüm nedenlere bağlı ölüm izlendi

4.4. Hastane Yatış Süresi ve Maliyeti

Primer olarak pulmoner emboli tanısı ile Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılan 100 hastanın 3'ünde hastane yatışı sırasında PTE ilişkili ölüm gerçekleşti ve bu vakalarda majör kanama tespit edilmedi. Ek tedavi gereksinimi olan hastaların (n=51) yatış maliyetleri ile primer olarak PTE tedavisi alıp ek tedavi gereksinimi olmayan hastaların (n=46) medyan yatış günleri ve maliyetleri karşılaştırıldı. Ek tedavi gereksinimlerinin anlamlı olarak daha uzun yatış süresine ve maliyetine neden olduğu gösterildi. (6 gün, 1063.73 tı / 9 gün, 2173 tı p<0.001).

Bu 46 hastada yapılan değerlendirmede idame tedavi olarak taburculukta VKA verilen hastalarda DMAH verilenlere kıyasla anlamlı olarak medyan yatış süresinin (p<0.001) ve maliyetinin (p<0.001) arttığı görüldü. YOAK ile taburcu edilen hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı. (Tablo 13, Şekil 1; Tablo 14, Şekil 2)

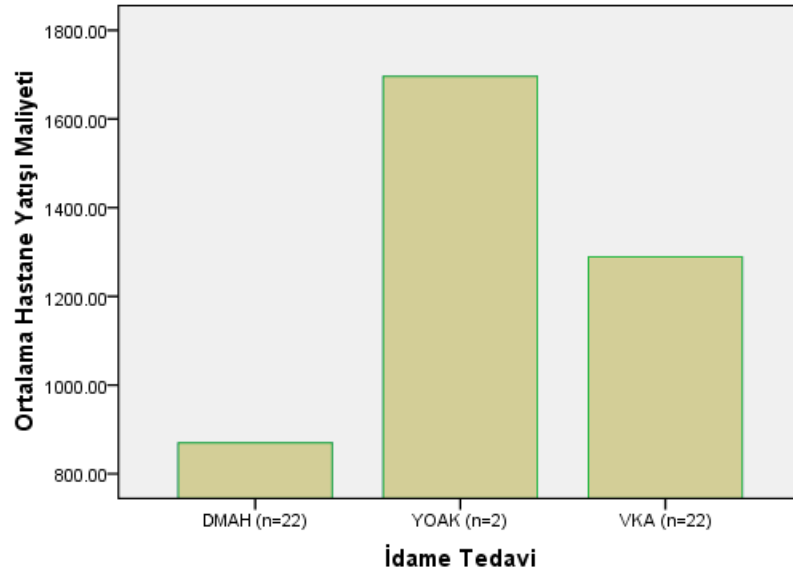
Tablo 13. İdame Tedaviye Göre Hesaplanmış Hastane Yatışı Maliyetleri

İlaç	Ortalama \pm Sd	Medyan (IQR)	%95 CI
DMAH (n: 22)	869,53 \pm 340,51	803.36 (520.06)	718.55; 1020.50
VKA (n: 22)	1.289,26 \pm 345,98	1316.82 (602.01)	1135.86; 1442.66
YOAK (n: 2)	1.695,96 \pm 1.159,22	1695.96 (-)	-

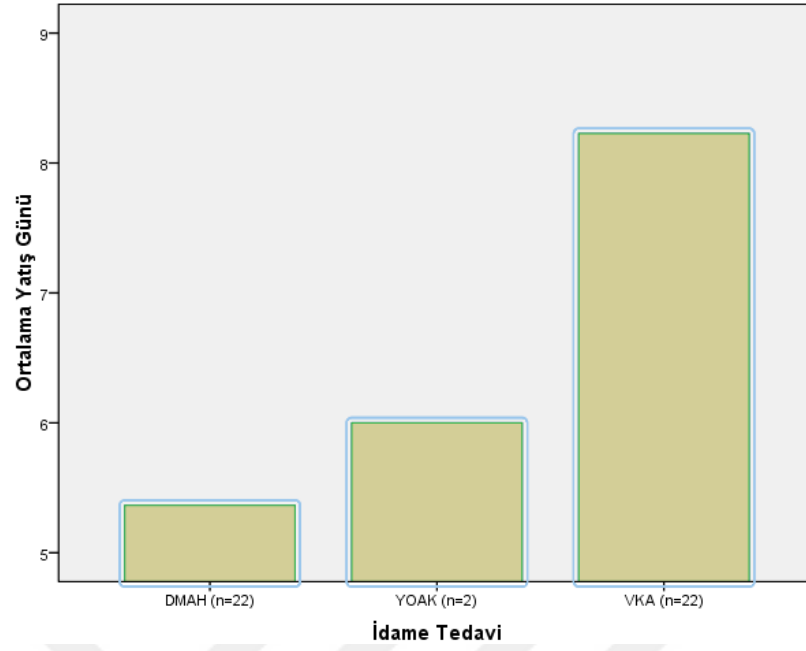
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin VKA: K Vitamini Antagonisti (Varfarin)
YOAK: Yeni Oral Antikoagülan SD: Standard Sapma TL: Türk Lirası
IQR: Çeyrekler Arası Açıklık CI: Güven Aralığı

Tablo 14. İdame Tedaviye Göre Hesaplanmış Hastane Yatışı Süreleri

İlaç	Ortalama \pm Sd	Medyan (IQR)	%95 CI
DMAH (n: 22)	5.36 \pm 1.52	5 (2)	4.69; 6.04
VKA (n: 22)	8.23 \pm 2.81	7.5 (4)	6.98; 9.47
YOAK (n: 2)	6 \pm 1.41	6 (-)	-



Şekil 1. Ortalama Hastane Yatışı Maliyeti



Şekil 2. Ortalama Hastane Yatış Günü

4.5. İdame Tedavi Maliyeti

İdame tedavi süresince pulmoner tromboemboli tanısı alıp primer sonlanma noktasına ulaşan hasta sayısı 1.ay için 70, 3.ay için 52, 6.ay için 38 idi.

İlk ay DMAH maliyeti ile VKA ve YOAK maliyetlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Ancak VKA maliyeti ile YOAK maliyeti arasında VKA'nın daha düşük maliyetli olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.723$) (Tablo 15).

Üçüncü ayda DMAH maliyeti ile VKA ve YOAK maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p<0,001$). Ancak VKA maliyeti ile YOAK maliyeti arasında VKA'nın daha düşük maliyetli olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.679$) (Tablo 16).

Toplam altı aylık maliyet hesabı değerlendirmesinde DMAH maliyeti ile VKA ve YOAK maliyetleri arasında anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Ancak VKA maliyeti ile YOAK maliyeti arasında VKA'nın daha düşük maliyetli olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.140$) (Tablo 17).

Tablo 15. İlaçların İlk Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri

İlaç	Ortalama Gün ± Sd	Ortalama Maliyet ± Sd (TL)	Medyan Maliyet (IQR) (TL)	%95 CI
DMAH (n: 48)	29.41 ± 2.85	1.390,44 ± 346.69	1579.8 (339.86)	1289.77; 1491.11
VKA (n: 18)	30 ± 0	169.03 ± 54.27	173.03 (70.51)	142.04; 196.02
YOAK (n: 5)	23.6 ± 8.87	214.3 ± 93.11	247.5 (181)	98.67; 329.92

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin VKA: K Vitamini Antagonisti (Varfarin)
YOAK: Yeni Oral Antikoagülan SD: Standard Sapma TL: Türk Lirası
IQR: Çeyrekler Arası Açıklık CI: Güven Aralığı

Tablo 16. İlaçların 3 Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri

İlaç	Ortalama Gün ± Sd	Ortalama Maliyet ± Sd (TL)	Medyan Maliyet (IQR) (TL)	%95 CI
DMAH (n: 33)	84.90 ± 18.11	3.776,01 ± 1.309,31	4198.4 (1395.02)	767.62; 4240.27
VKA (n: 16)	85 ± 11.52	404,47 ± 133.31	359.74 (196.67)	333.44; 475.51
YOAK (n: 9)	57.55 ± 32.09	512,94 ± 291.22	643 (560.75)	289.09; 736.79

Tablo 17. İlaçların 6 Ay İçerisinde Kullanıldıkları Gün Sayısı ve Maliyetleri

İlaç	Ortalama gün ± Sd	Ortalama Maliyet ± Sd (TL)	Medyan Maliyet (IQR) (TL)	%95 CI
DMAH (n: 22)	158.09 ± 45.29	6.927,15 ± 2.687,67	8081.61 (5200.52)	5735.5; 8118.8
VKA (n: 15)	85 ± 11.52	698.29 ± 483.51	359.74 (513.2)	531.99; 864.58
YOAK (n: 11)	135.6 ± 59.5	1.050,81 ± 300.28	600.58 (791.5)	725.98; 1375.64

4.6. Komplikasyonlar ve KTEPH

Total olarak 148 hasta değerlendirildiğinde 6 aylık takip süresince VKA kullanan bir hastada INR yüksekliğine bağlı hemoptizi ile seyreden majör kanama tespit edildi. İlaç değişimi yapıldı.

Uzun süreli takip edilen 4 hastada 6 aylık VKA tedavisi sonlandırıldıktan hemen sonra reemboli/dvt gelişti. Bir hastada 8 ay süre ile VKA kullanımı sonrasında kronik tromboemboli tespit edildi.

Tedavilerinin üç veya daha sonraki aylarında 55 hastaya EKO yapıldı. Bu hastaların 8'inde sağ ventrikül yetmezliği bulguları izlendi. Ancak takibimizde kalan hiçbir hastaya ilk 1 yılda KTEPH tanısı konulmadı.

Yalnız bir hastada enoksaparin tedavisi altında iken SVO gelişimi gözlenmiştir. Yine başlangıçta PTE tanısı alan bir hastamızın kardiyak nedenlerle YOAK kullanmakta olduğu bilinmektedir.

5. TARTIŞMA

PTE tedavisine ilişkin maliyetlerin büyük bir kısmının hastane giderleri olduğu bilinmektedir (90). Yatış süresinin kısalmasının veya hastaneye yatış gereksiniminin azalmasının sağlık harcamaları üzerindeki yükü önemli ölçüde azaltacağı öngörülebilir (90, 91). Yapılan çalışmalarda özellikle düşük ölüm riskli hastaların ayaktan etkin ve güvenilir şekilde tedavi edilebileceği gösterilmiştir (7, 92). Ancak ülkemizdeki sosyoekonomik koşullar nedeniyle hâlen birçok PTE hastasının akut tedavisi hastanede yatırılarak yapılmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların 116'sı acil servis veya poliklinik başvurularında PTE tanısı almış ve yalnızca 14 hastaya ayaktan tedavi verilmiştir. Bu 14 hastanın hiçbirinde ilk 30 günde ölüm görülmemiştir.

Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan 1078 hastayı içeren çalışmada, idame döneminde en sık kullanılan ilacın varfarin olduğu gösterilmiştir (8). Ancak varfarin tedavisinin hastane yatış süresini uzatması nedeni ile maliyeti artıracığı düşünülebilir. Beckman ve ark. Enoksaparin ile PTE monoterapisinin standart rejime (Heparin + Varfarin) kıyasla medyan hastane yatışında 2 günlük bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (93).

EINSTEIN DVT ve EINSTEIN PE randomize çalışmaları DVT ve PTE tedavisi için oral rivaroksabanın potansiyelini göstermiştir (5, 94). Bu çalışmaların verileri ile yapılan analizde Rivaroksaban tedavisi verilen hastaların klasik heparin sonrası varfarin tedavisi verilen hastalara kıyasla hastane yatış süresini 0.9 gün azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Asya en yüksek hastaneye yatış oranlarına sahipken, en düşük oranlar Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da rapor edilmiştir (95). Daha sonra Kuzey Amerika hastalarının alt grup analizi yapılmış ve Rivaroksabanın klasik tedaviye kıyasla hastane yatış süresini yaklaşık 2 gün azalttığı gösterilmiştir (96). Beş çalışmanın dâhil edildiği 2017 yılında yapılan bir metanalizde ise rivaroksabanın heparin + varfarin rejimine kıyasla hastane yatış süresini (1.36-1.70 gün) ve maliyetini (\$1,818-\$2,688) azalttığı saptanmıştır (97).

Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde varfarin ile taburcu edilen hastalarda DMAH ile taburcu edilenlere kıyasla medyan hastane yatış süresi ve maliyetinin arttığı görülmüştür (7,5 gün; 1316,82 TL / 5 gün; 803.36 TL p<0.001).

YOAK ile taburcu edilen hastaların medyan servis yatış günü 6, servis maliyeti 1695.96 TL iken diğer tedavilerle kıyaslandığında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak bu hastaların hepsine başlangıç tedavisi olarak DMAH uygulanmıştır ve hasta sayısı istatistiksel analiz için yetersizdir.

Çalışmamızda hastane yatış maliyeti hesaplanırken; pulmoner emboli ile direkt ilişkili olmayan ve hastane maliyetini artırabileceği kabul edilen durumlara sahip hastalar (bknz. Gereç ve Yöntem), yoğun bakıma yatan hastalar ve trombolitik uygulanan hastalar dâhil edilmemiştir. Bu durum hasta seçimi yanlılığını öne çıkarabilmektedir. Ancak fatura maliyetleri üzerinden analiz yapıldığından, servis yatışı sırasında yapılan tüm işlem ve işlem maliyetlerinin primer olarak PTE tedavisine yönelik yapılmadığı veya yoğun bakım yatışı ve trombolitik uygulamalarının getirdiği ek maliyetlerin kullanılan ilaçların maliyeti ile direkt ilişkili olmadığı ön görülebilir bir gerçektir. Nitekim PTE tanısı ile hastane yatışı olan ve primer sonlanma noktasına ulaşmış hastaların servis maliyet hesabına dâhil edilenleri ile dâhil edilmeyenleri arasında yapılan analizde, dışlama kriterlerine sahip hastalarda medyan hastane yatış günü ve maliyetinin anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur (6 gün, 1063.73 tl / 9 gün, 2173 tl $p<0.001$). Başlangıç antikoagülan tedavi olarak YOAK kullanımının olmaması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak öne çıkmaktadır.

Bulgularımız ve literatür verileri PTE tedavisinin sağlık sistemimize getirdiği maliyet yükünü azaltmanın en önemli faktörlerinden birinin de hastaneye yatırılmasını gerektirecek riskte olmayan hastalarda ayaktan tedavi seçeneğini değerlendirmek olacağını düşündürmektedir.

PTE tanısı alan her hastanın en az 3 ay süre ile antikoagülan tedavi alması önerilmektedir (98). Kanser hastalarında ise bu sürenin en az 6 aya uzatılması önerilmektedir (3). İdame dönemdeki antikoagülasyonun bazı özel durumlar hariç (kanser, gebelik gibi) VKA veya YOAK ile yapılması önerilmektedir (3). Ancak ülkemizde, hasta profili ve YOAK kullanımının SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) kurallarıyla kısıtlanması nedeniyle kanser olmayan hastalarda da VKA yerine DMAH tercihi sıkça yapılabilmektedir. Bu durumun bir başka sebebi, YOAK'lar ile ilgili ülkemiz özelinde yapılmış randomize kontrollü çalışma eksikliği ve klinisyenlerin YOAK kullanımı konusundaki endişeleri olabilir. Öte yandan PTE'de

YOAK kullanımının etkinliği ve güvenilirliği birçok çalışma ile gösterilmiştir (5, 66, 99)

Reçete fiyatları YOAK'larda VKA'ya göre epeyce fazladır (*Türkiye'de çalışmamız yapıldığında VKA (Coumadin®) 5 mg 28 tb fiyatı 10,66 tl iken Rivaroksaban (Xarelto®) 20mg 28 tb 231 TL idi*). Ancak VKA kullanan hastaların INR ölçümü için sıklıkla hastane başvurusu yapması ve buna bağlı ulaşım, konaklama ve iş gücü kaybına bağlı maliyetlerinin, YOAK'lara nazaran daha fazla olacağı tahmin edilebilir.

YOAK kullanımının PTE tedavisine dâhil olması sonrası, yukarıda belirtilen maliyet avantajları ve/veya dezavantajları nedeni ile dünya genelinde birçok ülkede YOAK'lar için maliyet, etkinlik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır.

Danimarka'da yapılan bir araştırmada venöz tromboembolizmde akut tedavi sonrası 6 aylık idame dönemde YOAK (rivaroksaban, apiksaban) ile VKA tedavilerinin tedavi maliyetleri analiz edilmiş ve yalnızca ilaç maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda VKA'lar tüm YOAK'lara karşı daha uygun maliyetli görülmüştür (229 € / 583-671 €). Ancak maliyete kanama nedeni ile sağlık bakımı, INR ölçümü gibi faktörler dâhil edildiğinde YOAK'ların VKA'lara göre kısmen daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre en ekonomik seçenек apiksabandır (801€) (100).

Portekiz'de 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise PTE'nin ilk 3 aylık idame tedavisinde Rivaroksaban'nın VKA kıyasla hem daha etkili hem daha az maliyeti (293 €) olduğu gösterilmiştir (101).

Dünya genelinden gelen bu araştırma sonuçları PTE tedavisinde YOAK'ların ülke ekonomilerine daha uygun maliyetli bir seçenек olabileceğini göstermektedir.

Ülkemiz özelinde PTE'de kullanılan alternatif ilaçların maliyetini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada YOAK'ların Türk Sağlık Sistemi açısından daha ekonomik bir seçenек olabileceği önerilmiştir (102). Bu çalışmadaki verilere göre VKA için idame dönemde ortalama maliyet 306.1 ± 113.9 AVRO (€), Rivaroksaban için 258.8 ± 106.3 (€) Enoksoparin için 888.5 ± 364.9 (€) olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışma Varfarin tedavisi verilen 118 hastada "alternatif olarak diğer tedaviler

verilse idi maliyet nasıl olurdu” sorusu üzerine tasarlanmıştır. Yani bir model üzerinde yapılmıştır ve YOAK ve DMAH açısından gerçek hasta verileri değildir.

Yine bu model üzerinden idame dönemdeki maliyetler hesaplanırken VKA maliyetine ilaç, poliklinik başvurusu ve ulaşım masrafları dâhil edilmişken; YOAK ve Enoksaparin için yalnızca ilaç maliyetleri dâhil edilmiştir (102). Enoksaparin için maliyet 1x0,6 tek doz tedavi şeklinde hesaplanmıştır. sPESI=0 olan ve hastane yatışı gerektirmediği hâlde varfarin tedavisi verilen hastalarda yine model üzerinden alt grup analizi yapılmış, YOAK’lar daha uygun maliyette bulunmuştur. Ancak bu hasta alt grubunda maliyet analizi YOAK hasta grubu için ayaktan başlatılmış, Varfarin için ise yatış maliyetleri de hesaplanmıştır. Çalışmada klinik olarak önemli kanser, INR yüksekliği, minör kanamalar ve majör kanamalar izlenen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Dolayısı ile komplikasyonlar nedeni ile yapılacak maliyetler hesaplanmamıştır (102).

Çalışmamızda hastane yatış süresi ve maliyeti açısından DMAH’lar daha uygun maliyetli bulunurken, bu durum taburculuk sonrası uzun dönem takiplerinde tersine dönmektedir. Uzun dönemde 1. 3. ve 6. aylarda yapılan maliyet analizlerinde DMAH ile tedavinin VKA’lara kıyasla ciddi maliyet yükü getirdiği görülmüştür. Altı aylık takip bitiminde DMAH için ortalama maliyet 6.927,15 TL, VKA için ortalama maliyet 698,29 TL ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. YOAK için altıncı ayda ortalama maliyet 1.050,81 TL olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenirse de özellikle DMAH maliyetlerine kıyasla YOAK ile tedavinin çok daha uygun maliyetli olduğu görülmektedir. Diğer taraftan VKA tüm takip süresince, istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemese de YOAK’lara kıyasla daha uygun maliyetli bulunmuştur. Ancak hastaların INR ölçümü için hastane başvuru sıklığının artmasının ulaşım, yemek ve konaklama gibi ek maliyetlere neden olacağı bilinmektedir. Aynı zamanda bu poliklinik başvurularının neden olduğu bir iş gücü kaybı olacaktır. Maalesef çalışmamıza bu maliyetler dâhil edilmemiştir. VKA ile tedavinin bu gibi ek maliyetler nedeni ile hesaplanandan daha yüksek çıkacağı öngörülebilir.

Tüm bulgulara rağmen ilaç maliyetlerinin ülke ekonomilerine getirdiği yükü net veriler ile ortaya koymak mümkün olmayabilir. Örneğin, VKA kullanan hastaların bu çalışmaya dahil edilmeyen ulaşım, konaklama, yemek gibi

masraflarının bu iş kollarında çalışan insanlara getireceği maddi getiri nedeni ile ülke ekonomisine farklı yollardan katkı sağlayacağı da düşünülebilir.

VTE'nin uzatılmış tedavisi üzerine yapılan faz III klinik çalışmalar, majör kanama oranının % 1 olabileceğini ve klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamanın % 6 kadar yüksek olduğunu göstermiştir. (103, 104) Ancak YOAK etkinliği için yapılan tüm çalışmalarda PTE popülasyonunun yaklaşık üçte birini oluştururken, geri kalan üçte ikisi proksimal DVT'li hastalardır. Bizim çalışmamızda Varfarin kullanan yalnızca 1 hastada INR yüksekliği ve hemoptizi nedeni ile majör kanama saptanırken, DMAH ve YOAK tedavisi altında kanama görülmemiştir. Ancak bu veriler yalnızca kliniğimize yapılan başvurulardan elde edilmiştir. Komplikasyon nedeni ile başka bir merkeze başvuru yapıldı ise bu durum bilinmemektedir.

Tedavi altında reemboli saptanmamıştır. Uzun süreli takip edilen 4 hastada 6 aylık VKA tedavisi sonlandırıldıktan hemen sonra reemboli/dvt gelişmiştir. Tekrar tedavi başlanmıştır. 1 hastada 8 ay süre ile VKA kullanımı sonrasında kronik tromboemboli tespit edilmiştir. Takibimizde kalan ve tedavinin üç veya sonraki aylarında EKO yapılan 55 hasta bulunurken, bu hastaların 8'inde sağ ventrikül yetmezliği bulguları saptanmış ancak hiçbiri KTEPH tanısı almamıştır. Literatürde semptomatik PE sonrası ilk 2 yılda kümülatif olarak %0,1 ile %9,1 arasında çok geniş aralıkta insidans bildirilen bir çalışma mevcuttur (93). Bu insidans farklılıkları KTEPH'i akut PTE'den ayırt etmedeki zorluk, semptomların yetersizliği veya referans yanlılığına atfedilebilir. Çalışmamızda KTEPH tanısı konmamasının nedeni tüm bazı hastaların kısa ve uzun dönemde takipten çıkmasına atfedilebilir.

Çalışmamız, ülkemiz sağlık sisteminde PTE hastalarının idame tedavisi için maliyet etkin tedavinin VKA olduğunu göstermektedir. Ancak ülkemiz özelinde yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. PTE'nin idame tedavisinde antikoagülan seçiminde genel bir yaklaşımdan ziyade hasta odaklı (komorbidite, sosyo-ekonomik durum, risk faktörü...vs.) tedavi seçiminin daha uygun olduğu söylenebilir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza 2015-2017 yılları arasında PTE tanısı alan toplam 148 hasta dahil edildi. Hastaların 55'i (%37.2) erkek, 93'ü (%62.8) kadın iken ortalama yaş 68 (18-95) idi.
- Dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası hastane yatış maliyeti hesaplaması akut dönemde Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak takip edilen 46 hasta üzerinden yapıldı. Ortalama yatış maliyeti 1063 TL, ortalama yatış süresi 6 gün olarak tespit edildi. Taburculukta 22 hastaya Varfarin, 22 hastaya DMAH, 2 hastaya da YOAK verildi. Varfarin ile taburcu edilen hastaların DMAH ile taburcu edilen hastalara kıyasla medyan yatış süresinin ve maliyetinin arttığı bulundu (1316.82 TL 7,5 gün / 803.36 TL 5 gün $p<0,001$).
- İdame dönem maliyet hesabı akut dönemde hastanede veya ayaktan tedavi verilen ve Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde takip edilen hastalar üzerinden yapıldı. Dışlama kriterlerinin uygulanması sonrası idame tedavi süresince primer sonlanma noktasına ulaşan hasta sayısı 1.ay için 70, 3.ay için 52, 6.ay için 38 idi.
- İlk ay maliyet analizinde DMAH maliyetinin VKA maliyetinden anlamlı olarak fazla olduğu bulundu ($1.390,44 \pm 346.69 / 169.03 \pm 54.27$ TL $p<0,001$). Ancak VKA tedavisinin YOAK ile tedaviye kıyasla daha düşük maliyetli olma eğilimi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($169.03 \pm 54.27 / 214.3 \pm 93.11$ TL $p=0.723$).
- Üçüncü ay maliyet analizinde DMAH maliyetinin VKA maliyetinden anlamlı olarak fazla olduğu gösterildi ($3.776,01 \pm 1.309,31$ TL / $404,47 \pm 133.31$ TL $p<0,001$). Ancak VKA tedavisinin YOAK ile tedaviye kıyasla daha düşük maliyetli olma eğilimi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($404,47 \pm 133.31 / 512,94 \pm 291.22$ TL $p=0.679$).
- Altıncı ay maliyet analizinde DMAH maliyetinin VKA maliyetinden anlamlı olarak fazla olduğu gösterildi ($6.927,15 \pm 2.687,67$ TL / 698.29 ± 483.51 TL $p<0,001$). Ancak VKA tedavisinin YOAK ile tedaviye kıyasla daha düşük maliyetli olma eğilimi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (698.29 ± 483.51 TL / $1.050,81 \pm 300.28$ TL $p=0.140$).

7. KAYNAKLAR

1. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012
2. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assessment and management. Eur Heart J 2012;33: 3014-22.
3. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal (2019) 00,1-61
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:799-808.
5. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287-1297.
6. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2017; 70:1587-1597.
7. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, noninferiority trial. Lancet 2011; 378,41-8.
8. Özsu S, Ozlu T, Şentürk A, et al. Combination and comparison of two models in prognosis of pulmonary embolism: Results from Turkey Pulmonary Embolism Group(TUPEG) study. Thrombosis Research 2014; 133:1006-10.
9. Kahler ZP, Beam DM, Kline JA. Cost of treating venous thromboembolism with heparin and warfarin versus home treatment with rivaroxaban. Acad Emerg Med. 2015; 22: 796– 802
10. Bamber L, Muston D, McLeod E et al. Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/ vitamin K antagonist Thrombosis Journal 2015 June 11; 13-20
11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39:1330-1393.

12. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014; 275:1-11.
13. Clay E, Jamotte A, Verhamme P et al; Cost-effectiveness of edoxaban compared to warfarin for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in the UK *Journal of Market Access & Health Policy* 2018, Vol. 6, 1495974
14. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
15. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:2363-2371.
16. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118:1340-1347
17. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC et al. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016; 115:800-808.
18. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality *Thromb Haemost* 2007; 98: 756– 764
19. 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; 162:1245-8.
20. Arseven O, Ekim N, Müsellim B ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2015
21. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112:974-979
22. Özsu S, Özlü T, Bülbül Y. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009; 57:466-82.
23. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39:4186-4195.

24. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016; 375:1524-1531.
25. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, et al. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005; 69:981-6.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-420.
27. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168:2131-2136
28. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95:715-719.
29. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13:1365-1370.
30. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78:399-405.
31. Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S et al. YEARS Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390:289-297.
32. Righini M, Van Es J, den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cut off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST- PE study. *JAMA* 2014; 311:1117-24.
33. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-8
34. Carrier M, Righini M, Wells PS et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1716-1722.
35. Reid JH, Coche EE, Inoue T et al. International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in

defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:505-521

36. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50:1987-1992
37. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217:447-455.
38. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). *Disorders of thrombosis*. Philadelphia: Saunders 1996:239-57.
39. Cogo A, Lensing AWA, Kopman MMW et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:17-20.
40. Le Gal G, Righini M, Sanchez O et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95:963-966.
41. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N et al. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001; 16:297-299
42. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13:616-621.
43. Bova C, Greco F, Misuraca G et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21:180-183
44. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008; 133:358-62
45. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16: 534-8.
46. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association

and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:226-241.

47. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:553-560
48. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R et al. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151:409-416
49. Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014; 134:1052-1056.
50. Cote´ B, Jimenez D, Planquette B et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017; 50:1701611.
51. George E, Kumamaru KK, Ghosh N et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* 2014;29: 7-12.
52. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007; 116:427-33.
53. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D et al. Age-adjusted high- sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015; 45:1323-1331.
54. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a meta- analysis. *J Crit Care* 2015; 30: 1151.e1-7.
55. Cavallazi R, Nair A, Vasu T et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2008; 34:2147-56.
56. Vanni S, Viviani G, Baioni M et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61:330-338.
57. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D et al. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019; 119:140-148.

58. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 227:251-256.
59. Donze J, Le Gal G, Fine MJ et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100:943-8.
60. Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9:2115-7
61. Messika J, Goutorbe P, Hajage D et al. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017; 24:230-232.
62. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60:132-13
63. Bhat T, Neuman A, Tantary M, et al. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16:1-8.
64. Corsi F, Lebreton G, Brechot N et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017; 21:76
65. Truhliar A, Deakin CD, Soar J et al. Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation* 2015; 95:148-201.
66. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010; 44:994-1002
67. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119:874-881
68. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Ankara Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd Şti., 2000: 584-617.

69. Van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124:1968-1975
70. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12:320–328
71. Witt DM, Clark NP, Kaatz S et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:187-205.
72. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011; 124:2554-2559
73. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of varfarin. 2007; 1:115-7.
74. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A et al. An algorithm for managing varfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009; 761:724-30.
75. Becattini C, Agnelli G, Salvi A et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e82-e86.
76. Daniels LB, Parker JA, Patel SR et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80:184-188.
77. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129:1043-1050.
78. Marti C, John G, Konstantinides S et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36:605-614.
79. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-1411.
80. Kuo W, Gould M, Louie J et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1431-40

81. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014; 35:758-64
82. Keeling WB, Sundt T, Leacche M et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:1498-1502.
83. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155:1095-1106.e2
84. Imberti D, Dentali F, Ageno W et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014; 111:618- 24.
85. Sella DM, Oldenburg WA. Complications of inferior vena cava filters. *Sem Vasc Surg* 2013; 26:23-8.
86. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44:1275-1288.
87. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67-119.
88. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49:1601792.
89. Korkmaz A, Özlü T, Özsü S et al. Long-Term Outcomes in Acute Pulmonary Thromboembolism: The Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Associated Risk Factors. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012; 18(3) 281-288
90. Mody SH, Huynh L, Zhuo DY et al. A cost-analysis model for anticoagulant treatment in the hospital setting. *J Med Econ* 2014; 17:492-98.
91. Lamori JC, Shoheiber O, Mody SH et al. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. *Clin. Ther.* 2015 Jan 1;37 62-70.

92. Zondag W, Kooiman J, Klok FA et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):134-144.
93. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA et al. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 89:953-8.
94. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al; The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510
95. Vanbellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F et al. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin*. 2014;30: 829–837.
96. Bookhart BK, Haskell L, Bamber L et al. Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/ vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN clinical trial program. *J Med Econ*. 2014; 17:691–695.
97. Kohn CG, Fermann GJ, Peacoc WF et al. Association between rivaroxaban use and length of hospital stay, treatment costs and early outcomes in patients with pulmonary embolism: a systematic review of real-world studies. *Current Medical Research and Opinion* 2017 Vol. 33- Issue 9
98. Boutitie F, Pinede L, Schulman S 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; 342: d3036.
99. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12:320_328.
100. Nielsen A, Poulsen PB, Dybro L. et al. Total costs of treating venous thromboembolism: implication of different cost perspectives in a Danish setting *Journal of Medical Economics* 2019 Vol 22 Issue 12
101. IF. Santos, Pereira S, McLeod E et al. Economic Analysis of Rivaroxaban for the Treatment and Long-Term Prevention of Venous Thromboembolism in Portugal *Acta Med Port* 2014 Sep-Oct;27(5):615-624
102. Türk M, Aldağ Y, Oğuzülgen İK et al. A cost comparison of warfarin vs enoxaparin or new oral anticoagulants used for the treatment of patients with pulmonary embolism *Tuberk Toraks* 2016;64(3):198-205

103. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S et al. management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124:955-962.
104. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718.

