

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PULMONER TROMBEMBOLİDE FARKLI
ANTİKOAGULAN TEDAVİLERİN
HASTA İLAÇ UYUMU VE ETKİNLİK AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ZENFİRA ALASGAROVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İPEK KIVILCIM OĞUZÜLGEN

ANKARA
EKİM 2020



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Zenfira ALASGAROVA
Baba Adı	İlgar
Doğum Yeri/Tarihi	Azerbaycan-Gence/12.03.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	03.07.2015/1504.A-157
Mezun Olduğu Fakülte	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Göğüs Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Pulmoner Tromboembolide Farklı Antikoagülan Tedavilerin Hasta İlaç Uyumu ve Etkinlik Açısından Karşılaştırılması"

JÜRİ KARARI:

10 Kasım 2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında "**BAŞARILI**" bulunarak Uzmanlık Sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. İ. Kıvılcım OĞUZÜLGEN

ÜYE

Prof. Dr. Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ

ÜYE

Prof. Dr. Elif KÜPELİ

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda çok büyük katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. İpek Kıvılcım Oğuzülgen'e;

Klinik tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve eğitime katkılarından dolayı tüm saygıdeğer Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine;

Eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım tüm saygıdeğer Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma, tezimin istatistiklerinin yapılmasında değerli zamanını ve emeğini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi İsmail Emre Gökçe'ye;

Tez yazım aşamasında hiçbir desteğini eksik etmeyen değerli ablam Uzm. Dr. Ayşe Baha'ya;

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında bana destek veren ve her zaman yanımda anlayışla, sabırla olan canım eşim Nöroloji Uzmanı Dr. Sahib Rovshanov'a, Biricik Oğlum Vahid Can Rovshanov'a, canım arkadaşım Dr. Büşra Balkay Babaev'e, her zaman desteklerini yanında hissettiğim aileme ve eğitimimde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Dr. Zenfira Alasgarova

İçindekiler Tablosu

Kabul ve Onay	i
Ön Söz	ii
İçindekiler	iii
Tablolar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patofizyoloji	3
2.3. Risk Faktörleri	8
2.4. Pulmoner Tromboemboli’de Tanı.....	11
2.4.1. Klinik değerlendirme	11
2.4.2. Klinik skorlamalar	12
2.4.3. Başlangıç laboratuvar incelemeleri ve pretest olasılıkları.....	14
2.4.4. Kan biyobelirteçleri	15
2.4.5. Görüntüleme yöntemleri	16
2.4.5.1. V/Q sintigrafi	16
2.4.5.2. BT anjiyografi.....	17
2.4.5.3. Alt ekstremit venöz ultrasonografisi	18
2.4.5.4. EKO.....	19
2.4.6. Pulmoner Tromboemboli’de tanısal algoritmalar.....	19
2.5. Pulmoner Tromboemboli Ağırlığı	21
2.6. Tedavi.....	23
2.6.1. Antikoagülan tedavi.....	24
2.6.2. Reperfüzyon tedavisi	35
2.6.3. Vena kava inferior filtreleri.....	37

2.6.4. Destek tedavisi.....	37
2.7. Pulmoner Tromboemboli’de Tedavi Komplikasyonları	42
2.8. Pulmoner Tromboemboli Tedavi Etkinliği	43
2.9. Pulmoner Tromboemboli Tedavisinde İlaç Uyumu	43
2.10. Medication Possession Ratio (MPR)	47
2.11. Proportion of Days Covered (PDC)	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1. Dahil Etme Kriterleri	50
3.2. Hariç Tutulma Kriteri.....	50
3.3. Hasta Değerlendirilmesi.....	51
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	55
4. BULGULAR	56
4.1. Demografik Özellikler).....	57
4.2. İki Ayrı Antikoagulan Grubundaki Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması	60
4.3. Tedavi Uyumu	65
4.4. Tedaviye Etkinliği ve Güvenilirliği.....	69
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZET.....	87
9. SUMMARY	89
10. ÖZGEÇMİŞ.....	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

Tablo 2. Venöz tromboembolizm için predispozan faktörlerin riske göre sınıflandırılması

Tablo 3. Pulmoner embolide en sık görülen semptom ve bulgular

Tablo 4. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Tablo 5. Modifiye Ceneva Skorlaması

Tablo 6. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC)

Tablo 7. Pulmoner tromboemboli gelişmiş hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

Tablo 8. Pulmoner tromboemboli gelişmiş hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli gelişmiş hastalarda saptanabilecek EKO bulguları

Tablo 10. PESİ ve sPESİ skorlaması

Tablo 11. Pulmoner tromboemboli ağırlık değerlendirme

Tablo 12. Pulmoner tromboemboli tedavisinde UFH verilme dozları

Tablo13. Türkiye’de bulunan DMAH İlaçları ve Dozları

Tablo 14. DOAK (Direkt Oral Antikoagulan) ilaçların özellikleri

Tablo 15. Trombolitik Ajanlar ve Özellikleri

Tablo 16. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo 17. Rekürrens ihtimaline göre kategorize edilmiş PTE risk faktörleri

Tablo 18. Varfarin ile etkileşen ilaçlar

Tablo 19. Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin Dağılımı

Tablo 20. Araştırmaya dahil edilen hastaların PTE hastalığı ile ilgili bazı diğer özelliklerinin dağılımı

Tablo 21. Tedavi grupları arasında eğitim durumu

Tablo 22. Tedavi grupları arasında sosyal durum

Tablo 23. Araştırmaya dahil edilen farklı antikoagülan alan hastaların PTE tedavi seçeneğinin yaşadığı yer ile ilişkisi

Tablo 24. Araştırmaya dahil edilen farklı antikoagülan alan hastaların PTE tedavi seçeneğinin komorbidite sayısı ile ilişkisi

Tablo 25. Tedavi gruplarında mortalite riski

Tablo 26. Tedavi gruplarında eşlik eden komorbiditelerin dağılımı

Tablo 27. Tedavi gruplarında planlanan antikoagülan süresine göre dağılımı

Tablo 28. Araştırmaya dahil edilen bireylerin ilaç uyumuna etki eden temel faktörlerle ilişkisi

Tablo 29. Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç uyumu ile ilaç rapor mevcudiyet ilişkisi

Tablo 30. Lojistik regresyon modelinde araştırmaya dahil edilen hastalarda ilaç uyumunda etkili faktörlerin analizi

Tablo 31. Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi altında takipte re-emboli gelişmesi durumu ile ilaç uyumu ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Bacak derin venlerindeki trombüsün Vena Kava Inferior yolu ile pulmoner arterlere ulaşımı.

Şekil 2.Toraks BT anjiyografide, sağ ana pulmoner arter tama yakın tıkayan trombüs.

Şekil 3. Pulmoner tromboemboli’de EKO ve BTA’da görülen kardiyak değişiklikler.

Şekil 4.Pulmoner tromboemboli’de sağ kalp yetmezliğinden mortaliteye kadar uzanan seyrin mekanizması.

Şekil 5. Dual Enerji BT’ de PTE Görüntüsü

Şekil 6. Hemodinamisi stabil olmayan PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım

Şekil 7. Hemodinamisi stabil olan PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım

Şekil8. Pıhtılaşma Kaskadı ve DOAK’ların etki noktaları

Şekil 9. Venöz tromboembolizm tedavi fazları

Şekil 10. İlaç uyumsuzluğuna sebep olan faktörler

Şekil 11.MPR ve PDC formülü ile ilaç uyum hesaplanması

Şekil 12. Çalışmanın akış şeması

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AEDUS	:Alt Ekstremitte Venöz Doppler Ultrasonografi
AKG	:Arteriyel Kan Gazı
aPTT	:Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	:Brain Natriüretik Peptid
BMI	:Vücut Kitle İndeksi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
DVT	:Derin Ven Trombozu
DOAK	:Direk Oral Antikoagulanlar
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
Dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
INR	: International Normalized Ratio
i.v.	: İntravenöz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KUS	: Kompresyon Ultrasonografi
HIT	: Heparin Bağlı Trombositopeni
OR	: Odds Ratio
So2	: Oksijen Satürasyonu
s.c.	: Subkutan

p	: İstatistiksel Olarak Anlamlılık Değeri
PAB	: Pulmoner Arteriyel Basınç
PERC	: Pulmonary Embolism Rule-out Criteria
PIOPED	: Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis Çalışması
PT	: Protrombin Zamanı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
UFH	: Fraksiyone Olmamış Heparin
USG	: Ultrasonografi
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences Programı V
SS	: Standart Sapma
V/Q Sintigrafisi	: Akciğer Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi
VTE	: Venöz Tromboemboli
%	: Yüzde

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) genellikle derin ven trombozunun (DVT) erken bir komplikasyonudur. Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilecek trombüslerden kopan parçalar pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkayarak PTE'ye neden olur (1). Pulmoner tromboemboli ve DVT'nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılabilir. Pulmoner tromboemboli mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenabilir bir hastalıktır.

Pulmoner tromboemboli tanısı konan hastalara antikoagülan tedavi (başlangıç tedavisi ve sekonder profilaksi) verilmektedir. Başlangıç antikoagülan tedavi genellikle hasta hastaneye yatırılarak verildiğinden bu aşamada tedavide aksama gözlenmemektedir. Ancak hastaların başlangıç tedavi sonrası idame antikoagülan tedavilerini (sekonder profilaksileri) ayaktan almaları nedeni ile ilaç kullanımında uyumsuzluk gözlenebilmektedir (2). Ayrıca sekonder profilakside günümüzde artık rehberler tarafından üç farklı antikoagülan tedavi önerilmektedir (varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, direk oral antkoagülanlar). Bu üç farklı antikoagülan rejiminin kullanım şekilleri ve takipleri birbirinden farklı olduğundan, tedavi uyumunda da farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (3). Tedavi uyumsuzluğu tedavinin etkinliğini bozarak re-emboli gelişimine neden olabilmektedir (4).

Bu çalışmanın öncelikli amacı PTE tanısı alan hastalarda rehberlerin önerdiği antikoagülan tedavi seçenekleri arasında tedaviye uyum ve tedavi etkinliği

açısından fark olup olmadığını belirlemektir. İkincil amaçlar ise tedavi uyumsuzluğuna etki eden faktörleri ve tedavi uyumsuzluğunun tedavi etkinliğine etkisini belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) 'nin insidansı 100 – 200/100.000'dir (5). Yaş artışı ile beraber Pulmoner tromboemboli (PTE) görülme sıklığı da artmaktadır (6). Günümüzde teknolojik yenilikler, yüksek kalorili beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam tarzı immobilizasyona yol açarak VTE riskini arttırmaktadır. Pulmoner tromboemboli mortalitesi Avrupa'da yaklaşık 300.000/yıl, ABD'de yaklaşık 100.000/yıl olgudur (6). Tedavi edilmeyen akut PTE'nin mortalite hızı %30'dur. Erken tanıda ve zamanında başlanan uygun antikoagülan tedavi ile mortalite % 2 'e kadar düşebilmektedir (7). Venöz tromboemboli olgularının %5 ile %23'ünde tedaviye rağmen nüks görülmektedir (8-10).Pulmoner tromboemboli tedavisi ve profilaksisi konusunda fikir birliği sağlamak amacı ile algoritmik tanı ve tedavi önerilerinin bulunduğu uluslararası ve ulusal rehberler yayınlanmıştır (1, 5).

2.2Patofizyoloji

Venöz tromboemboli gelişimine neden olan patofizyolojik süreç; endotel hasarı, staz ve hiperkoagulabilite üçlüsünden oluşan Virchow Triadı olarak bilinmektedir (11). Bu faktörlerin her birinin etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

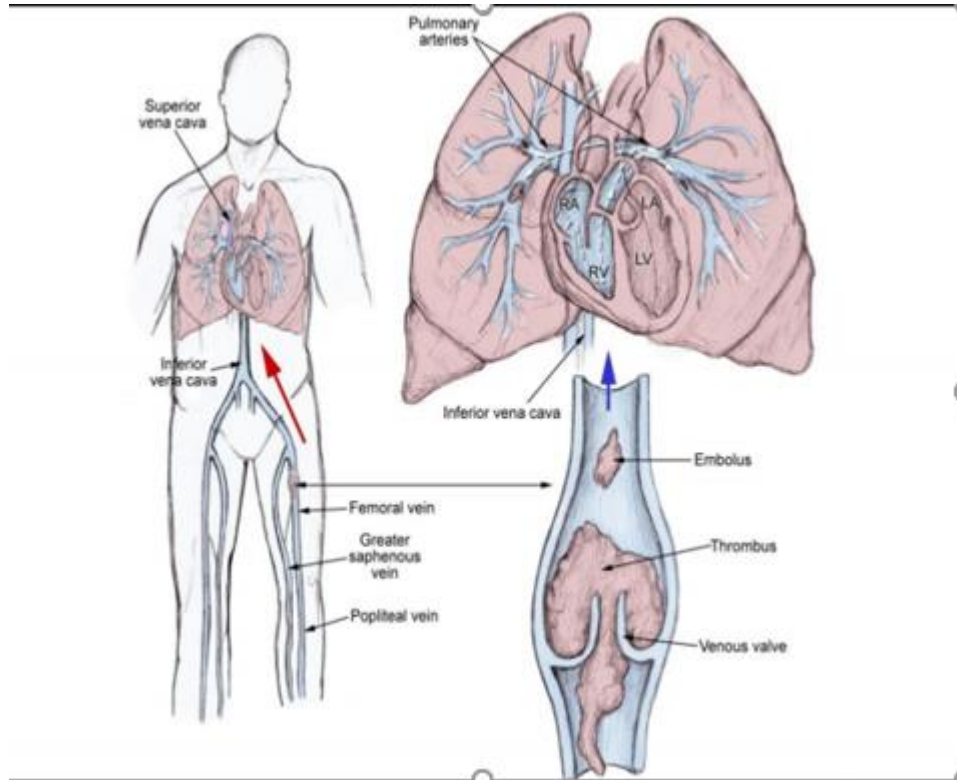
- 1. Venöz staz:** En etkin risk faktörüdür. Staz ve türbülans laminar akımı bozarak trombositlerin endotelle temasının artmasına neden olur. Aktive pıhtılaşma faktörlerinin bir bölgede birikmesine ve pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin staz bölgesine akışını geciktirerek endotelial hücre

aktivasyonuna neden olur, böylece trombüs gelişir (11). Bu nedenle immobilizasyon PTE gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Çünkü uzun süren hareketsizlik özellikle alt ekstremitelerde venöz kan akımının yavaşlamasına neden olur (12-14).

2. Hiperkoagülabilité: Altta yatan çeşitlidenlere sekonder trombüs oluşumuna neden olan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu veya antikoagülan mekanizmasının inhibisyonu gelişebilir (11).

3. Damar endotel hasarı: Damar endotel hasarı, trombüs oluşumuna yakınlık yaratan türbülant akıma ve antitrombotik yüzeylerin oluşturulamamasına neden olarak trombüse yakınlık yaratır (11).

Travma, operasyon, malignite, immobilizasyon gibi nedenlerle (provoked) veya bazen de herhangi bir risk faktörü olmaksızın (unprovoked), venöz staz ve endotel hasarı meydana geldiğinde trombüs gelişim süreci başlar (12, 13). Stazın en çok görüldüğü damarlar alt ekstremitelerde derin venleridir. Çoğunlukla bu venlerden ve bazen de pelvik, renal ve üst ekstremitelerde venlerinden kopan trombüsler, Vena Cava Inferior yolu ile önce sağ kalbe, oradan da pulmoner artere ulaşarak PTE'ye neden olur (Şekil 1) (15). Trombüsün popliteal ve bu seviyenin üzerinde bulunması PTE gelişme riskini artırır (15).



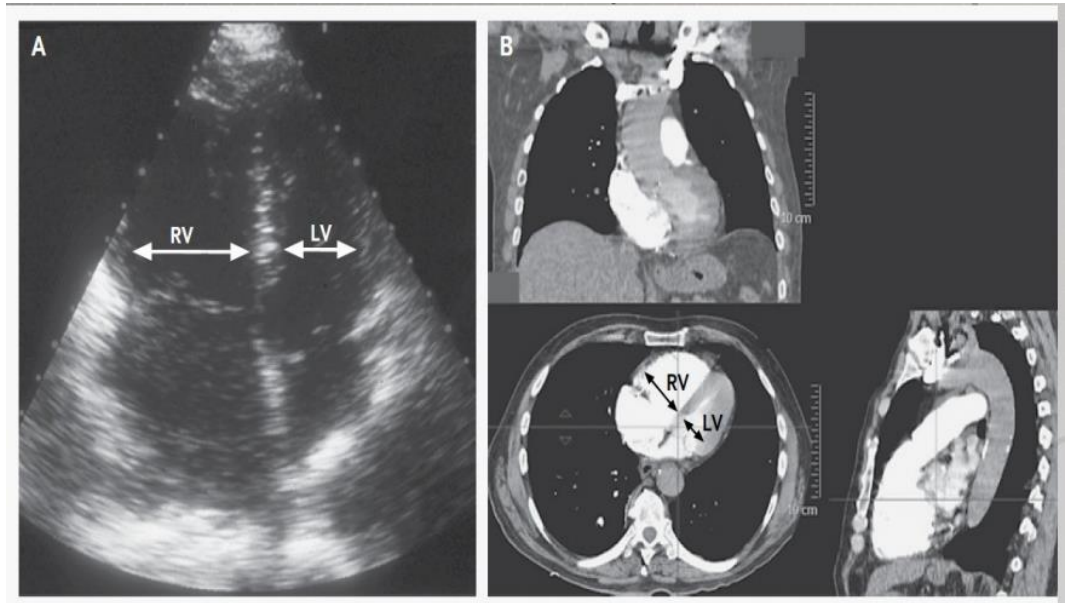
Şekil 1. Bacak derin venlerindeki trombüsün Vena Cava Inferior yolu ile pulmoner arterlere ulaşımı(16)

Pulmoner tromboemboli’de klinik tablo genellikle pulmoner arterlerin tıkanma oranına bağlıdır. Eğer trombüs parçalanmış ise pulmoner arterin distal dallarına ulaşp “pulmoner infarktüs” oluşturur ve hafif hemoptizi, plörezi ve plevral efüzyon ile karşımıza çıkar (17). Akut PTE’de, anatomik tıkanma ile beraber vazoaktif ve bronkokonstruktif ajanların salınımı da (trombositlerden serotonin, plazmadan trombin ve dokulardan histamin salınımı gibi) ventilasyon–perfüzyon bozukluklarına neden olabilir (18). Pulmoner arterlere kadar parçalanmadan ulaşan büyük trombüsler çoğunlukla ana pulmoner arter

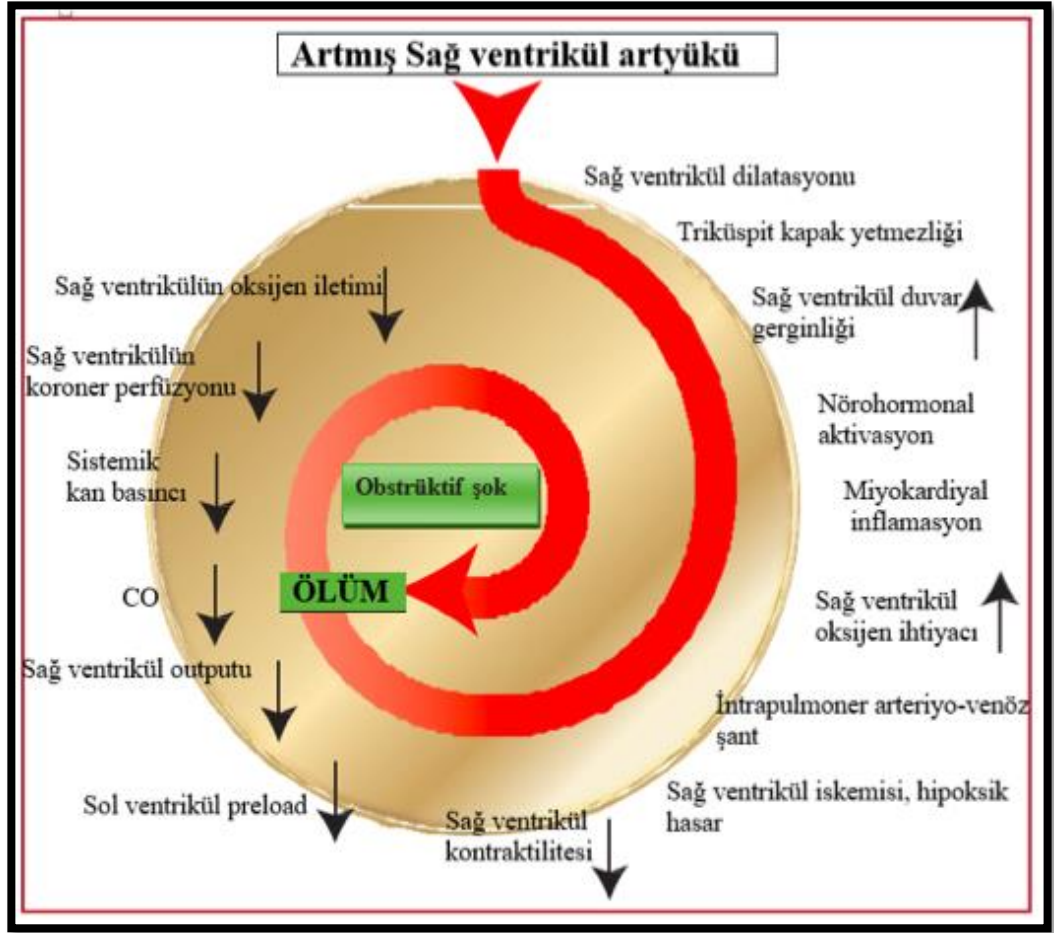
bifurkasyosunda kalır ve “eyer emboli” olarak adlandırdığımız görüntü gelişebilir. Bazen de ana pulmoner arterleri tama yakın tıkayarak büyük alanda perfüzyon defektine neden olur (Şekil 2) (17, 19). Normal şartlarda pulmoner arterlerin direnci düşüktür, ancak damar yatağının %30 ile %50’sinde tıkanma gelişirse pulmoner arter basıncı artar. Bu basınç artışına endotel ve platelletlerden salınan serotonin ve tromboksan A2’nin vasokonstriksiyon etkisi de katkıda bulunur. Sonuçta sağ ventrikülün önündeki yük çoğalarak duvar gerilimini artırır ve sağ ventrikülde dilatasyon, iskemi ve disfonksiyon gelişebilir. Sağ ventrikül dilatasyonu hem interventriküler septumu sol ventrikül içine iterek “D bulgusuna” (Şekil 3), hem de perikard alanını daraltarak sol ventrikül hacminin ve sonuçta kardiyak outputun azalmasına neden olur. Tüm bunlar sağ kalp yetmezliği ve sonuçta da şok tablosuna işaret eden hipotansiyon ve senkop gelişimi ile ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir (5, 18, 20) (Şekil 4).



Şekil 2. Toraks BT anjiyografide, sağ ana pulmoner arter tam'a yakın tıkanan trombüs



Şekil 3. Pulmoner tromboemboli'de EKO ve BTA'da görülen kardiyak değişiklikler (21)



Şekil 4. Pulmoner tromboemboli’de sağ kalp yetmezliğinden mortaliteye kadar uzanan seyrinin mekanizması (22)

2.3 Risk Faktörleri

Venöz tromboemboli gelişen vakaların %75’inde Virchow Triadı’ndaki üç majör faktörden biri ile tetiklenen edinsel ve/veya kalıtsal nedenler vardır (7, 9, 10, 14, 23-25). Hiçbir risk faktörünün bulunmadığı idiyopatik vakalarda altta yatan gizli malignite ve trombofili saptanabilmektedir. Venöz tromboemboli için edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. VTE risk faktörleri

<u>GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ</u>	<u>KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ</u>
Aktive protein C rezidansı (Faktör V Leiden)	Alt ekstremité kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça ya da diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Antitrombin S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Faktör VII eksikliği	Spinal kord yaralanması
Konjenital disfibrinojenemi	İmmobilizasyon
Plazminojen eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
Faktör IX artışı	Kemoterapi
	Antifosfolipid sendromu
	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik / Lohusalık
	Santarl venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Venöz tromboemboli risk faktörleri edinsel ve kalıtsal olarak sınıflandırıldığı gibi, hastayla ilişkili (genellikle kalıcı) ve ortamla ilişkili (genellikle geçici) olarak da sınıflandırılmaktadır. Venöz tromboemboli tanısı aldıktan önceki 3 ay içinde geçici veya geri dönüşümlü herhangi bir risk faktörü varsa (ameliyat, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi gibi) “provoke edilmiş” olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2’de görüldüğü gibi, PTE geliştirme olasılığına göre yüksek, orta ve düşük riskli faktörleri de tanımlamak mümkündür.

Tablo 2. Venöz tromboembolizm predispozan faktörlerin riske göre sınıflandırılması.

<u>VENÖZ TROMBOEMBOLİZM İÇİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLER</u>
<u>Yüksek Risk Faktörleri (OR*> 10)</u>
Alt ekstremitte kırığı
Kap yetmezliği ya da atriyal fibrilasyon / Flutter için hastaneye yatış (Önceki 3 ay içinde)
Kalça ya da diz protezi
Majör travma
Miyokard enfarktüsü (Önceki 3 ay içinde)
Önceden VTE öyküsü
Omurilik yaralanması
<u>Orta Risk Faktörleri (OR 2-9)</u>
Artroskopik diz ameliyatı
Otoimmün hastalıklar
Kan nakli
Santral venöz katater
İntravenöz kataterler ve lead’ler
Kemoterapi
Konjestif kalp yetmezliği ya da solunum yetmezliği
Eritropoezi uyarıcı ajanlar
Hormon replasman tedavisi (Formülasyona bağlı)
İn vitro fertilizasyon
Oral kontraseptif tedavi
Doğum sonrası dönem
Enfeksiyon (Özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV)
Enflamatuvar barsak hastalığı
Kanser (Metastatik hastalık en yüksek risk)
Paralitik inme
Yüzeysel ven trombozu
Trombofili
<u>Zayıf Risk Faktörleri (OR <2)</u>
Yatak istirahati> 3 gün
Diyabet
Arteriyel hipertansiyon
Oturma nedeniyle hareketsizlik (Örneğin; uzun süreli araba ya da uçak yolculuğu)
İleri yaş
Laparoskopik cerrahi (Örneğin; kolesistektomi)
Obezite
Gebelik
Variköz damarlar

*OR: Odds Ratio

2.4. Pulmoner Tromboembolide Tanı

2.4.1 Klinik değerlendirme

Pulmoner tromboemboli tanısında ilk adım şüphedir. Bu şüphe ile geniş yelpazede klinik değerlendirilme yapılması gerekir. Pulmoner tromboemboli’de en sık görülen semptom ve bulgular Tablo 3’te gösterilmiştir (26, 27).

Tablo 3. Pulmoner embolide en sık görülen semptom ve bulgular

<u>SEMPTOMLAR</u>	<u>BULGULAR</u>
Nefes darlığı	Takipne (Solunum hızı> 20/dk.)
Plöritik – substernal göğüs ağrısı	Taşikardi (Nabız> 100/dk.)
Hemoptizi	Belirgin ikinci kalp sesi
Tek taraflı bacak ağrısı	Kardiyak üfürüm
DVT bulguları	S3 ya da S4 galo ritmi
Ateş	Tromboflebit bulguları, siyanoz
Senkop	Raller
Öksürük	Ateş

Pulmoner tromboemboli hastalarında %70 oranında DVT saptanmaktadır. Proksimal DVT ‘si bulunan hastaların ise %50’sinde PTE mevcuttur (5, 12, 15, 23, 28). Bu nedenle DVT varlığında PTE mutlaka sorgulanmalıdır. Yüksek riskli PTE’de ise hastalar senkop, hipotansiyon, ciddi hipoksemi, hatta kardiyak arrest ile başvurabilirler (27).

2.4.2 Klinik skorlamalar

Klinik olasılığın değerlendirilmesi için PTE olasılık skorlamaları geliştirilmiştir. Bu skorlamaların kullanımı ile gereksiz tetkiklerin ve buna bağlı ekonomik kayıpların önüne geçilmesi ve PTE tanısının hızlı konup tedavide gecikmelerin engellenmesi amaçlanmıştır (1, 5, 29).Skorlamalarda sadece hastanın özgeçmişi, semptom ve bulguları kullanılmaktadır. Wells (Kanada) skorlaması (Tablo 4) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması (Tablo 5) yaygın olarak kullanılan, geçerliliği birçok uluslararası ve ulusal derneklerce kabul görmüş klinik skorlama yöntemleridir (1, 5, 30). Wells D-dimer ile beraber kullanıldığında ekartasyon olasılığı daha yüksek olmaktadır (31, 32).Pulmoner tromboemboli dışlamak için PERC skorlaması mevcuttur (Tablo 6) (32).

Tablo 4. Wells (Kanada) Pulmoner Tromboemboli klinik tahmin skorlaması

<u>BULGU</u>	<u>PUAN</u>
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (Nabız> 100/dk.)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon ya da cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT ya da pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0
DVT: Derin ven trombozu	
<2,0 Puan: Düşük klinik olasılık≤ 4 Puan: PTE olası değil	
2,0 – 6,0 Puan: Orta klinik olasılık> 4 Puan: PTE olası	
>6,0 Puan: Yüksek klinik olasılık	

Tablo 5. Modifiye Ceneva skorlaması

<u>BULGU</u>	<u>PUAN</u>
>65 yaş	1
Daha önce DVT ya da PTE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi ya da ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitte ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75 – 94/dakika	3
Kalp hızı:> 95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı ya da tek taraflı bacakta ödem / şişlik	4
DVT: Derin ven trombozuPTE: Pulmoner Tromboembolizm	
<u>Toplam Puan</u>	
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 6. Pulmoner Emboli dışlama kriterleri (PERC)

<u>PULMONER EMBOLİ DIŞLAMA KRİTERLERİ (PERC)</u>
Yaş<50
Kapl hızı <100/dk.
Parmak ucu satürasyonu ≥%95
Hemoptizi yok
Östrojen kullanımı yok
Geçirilmiş DVT ya da PTE öyküsü yok
Tek taraflı bacak şişliği yok
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi ya da hastane yatışı gerektiren travma öyküsü yok
DVT: Derin ven trombozu PTE: Pulmoner Tromboembolizm

2.4.3 Başlangıç laboratuvar incelemeleri ve pretest olasılıkları

Laboratuvar testlerinin tanıya katkısı olmakla beraber kesin tanı genellikle görüntüleme yöntemleri ile konmaktadır. Bu testler akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazlarıdır (AKG).

Akciğer grafisindeki bulgular PTE'e özgün olmamakla birlikte sıklıkla diğer patolojilerin dışlanması amacı ile kullanılır. Pulmoner tromboemboli'de çeşitli EKG (Tablo 7) ve akciğer grafisi bulguları (Tablo 8) görülebilir (1).

Tablo 7. Pulmoner Tromboemboli'li hastalarda saptanabilecek EKG bulguları

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

Tablo 8. Pulmoner Tromboemboli’li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

<u>PULMONER TROMBOEMBOLİ’Lİ HASTALARDA SAPTANABİLECEK AKCİĞER GRAFİSİ BULGULARI</u>
Çizgisel (subsegmental) atelektazi
Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)
Plevra sıvısı
Diyafragma yükselmesi
Pulmoner arter genişlemesi
Ani damar kesilmesi
Sağ ventrikül belirginleşmesi
Lokal damarlanma azalışı –Saydamlık artışı (Westermark işareti)

Arter kan gazında’de ise orta ve yüksek riskli hastalarda difüzyon bozulması nedeniyle hipoksi ve alveolo-arteryel gradiyente artış gözlenebilir (1). Takipneye sekonder hipokarbi, respiratuvar alkaloz da gözlenmektedir. Bazen de hipotansiyon ve respiratuvar kollaps gelişmiş “yüksek riskli PTE” hastasında hiperkapni, respiratuar asidoz ve laktik asidoza bağlı metabolik asidoz görülebilir (1).

2.4.4 Kan biyobelirteçleri

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni gelişmiş trombüsü parçalaması sonucunda salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (1). Bu testin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür. Klinik riski yüksek olan hastalarda tanıyı desteklemek amacı ile D-dimer düzeyi çalışılması önerilmez, sadece düşük ve orta olasılıklı hastalara tanı koymada algoritmada yeri vardır. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür (5). Plazma D-dimer

düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. Referans aralığı 50 yaşa kadar 200 – 500 mikrogram /L’dir, 50 yaş üzeri hastalarda düzeltilmiş D-dimer eşik değerleri kullanılır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü ile yapılır (1, 33).

Pulmoner tromboemboli tanısının desteklenmesinde ve hastalığın ağırlığının belirlenmesinde sağ ventrikül disfonksiyonuna işaret eden kardiyak troponin düzeyleri ve plazma beyin natriüretik peptid düzeylerinin (BNP) ölçümü önerilmektedir(34, 35).

2.4.5 Görüntüleme yöntemleri

Akut PTE tanısında birden fazla görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemler arasında Dual Enerji BT, Toraks BT Anjiyografi, Ventilasyon–perfüzyon sintigrafisi (V/Q Sintigrafisi) sıklıkla yer almaktadır. Yardımcı yöntemler arasında ise DVT saptamaya yönelik alt ekstremité venöz doppler ultrasonografi (AEDUS), kardiyak değerlendirme için ekokardiyografi (EKO) yapılabilir (1, 5).

2.4.5.1 V/Q sintigrafisi

Pulmoner tromboemboli hastalarında ventilasyon işlevi sağlıklı yürütülürken, perfüzyon bozulmuştur. Bu yöntem PTE tanısında duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (36, 37). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve alerjik reaksiyon gibi nedenlerle kontrast verilemeyen veya gebelik nedeniyle radyasyon kontrendikasyonu olan hastalarda tercih edilmektedir. Tetkik sonucunun düşük olasılıklı olarak değerlendirilmesi, hastanın PTE olasılık riskinin de düşük olarak hesaplandığı durumlarda, PTE tanısını dışlamayı sağlar (5, 8, 36). PIOPED

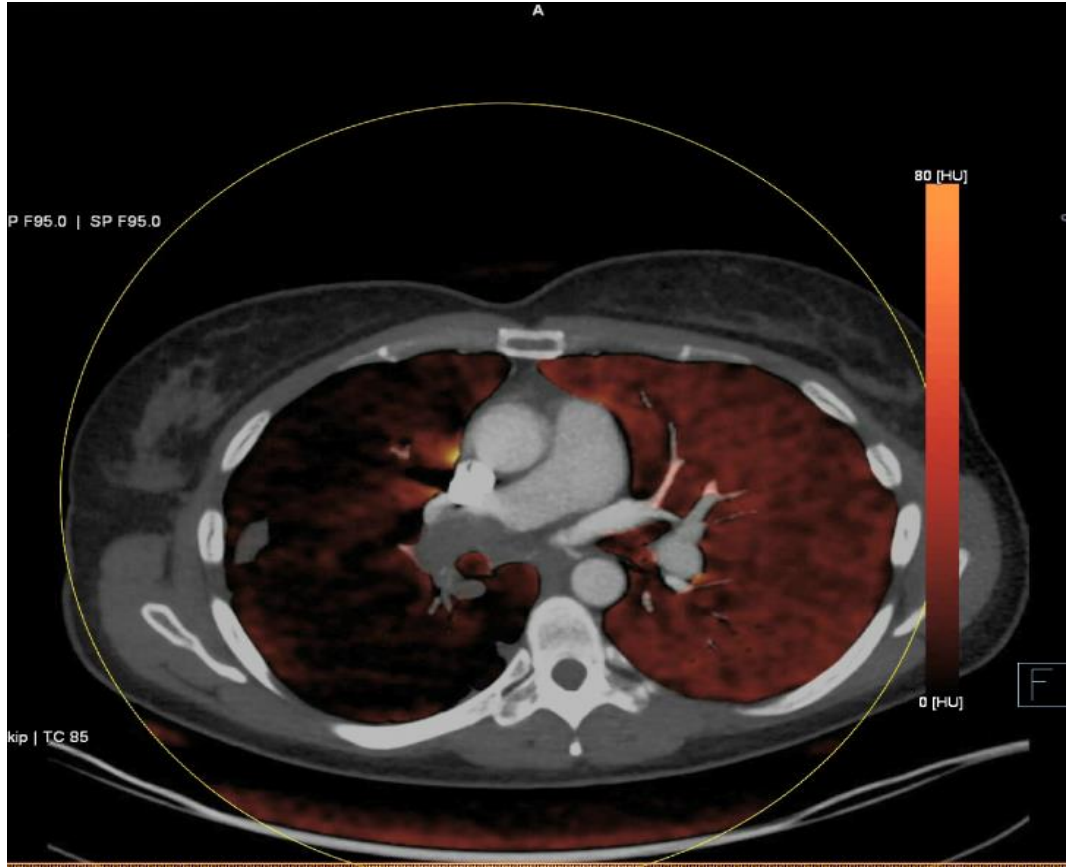
(Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı olan pulmoner embolizm kuşkulu hastaların %96'sında BTA ile PTE saptanmıştır (36).

2.4.5.2 BT anjiyografi

Pulmoner BT anjiyografide (BTA) tanı için görüntüde damar içerisinde trombüs materyali görülmesi gerekir. Birçok merkezde kolay ulaşılabilir olup, hızlı sonuçlanması, yüksek oranda tanı koyduruculuğu olması, alternatif tanılara yardımcı olup prognoz hakkında da fikir vermesi gibi avantajları vardır. Teknik nedenlerle pulmoner BTA'nın trombüsü görme gücü azalabilir (38).

Pulmoner BTA santral/lober trombüsleri %97, segmental trombüsleri %68 ve subsegmental trombüsleri %25 oranında gösterir (39). Dual Enerjili Toraks BT ise segmenter damarları tıkayan trombüsün yol açtığı perfüzyon defekti de değerlendirebilmesi nedeniyle PTE tanısında daha güçlü bir yöntemdir (40).

BTA'nın avantajları ile beraber maliyet artışı, iş yükü artışı, radyasyon maruziyeti, kontrast ilişkili komplikasyonlar gibi dezavantajları da vardır. Akut PTE'li bir hastaya ait Dual Enerjili Toraks BT görüntüsü Şekil 5'de gösterilmiştir (41).



Şekil 5. Dual Enerji BT’ de PTE Görüntüsü. Dual Enerji BT ile elde edilen görüntüde sağ ana pulmoner arterde damarı tama yakın tıkayan trombüs ve sağ akciğerde perfüzyon defekti belirgin olarak seçile bilmektedir.

2.4.5.3 Alt ekstremité venöz ultrasonografisi

Kompresyon ultrasonografisinin (KUS) proksimal DVT tanısında duyarlılığı %95, özgüllüğü %98 civarındadır (42, 43). Alt ekstremité doppler ultrasonografide (AEDUS) DVT saptanmaması DVT tanısını dışlayabilir ancak PTE’yi ekarte ettirmez.

2.4.5.4 EKO

Ekokardiyografi’de sağ ventrikül disfonksiyon bulguları görülebilir (18). Bu bulguların varlığında hasta yüksek veya orta riskli (diğer destekleyici bulgularla değerlendirilerek) kabul edilebilir. Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif emboliden şüphelenilen, ancak BTA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır. Böyle hastalarda EKO’da PTE ile uyumlu bulgu saptanması halinde trombolitik tedavi verilmesi önerilmektedir (1, 5). Pulmoner tromboemboli’li hastaların EKO’larında görülebilecekler bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Pulmoner tromboemboli’de saptanabilecek EKO bulguları

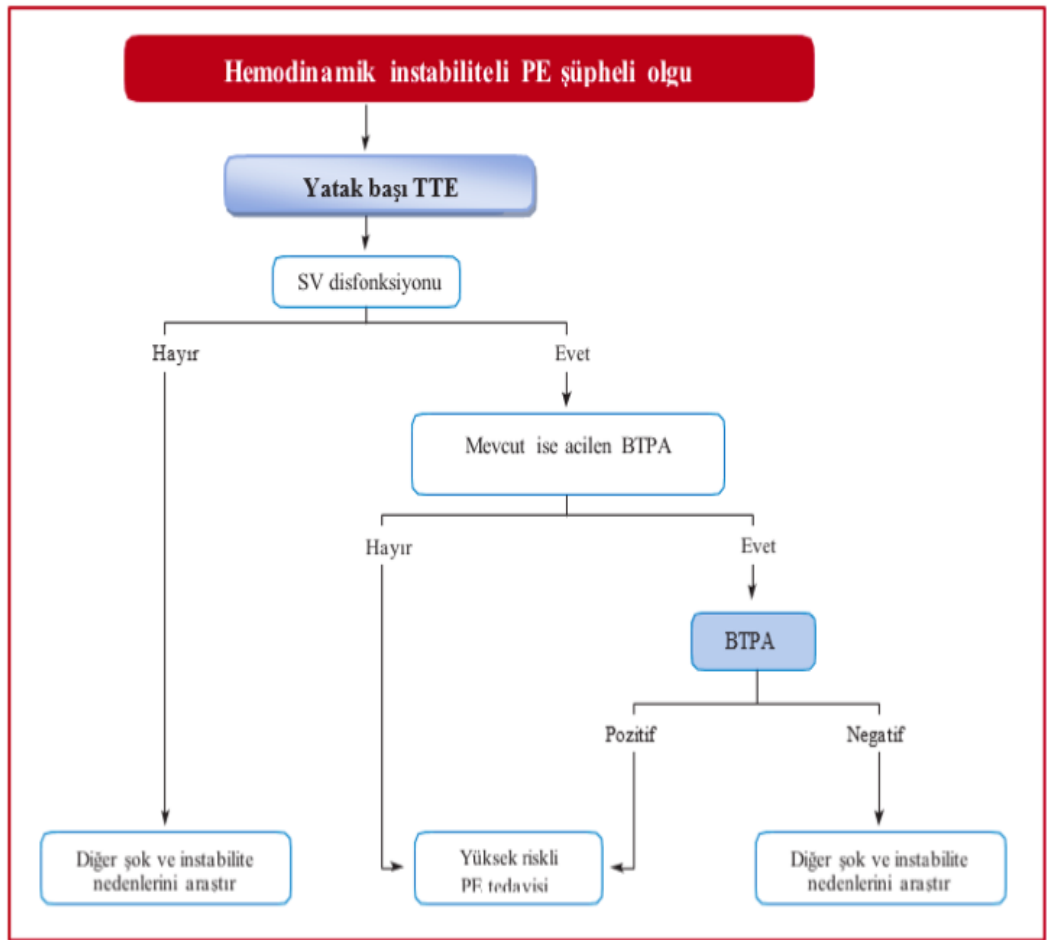
<u>PULMONER TROMBOEMBOLİ’DE SAPTANABİLECEK EKO</u>
<u>BULGULARI</u>
Sağ ventrikül disfonksiyonu (Sağ ventrikülde orta ya da ağır hipokinezi)
Septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon
Sağ ventrikül dilatasyonu
Sağ atriyumda hareketli trombüs varlığı
Pulmoner hipertansiyon
Paten foramen ovale varlığı

2.4.6 Pulmoner tromboembolide tanısal algoritmalar

Pulmoner tromboemboli’de ilk tanısal yöntem şüphedir. Takibinde, uluslararası ve ulusal rehberlerin algoritmalarına uygun şekilde, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerine başvurarak tanıya ulaşılmaktadır. Hem hastalık olasılık tahminindeki kanıtlanmış başarı hem de maliyet etkinliği açısından

öncelikli yaklaşım, Wells veya modifiye Geneva kriterleri gibi PTE olasılık testleri ile D-dimer kombinasyonunun değerlendirilmesidir (31, 32).

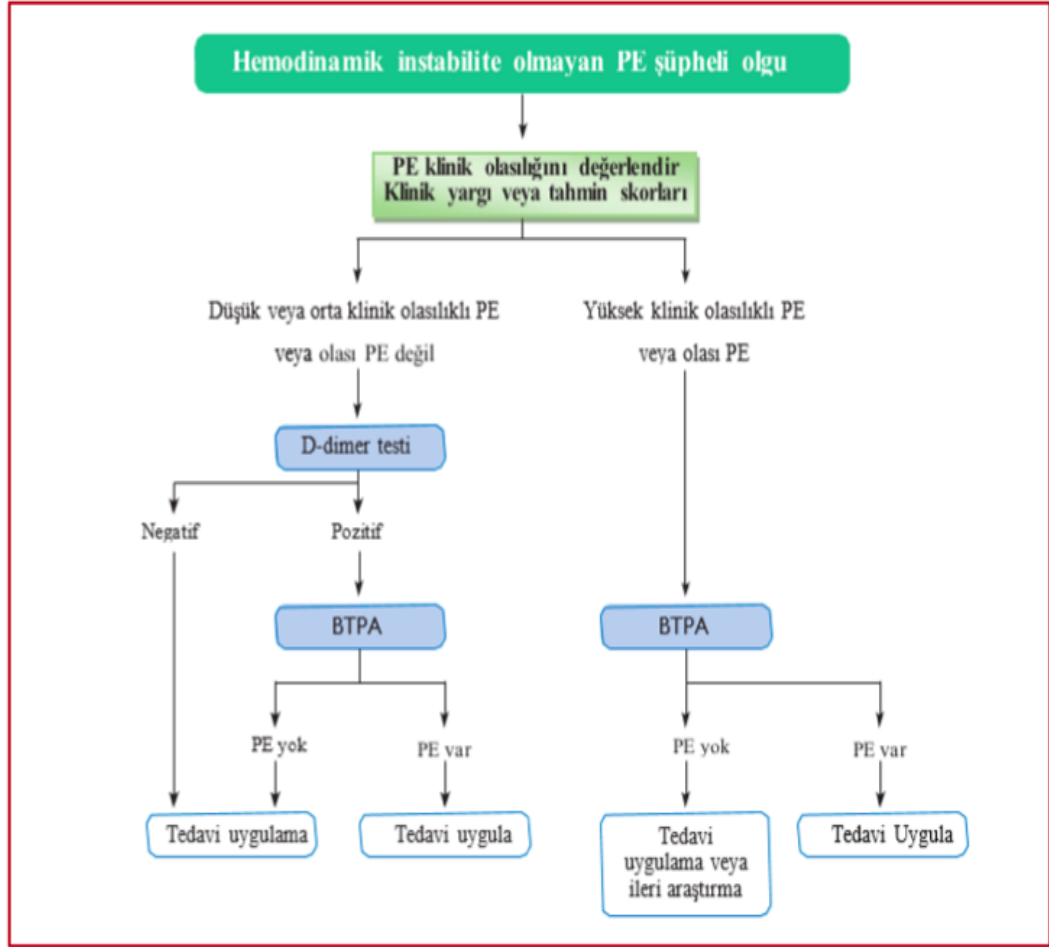
Acil polikliniğe başvuran stabil hastalarda ve yüksek riskli PTE kuşkusu olan hastalardaki tanısal algoritmalar şekil 6 ve 7’de gösterilmektedir (1, 5, 13, 31).



Şekil 6. Hemodinamisi stabil olmayan PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım (5)

(PE; pulmoner emboli, TTE; transtorasik EKO,

BTPA; bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi).



Şekil 7. Hemodinamisi stabil olan PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım (5)

(PE; pulmoner emboli, TTE; transtorasik EKO,

BTPA; bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi).

2.5 Pulmoner Tromboemboli Ağırılığı

Prognostik modeller PE tanılı hastaların tedavisinin belirlenmesinde ve tedavinin yatarak/ayaktan almasına karar verilmesinde kullanılabilir (44). Bu skorlamalardan en günceli pulmoner embolizm şiddet indeksidir (PESI). PESI sınıf I ve II, 30 günlük mortalite açısından düşük riskli olan ve ayaktan tedavi

edilebilecek olguları belirlemede %97 gibi yüksek negatif öngörücü değere sahiptir (44). Daha az sayıda parametreyi içeren basitleştirilmiş PESİ (sPESİ) de PESİ indeksi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (45). PESİ ve sPESİ Tablo 10’da görülmektedir. Hastalığın mortalite riskine göre sınıflandırılmasında PESİ ve sPESİ’ye ek olarak hastanın vital bulguları, kardiyak troponin, BNP ve EKO’da sağ kalp yetmezlik bulguları kullanılır (5, 18, 34, 35) (Tablo11).

Tablo 10. PESİ ve sPESİ skorlaması

<u>PESİ VE sPESİ SKORLAMASI</u>		
<u>DEĞİŞKEN</u>	<u>ORJİNAL PESİ</u>	<u>BASİTLEŞTİRİLMİŞ PESİ</u>
Yaş	Yaş / Yıl	1 (Yaş> 80)
Erkek cinsiyet	+ 10	
Kanser öyküsü	+ 30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+ 10	 1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+ 10	
Nabız $\geq$ 110/dakika	+ 20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+ 30	1
Solunum hızı $\geq$ 30/dakika	+ 20	
Vücut ısı <36°C	+ 20	
Mental durum değişikliği	+ 60	
Arteriyel O ₂ satürasyonu <%90	+20	1
* Kronik kardiyopulmoner hastalık (Birin varlığında 1 puan alır)		
PESİ Düşük RiskYüksek Risk Sınıf I: $\leq$ 65Sınıf III: 86 – 105 Sınıf II: 66 – 85Sınıf IV: 106 – 125 Sınıf V:> 125		sPESİ Düşük Risk: 0 Yüksek Risk: $\geq$ 1
sPESİ: Basitleştirilmiş PESİ		

Tablo 11. Pulmoner Tromboemboli ağırlık değerlendirme

<u>PULMONER TROMBOEMBOLİ AĞIRLIK DEĞERLENDİRME</u>				
<u>30 GÜNLÜK MORTALİTE RİSKİ</u>	<u>ŞOK YA DA HİPOTANSİYON</u>	<u>PESİ SINIF III – IV YA DA sPESİ $\geq 1^a$</u>	<u>RV DİSFONKSİYON BULGULARI^b</u>	<u>KARDİYAK BELİRTEÇLER^c</u>
Yüksek	+	Gerekmez	+	Gerekmez
Yüksek	-	+	+	+
Orta				
Düşük	-	+	Birisi (+) ya da ikisi de (-)	
Düşük	-	-	Değerlendirme gerekmez. Yapılmış ise, ikisi de (-) ^d	

a: PESİ (Pulmoner Embolizm Şiddet Endeksi) Sınıf II – IV ya da sPESİ (Basitleştirilmiş PESİ) ≥ 1 ise; 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir.

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

c:Miyokardiyakhasar belirteci (plazma troponin ya da T konsantrasyonunda artış) – Kalp yetersizliği belirteci (Plazma natriüretik peptid konsantrasyonunda artış).

d:PESİ Sınıf I – II ya da sPESİ 0 bulunduğunda, kardiyak biyomarker pozitifliği ya da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu saptandığında, bu hasta orta – düşük risk grubuna dahil edilmelidir.

2.6 Tedavi

Venöz tromboembolide dört temel tedavi kabul görmüştür (1, 5, 46-48):

1. Antikoagülan tedavi

- Standart heparin ya da fraksiyone olmamış heparin (UFH);
- Düşük molekülağırlıklı heparin (DMAH);

- İndirektFXIainhibitörleri – Fondaparinux;
- Vitamin K antagonistleri (VKA);
- Direkt oral antikoagülanlar (DOAK);
- Parenteral direkttrombininhibitörleri;
- Danaparoid.

2. *Reperfüzyon tedavisi:*

- Trombolitik Tedavi;
- CerrahiEmbolektomi;
- Kateter Trombektomi.

3. *Vena kava inferior filtreleri.*

4. *Destek tedavisi.*

2.6.1 *Antikoagülan tedavi*

Bu tedavi ile yeni trombüs gelişiminin engellenmesi amaçlanmaktadır (1, 5, 46-49).

Standart heparin veya fraksiyone olmamış heparin (UFH) intravenöz (i.v.) kullanılır, Faktör Xa ve trombine dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki etmektedir (49). Genellikle yükleme dozunun ardından, i.v. yol ile idame tedavisi tercih edilmektedir (1, 5, 46, 47). Yükleme ve idame tedavi dozları Tablo 12’de görülmektedir (1). Plazmada yarı ömrü 30 dakika ile 3 saat arası ile değişmekte, bu nedenle 4 saatte bir bakılan aPTT ile monitörize edilmelidir. UFH kreatinklirensi (CrCl) ≤ 30 ml/dk. olan hastalarda ve obezitesi olan hastalarda önerilir. Aynı zamanda antidotu (protaminsulfat) olması nedeniyle kanama riski yüksek,

trombolitik uygulanmış ve embolektomi planı olan hastalarda tercih edilmektedir. Major komplikasyonları ise kanama, heparin inducedtrombositopeni (HIT) ve osteoporozdur (1).

Tablo 12. Pulmoner Tromboembolitedavisinde UFH verilme dozları

<u>DEĞİŞKEN</u>	<u>HEPARİN DOZU</u>
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ* <35sn. (1,2 x kontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artırır.
aPTZ35 – 45 sn. (1,2 –1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artırır.
aPTZ46 – 70 sn. (1,5 – 2,3 x kontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ71 – 90 sn.(2,3 – 3,0 x kontrol)	İnfüzyon hızını 2 IU/kg/saat azalt
aPTZ> 90 sn. (> 3,0 x kontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt
* aPTZ: Aktivite Parsiyel Tromboplastin Zamanı	

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) subkutan (s.c.) uygulanmaktadır. Faktör Xa, trombin ve dolaylı olarak antitrombin üzerinden etki etmektedir. Hem başlangıç, hem idame tedavide kullanılmaktadır. Türkiye’de bulunan DMAH ilaçları ve dozları Tablo 13’de belirtilmiştir (1). Düşük molekül ağırlıklı heparin’lerunfraksiyoneheparininenzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Molekül ağırlıkları UFH’nin 1/3’e eşittir. Etkilerini antitrombini aktive ederek gösterirler. UFH’ye kıyasla daha güçlü faktör

Xa inhibisyonu sağlasalar da trombini daha az inaktive ederler. Aynı zamanda endotele, plateletlere ve osteoblastlara daha az bağlanarak daha uzun plazma yarı ömrüne, daha düşük HİT riskine ve daha düşük osteoporoz oluşturma riskine sahiptir (1, 5, 49). Düşük molekül ağırlıklı heparin'lerin rekürrens riskine karşı etkinlikleri UFH'ye yakın olup, birkaç çalışmada DMAH'ın daha üstün olduğu gösterilmiştir (1, 50-52). Obez hastalar, böbrek yetmezliği (özellikle kreatininklerensi<30 ml/dak) olanlar ve gebeler dışındaki hastalarda monitorizasyon gerekmemektedir(1). Klinik olarak önemi gösterilemese de DMAH'larınmonitorizasyonu anti-Xa düzeyinin takibi ile yapılabilir (53, 54).

Tablo13. Türkiye'de bulunan DMAH ilaçları ve dozlar

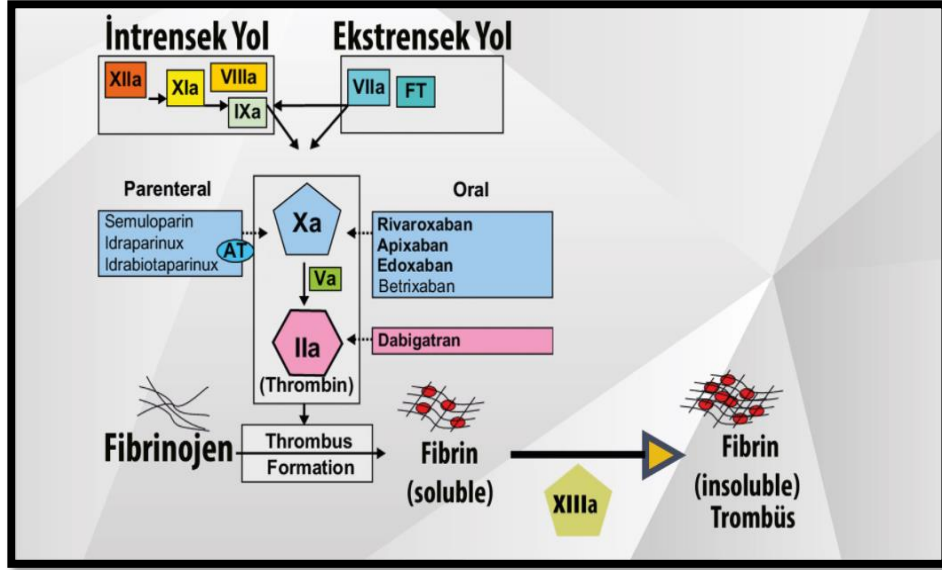
<u>DMAH</u>	<u>DOZ</u>	<u>HEDEF Anti – Xa U/ml</u>
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat ya da 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)	0,6 – 1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat ya da 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek)	1,05 (Tez doz uygulama)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat ya da 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)	0,6 – 1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Parnaparin*	6400 IU/24 saat	
Bemiparin sodyum	115 IU/kg/24 saat	
* DVT Tedavisinde		

Fondaparinux Pentasakkarit sentetik heparin türevidir. FXa'yı selektif bir şekilde inhibe ederek etkisini gösterir. Yarılanma süresi 15 – 20 saattir, günde tek doz, s.c. uygulanmaktadır (1, 49). Hem başlangıç, hem idame tedavide kullanılmaktadır. Akut PTE tedavisinde etkinliğinin heparin kadar iyi olduğu saptanmış. Platelet Faktör 4 (PF4) ile etkileşime girmediğinden trombositopeniye neden olmaz. Ancak heparinle kıyasla daha çok kanamaya sebep olması ve antidotunun olmaması dezavantajlarıdır (55, 56).

Vitamini K antagonistleri (VKA) içinde varfarin sodium en çok tercih edilen moleküldür. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinden faktör 2, 5, 7, 9 ve 10'u inhibe ederek etki göstermektedir. Heparin tedavisinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmesi önerilmektedir (1, 5, 57). VKA'ların etkinliği kan INR düzeyi ile takip edilmektedir ve ilacın etkili olduğu aralık PTE hastalarında 2 – 3'dür. INR istenilen aralığa (2 – 3) ulaşana kadar DMAH veya UFH ile devam edilmesi önerilir, çünkü bu molekül aynı zamanda Protein C ve Protein S'i inhibe etmesi nedeniyle etkisi geç başlamaktadır. Sadece idame tedavide kullanılan bir ajandır. İlk 2 gün 10 mg/gün doz ile başlayıp, INR cevabına göre doz ayarlanması yapılmaktadır. INR kontrolü ilk ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir, sonraki aylarda ayda bir yapılmalıdır. VKA komplikasyonları kanama, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, alopesi, ürtiker ve dermatit olarak sıralanabilir. Ayrıca plasentadan yüksek geçişi nedeniyle teratojeniktir (1, 49).

Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) ilaçlar FIIa inhibisyonu yaparak etki gösteren Dabigatran ve direkt FXIa inhibisyonu yaparak etki gösteren

Rivaroksaban, Apixaban ve Edoksaban olarak sayılabilir (Şekil 8). Venöz tromboemboli tedavisinde en az standart tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. DOAK ilaçları ve özellikleri Tablo 14’de özetlenmiştir (58-60).



Şekil 8. Pıhtılaşma kaskadı ve DOAK’ların etki noktaları (61)

Tablo 14. Direkt Oral Antikoagulan ilaçların özellikleri

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>DABİGATRAN</u>	<u>RİVAROXABA</u> <u>N</u>	<u>APİXABAN</u>
Mekanizma	Direkt İla inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü	Direkt Xa inhibitörü
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır
Doz yolu	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan
Uygulama sıklığı	Günde iki kez	Günde bir kez	Günde iki kez
T_{max} (saat)	0,5 – 2	2 – 4	3 – 4
T_½ saat	11 – 17	5 – 13	5 – 13
Renal klirens	% 85	% 33 – 2/3 karaciğer	% 25–% 75 fekal
Renal yetmezlikte doz	110 mg günde iki kez	15 mg	2,5 mg günde iki kez
Protein bağlanma (%)	35	90 – 95	87 – 93
Monitörizasyon	Yok	Yok	Yok
Andidot	Yok	Yok	Yok
Hemodiyaliz ile temizlenme	Var	Yok	Yok

Rivaroksaban: Yüksek oral biyoyararlanıma ($\geq$ %80) sahip ve monitorizasyon gerektirmeyen doğrudan oral Faktör Xa inhibitörüdür (49). Akut PTE başlangıç ve idame tedavisinde kullanılabilir. Rivaroksaban'ın etki başlangıcının, yani anti-Faktör Xa aktivitesinin, Enoksaparin kadar hızlı olduğu gösterilmiştir (62). Kullanım dozu ilk 21 gün, günde 2 kez 15mg'dır. Rivaroksaban'ın pik plazma konsantrasyonlarına 2 – 4 saat içinde ulaşılır ve ortalama yarı ömrü yaklaşık 9 saattir (genç bireylerde 5 – 9 saat ve yaşlılarda 11 – 13 saat). Rivaroksaban dozları, yüksek oral biyoyararlanımı korumak için yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (49, 59, 63-83).

Apiksaban: sabit doz ile alınan, etkisi hızlı başlayan, farmakokinetiği iyi bilinen bir oral faktör Xa inhibitörüdür. Akut PTE başlangıç ve idame tedavisinde kullanılabilir. Laboratuvar monitörizasyonu gerektirmemektedir (71, 81, 84-86). Başlangıç tedavi günde iki kez 10mg, 7 gün; idame tedavi ise günde 2 kez 5 mg şeklindedir.

Edoxaban: hızlı etki başlangıcı olan, aktive faktör Xa'nın direkt inhibitörüdür. Günde bir kez oral yol ile alınır. Sadece idame tedavide önerilir (55, 87-90).

Dabigatran: doğrudan bir trombin inhibitörü olan Dabigatran monitorizasyon ve doz ayarlaması gerektirmez. Günde iki kez 150 mg dozda alınmalıdır. Sadece idame tedavide yeri vardır. Etkinlik açısından, varfarin ve plasebodan üstünlüğünü kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (64, 70, 71, 75, 91, 92).

Danaparoid: %84 heparan sülfat, %12 dermatan sülfat, %4 kondroitin sülfat içerir ve sığır intestinal mukozasından elde edilir. Antitrombin-faktör Xa reaksiyonunu hızlandırır. Yarı ömrü 24 saattir. Monitorizasyon gerektirmez. Heparine bağlı kanama geliştiğinde diğer heparin türevleri de çapraz reaksiyon oluşturacağı için tedaviye danaparoidle devam edilebilir.

Parenteral direkt trombin inhibitörleri: Lepirudin (Hirüdinin rekombinan türevi), Bivalirudin (Sentetik 20 aminoasitli polipeptid), Argatroban (Sentetik L-arginin türevi) olarak sayılabilir. İntravenöz yolla uygulanmaktadırlar. Lepirudin ve Argatroban için aPTT monitorizasyonu gerekmektedir.

2.6.2 Reperfüzyon tedavisi

Trombolitik tedavi: Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği ağır PTE’de (kontrendikasyon yok ise) uygulanmaktadır. Orta – yüksek riskli PTE’de uygulanması tartışmalıdır. İlk 48 saatte en yüksek etkiyi gösterir, 7 günden sonra etkinliği azalmakla beraber 14 güne kadar etkindir. Semptom başlangıcının üzerinden 14 gün geçtiyse uygulanması önerilmemektedir (1, 5). Yarı doz ve tam doz şeklinde uygulamaları mevcuttur (1, 5, 93).

Trombolitik ajanların özellikleri Tablo 15’de, kontrendikasyonları ise Tablo 16’da gösterilmiştir (1, 5).

Tablo 15. Trombolitik ajanlar ve özellikleri

<u>İLAC^a</u>	<u>ELDE EDİLME</u> <u>SEKLİ</u>	<u>PLAZMA</u> <u>YARILANMA</u> <u>SÜRESİ (dk.)</u>	<u>YÜKLEME</u> <u>DOZU</u>	<u>İNFÜZYON</u> <u>DOZU</u>	<u>ÖNERİLEN</u> <u>TEDAVİ</u> <u>SÜRESİ</u>
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250000 IU – 30 dk.	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4400 IU – 10 dk.	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	Gerekmiyor ^b	50 mg/saat ^c	2saat

a–Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler.
SK: Streptokinaz – UK: Ürokinaz – rt-PA: Rekombinan doku plazminojenaktivatörü.
b –rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1 – 2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/2 saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.
c –65 kilogramın altındaki hastalarda 2 saatlik toplam doz –1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

Tablo 16. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

<u>MUTLAK</u>	<u>GÖRECELİ</u>
Aktif iç kanama / bilinen kanama riski	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Aktif intrakraniyal kanama / kuşkusu	Gebelik ya da postpartum döneminin ilk haftası
Hemorajikya da nedeni bilinmeyen inme	Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri
Son altı ay içindeki iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (sistolikbasınç >180 mmHg)
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon / anevrizma	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Son üç hafta içindeki majör travma / cerrahi / kafa travması	İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Aktif peptik ülser
	Geçirilmiş iç kanama
	Oral antikoagülan tedavi

Cerrahi embolektomi: Trombolitik tedavi kontrendikasyonu olan hastalardate tercih edilir (94).

Kateter trombektomi: Trombolitik tedavi kontrendikasyonu olan hastalarda tercih edilir (94, 95).

2.6.3 Vena kava inferior filtreleri

Vena kava inferior (VCI) filtreleri antikoagülan tedavi ve trombolitik şansı olmayan hastalarda tercih edilir (95). Renal venler, kalp odacıkları ya da üst ekstremitelerden kaynaklanan trombüslere faydası gösterilememiştir. Bu tedavi yeni PTE gelişimini önlese de mortaliteye katkısı gösterilememiştir (95, 96).

2.6.4 Destek tedavisi

- Aktivite;

- Erkenyürüyüş;
- Gerekli durumlarda kardiyovasküler sisteme farmakolojik destek (Örneğin; dopamin, dobutamin vb.);
- Kompresyon çorapları;
- Uygun i.v. sıvı tedavisi.

Antikoagulan tedaviler başlangıç tedavi ve sekonder profilaksi olarak 2 döneme ayrılmaktadır:

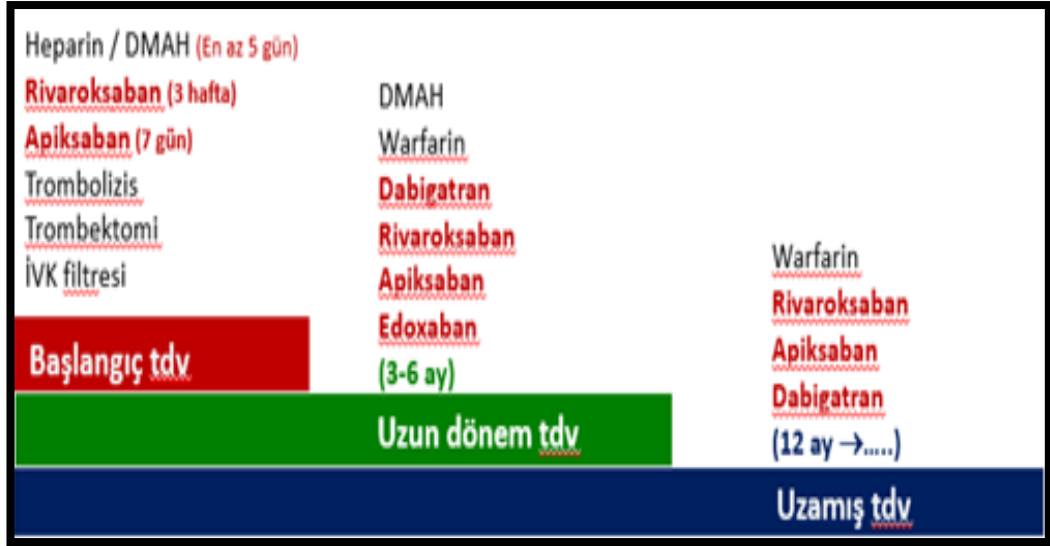
Başlangıç tedavi: Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH), Fondaparinux veya Direkt Oral Antikoagulan (DOAK) ilaçlardan (Rivaroksaban ve Apiksaban) biri başlanabilir (1). Tanı kesinleştğinde ise heparin veya fondaparinux tedavisi en az 5 gün, Rivaroksaban günde 2 kez 15mg (3 hafta boyunca) ve Apiksaban günde 2 kez 10mg (1 hafta) kullanılmalıdır (1, 49).

İdame antikoagulan tedavi (Sekonder profilaksi): Süre en az 3 ay olmakla birlikte, PTE nedenine göre 6 ay ya da daha uzun süre verilebilmektedir. Tablo 17’de rekürrens olasılığına göre kategorize edilmiş PTE risk faktörleri ve Şekil 9’da Venöz tromboemboli tedavi fazları verilmiştir. Bu tedavi ile nüks ve rekürrenslerin önlendiği gösterilmiştir (97, 98). Genel olarak yorumlamak gerekirse düzeltilebilir nedene bağlı gelişen (operasyon, geçici immobilizasyon, travma, gebelik vb.) PTE idame tedavisi, rekürrens riski düşük olması nedeniyle, 3 ay süreyle önerilmektedir. İdiyopatik kabul edilen ve DVT saptanan PTE hastalarının tedavisi 6 ay, malignite

(aktif olduğu sürece) kalıcı immobilizasyon, rekürrens ve genetik trombofili gibi uzun süre risk faktörü taşıyacak olan hastalarda 6 aydan uzun süreli tedavi önerilmektedir (73, 75, 84, 87).

Tablo 17. Rekürrens ihtimaline göre kategorize edilmiş PTE risk faktörleri.

<u>UZUN DÖNEM REKÜRRENS İÇİN TAHMİNİ RİSK</u>	<u>İLK PE İÇİN RİSK FAKTÖRÜ KATEGORİSİ</u>	<u>ÖRNEKLER</u>
Düşük (Yılda <%3)	VTE riskinde >10 kat artış ile ilişkili majör geçici ya da geri dönüşlü faktörler	• >30 dk. Boyunca genel anestezi ile bir ameliyat - Akut bir hastalık ya da kronik bir hastalığının akut alevlenmesi nedeniyle en az 3 gün boyunca hastanede yatağa bağlılık • Kırıklı travma
Orta (Yılda %3 – %8)	• İlk VTE riskinde ≤10 kat artış ile ilişkilendirilen geçici ya da geri dönüşlü risk faktörleri - Malign olmayan persistan risk faktörleri • Tanımlanabilir risk faktörü yok	• Minor ameliyat (<30 dk. Genel anestezi • Akut bir hastalık nedeniyle < 3 gün hastane yeyatış • Östrojen tedavisi / kontrasepsiyon • Akut bir hastalık nedeniyle en az 3 gün boyunca hastane dışında yatağa bağlılık • ≥ 3 gün immobilizasyon • Uzun mesafeli uçuş • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Aktif otoimmün hastalık
Yüksek (Yılda > 8)		• Aktif kanser • Major geçici ya da geri dönüşlü bir faktör olmadığında önceden geçirilmiş bir ya da daha fazla VTE epizodu • Antifosfolipid antikor sendromu



Şekil 9. VTE tedavi fazları

Venöz tromboemboli vakalarının % 5 ile % 23'ünde tedaviye almasına rağmen rekürrensler görülmektedir (8-10). Kanseri ve kalıtsal trombofili nedeniyle PTE gelişen hastalarda rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (99, 100).

Günümüzde artık rehberler tarafından idame tedavide varfarin, DMAH ve DOAK'lerden biri ile devam edilmesi önerilmektedir (1, 5, 47). Bu üç farklı antikoagülan rejiminin kullanım şekilleri ve takipleri de birbirinden farklıdır.

Varfarin: Sadece idame tedavide kullanılan antikoagülandır. Doz ayarlanması INR değerine göre yapılmaktadır, hedef değer 2 – 3 arasındadır. Aynı zamanda bu ilaç birçok ilaçla ve gıda maddesi ile etkileşmektedir. Varfarin ile etkileşen ilaçlar Tablo 18'de gösterilmiştir (1).

Tablo 18. Varfarin ile etkileşen ilaçlar

<u>Antibiyotikler</u>	<u>Alkol</u>
Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler, Kloramfenikol, Florokinolonlar	
<u>Antidepresanlar</u>	<u>Tüberküloz İlaçları</u>
Floksetin, Sertralin	Rifampin
<u>Antifungallar</u>	<u>Antigüngallar</u>
Kapesitabin, Flukanazol, İtrakonazol, Mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)	Griseofulvin
<u>Antikonvülsanlar</u>	<u>Antikonvülsanlar</u>
Fenitoin, Valproat	Karbamazepin
<u>H2 – Reseptör Antagonistleri</u>	<u>Antipsikotikler</u>
Simetidin, Ranitidin	Haloperidol
<u>Hipolipidemik İlaçlar</u>	<u>Hipolipidemikler</u>
Klofibrat, Simvastatin	Atorvastatin, Pravastatin
<u>İmmüsupresif İlaçlar</u>	<u>İmmüsupresifler</u>
Kortizon	Azatiopurin
<u>Non – SteroidalAnti -İnflamatuvarlar</u>	<u>Antitroid İlaçlar</u>
Asetaminofen, Aminosalisilik Asit, Aspirin, Diklofenak, Piroksikam	Metimazol, Propiltiourasil
<u>Proton Pompa İnhibitörleri</u>	<u>Barbitüratlar</u>
Lansoprazol, Omeprazol	Fenobarbital, Sekobarbital
<u>Vitaminler</u>	<u>Vitaminler</u>
E Vitamini	C Vitamini (Yüksek Doz), K Vitamini

DMAH: Günde tek doz (kanser hastalarında rekürrens riski fazla olduğundan günde 1mg/kg dozu ile 2 kez ya da 1,5mg/kg tek sefer) önerilmektedir. GFR>50 ise 1mg/kg dozunda verilir, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanması gerekmektedir (100).

DOAK: Rivaroksaban (günde 1 kez 20 mg) ve Apiksaban (günde iki kez 5 mg) hem başlangıç, hem idame tedavide; Dabigatran (günde 2 kez 150mg) ve Edoxaban (günde bir kez 30 mg ya da 60mg) ise idame tedavide önerilmektedir.

2.7Pulmoner Tromboemboli’de Tedavi Komplikasyonları

Major kanama: Literatürde majör kanamalar için çeşitli tanımlar kullanılmıştır. Major kanama ölümle sonuçlanan, beyin ya da başka kritik bir organı etkileyen, hemoglobin seviyesinde 2 g/dL veya daha fazla düşüşe neden olan veya 2 veya daha fazla ünite eritrosit transfüzyonu gerektiren kanama olarak tanımlanır (101).

Minör kanama: Küçük ancak yine de klinik olarak önemli olan kanama olarak tanımlanabilir. Bu tanıma bir sağlık bakımı değerlendirmesi gerektiren ağır adet kanaması, ekimoz veya burun kanaması gibi daha az invaziv tedavi gerektiren kanama dahil edilebilir. Hasta için her türlü kanama önemlidir; bununla birlikte, küçük kanamalar genellikle antikoagülan tedavinin kesilmesini gerektirmez (101).

Tedavi uyumu ile yan etki arasında ters korelasyon gösterilmiştir (102).

2.8 Pulmoner Tromboemboli Tedavi Etkinliği

Hastaya sekonder profilakside başlanan antikoagulan tedavi ile mevcut trrombüsü eritmek değil, yeni trombüsü gelişimini engellemek amaçlanmıştır (1). Bu nedenle hastalara başlanan sekonder profilaksi tedavisinin etkinliği, tedavi

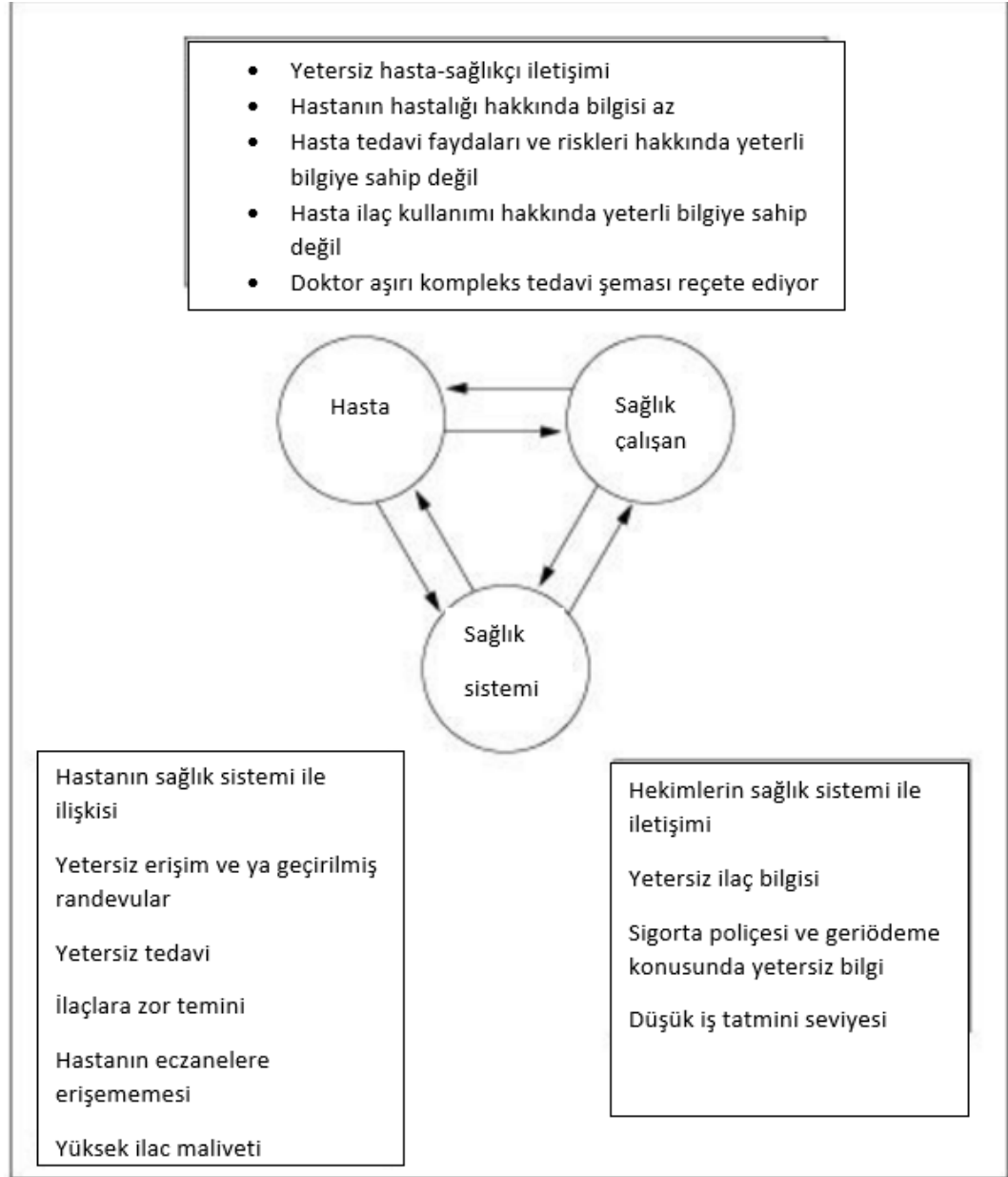
altında iken re-emboli değerlendirilmesi ile yapılabilir. İlaç etkinliğinin sağlanması için ilaç uyumunun yeterli düzeyde olması beklenmektedir (56, 83, 88, 102-104).

2.9Pulmoner Tromboemboli Tedavisinde İlaç Uyumu

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilaç kullanım uyumunu “hastanın ilaç kullanma davranışının sağlık profesyonellerinin belirttiği doğrultuda (zaman, doz, sıklık olarak) olması” şeklinde tanımlanmaktadır. İlaç kullanımına uyumsuzluk ise ilaçların belirtilen dozda, zamanda, aralıkta alınmaması, doz atlanması, dozun ertelenmesi ya da ilaçların hiç alınmaması şeklinde olabilmektedir (105).

Kronik hastalıkların tedavisi genellikle uzun süreli farmakoterapi kullanımını içerir. Tedaviye uyum, tedavi başarısının en önemli belirleyicisidir. Bu ilaçlar hastalıkla mücadelede etkili olsalar da, gelişmiş ülkelerde hastaların yaklaşık %50’si ilaçlarını reçete edildiği şekilde almadığı için çoğu zaman tam olarak tedaviden yararlanamaktadırlar. Gelişmekte olan ülkelerde ise; ilaç sağlık hizmetlerine zayıf erişim, tanıksizliği ve ilaçlara sınırlı erişim nedeniyle bu rakam daha da düşmektedir (2, 3, 102, 106-113).

İlaç uyumunun zayıf olmasına katkıda bulunan çok sayıda faktör vardır (Şekil 10).



Şekil 10. İlaç uyumsuzluğuna sebep olan faktörler (114)

Hastaya ilişkili faktörler: Okur – yazarlık olmaması, tedaviye karar verme sürecine katılım eksikliği, ilaca erişiminin kısıtlı olduğu bölgelerde ikamet etme (merkez olmayan ilçe, köy vb.) ve bakımevinde kalma ya da hastanın bakımına yardımcı olabilecek yakınının bulunmaması – yalnız yaşaması.

Doktor ilişkili faktörler: Karmaşık ilaç rejimlerinin reçetesi, iletişim engelleri, ilaç yan etkileri hakkında yetersiz bilgi vermesi ve ilaç raporunun çıkarılmaması ya da reçetede eksik bilgi nedeniyle hastanın ilaca erişememesi.

Sağlık hizmetleri sistemleriyle ilişkili faktörler: Sağlık ziyareti süresi sınırlamaları, birden çok hekim tarafından bakım sağlanması ve bakıma sınırlı erişim olması (114).

İlaç uyumunu değerlendirmede doğrudan ve dolaylı yöntemler vardır. Kandaki ilaç seviyesinin konsantrasyonunu ölçerek uyumu doğrudan değerlendirmek ya da daha yaygın olarak tercih edilen; hasta anketlerini, hap sayımlarını, reçete yazdırma oranlarını ve klinik yanıtı içeren dolaylı yolla uyum değerlendirme yöntemleri kullanılabilir (2, 3, 102, 106-113).

Araştırmalarda yaygın olarak kullanılan Morisky İlaçlara Bağlılık Ölçeği (MMAS) ve İlaçlara Uyum Raporu Ölçeği (MARS) gibi valide edilmiş uyumu ölçen yöntemler mevcuttur (115-117). Bu yöntemler ile hastaların sorulara verdiği cevaplara göre ilaç uyumu düşük, orta ya da yüksek olarak raporlanır. Ancak anketlerle ölçülen ilaç uyum değerlendirmesinin objektiflik oranı yüksek değildir, hastanın hatırlama, değerlendirme ve yorumlama kabiliyetine göre değişiklik gösterir.

Kayıtlı veriler kullanılarak uyumu değerlendirmek için kullanılan yaygın yöntemler İlaç Bulundurma Oranı (**Medication Possession Ratio-MPR**) ve Kapsanan Gün Oranı (**Proportion of Days Covered-PDC**)'dır (118-120). PDC ve

MPR hesaplanma şekline göre farklılık gösterir, ancak her ikisi de tek bir ilaca ya da bir ilaç sınıfına uyumu değerlendirmek için kullanılabilir (118-121).

MPR, eczanenin kayıtlı verilerini kullanarak ilacın verildiği gün sayısını ve ilaç kullanılması gereken gün sayısını hesaba katarak belirlenir. Bu yöntem ile takip edildiğinde, hastanın elindeki ilaç bitmese de, sistem yenisini almasına izin verdiği için zaman içinde hastada ilaç birikmekte ve sonuçta %100 üzerinde uyum olarak bize yansıyabilmektedir. Bu nedenle MPR, hastanın ilaca uyumunu birebir ölçmese de, hastanın ilaca erişimi düzeyini değerlendirmektedir (120, 121).

2.10 Medication Possession Ratio (MPR)

$$\text{MPR} = \frac{\text{Aldığı İlaç Sayısı}}{\text{Son Dolum Tarihi} - \text{İlk Dolum Tarihi} + \text{Son Dolum Günü}}$$

İlaç Kullanım Sürekliliği (Persistansı) ise, sadece MPR denkleminin paydasıdır ve hastanın ilacı ne kadar süredir kullandığını hesaplamak için kullanılır. Terapide herhangi bir aksamayı hesaba katmaz (118). MPR için eşik değer %80 olarak kabul edilmiştir (108, 122, 123).

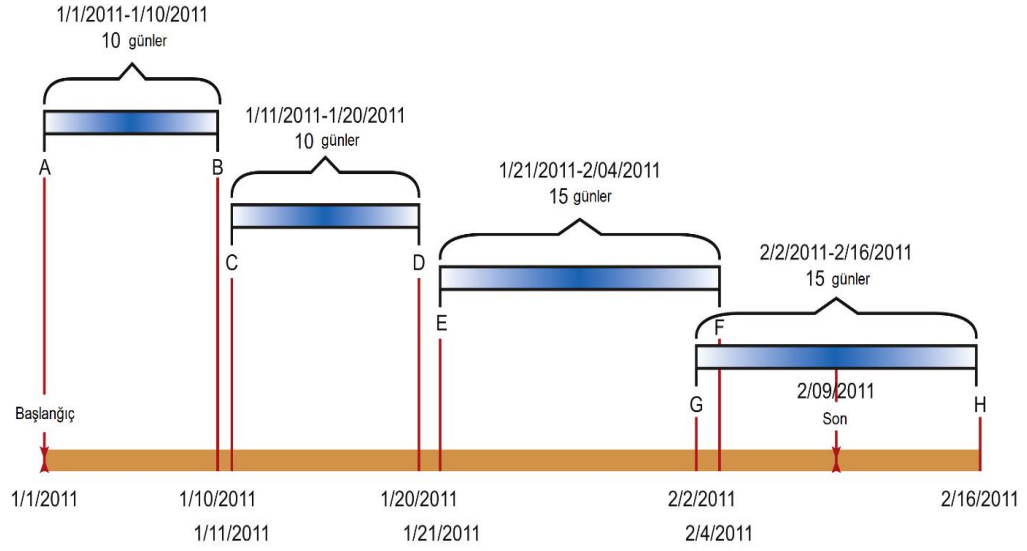
$$\text{İlaç Kullanım Sürekliliği} = \text{Son Dolum Tarihi} - \text{İlk Dolum Tarihi} + \text{Son Dolum Günü}$$

PDC (kapsanan günlerin oranı) ilacın alındığı toplam gün sayısının ilk dağıtım tarihi-son dağıtım tarihi arasındaki süreye oranıdır. Burada hastanın elinde bulundurduğu ilaç bitmeden yeni ilaç verilmesini engellediği için sonuç %100 ile sınırlıdır. Sonucun % 80 (ya da 0.80) veya daha yüksek bir oranda olması genellikle uyumlu olduğu anlamına gelir (108, 121).

2.11 Proportion of Days Covered (PDC)

$$\text{PDC} = \frac{\text{İlaçla kapsanan gün sayısı}}{\text{Dönemdeki gün sayısı}}$$

Her iki ilaç uyum hesaplama yönteminin karşılaştırmalı farkı Şekil 11’de gösterilmiştir (113).



$$\begin{aligned}
 \text{MPR} &= \frac{\text{Aldığı İlaç Sayısı}}{\text{Son Dolum Tarihi} - \text{İlk Dolum Tarihi} + \text{Son Dolum Günü}} \\
 &= \frac{(AB+CD+EF+GH)}{AH} = \frac{50}{47} = 1^*
 \end{aligned}
 \quad
 \begin{aligned}
 \text{PDC} &= \frac{\text{İlaç olan tüm günler}}{\text{Son reçete tarihi} - \text{İlk reçete tarihi} + \text{Son reçete günleri temini}} \\
 &= \frac{(AB+CD+EG+GH)}{AH} = \frac{47}{47}
 \end{aligned}$$

*: Değer 1'den büyükse 1'e kırpın

Şekil 11. MPR ve PDC formülü ile ilaç uyum hesaplanması (113)

İlaç uyumunu belirlemek için kayıtlı verilerin kullanılmasında sınırlamalar vardır. Dozlamada kişiler arası değişkenlik nedeniyle, kayıtlı verilere dayanan uyum önlemleri bazı ilaçların (varfarin, insülin vb.) uyumunu tahmin etmek için güvenilir olmayabilir. Bu yöntemlerin hiçbiri ilacı ölçmek için “altın standart” olarak kabul edilmez. Ancak hastanın ilaca erişimini ölçmekte değerli yöntemlerdir (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif ve tek merkezli bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.01.2018 Tarih ve 06 Karar Numaralı Etik Kurul Onayı alınarak yapılmıştır. Ocak 2018 – Şubat 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda PTE tanısı alan veya göğüs hastalıklarına danışılarak tedavisi planlanan 155 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 Dahil Etme Kriterleri

Ocak 2018 tarihinden itibaren 2 yıllık sürede Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde PTE tanısı alan ve idame antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) planlanan, ilaçlarını Sosyal Güvenlik Kurumu üzerinden alan 18 yaş üzerindeki hastalar.

3.2 Hariç Tutulma Kriteri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde PTE tanısı alan ve idame antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) planlanan, ancak ilaçlarını Sosyal Güvenlik Kurumu üzerinden almayan hastalar (özel sigortalar, ücretli hastalar) ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde PTE tanısı alan ancak kontrendikasyon nedeniyle idame antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 Hasta Değerlendirilmesi

Hastaların demografik özellikleri (yaş,cins, sigara öyküsü), eğitim durumu, sosyal durum (kimin ile yaşadığı) ve yaşadığı yer (merkez ilçe, diğer ilçe, köy), ek komorbiditeleri, PTE'nin klinik ve labaratuvar özellikleri, risk faktörleri, ağırlığı, PTE tedavisinde aldığı antikoagulan, tedavi süresi, pozolojisi, başlanmış antikoagulan tedavinin tercih nedeni, antikoagulan ilaca rapor çıkarılıp çıkarılmadığı, reçete kayıtları elektronik ve kâğıt dosyalardan incelenip kaydedildi.

Akut dönemde hastaların sağ kalp yetmezliği bulgularının varlığı EKO ile değerlendirildi. Sağ kalp yetmezliği bulguları olan PAB (Pulmoner Arter Basıncı) değerinin 36 mmHg üstünde, sağ kalp boytlarında artma, TAPSE değerinin 16 mm altında olması kabul edildi.

Hasta reçete kayıtları Medula Sistemi'nden takip edildi, hastaların ölüm (varsa) tarihleri Ölüm Bildirim Sistemi'nden (ÖBS) incelendi.

Çalışmaya katılan hastalar idame tedavide kullandıkları antikoagulan ilaca göre 2 gruba ayrıldı:

1. Düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin, Bemiparin) (DMAH) alanlar;
2. Direkt oral antikoagulan (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) (DOAK)alanlar.

Pulmoner tromboemboli tedavisinin 3. rejimi olan Varfarin tedavisinde ilaç uyumunu değerlendirmek her gün alınan farklı dozlar (İNR değerine göre) nedeniyle mümkün olmadığı için bu grup tedavi alan 18 hasta çalışmaya alınamadı.

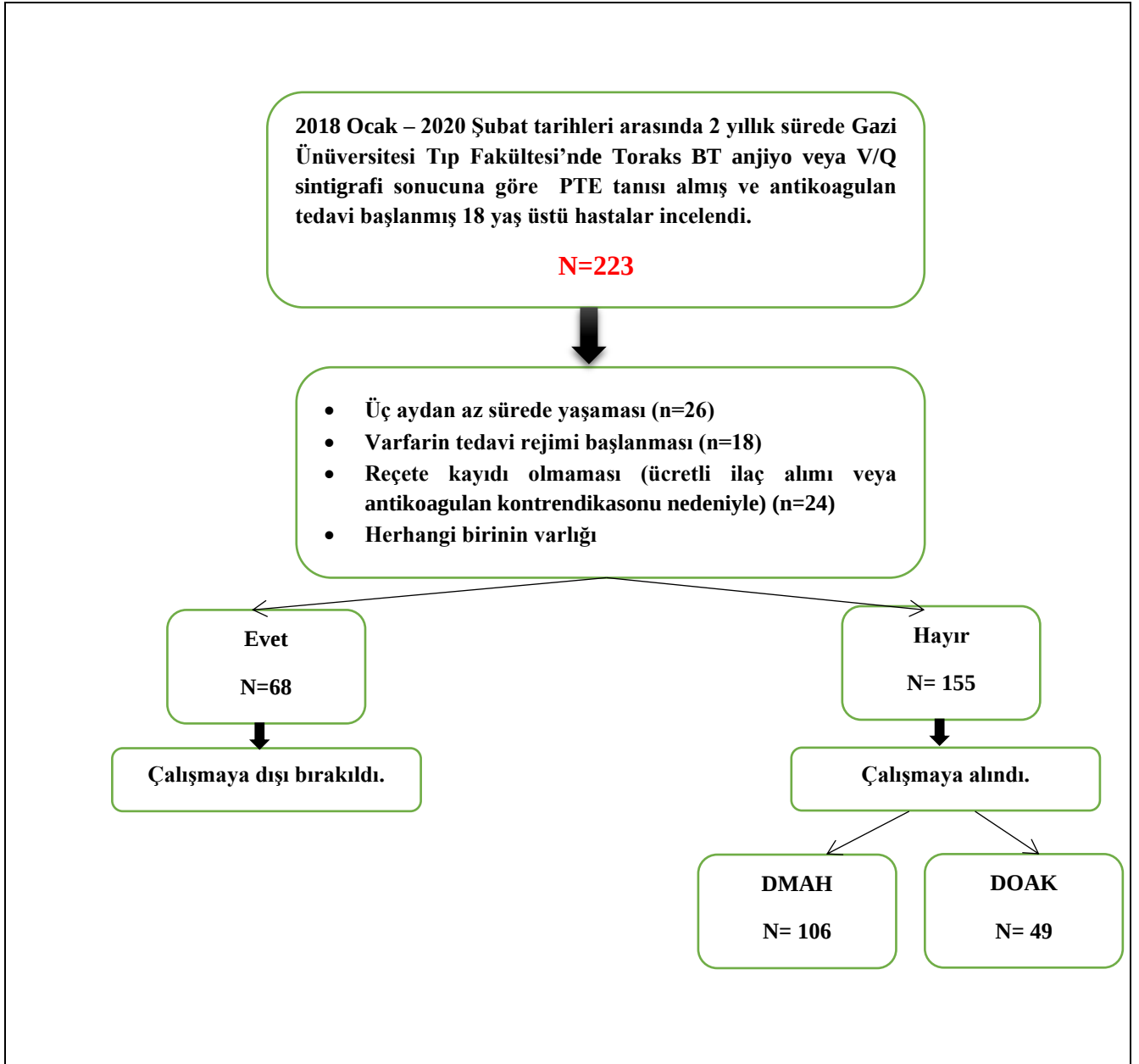
Tanıdan itibaren 3 ay içinde eks olması nedeniyle, 26 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Ücretli ilaç alımı veya antikoagulan kontrendikasyonu nedeniyle reçete kaydı olmayan 24 hasta çalışmaya alınmadı (Şekil 12).

Toplam 223 hastadan 68'i dışlandıktan sonra 155 hasta aldıkları antikoagulan tedaviye göre 2 gruba alındı. Düşük molekül ağırlıklı heparin alan gruptaki 106 (104 Enoksoparin, 4 Bemiparin Sodyum) DOAK (45 Rivaroksaban, 3 Apiksaban, 1 Dabigatran) alan gruptaki 49 hastanın verileri aşağıdaki adımlar izlenerek kaydedildi:

- Elektronik dosyadan demografik, PTE klinik ve laboratuvar verileri, önerilen süre kaydedildi.
- Alması gereken ilaç miktarı aşağıdaki formüle göre adet ile hesaplandı.

Alması Gereken İlaç Miktarı (Adet İle) = Taburculuk Tarihinden İtibaren Tedavi Süre Sonuna Kadar Gün Sayısı x Alması Gereken Frekans
--



Şekil 12. Çalışmanın akış şeması

Tedavi süresi başlangıç tedavisini planlayan hekimin kararına göre aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

- 3 ay;
- 6 ay;
- 6 aydan daha uzun süre antikoagulan kullanmasına karar verilen hastalarda ilk 6 aylık süre değerlendirildi.
- Hastaların taburcu tarihinden itibaren, belirlenen tedavi süresinin bitimine kadar aldığı antikoagulan ilaçları MedulaSistemin’de adet ile sayıldı.
- Rekürren PTE ve genetik trombofiliye sekonder PTE gelişen hastalar hariç, diğer nedenlerle PTE gelişen hastalara SUT’a göre 2 aylık varfarin tedavisine rağmen İNR değeri istenen aralığa ulaşamadığı takdirde Rivaroksaban tedavisi başlanmıştı. Bu nedenle bu hastaların takibi son 4 ay olarak yapıldı.
- MedulaSistemi’nden antikoagulan tedavi aldığı sürede komorbiditeler için aldığı ek ilaçların sayısı hesaplandı.
- Aşağıdaki ilaç uyum formülü ile ilaç uyumu hesaplandı (110,128,125):

$$\text{İlaç Uyum} = \frac{\text{Tedavi Süresinde Hastanın Elde Ettiği İlaç Miktarı} \times 100}{\text{Tedavi Süresinde Hastanın Alması Gereken İlaç Miktarı}}$$

İlaç uyum hesaplamasında kullanılan bu yöntem MPR formülü referans alınarak Türkiye’nin sağlık sistemine uygun modifiye edilerek geliştirildi (118-121). Referans aldığımız ilaç uyum hesaplama sisteminden farklı olarak Türkiye’nin sağlık sisteminde ilaçlar adet ile değil, kutu ile verilmektedir. Bu

nedenle ilaç kutu sayısı x kutu içerisindeki ilaç adet sayısı şeklinde ilaç miktarı hesaplandı. İlaç uyumunu dolaylı yoldan ölçen bu yöntem için eşik değeri %80 olarak alındı (102, 108, 122, 123). Bu nedenle ilaç uyumu %80 üstü olanlar uyumlu, %80 altında olanlar ise tedaviye uyumsuz olarak değerlendirildi. Tedavi uyumsuzluğuna etki eden faktörler çoklu regresyon analizi ile araştırıldı.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için tüm hastalarda tekrarlayan VTE varlığı elektronik dosya üzerinden araştırıldı. Kontrole gelmeyen hastalar telefon ile aranarak sorguladı. Tedavi süresinde tedaviye bağlı istenmeyen etki (kanama vb.) gelişip gelişmediği de elektronik dosya üzerinden ve kontrole gelmeyen hastalar telefon ile aranarak kayıt edildi. İlaç etkinliği, tedaviye ait istenmeyen etkiler ile ilaç grupları ve tedavi uyumu arasında ilişki değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verisi SPSS 15.0 İstatistik Paket Programı aracılığıyla değerlendirildi. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov – Smirnov/Shapiro – Wilk) incelendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizi için Ki – Kare Testi kullanıldı. Kategorik bağımlı değişkenlerin üzerine etkili olabilecek prediktörler, Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya 155 hasta alındı. Hastaların 146'sına BTA ile 9'una V/P sintigrafisi ile tanı kondu.

Tablo 19'da çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir. Hastaların çok az bir kısmı okur – yazar değildi. Yalnız yaşayan ve bakımevinde kalan hastalar da oldukça azdı. Hastaların büyük çoğunluğu merkez ilçe ve diğer ilçelerde yaşıyordu. Hastaların % 90,3'nün en az bir komorbiditesi vardı. Ek komorbiditeler arasında Hipertansiyon (HT), Malignite, Diyabetis Mellitus (DM), Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (Astım ve KOAH) ön sıralarda idi.

Tablo 19. Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

	SAYI	(%)*
YAŞ (N = 155)		
65 Yaş Altı	74	47,7
65 Yaş ve Üzeri	81	52,3
CİNSİYET (N=155)		
Erkek	71	45,8
Kadın	84	54,2
EĞİTİM DURUMU (N=140)		
Okur – Yazar Değil	15	10,7
İlkokul	68	48,6
Ortaokul ve Üzeri	57	40,7
SOSYAL DURUM (N=154)		
Yalnız	8	5,2
Eşi ya da Yakını	143	92,9
Bakımevi	3	1,9
YAŞADIĞI YER (N=151)		
Merkez İlçe	89	58,9
Diğer İlçeler	52	34,4
Köy	10	6,6
SİĞARA KULLANIMI (N=154)		
Sigara İçmemiş	96	62,3
Aktif İçici	27	17,5
Sigara Bırakmış	31	20,1
KOMORBİDİTE SAYISI (N=155)		
Hiç	15	9,7
Bir Komorbidite	57	36,8
İki ve Daha Fazla	83	53,5
KOMORBİDİTELER (N=277)		
Kardiyovasküler Hastalık	36	13,0
Obstrüktif Akciğer Hastalığı	33	11,9
Romatolojik Hastalık	8	2,9
Periferik Ven Hastalıkları	8	2,9
Serebro Vasküler Hastalık	9	3,2
Böbrek Yetmezliği	10	3,6
Hipertansiyon Durumu	47	17,0
Diyabetis Mellitus	34	12,3
Malignite Durumu	37	13,4
Biliç Durumunu Etkileyen Hastalık	6	2,2
Diğer**	49	17,7
* % Sütun yüzdesidir.		
**Epilepsi, Parkinson, Nörodejeneratif hastalıklar, BPH, İAH vb.		

Verilerine ulaşılabililen 152 hastanın 19'una(%12,3) akut dönemde trombolitik tedavi verildiği görüldü. İdame tedavisi olarak hastaların 27'sine (%17,4) 3 ay, 53'üne (%34,2) 6 ay, 75'ine (%48,4) 6 aydan uzun süre antikoagulan tedavi alması önerildiği görüldü.

Genetik trombofili varlığı toplam 155 hastadan 39'unda incelenmiş ve bu hastaların 20'sinde (%51,3) genetik bozukluk saptanmamıştır. Hastaların 5'inde (%12,8) AT III (Antitrombin 3) eksikliği, 9'unda (%23,1) Protein C düşüklüğü, 1'inde (%2,6) Protein S düşüklüğü, 2'sinde(%5,2) APC (Aktive Protein C) eksikliği, 2'sinde(%5,2) FV Leiden mutasyonu saptanmıştır.

İlaç frekanslarını (pozolojilerini) inceleyecek olursak 139 hasta (%89,7) günde bir defa, 14 hasta(%9) günde 2 defa, 2 hasta(%1,3) Kronik Böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle günaşırı frekansla ilacı almaktadı.

Araştırmaya alınan hastaların 142'si komorbiteleri için ek ilaç kullanmaktadı. Hastaların kullandıkları toplam ek ilaç sayılarının ortalama değerı 7,81; ortanca değerı 6, minimum sayısı 0, maksimum sayısı 29 ve SD değerı 6,78 olarak hesaplandı.

Araştırmaya alınan hastaların PTE ile ilgili bazı diğer özelliklerinin dağılımı Tablo 20'de verilmiştir. Venöz tromboemboli için en sık görülen risk faktörünün Malignite olduğu görüldü. 40 hastada neden bulunamadı (idiopatik). Klinik olarak mortalite riski orta – yüksek olan hastalar çoğunluktaydı. Dopplerde DVT bulgusu olan ve olmayan hasta sayısı benzer idi. Hastaların %75'ine uzun süreli (6 aydan uzun) tedavi başlanmıştı. Hastaların %78,1'ne ilaç raporu çıkarıldığı görüldü.

Tablo 20. Araştırmaya dahil edilen hastaların PTE hastalığı ile ilgili bazı diğer özelliklerinin dağılımı

	Sayı	(%)*
VTE** İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ (N=155)		
Neden Yok (İdiopatik)	40	25,8
Obezite (BMİ >30)	1	0,6
Malignite	36	23,2
Uzun Süreli Seyahat (>6 Saat)	7	4,5
Gebelik	1	0,6
VTE Genetik Yatkınlık	23	14,8
Yatak İstirahati (Son 4 Haftada >3 Gün)	23	14,8
KOAH	1	0,6
KKY	1	0,6
Östrojen Kullanımı	1	0,6
Operasyon(Son 12 Haftada)	20	12,9
Travma (Son 12 Haftada)	1	0,6
MORTALİTE RİSKİ (N = 129)		
Düşük	39	30,5
Orta – Düşük	20	15,6
Orta Yüksek	50	39,1
Yüksek	19	14,8
WELLS PTE OLASILIK SKORU		
Düşük Olasılık (0 – 1)	7	6,7
Orta Olasılık (2 – 6)	76	72,4
Yüksek Olasılık (7ve Üzeri)	22	21,0
DOPPLERDE DVT*** VARLIĞI (N = 110)		
Yok	56	50,9
Var	54	49,1
EKO**** BULGUSU (N = 129)		
Yok	71	55,0
Var	58	45,0
* % Sütun yüzdesidir. ** VTE: Venöz Tromboemboli *** DVT: Derin Ven Trombozu ****EKO: Ekokardiyografi		

4.2 İki Ayrı Antikoagulan Grubundaki Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hastaları aldıkları tedaviye göre 2 ayrı grupta değerlendirdiğimizde (DMAH ve DOAK) 65yaş üstü ve altında hasta sayısı, kadın – erkek oranı, eğitim düzeyi, sosyal durum (kiminle yaşadığı), yaşadığı yer (merkez ilçe, diğer ilçe, köy) gruplar arasında benzerdi (Tablo 21, Tablo 22 ve Tablo 23).

Tablo 21. Tedavi grupları arasında eğitim durumu

		EĞİTİM DURUMU					
		Okur – Yazar Değil		İlkokul		Ortaokul ve Üzeri	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 140)							
	DMAH***	12	12,5	51	53,1	33	34,4
	DOAK****	3	6,8	17	38,6	24	54,6
$\chi^2 = 5,228$ p= 0,073**							
* Satır yüzdesi. **Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. ***DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. ****DOAK: Direkt Oral Antikoagulan.							

Tablo 22. Tedavi grupları arasında sosyal durum

		SOSYAL DURUM					
		Yalnız		Eşi ya daYakını		Bakımevi	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 154)							
	DMAH***	8	7,6	95	90,5	2	1,9
	DOAK****	0	0	48	98	1	2
$\chi^2 = 3,938$ p = 0,140**							
* Satır yüzdesi. ** Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. *** DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. **** DOAK: Direkt Oral Antikoagulan.							

Tablo 23. Araştırmaya dahil edilen farklı antikoagulan alan hastaların PTE tedavi seçeneğinin yaşadığı yer ile ilişkisi

		YAŞADIĞI YER					
		Merkez İlçe		Diğer İlçeler		Köy	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 151)							
	DMAH***	63	61,8	32	31,4	7	6,8
	DOAK****	26	53,0	20	40,9	3	6,1
$\chi^2 = 1,310$ $p = 0,519^{**}$							
* Satır yüzdesi. ** Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. *** DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. **** DOAK: Direkt Oral Antikoagulan.							

Tedavi grupları arasında sigara içme durumu incelendiğinde; DMAH tedavisi alan hasta grubundasingara içmeyen hasta sayısı 73 (% 69,5) iken, DOAK tedavisi alan hastalarda bu sayı 23 (% 46,9) idi ve bu aradaki fark anlamlı idi ($p = 0,022$).

Karşılaştırılan iki tedavi grubundaki hastalarda komorbidite sayısı, hastalığın mortalite riski, dopplerde DVT (155 hastanın sadece 110 tanesine Doppler USG yapılmıştı) varlığı ve EKO bulguları (155 hastanın 129'na EKO yapıldığı görüldü) açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta ek komorbidite sayısı ve PTE ağırlığı arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 24 ve Tablo 25).

Tablo 24. Araştırmaya dahil edilen farklı antikoagulan alan hastaların PTE tedavi seçeneğinin komorbidite sayısı ile ilişkisi

		KOMORBIDITE SAYISI					
		Komorbidite Yok		1 Komorbidite		2 ve Üzeri Komorbidite	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 155)							
	DMAH***	7	6,6	43	40,6	56	52,8
	DOAK****	8	16,3	14	28,6	27	55,1
$\chi^2 = 4,617$ p = 0,099**							
* Satır yüzdesi. ** Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. *** DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. **** DOAK: Direkt Oral Antikoagulan.							

Tablo 25. Tedavi gruplarında mortalite riski

PTE’NİN MORTALİTE RİSKİ								
		Düşük		Orta – Düşük		Orta – Yüksek		Yüksek
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı %*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 129)*****								
	DMAH***	26	29,9	17	19,5	33	37,9	11 12,6
	DOAK****	13	31,7	3	7,3	17	41,5	8 19,5
$\chi^2 = 3,670$ p = 0,299**								
* Satır yüzdesi. **Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. ***DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. **** DOAK: Direkt Oral Antikoagulan. ***** Çalışmaya alınan 155 hastanın 129’unun EKO bulgularına ulaşılabilmesi nedeniyle, 129 hastanın hastalık mortalite riskibelirlenebildi.								

Araştırmaya dahil edilen hastalarda DMAH tedavisi alanlarda DOAK tedavisi alanlara göre malignite varlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. (p = 0,001). DOAK grubunda ise Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Astım ve KOAH) anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0.008) (Tablo 26).

Tablo 26. Tedavi gruplarında eşlik eden komorbiditelerin dağılımı

		PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ			
		DMAH*****		DOAK*****	
		Sayı	%*	Sayı	%*
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK (N = 155)					
	Yok	80	67,2	39	32,8
	Var	26	69,4	10	30,6
$\chi^2 = 0,062$ p = 0,803**					
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (N = 155)					
	Yok	89	73,0	33	27,0
	Var	17	48,5	16	51,5
$\chi^2 = 7,115$ p = 0,008**					
ROMATOLOJİK HASTALIK (N = 155)					
	Yok	103	70,0	44	29,9
	Var	3	25,0	5	75,0
p = 0,014***					
PERİFERİK VEN HASTALIKLARI (N = 155)*****					
	Yok	100	68,0	47	32,0
	Var	6	62,5	2	37,5
p = 0,713***					
SEREBRO VASKÜLER HASTALIK (N = 155)					
	Yok	99	67,8	47	32,2
	Var	7	66,7	2	33,3
p = 1,000***					
BÖBREK YETMEZLİĞİ (N = 155)					
	Yok	98	67,6	47	32,4
	Var	8	70,0	2	30,0
p = 1,000***					
HİPERTANSİYON (N = 155)					
	Yok	75	69,4	33	30,6
	Var	31	63,8	16	36,2
$\chi^2 = 0,472$ p = 0,492**					
DİYABETİS MELLİTUS (N=155)					
	Yok	81	66,9	40	33,1
	Var	25	70,6	9	29,4
$\chi^2 = 0,161$ p = 0,688**					
MALİGNİTE (N = 155)					
	Yok	71	60,2	47	39,8
	Var	35	91,9	2	8,1
$\chi^2 = 12,971$ p = 0,001**					
BİLİÇ DURUMUNU ETKİLEYEN HASTALIK (N = 155)					
	Yok	101	67,8	48	32,2

	Var	5	66,7	1	33,3
p = 1,000**					
DİĞER**** (N = 155)					
	Yok	73	68,9	33	31,1
	Var	33	65,3	16	34,7
$\chi^2 = 0,195$ p = 0,659**					
* Satır yüzdesi. **Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. *** Fisher's Exact Test. **** Epilepsi, Parkinson, Nörodejeneratif hastalıklar, BPH, İAH vb. *****DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. ***** DOAK: Direkt Oral Antikoagulan. *****Periferik Ven Hastalıklarına Varis ve geçirilmiş DVT dahiledildi.					

Araştırmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri için kullandıkları toplam ek ilaçlar, DMAH alan hasta grubunda ortalama 8,7 (ortanca 6, minimum 0 ve maksimum 29) iken, DOAK kullanan hasta grubunda ortalama 5,9 (ortanca 4,5, minimum 0 ve maksimum 25) bulunmuştur.

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ek ilaç sayılarının ortanca değeri DOAK kullanan hastaların kullandıkları ek ilaç sayılarının ortanca değerinden anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,008) (Normal dağılmayan veri olduğundan, istatistiksel test ortancalar arasında yapıldı).

Düşük molekül ağırlıklı heparin grubundaki hastaların 84'üne (%79), DOAK grubundakilerin 40'na (%81,6) ilaç raporu çıkarıldığı görüldü. Hastaların tedavi süreleri Tablo 27'de görülmektedir.

Altı aydan uzun süre tedavi alan hasta sayısı DMAH tedavisi alan grupta daha fazlaydı (Tablo 27).

Tablo 27. Tedavi gruplarında planlanan antikoagulan süresine göre dağılımı

		TEDAVİ İÇİN ÖNERİLEN SÜRE					
		3 Ay		6 Ay		6 Aydan Uzun Süre	
		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*
PTE TEDAVİ SEÇENEĞİ (N = 155)							
	DMAH***	23	21,7	29	27,4	54	50,9
	DOAK****	4	8,1	24	49,0	21	42,9
$\chi^2 = 8,558$ $p = 0,014^{**}$							
* Satır yüzdesi. **Pearson Ki – Kare Testi kullanılmıştır. ***DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin. ****DOAK: Direkt Oral Antikoagulan							

4.3 Tedavi Uyumu

Tüm hasta grubunda ortalama ilaç uyumu %68,34 bulundu (ortanca %84, minimum %0, maksimum % 100 ve standart sapma %35,24).

İdeal ilaç uyumu için %80 eşik değeri alındığında tüm olguların 82'sinin (%52,9) %80 ve üzeri tedaviye uyumu oldukları görüldü (122, 123).

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi uyumlarını karşılaştırdığımızda DMAH alan hastaların ortalama ilaç uyumu %61,96 iken (ortanca %70, minimum %0, maksimum %100 ve standart sapma %37,33); DOAK alan hastaların ortalama ilaç uyumu %81,72 (ortanca %93, minimum %0, maksimum %100 ve standart sapma %28,96) olarak hesaplandı. Direkt Oral Antikoagulan alan hastaların

ortalama ilaç uyumu DMAH alan hastaların ortalama ilaç uyumundan yüksekti ($p=0,003$).

Direkt Oral Antikoagölan alan hastaların %69,4'ünde, DMAH alanların %45,3'ünde ilaç uyumu %80 üzerindeydi ($p=0,009$).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ilaç uyumu; yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbidite sayısı ve çeşidi, eğitim düzeyi, sosyal durum, yaşadığı yer, sigara içme durumu ve tedavi için önerilen süreye göre farklılık göstermemektedir. (Tablo 28).

Tablo 28. İlaç uyumunun hasta özellikleri ile ilişkisi

HASTA ÖZELLİKLERİ		İLAÇ UYUMU			
		% 80 Altı		% 80 ve Üzeri	
		Sayı	%*	Sayı	%*
YAŞ (N = 155)					
65 Yaş Altı		36	48,6	38	51,4
65 Yaş ve Üzeri		37	45,7	44	54,3
$\chi^2 = 0,137$ p = 0,711**					
CINSİYET (N = 155)					
Erkek		30	42,3	41	57,7
Kadın		43	51,2	41	48,8
$\chi^2 = 1,233$ p = 0,267**					
EĞİTİM DURUMU (N = 140)					
Okur – Yazar Değil		9	60,0	6	40,0
İlkokul		33	48,5	35	51,5
Ortaokul ve Üzeri		24	42,1	33	57,9
$\chi^2 = 1,628$ p = 0,443**					
SOSYAL DURUM (N = 36)					
Yalnız		3	37,5	5	62,5
Eşi ya da Yakını		68	47,6	75	52,4
Bakımevi		2	66,7	1	33,3
$\chi^2 = 0,762$ p = 0,683**					
YAŞADIĞI YER (N = 151)					
Merkez İlçe		43	48,3	46	51,7
Diğer İlçe		24	46,2	28	53,8
Köy		4	40,0	6	60,0
$\chi^2 = 0,273$ p = 0,872**					
SIGARA İÇİCİLİĞİ (N = 155)					
Sigara İçmemiş		46	47,9	50	52,1
Aktif İçici		12	44,4	15	55,6
Sigara Bırakmış		15	48,4	16	51,6
$\chi^2 = 1,798$ p = 0,180**					
KOMORBIDİTE DURUMU (N = 155)					
Yok		7	46,7	8	53,3
Var		66	47,1	74	52,9
$\chi^2 = 0,001$ p = 0,972 **					
KOMORBIDİTE SAYISI (N = 155)					
Hiç		7	46,7	8	53,3
Bir Komorbidite		30	52,6	27	47,4
İki ve Daha Fazla		36	43,4	47	56,6
$\chi^2 = 1,164$ p = 0,559**					
* Satır yüzdesi. **Pearson ki kare testi kullanılmıştır.					

Araştırmamıza dahil edilen hastalardan ilaç uyumu %80 altında olan hastaların 15'ine(%20,5) 3 ay, 22'sine (%30,1) 6 ay, 36'sına (%49,3) 6 aydan uzun süre antikoagulan tedavi planlanmışken, ilaç uyumu %80 ve üzeri olan hastaların 12'sine (%14,6) 3 ay, 31'ine(%37,8) 6 ay ve 39'na (%47,6) 6 aydan uzun süreli antikoagulan tedavi planlanmıştı ve sürelerher iki grupta da benzerdi.

İlaç raporu çıkarılan hastalarda her iki tedavi grubunda da tedavi uyumunun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Rapor çıkarılan olgularda %80 üstünde ilaç uyum DMAH ve DOAK gruplarında sırası ile %90,9 ve %89,8 idi.

İlaç uyumu ile ek ilaç kullanım miktarının ilişkisini inceleyecek olursak; %80 altında ilaç uyumu gösteren 73 hastanın kullandığı ek ilaçların ortanca değeri 5 (minimum 0 ve maksimum 29), %80 ve üzeri ilaç uyumu olan 82 hastanın komorbiditeleri için kullandığı ek ilaç sayısının ortanca değeri 6 (minimum 0 ve maksimum 29) olarak hesaplanmıştır. (Normal dağılmayan veri olduğundan, istatistiksel test ortancalar arasında yapıldı). Her iki ilaç uyum grubunun kullandığı ek ilaç sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,774$).

Tablo 29. Araştırmaya dahil edilen hastaların ilaç uyumu ile ilaç rapor mevcudiyet ilişkisi

		RAPOR DURUMU			
		Yok		Var	
		Sayı	%*	Sayı	%*
İLAÇ UYUM (N = 155)					
	% 80 Altı	25	34,2	48	65,8
	% 80 ve Üzeri	9	11	73	89
$\chi^2 = 12,213$ $p = 0,001^{**}$					
* Satır yüzdesi.					
**Pearson ki kare testi kullanılmıştır.					

Araştırmaya dahil edilen tüm DMAH kullanan hastaların ilaç uyumlarına etkili olabilecek (p değeri 0,25 altı olanlar) faktörler lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. Modelde ilaç raporu varlığının (p=0,004), ilaç grubunda DOAK kullanılmasının (p=0,005) ve malignitenin varlığının(p=0,045) ilaç uyumunun %80 ve üzerinde olmasında etkili faktörler olduğu saptanmıştır.

Tablo 30. Lojistik regresyon modelinde araştırmaya dahil edilen hastalarda ilaç uyumunda etkili faktörlerin analizi

RİSK FAKTÖRÜ	S.E.	Sig.	Exp(B)	%95 Güven Aralığı
Rapor Durumu (Rapor Olması)	,484	,004	4,092	1,586 – 10,556
PTE* Tedavi Seçeneği (DOAK **Kullanılması)	,430	,005	3,352	1,444 – 7,783
Hipertansiyon Varlığı	,432	,100	2,032	,872 – 4,734
Malignitenin Varlığı	,458	,045	2,498	1,019 – 6,124
Reemboli Varlığı	1,099	,064	,131	,015 – 1,125
Komplikasyon Varlığı	,774	,059	,232	,051 – 1,058
* PTE: Pulmoner Tromboemboli.				
**DOAK: Direk Oral Antikoagulan.				

4.4 Tedavi Etkinliği ve Güvenilirliği

Dosya incelemesi ve telefonla 155 hastanın 149'una ulaşılarak re-emboli gelişip gelişmediği değerlendirildi. Tedavi altında hastaların 11'inde (%7,4) reemboligeliştiği saptandı. DMAH ve DOAK alanlarda re-emboli görülme sıklığı farklı değildi. Re-emboli oranı ile ilaç uyumsuzluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı(p=0,003). İlaç uyumu %80'nin altında olan olgularda re-emboli anlamlı olarak daha fazla idi. (Tablo 31).

Tablo 31. Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi altında takipte re-emboli gelişmesi durumu ile ilaç uyumu ilişkisi

	İLAÇ UYUMU			
	% 80 Altı		% 80 ve Üzeri	
	Sayı	%*	Sayı	%*
TEDAVİ ALTINDA TAKİPTE REEMBOLİ (N = 149)				
Yok	61	44,2	77	55,8
Var	10	90,9	1	9,1
$\chi^2 = 8,910$ p = 0,003**				
* Satır yüzdesi.				
**Pearson ki kare testi kullanılmıştır.				

Çalışmaya dahil edilen 155 hastanın 151'inde tedaviye bağlı komplikasyon gelişipgelişmediğiöğrenildi. Hastaların hiçbirinde majör kanama gelişmediği, 11'inde (%7,3) ise minör kanama geliştiği görüldü. Kanama gelişen ve gelişmeyen hastalarda tercih edilen ilaç ve ilaç uyumlarında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda DOAK alanlara göre tedavi altında herhangi nedene bağlı ölüm anlamlı olarak daha fazla görüldü. Ölen hasta sayısı DMAH ve DOAK alan hastalarda sırası ile 28 (%26,4) ve 1 (% 3,4) idi ($p = 0,001$).

İlaç uyumu ile ölüm oranı arasında ilişki saptanmadı ($p=0,580$).

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli rekürren bir hastalık olup, erken dönemde ölüm ve uzun dönemde kronik tromboembolik hipertansiyona yol açabilmektedir. İlk kez venöz tromboembolizm geçiren hastaların rekürren hastalık geçirme riski yüksektir. Kümülatif rekürrensin 5 yılda yaklaşık olarak %25 ve 10 yılda ise %30 olduğuna dair yayınlar mevcuttur (122). Başka bir çalışmada VTE olgularının % 5 ile % 23'ünde tedaviye rağmen rekürrens görüldüğü bildirilmiştir (123). Bu nedenle tüm PTE'li hastalara antikoagülasyon ile uzun dönem tedavi, diğer bir terminoloji ile sekonder profilaksi yapılmaktadır. Pekçok hastalıkta olduğu gibi medikal tedaviye uyum ile etkinlik direk ilişkilidir (4). Pulmoner tromboemboli tedavisinde başarılı sonuç elde etmek için ilaç tedavisine uyum önemli bir faktördür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları sırası ile gözden geçirecek olursak, hesapladığımız ortalama ilaç uyumu dünya pratiğine benzerdi: %52,9 hastanın tedaviye $\geq$ %80 olarak uyumlu olduğu tespit edildi. Bu rakam DMAH kullanan hastalarda için %45,3, DOAK kullanan hastalarda %69,4 olarak hesaplandı.

Kearon ve arkadaşlarının Danimarka'da 2016 yılında yaptıkları çalışmada 96.197 hastanın ilaç uyumlarına bakıldığında DOAK'lara uyumu $\geq$ %80 üzeri olan hasta yüzdesi % 64 bulunmuştur (97). İngiltere'de 2019 yılında yapılan 36.665 hastayı kapsayan başka bir çalışmada DOAK'lara $\geq$ % 80 uyum ilk 1 yılda %56,2 bulunmuştur (128). Almanya'da 2015 yılında yapılan 7.265 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ilaç uyumu $\geq$ 80 olan hasta yüzdesi Rivaroxaban için %61,4;

Dabigatran için %49,1 bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu oranlarla uyumludur. Singapur’da 2016 yılında yapılan çalışmada ise uyum daha yüksek çıkmıştır (3). Çalışmamızda ortalama ilaç uyumu %68,34 olarak hesaplanmışken 2005 yılında yayınlanan bir diğer makalede kronik hastalıklar için ortalama uyumun % 43 ile % 78 arası değişmekte olduğu gösterilmiştir (114). İlaça uyumun suboptimal değerlerde olması dünya pratiği ile örtüşmektedir. Bu nedenle ilaç uyumsuzluğuna etki eden faktörlerin belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda ilaç uyumunun düşük olduğu hastalarda tedavi altında re-emboli gelişme oranının arttığı görülmüştür. Benzer ilişki Kearon ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir (97). Ancak Rusya’da bir ortopedi kliniğinde Fayzullin ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada alt ekstremitte operasyonu sonrası primer profilaksi amacı ile antikoagülan verilen 98 hastanın reçete kayıtları incelendiğinde hem DMAH hem DOAK kullanan hastalarda etkinlik benzer hesaplanmıştır (re-emboli her grupta 1 hastada görülmüştür) (126). İlaç uyumu ile ölüm arasında ilişki bulunmamıştır. Yani ilaç uyumsuzluğu re-emboli olasılığı artırsa da mortaliteyi etkilememektedir.

Çalışmamızda DOAK kullanan hasta grubunda ilaç uyumu daha yüksek bulunmuştur. Benzer sonuç Fayzullin ve ark. çalışmasında operasyon sonrası primer profilaksi amacı ile antikoagülan verilen hastalar arasında, DOAK’lara uyum daha fazla çıkmıştır(126). Başka bir çalışmada bir ortopedi kliniğinde diz protezi operasyonu sonrası verilen profilaktik Enoksaparin ile Rivaroksaban etkinlik, güvenilirlik ve uyum açısından değerlendirilmiş, ilaç uyumu ve etkinlik açısından Rivaroksaban istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur (127). Ang Li

ve ark.larının 2020 yılında yaptığı metaanalizde de çalışmamızda olduğu gibi DOAK ilaçlarına uyumun DMAH'larla göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (128).

Araştırmamızda ilaç uyumuna etki eden faktörler incelendiğinde; malignite varlığı DMAH kullanan hasta grubunda daha fazlaydı. Bu durum değerlendirdiğimiz hastalara tedavi verildiği dönemde ülkemizde kullanılan PTE tanı ve tedavi uzlaşısı raporunun malignitesi bulunan hastalara DMAH tedavisi verilmesi önerisine bağlanabilir (100).

İngiltere'de 2019 yılında yapılmış çalışma sonucunda polifarmasi ile ilaç uyumunun pozitif korelasyon gösterdiği bildirilse de, başka çalışmalarda hastaların aldığı ilaç sayısı arttıkça ilaçlara uyum göstermesinin güçleştiği gösterilmiştir (128, 129). Bizim çalışmamızda ilaç sayısı artması ilaç tedavisine uyumsuzluk için risk faktörü olmamıştır.

Altı aydan uzun süre tedavi alan hasta sayısı DMAH tedavisi alan grupta daha fazlaydı. ABD'de 2011 yılında yapılan 6 yıl süren ve 771 hastayı kapsayan çalışmada tedavi süresi uzadıkça yıl başına uyum yüzdesinin düz bir eğri ile düştüğü gösterilmiştir (126). Ancak Danimarkada 2019 yılında yapılan başka çalışmada tedavi süresinin her 10 yıl artışı MPR değerinde %1,7 artışa neden olduğu gösterilmiştir (130).

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin DOAK tedavisinden bir diğer farkı da ilacın uygulama şeklidir (subkutan ve oral). Oral ilaç alımının parenteral

uygulamaya göre daha kolay olması, ilaç uyumunun DOAK lehine olmasının bir nedeni olabilir.

İlaç uyumu yüksek hasta grubunda da hangi ilacı kullanmasından bağımsız rapor varlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Kaliforniya’da 2014 yılında yapılan ve 2691 hastanın (207 merkezden) dahil edildiği çalışmada taburculukta Varfarin reçete edilen hastaların ilaç uyumları, taburculuk reçetesi olmayan hastalara kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (2). Hastalara reçete yazarken aynı anda ilaç raporu da çıkarılarak hastaların ilaca erişmesini kolaylaştırmış olmamız, hastaların tedavi uyumlarının artmasına ve bu şekilde morbidite, mortalitenin önemli ölçüde azaltılmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda farklı ilaç gruplarındagöre tedavietkinliğininbenzer olduğu gösterilmiştir. Kore’de 2020 yılında yapılan araştırmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi tedavietkinliği (re-emboli) açısından DMAH ve DOAK kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (131). Kanada’da 2016 yılında 5395 hasta ile yapılan çalışmada da hastaların başlangıç tedavilerinden itibaren bir grup hastaya Apiksaban, diğer grup hastaya konvansiyonel tedavi (Enoksaparin ve Varfarin) verilmiş ve tedavinin 7, 21, 90. gün ve 6. aydaki re-emboli ile değerlendirilen etkinlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (132).Florida’da 2019 yılında 750 hasta ile yapılan başka bir çalışmada Rivaroksaban (n = 163), Apiksaban (n = 224) ve Enoksaparin (n = 363) arasında ilk 6 ay içinde rekürrensler değerlendirilmiş, her 3 grup ilacın rekürrens oranı benzer bulunmuştur (81).İki bin on dokuz yılında yayınlanan ve 131 hastanın dahil

edildiği çalışmada Enoksaparin, Varfarin ve Rivaroksaban alan hastaların VTE rekürrensleri açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (54).

Medicine (Baltimore)'de 2018 yılında yayınlanan 4 çalışma ile 667 hastayı inceleyen bir metaanalizde Rivaroksaban ile Enoksaparin etkinlik (rekürrens), güvenilirlik (kanama epizotları) ve ölüm oranları açısından karşılaştırılmış. Enoksaparin ile kıyasla Rivaroksaban alan hastalarda rekürrens daha az bulunmuş ancak fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (133).

İki bin on yılında yayınlanan toplam 18 405 hastanın dahil olduğu 6 faz 3 çalışmasının havuzlandığı metaanalizde diz artroplastisi öncesi verilen Rivaroksaban, Dabigatran ve Enoksaparin'in etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre Enoksaparin ile Dabigatran'ın etkinliği benzer bulunmuştur. Ancak çalışmamızın sonucundan farklı olarak semptomatik VTE olayları Enoksaparin tedavisi alan grupta Rivaroksaban grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (134).

Yakın zamanda 3604 hasta ile yapılan çalışmada da Rivaroksaban alan (n=1809) hastalar, Enoksaparin alan hastalar ile (n=1795) kıyaslandığında Rivaroksaban grubunda VTE gelişme oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (82). Yine Ang Li ve ark.larının 2018 yılında yaptığı metaanalizde DOAK'ların etkinliği daha yüksek saptanmıştır (128).

Araştırma sonucumuz ilaç grupları arasında kanama ile değerlendirilen ilaç güvenilirliği açısından fark olmadığını gösterdi. Yakın zamanda yayınlanan, 3604 hasta ile yapılan bir çalışmada da Rivaroksaban alan (n=1809) hastalar Enoksaparin

alan hastalarla (n=1795) kıyaslandığında kanama açısından anlamlı fark saptanmamıştır (82).Yine Florida’da 2019 yılında 750 hasta ile yapılan çalışmada Rivaroksaban (n = 163), Apiksaban (n = 224) ve Enoksaparin (n = 363) arasında ilk 6 ay içinde majör ve minör kanama değerlendirilmiş, her 3 grup ilacın kanama oranı benzer bulunmuştur (81).Yakın zamanda yayınlanan ve 131 hastanın dahil edildiği çalışmada Enoksaparin, Varfarin ve Rivaroksaban alan hastaların kanama açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (54).

Kore’de 2020 yılında yapılan araştırmada bizim çalışmamızdaki bulguların aksine DOAK alan hastalarda (n=105) kanama oranı DMAH (n=69) alan gruptan fazla bulunmuştur (131). Ang Li ve ark.2018 yılında yaptığı metaanalizde DOAK’larda major ve minör kanama daha fazla görülmüştür (128).Yine Kanada’da 2016 yılında 5395 hasta ile yapılan çalışmada Apiksaban alan hastalarda Enoksaparin ve Varfarinekiyasla kanama daha az görülmüştür (132).

Otuz aylık takip süresinde mortalite DMAH grubunda daha fazla idi. Bu, malign hastalık ve ek ilaç sayısının DMAH tedavisi alan hastalarda daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Yakın zamanda yayınlanan ve 131 hastanın dahil edildiği çalışmada Enoksaparin, Varfarin ve Rivaroksaban alan hastalar mortalite açısından değerlendirilmiş ve çalışmamızın sonucunda olduğu gibi Enoksaparin alan hastaların mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır (54).

Wysokinski ve ark. yaptığı çalışmada Rivaroksaban (n=163), Apiksaban (n = 224) ve Enoksaparin (n = 363) arasında mortalite değerlendirilmiş, Rivaroksaban

alan hastaların mortalitesi Apiksaban ve Enoksaparin alan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (81). İki bin on sekiz yılında yayınlanan bir metaanalizde ise bulgumuzun aksine Rivaroksaban alan hastalarda eksitus görülme oranı, Enoksaparin alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlam ifade etmeyecek rakamlarda düşük idi (131).

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hasta grubunda malignite daha yüksek oranda görülse de, sigara içmeyen hasta oranı daha yüksek idi. DOAK grubunda ise Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DMAH grubuna kıyasla daha fazlaydı.

İlaç uyumsuzluğuna etkili olduğunu düşündüren geriatrik yaş grubunda olmak (>65yaş), sağlık hizmetine ulaşılması zor olan yerlerde (merkez olmayan ilçeler ve köylerde) yaşamak, yalnız veya bakımevinde yaşamak, eğitim düzeyinin düşük olması (okuryazar olmamak), çok sayıda komorbiditeye sahip olmak gibi faktörler bizim çalışmamızda ilaç uyumsuzluğuna veya etkinlik, güvenilirliğine etkili bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular, dosyadaki eksik bilgileri nedeni ile telefon ile aranarak verileri tamamlanmaya çalışıldı. Ancak bazı hastalara telefon ile de ulaşılabilmesi nedeni ile 15 hastanın eğitim, 1 hastanın sosyal durum ve sigara, 4 hastanın yaşadığı yer bilgilerine ulaşılmadı. Yine 16 hastanın EKO bilgisi ve buna bağlı olarak hastanın mortalite riski, 45 hastanın tanı anındaki AEDUS 3 hastanın trombolitik alma durumu, 4 hastanın tedavi altında kanama ve 6 hastanın tedavi altında re-emboli geçirme bilgisine ulaşılamadı.

İkinci kısıtlama ise ilaç uyumunun değerlendirildiği yöntemde sistemin ilaçları bitme tarihinden 7 gün erken almasına izin vermesi nedeniyle hastanın ilacı zamanından erken alması halinde uyumun %100'un üzerinde hesaplanmasıdır.

Üçüncü kısıtlama ise çalışmanın retrospektif olması nedeniyle bütün hastaların tedavi altındayken re-emboli açısından doppler USG ya da klinik ile taranamamasıdır. Sadece kontrol muayeneye gelen ve doppler USG verisi olan veya telefon ile ulaşip re-emboli sorgulama verilerine dayanarak hesaplama yapılmıştır.

Ek olarak istatistiksel analiz yapılırken hasta sayısının az olması bazı verilerin çok değişkenli analizde değerlendirilememesine ve bazı sayısal incelemelerin yapılamamasına yol açtı.

Tüm bunların yanında hastaların uzun süre takip edilmiş olması ve hastaların her türlü demografik, klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları olması, toplamda hasta başına 62 parametre kayıt edilip incelenmiş olması çalışmamızın avantajlı yönleridir.

Liteartür taramamızda Türkiye'de daha önce hasta ilaç uyumunu reçete ve medulla verileri inceleyerek değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız Türkiye'de hem de PTE hastalarının idame tedavide uygulanan farklı tedavi rejimlerine uyumunu, hem de bu tedavilerin etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, dünya pratiğinde olduğu gibi ilaçlara uyumortalama% 68,34 idi. Birçok medikal tedavide olduğu gibi ilaç tedavisine uyum PTE hastalarında da hastalık rekkürrenslerini engellemektedir. Buna rağmen tedavi uyumu tedavi altında kanama ve mortaliteyi etkilememektedir. İlaç tedavisine uyuma hastanın geriyatrik yaş grubunda olması, sigara kullanması, çoklu komorbiditeye sahip olması, yalnız yaşaması, bakım evinde kalması, ilaçlara erişimin daha kısıtlı olduğu bölgelerde yaşaması ve eğitim düzeyinin düşük olması etki etmemiştir. Oral kullanılan bir ilaç olan DOAK tedavisi alması DMAH tedavisine göre uyumu daha yükseltmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve DOAK tedavi rejimleri re-emboli ve kanama yönünden benzer etkinlik ve güvenilirlik göstermiştir.

İlaç uyumuna etki eden en önemli nedenlerden biri ise ilaç raporunun da düzenlenmesidir. Bu, hastanın ilaca erişimini artırarakuyumunun da artışına neden olmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. İstanbul: Türk Toraks Derneği; 2015.
2. Eapen ZJM, Qualls X, Hammill LG, Fonarow BG, Turakhia GC, Heidenreich MP, et al. Adherence and persistence in the use of warfarin after hospital discharge among patients with heart failure and atrial fibrillation. *J of Cardiac Failure* 2014;20(1):23-30.
3. Rathish D, Hemachandra, R, Premadasa T, Ramanayake S, Rasangika C, Roshiban R., et.al. Comparison of medication adherence between type 2 diabetes mellitus patients who pay for their medications and those who receive it free: a rural Asian experience. *J Health Popul Nutr* 2019;38(1):4.
4. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *EP Europace* 2020;22(4):547-57.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543-603.
6. Thompson BT KC. Overview of acute pulmonary embolism in adults. UpToDate, Waltham, MA. 2018.
7. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. *Int J of Res in Med Sci* 2016;39:1038-43.
8. Yhim HY, Choi WI, Kim SH, Nam SH, Kim KH, Mun YC, et al. Long-term rivaroxaban for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer in a prospective multicenter trial. *The Korean J of Int Med* 2019;34(5):1125-35.
9. Lamba M, Pickering J, Than M, Iles S, Beckert L. Long-term outcomes in patients with pulmonary embolism: results from a longitudinal cohort study. *Int Med J.* 2019; Advance online publication. doi: 10.1111/imj.14409.
10. Satpanich P, Rojnuckarin P. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) recurrences in Thai patients without cancer. *Hematology* 2019;24(1):159-65.
11. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 2-Volume Set. 5th edition. New York: McGraw Hill Medical Books, 2015; 330-45.
12. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14.
13. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017;20(3):135-40.
14. Horner D, Stevens JW, Pandor A, Nokes T, Keenan J, de Wit K, et al. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in

patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):422-38.

15. Lee JS, Moon T, Kim TH, Kim SY, Choi JY, Lee KB, et al. Deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: prevalence, clinical significance and outcome. *Vasc Specialist Int* 2016;32(4):166-74.

16. Schulman, S., Lindmarker, P., Holmström, M., Lärffars, G., Carlsson, A., Nicol, P. et.al. (2006). Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(4), 734-742.

17. Habeşoğlu MA Ekim N, Oğuzülgen İK, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizmde hastalığın anatomik yaygınlığının klinik önemi. *Toraks Dergisi*. 2003;4:53-6.

18. Okyay K, Cemri M, Çengel A. Acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol* 2005;5(3):221-6.

19. Moriarty P, Moriarty H, Maher M, Harty J. Factors in pulmonary embolus diagnosis via CT pulmonary angiogram in patients undergoing repair of proximal femur fractures. *Open Orthop J* 2018;12:236-51.

20. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.

21. Altınbilek E. Pulmoner Emboli. *ACİL TIP SEMPOZYUMU; İSTANBUL* 2012.

22. Karalezli A. Pulmoner Emboli. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2018;6:16-35.

23. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-90.

24. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012;33(24):3014-22.

25. Başar Y, Ayalp K. Venöz tromboembolizmin plazma ace düzeyleri ve ace gen polimorfizmi ile ilişkisi. *Damar Cerrahi Der* 2006;15(1):1-6.

26. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *New England J of Med* 2008;358(10):1037-52.

27. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim E. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J* 2005;69(8):981-6.

28. Özcan S, Kaya Biçer E, Taşkiran E. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli. *Düzce Üni Sağ Bil Ens Derg* 2020;10(2):228-34.

29. Schutgens, R. E., Haas, F. J., & Biesma, D. H. (2005). Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *British journal of haematology*, 129(5), 653-657.

30. Çiftçi TU, Köktürk N, Demir N, Oğuzülgen İK, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Türk Toraks Derg* 2005;53(3):252-8.

31. Sherk WM, Stojanovska J. Role of clinical decision tools in the diagnosis of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(3):60-70.

32. Aydogdu M, Topbasi Sinanoglu N, Dogan NO, Oguzulgen IK, Demircan A, Bildik F, et al. Wells score and pulmonary embolism rule out criteria in preventing over investigation of pulmonary embolism in emergency departments. *Tuberk Toraks* 2014;62(1):12-21.
33. Penaloza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Gal GL, Quentin Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1291-6.
34. Demir N EN, Oğuzülgen K, Bukan N. . Kardiyak troponinlerin pulmoner embolide tanısal değeri. . 2006.
35. Kervan F, Oğuzlgen İK, Ekim N. Pulmoner tromboembolinin ağırlığını belirlemede brain natriüretik peptit (bnp)'in rolü. *Türk Toraks Derneği 11 Yıllık Kongresi*: 23-27 Nisan 2008. İstanbul:Türk Toraks Derneği,2008:235.
36. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753-9.
37. Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Derg* 2003;4(3):236-41.
38. Aydogdu M, Dogan NO, Sinanoglu NT, Oguzulgen IK, Demircan A, Bildik F, et al. Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):402-9.
39. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, A DER, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;7(9):1491-8.
40. Nallasamy N, Bullen J, Karim W, Heresi GA, Renapurkar RD. Evaluation of vascular parameters in patients with pulmonary thromboembolic disease using dual-energy computed tomography. *J Thorac Imaging* 2019;34:367-12.
41. Sarikaya Y, Onur MR. Bilgisayarli tomografide yeni goruntu isleme teknikleri. *Türk Rady Seminerleri* 2020;8(1):1-20.
42. Morishita Y, Fujihara M. Incidence of deep vein thrombosis from screening by venous ultrasonography in Japanese patients. *Heart Vessels* 2020;35(3):340-5.
43. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.doi: 10.1186/1471-2342-5-6.
44. Donze J, Gal GL, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943-8.
45. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041-6.
46. Gürbüz Ş. Direk Trombin İnhibitörleri. 12. Ulusal Acil Tıp Kongresi: 19-22 Mayıs 2016. İstanbul:Acil Tıp Uzmanları Derneği Yayınları,2016;120.

47. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016;149(2):315-52.
48. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(12):556-62.
49. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık,2000;90.
50. Quinlan DJ, McQuillan, A, Eikelboom, JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. *Annals of Int Med* 2004;140(3):175-83.
51. Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir Rev* 2009;18(113):137-47.
52. Oğuzülgen İK, Ekim N, Cemri M, Çengel A, Demirel K, Habeşoğlu MA, et al. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Derg* 2001;2(2):31-4.
53. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998;82(5):33-6.
54. Uppuluri EM, Burke KR, Haaf CM, Shapiro NL. Assessment of venous thromboembolism treatment in patients with cancer on low molecular weight heparin, warfarin, and the direct oral anticoagulants. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(2):261-8.
55. Hisatake S, Kabuki T, Kiuchi S, Oka T, Dobashi S, Fujii T, et al. Short-term subcutaneous fondaparinux and oral edoxaban for acute venous thromboembolism. *Circ J* 2017;81(6):855-61.
56. Tokuhara K, Matsushima H, Ueyama Y, Nakatani K, Yoshioka K, Kon M. Efficacy and safety of thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in Japanese colorectal cancer patients undergoing laparoscopic surgery: A phase II study. *Int J Surg* 2017;42:203-8.
57. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31(4):707-18.
58. Fontana P, Goldhaber SZ, Bounameaux H. Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2014;35(28):1836-43.
59. Prins MH, Bamber L, Cano SJ, Wang MY, Erkens P, Bauersachs R, et al. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of pulmonary embolism; results from the EINSTEIN PE trial. *Thromb Res* 2015;135(2):281-8.
60. Ageno V, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Haupt V, Schneider J, et al. XALIA: rationale and design of a non-interventional study of rivaroxaban compared with standard therapy for initial and long-term anticoagulation in deep vein thrombosis. *Thromb J* 2014;12(16).

61. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar YOAK -NOAC Akıl Kartı2018.
62. Kubitz D, Becka M, Schwes S, Voith B. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2(3):270-7.
63. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2011;364:1178.
64. Jugrin AV, Hosel V, Ustyugova A, De Francesco M, Lamotte M, Sunderland T. Indirect comparison and cost-utility of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the treatment and extended anticoagulation of venous thromboembolism in a UK setting. *J Med Econ* 2016;19(1):1-10.
65. Yhim HY, Choi WI, Kim SH, Nam SH, Kim KH, Mun YC, et al. Long-term rivaroxaban for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer in a prospective multicenter trial. *Korean J Intern Med* 2019;34(5):1125-35.
66. Xie J, Ma J, Huang Q, Yue C, Pei F. Comparison of enoxaparin and rivaroxaban in balance of anti-fibrinolysis and anticoagulation following primary total knee replacement: a pilot study. *Med Sci Monit* 2017;23:704-11.
67. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:407-16.
68. Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost* 2014;111(1):94-102.
69. Van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, 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(5):829-37.
70. Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, MD; Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):652-60.
71. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, Gonzalez TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012;130(2):183-91.
72. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(6):513-23.
73. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(7):841-4.
74. Duan L, Zhang N, Yan H, Guo Y, Hong C, Yang X, et al. Comparison of rivaroxaban mono-therapy and standard-therapy adjusted by CYP2C9 and

VKORC1 genotypes in symptomatic pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2016;459:25-9.

75. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.

76. Rosencher N, Llau JV, Mueck W, Loewe A, Berkowitz SD, Homering M. Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(5):565-72.

77. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2015;13(9):1590-6.

78. Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, Pap AF, Lensing AW, Ten Cate-Hoek AJ, et al. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis. *Thromb Haemost* 2016;116(4):733-8.

79. Di Nisio M, Ageno W, Rutjes AW, Pap AF, Buller HR. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2016;115(2):424-32.

80. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother* 2017;92:982-8.

81. Wysokinski WE, Houghton DE, Casanegra AI, Vlazny DT, Bott-Kitslaar DM, Froehling DA, et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94(11):1185-92.

82. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, et al. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med* 2020;382(20):1916-25.

83. Huang Y, Duan L, He W, Hong C, Guo Y, Wang X, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin for the treatment of acute pulmonary embolism: a real-world study. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2020;doi.org/10.1155/2020/6813492

84. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.

85. Raskob GE, Gallus AS, Sanders P, Thompson JR, Agnelli G, Buller HR, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;115(4):809-16.

86. O'Brien SH, Li D, Mitchell LG, Hess T, Zee P, Yee DL, et al. PREVAPIX-ALL: Apixaban Compared to Standard of Care for Prevention of Venous Thrombosis in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)-Rationale and Design. *Thromb Haemost* 2019;119(5):844-53.

- 87.** Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
- 88.** Motsch, J., Walther, A., Bock, M., & Böttiger, B. W. (2006). Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Current Opinion in Anesthesiology*, 19(1), 52-58.
- 89.** Nakamura M, Wang Y, Wang C, Oh D, Yin WH, Kimura T, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of venous thromboembolism: a subanalysis of East Asian patients in the Hokusai-VTE trial. *Journal of Thromb Haemost* 2015;13(9):1606-14.
- 90.** Hisatake S, Kabuki T, Kiuchi S, Oka T, Dobashi S, Fujii T, et al. Short-term subcutaneous fondaparinux and oral edoxaban for acute venous thromboembolism. *Circ J* 2017;81(6):855-61.
- 91.** Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. *Thromb Haemost* 2016;116(2016):116.
- 92.** Hohnloser, S. H., & Camm, A. J. (2013). Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace*, 15(10), 1407-1411.
- 93.** Abdullayeva Z, Sevimli N, Gürbüz A, Naurzvai N, Demir Ş, Alasgarova Z, et al. Orta ve yüksek mortalite riskli pulmoner tromboembolizm olgularında yarı doz trombolitik tedavinin etkinliği ve güvenirliliği. *Türk Toraks Derneği 22 Kongresi. İstanbul:Türk Toraks Derneği Yayınları,2019;150.*
- 94.** He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CK. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(6):1087-95.
- 95.** Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129(4):479-86.
- 96.** Imberti D, Dentali F, Ageno W, Crowther M, Garcia D, Huisman M, et al. Evidence and clinical judgment: vena cava filters. *Thromb Haemost* 2014;111(4):618-24.
- 97.** Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340(12):901-7.
- 98.** Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A Comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-65.
- 99.** Oguzulgen IK EN, Akar N, Demirel K. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *M Eur Respir J.* 2002;19
- 100.** Demir AM. Öngen HG, Tural D. Kanserle ilişkili venöz tromboembolizm profilaksi. *Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2016. İstanbul:Cortex İletişim Hizmetleri,2016;66-70.*

- 101.** David A, Garcia MC. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants/contributors>.
- 102.** Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace* 2020;22(4):547-57.
- 103.** Kuroda S, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Hinotsu S, Fujiwara T. A phase II clinical trial of the efficacy and safety of short-term (3 days) enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after gastric cancer surgery. *Acta Med Okayama* 2016;70(5):401-4.
- 104.** Bergqvist, D., Arcelus, J., & Felicissimo, P. (2012). Post-discharge compliance to venous thromboembolism prophylaxis in high-risk orthopaedic surgery: results from the ETHOS registry. *Thrombosis and haemostasis*, 107, 280-287.
- 105.** Yach D. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO [Internet]. 2020 [cited 2020]. Available from: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
- 106.** Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497.
- 107.** Fine R, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Trans* 2009;9(1):35-41.
- 108.** Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009;25(9):2303-10.
- 109.** Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;43(1):36-44.
- 110.** Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* 2011;51(1):90-4.
- 111.** Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Medical Care* 2013;51(8 0 3):S11.
- 112.** McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):1040-3.
- 113.** Chang CJ, Chou TC, Chang CC, Chen TF, Hu CJ, Fuh JL, et al. Persistence and adherence to rivastigmine in patients with dementia: Results from a noninterventional, retrospective study using the National Health Insurance research database of Taiwan. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:46-51.
- 114.** Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- 115.** Morisky DE, GL, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;26:64-74.

- 116.** Oguzulgen IK, Kokturk N, Isikdogan Z. [Turkish validation study of Morisky 8-item medication adherence questionnaire (MMAS-8) in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberk Toraks* 2014;62(2):101-7.
- 117.** Owie GO, Olotu SO, James BO. Reliability and validity of the Medication Adherence Rating Scale in a cohort of patients with schizophrenia from Nigeria. *Trends Psychiatry Psychother* 2018;40(2):85-92.
- 118.** Measuring Adherence. American Pharmacists Association [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.pharmacist.com/>.
- 119.** Crowe M. Do You know the the difference between primary measures of medication adherence. *Pharmacy Times* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/2015>.
- 120.** Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother* 2009;43(1):36-44.
- 121.** Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry Sridhar F, Nichol M. A Checklist for Medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007;10(1):3-12.
- 122.** Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL, Strassels SA. A retrospective database analysis of neuropathic pain and oral antidiabetic medication use and adherence among Texas adults with type 2 diabetes enrolled in Medicaid *Clin Ther* 2012;34(3):605-13.
- 123.** Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A systematic review of medication adherence thresholds dependent of clinical outcomes. *Front Pharmacol* 2018;9:1290.
- 124.** Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, Burnell J, Antoniou S, Schilling RJ, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart* 2020;106(2):119-26.
- 125.** Beyer Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18(8):1150-7.
- 126.** Fayzullin AA, Minasov TB, Usatova OS, Mukhamedyanova LI, Gafarov IR. [Features of application of Factor Xa inhibitor at patients with damages of large segments of the lower extremities]. *Khirurgiia (Mosk)* 2015(9):74-8.
- 127.** Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother* 2017;92:982-8.
- 128.** Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158-63.
- 129.** Jerant A, Chapman B, Duberstein P, Robbins J, Franks P. Personality and medication non-adherence among older adults enrolled in a six-year trial. *Br J Health Psychol* 2011;16(1):151-69.

- 130.** Lai, Y. F., Neo, J. K., Cheen, M. H., Kong, M. C., Tai, B. C., & Ng, H. J. (2016). Comparison of medication adherence and treatment persistence between new oral anticoagulant and warfarin among patients. *Ann Acad Med Singapore*, 45(1), 12-17.
- 131.** Kim JH, Seo S, Kim KP, Chang HM, Ryoo BY, Yoo C, et al. Rivaroxaban versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism in advanced upper gastrointestinal tract and hepatopancreatobiliary cancer. *In Vivo* 2018;34(2):829-37.
- 132.** Raskob GE, Gallus, AS, Sanders, P, Thompson, JR, Agnelli G, Buller HR, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. *Thromb Haemost* 2016;115:809-16.
- 133.** Xing J, Yin X, Chen D. Rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(31):e11384.
- 134.** Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):652-60.

8. ÖZET

Pulmoner tromboemboli tedavisinde başarılı sonuç elde etmek için ilaç tedavisine uyum önemli bir faktördür.

Bu çalışmanın öncelikli amacı PTE tanısı alan hastalarda antikoagülan tedavi seçenekleri arasında tedaviye uyum ve tedavi etkinliği açısından fark olup olmadığını belirlemektir. İkincil amaçlar ise tedavi uyumsuzluğuna etki eden faktörleri ve tedavi uyumsuzluğunun tedavi etkinliğine etkisini belirlemektir.

Hastanemizde PTE tanısı alan 223 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Verileri tam olan 155 hasta aldıkları antikoagulan tedaviye göre 2 gruba alındı. Düşük molekül ağırlıklı heparinalan 106 ve DOAK alan 49 hastanın demografik verileri, PTE klinik ve laboratuvar bulguları, reçete ve medulla kayıtları incelendi.

Tedaviye uyum DMAH alanlarda %45, DOAK alanlarda %69,4 bulundu ($p=0,009$). Tedavi uyumsuzluğu ile etkinliği arasında negatif korelasyon saptandı. İlaç raporu varlığının ($p=0,004$), oral antikoagülan kullanılmasının ($p=0,005$) ve malignite varlığının ($p=0,045$) ilaç uyumunun %80 ve üzerinde olmasında etkili faktörler olduğu saptandı. DMAH ve DOAK tedavi rejimlerinin re-emboli ve kanama dikkate alındığında benzer etkinlik ve güvenilirlik gösterdiği görüldü.

SONUÇ: Antikoagulan ilaç tedavisine uyum PTE hastalarında hastalık rekkürrensini engellemektedir. DMAH ve DOAK tedavilerinin etkinlik ve güvenilirlikleri benzerdir. İlaç uyumuna etki eden en önemli nedenlerden biri ilaç

kullanım raporunun varlığıdır. Bu hastanın ilaca erişimini artırarak uyumunun da artışına neden olmaktadır.

Anahtar kelime: *Pulmoner trombemboli, antikoagulan ilaçlar, tedavi uyumu, ilaç etkinliği*

9. SUMMARY

Adherence to drug therapy is an important factor in achieving successful results in the treatment of pulmonary thromboembolism.

The primary aim of this study is to determine the difference between anticoagulant treatment options in PTE patients in terms of treatment adherence and treatment efficiency. Secondary objectives are to determine the factors associated with non-adherence and the effect of non- adherence on treatment efficiency.

The data of 223 patients diagnosed with PTE in our hospital were retrospectively analyzed. One hundred fifty-five patients with complete data were divided into 2 groups according to the anticoagulant treatment they received. Demographic data, clinical and laboratory findings of PTE, prescription and medical records of 106 patients receiving LMWH and 49 patients receiving DOAC were analyzed.

Adherence to treatment was found 45% in patients with LMWH and 69.4% in patients with DOAC ($p=0.009$). There was a negative correlation between non-adherence and efficacy. The presence of a drug use report ($p = 0.004$), the use of oral drug ($p = 0.005$) and the presence of malignancy ($p = 0.045$) were found to be factors affecting drug adherence 80% and above. Low molecular weight heparin and DOAC treatment regimens showed similar efficacy and safety in terms of re-embolism and bleeding.

CONCLUSION: Adherence to anticoagulant drug therapy prevents recurrence in patients with PTE. Effectiveness and reliability of LMWH and

DOAK treatments were similar. One of the most important factors affecting drug adherence is the presence of the drug use report. This increases the patient's access to medication, leading to increased adherence.

Keywords: *Pulmonary thrombembolism, anticoagulant drugs, treatment adherence, drug efficacy.*

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Zenfira

Soyadı: Alasgarova

Doğum Yeri ve Tarihi: Azerbaycan, Gence, 12.03.1991

Eğitimi: Tıpta Uzmanlık

Yabancı Dili: Azerbaycanca, Rusça, İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Akciğer Sağlığı Ve Yoğun Bakım Derneği, European Respiratory Society, Akciğer Kanseri Derneği, Akciğer Damar Hastalıkları Derneği