

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

**PULMONER TROMBOEMBOLİ GEÇİREN HASTALARIN
UZUN DÖNEM KLİNİK TAKİBİNDE
MORBİDİTE VE MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FÜSUN KIRKPANTUR**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. İPEK KIVILCIM OĞUZÜLGEN**

ANKARA – 2010

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda çok büyük katkıları olan hocam **Sn. Doç. Dr. İpek Kıvılcım OĞUZÜLGEN'e**,

Klinik tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum, benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve eğitimime katkılarından dolayı tüm saygıdeğer **Göğüs Hastalıkları AD Öğretim Üyesi Hocalarıma**,

Eğitim sürem boyunca özverili ve iyi niyetli çalışmaları nedeniyle beraber çalıştığım tüm saygıdeğer **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma**,

Tezimin istatistiklerinin yapılmasında, değerli zamanlarını ve emeklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından **Uzm. Dr.Anıl BARAK'a**,

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

Hayatımın her anında bana destek veren ve her zaman yanımda olan canım eşim İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı **Dr.Arif Alper KIRKPANTUR'a**, her zaman desteklerini yanında hissettiğim **aileme**, eğitimimde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Dr. Füsun KIRKPANTUR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vii
I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
III.GEREÇ VE YÖNTEM	29
IV.BULGULAR	32
V.TARTIŞMA VE SONUÇLAR	63
VI.ÖZET	78
VIII.ABSTRACT	80
VII.KAYNAKLAR	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Venöz Tromboembolizm Risk Faktörleri
Tablo 2:	Wells (Canadian) Pulmoner Tromboemboli Klinik Tahmin Skorlaması
Tablo 3:	Modifiye Geneva Skorlaması
Tablo 4:	Pulmoner Tromboembolizm Tanılı Hastalarda Trombofilik Faktör Varlığı
Tablo 5:	Çeşitli Parametrelerin Pulmoner Tromboembolizm Rekürrensine Etkisi
Tablo 6:	Pulmoner Tromboembolizm Klinik Ağırlığının Rekürrens İle İlişkisi
Tablo 7:	Trombofilik Faktör Varlığı ve Pulmoner Tromboembolizm Rekürrensi İlişkisi
Tablo 8:	Antikoagülan ve Trombolitik Tedavi Şeklinin Pulmoner Tromboembolizm Rekürrensine Etkisi
Tablo 9:	Pulmoner Tromboembolizm Rekürrensine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi
Tablo 10:	Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesine Etki Eden Faktörler
Tablo 11:	Eşlik Eden Hastalık ve Durumların Pulmoner Tromboemboli Mortalitesine Etkisi
Tablo 12:	Emboli Ağırlığının Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesine Etkisi
Tablo 13:	Trombofilik Faktör Varlığının Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesine Etkisi
Tablo 14:	Ekokardiyografik Bulgular ile Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesi Arasındaki İlişki
Tablo 15:	Lojistik Regresyon Analizi ile Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesine Etki Eden Faktörler
Tablo 16:	Kaplan-Meier Yaşam Analizine Göre Pulmoner Tromboembolizmlili Olgularda Sağkalım Süresini Anlamlı Olarak Olumsuz Etkileyen Faktörler
Tablo 17:	PTE Mortalitesinde Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Pulmoner Embolizm
- Şekil 2:** Akut Pulmoner Embolizmlı Bir Hastaya Ait BT-Anjiyografi
- Şekil 3:** Pulmoner Tromboembolizm Kuşkusunda Tanısal Yaklaşım
- Şekil 4:** Masif Pulmoner Tromboembolizm Kuşkusunda Tanı ve Tedavi Algoritması
- Şekil 5:** Pulmoner Tromboembolizm tedavi yaklaşımı
- Şekil 6:** Çalışmaya Alınan Olguların Pulmoner Tromboembolizm Ağırlığına Göre Dağılımı
- Şekil 7:** Pulmoner Tromboemboli Olgularının Tanı Tarihinin Aylara Göre Dağılımı
- Şekil 8:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizm Tanısı Konduğunda Malignite Varlığının Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 9:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizm Tanısı Aldıktan Sonra Takipte Malignite Tanısı Almanın Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 10:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizmlı Hastalarda Aterosklerotik Kalp Hastalığı Varlığının Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 11:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizmlı Hastalarda İmmobilizasyon Varlığının Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 12:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizmlı Hastalarda Operasyon Öyküsü Varlığının Sağkalım Süresine Etkisi

- Şekil 13:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizmlı Hastalarda Başlangıç Antikoagölan Tedavi Tipinin Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 14:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Pulmoner Tromboembolizmlı Hastalarda İdame Antikoagölan Tedavi Tipinin Sağkalım Süresine Etkisi
- Şekil 15:** Pulmoner Tromboembolizmlı Olgularda Risk faktörlerine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi (log-rank test): Rekürrens Sonrası İdame Antikoagölan Tedavi Tipinin Sağkalım Süresine Etkisi

KISALTMALAR

AKG:	Arteriyel kan gazı
ASKH:	Aterosklerotik kalp hastalığı
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
BT:	Bilgisayarlı tomografi
DVT:	Derin ven trombozu
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KTEPH:	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
SO ₂ :	Oksijen saturasyonu
PAB:	Pulmoner arter basıncı
PaO ₂ :	Parsiyel oksijen basıncı
PaCO ₂ :	Parsiyel karbondioksit basıncı
PIOPED:	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE:	Pulmoner tromboemboli
UFH:	Fraksiyone olmamış heparin
USG:	Ultrasonografi
V/Q Sintigrafisi:	Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi
VTE:	Venöz tromboembolizm

I. GİRİŞ

Pulmoner tromboembolizm (PTE), sıklıkla derin bacak venlerinde meydana gelen trombüslerden (DVT) kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması ile gelişir. Klinik olarak asemptomatik, insidental olarak saptanan embolizmden, hayatı tehdit eden masif embolizme kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Venöz tromboembolizmin (DVT ve PTE) kronik sekelleri ise post-trombotik sendrom ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondur (1,2).

Pulmoner tromboembolizmin uzun dönem komplikasyonlarını önceden öngörebilecek faktörler ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Varolan kısıtlı sayıda çalışma ise pek çok sınırlamalar içermektedir. Ölüm kayıtları dahil, hasta ile ilgili pek çok kaydın yetersiz olması veya olmaması, hastane dışında ölüm ile sonuçlanan olguların kayıt edilememesi başlıca nedenlerdir. Ayrıca hastalardaki rekürrens oranları, kanama oranları, bunlara altta yatan genetik risk faktörlerinin etkisi, antikoagulasyon etkinliğinin monitorize edilip edilmediği, tedavi kompliyansı ve kanamaya etki edebilecek non-steroidal anti-inflammatuvar ilaç kullanımı gibi faktörlerin etkilerinin tüm hastalarda bilinmemesi ve takip edilmemesi bu konudaki temel eksiklikler olarak göze çarpmaktadır.

Bu çalışma ile kliniğimizde pulmoner tromboemboli tanısıyla takip edilen olguların prognozunun (rekürrens, komplikasyon, sağkalım ve mortalite) ve prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

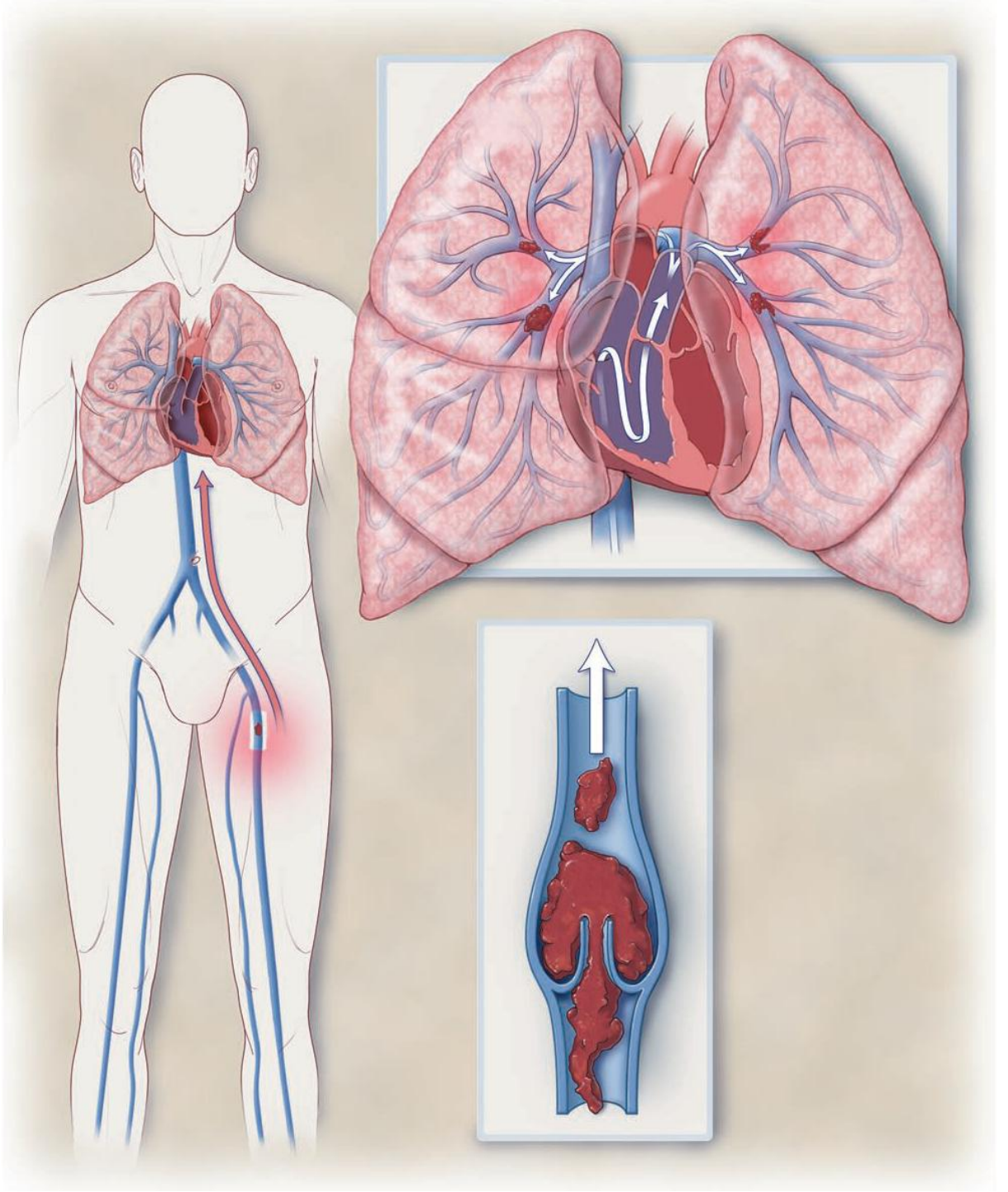
İkincil sonuç olarak pulmoner tromboemboli insidansında mevsimsel bir özellik olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

Pulmoner tromboembolizm (PTE), tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık olmasının yanında erken teşhis ve tedavi ile mortalite %2-8'e kadar düşürülebilmektedir (3). Son yıllarda PTE tanısı ve tedavisinde yeni gelişmeler sağlanmasına rağmen tanıda kullanılan yöntemler bütün merkezlerde bulunmamaktadır ve bu sebeple tanı ile tedavi uygulamasında standart yaklaşım sağlanamamıştır. Çeşitli uzmanlık alanlarını ilgilendiren bu hastalıkta tanı, tedavi ve profilaksi konusunda fikir birliğini sağlamak amacıyla uluslararası ve ulusal rehberberler yayınlanmıştır (4,5). Rehberlerin amacı ve tedavi girişimlerinin doğru uygulanması, uygulamalar arası farkların giderilmesi, hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılması ve gereksiz sağlık harcamalarının azaltılmasıdır (4).

Epidemioloji ve Patofizyoloji

Pulmoner tromboembolizm ve derin ven trombozu aynı hastalığın spektrumu içinde yer almaktadır. Trombüsler sıklıkla derin bacak venlerinde oluşmakta (%75 vakada) ve popliteal venler ile daha yukarıda bulunan proksimal venlere doğru ilerlemekte ve buralardan embolize olmaktadır (Şekil 1) (6,7,8,9,10). Nadir fakat önemli olan diğer bir kaynak ise kadın hastalarda pelvik venlerdir. Ek olarak, bazı hastalarda emboli kaynağı olarak aksiller, subklavian venler, sağ kalp kapak ve boşlukları da saptanabilir (9,10). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE riski taşırlar (9).



Şekil 1: Pulmoner Embolizm. Pulmoner embolizm genellikle derin bacak venlerindeki valvlerden köken alır (sağ alt küçük resim). Eğer trombüs diz veni ve ötesine geçerse, embolizm riski artar. Tromboemboli sağ kalbe ilerler ve oradan akciğere ilerler (7).

Genellikle pulmoner embolizmli hastalarda, bacaklarda derin ven trombozuna ait bulgular mevcuttur; eğer bu hastalarda DVT saptanamazsa, bütün trombus ven duvarından ayrılıp embolize olmuş olabilir (11). Pulmoner dolaşımda ikili bileşen (hem pulmoner hem de bronşiyal arterler) bulunduğundan, pulmoner infarktüs tüm PTE olgularında görülmeyebilir. Akut pulmoner embolizmde, anatomik tıkanma gelişen patofizyolojik değişikliklerden sorumlu olmakla birlikte, vazoaktif ve bronkoaktif ajanların salınımı da (trombositlerden serotonin salınımı gibi) ventilasyon–perfüzyon bozukluklarına neden olmaktadır (12). Sağ ventrikülün önündeki yük arttıkça, sağ ventrikül duvar gerilimi de artmakta ve sağ ventrikülde dilatasyon, iskemi ve disfonksiyon gelişebilmektedir. Bu durum ağırlaştıkça, dolaşım bozukluğu ortaya çıkmakta ve bazen ölümle sonuçlanabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre yıllık ortalama venöz tromboembolizm (VTE) insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artmakta ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselmektedir (13,14,15). Ek olarak, VTE'nin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve insidansın erkeklerde daha yüksek olduğuna dair bulgular mevcuttur (14,15). Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde PTE mortalitesi %2-8'e düşmektedir (16-20). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile ilişkili bulunmuştur (3,20,21). VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen rekürrens görülmektedir (22-26). Rekürrensin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (27). Kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21,25,28). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda da nüks oranı yüksek bulunmuştur (29-31).

Risk Faktörleri

Kazanılmış Risk Faktörleri

Belirli risk faktörleri akut DVT ve dolayısıyla PTE riskini arttırmaktadır. Total kalça ve diz replasmanı, kalça kırığı cerrahisi, kanser cerrahisi, travma ve omurga yaralanmalarının da aralarında bulunduğu akut gelişen tıbbi rahatsızlıklar tromboembolizmin gelişme riskinin yüksek olduğu durumlardır (32). Belirgin olarak azalmış mobilite de riski arttırmakla birlikte, riski arttıran immobilitenin şiddeti ve süresi hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Uzun süreli uçak ve kara seyahatleri de tromboembolizm riskini arttırmaktadır. Sedanter bir hayat tarzı ve ileri yaş da risk faktörü olup, 40 yaşından sonra tromboembolizm riskinin yükseldiği gösterilmiştir (7).

Kanser hastasında, tümörün prokoagulan etkileri veya bizzat tümörün tedavisi (kemoterapi gibi), tümörün sebep olduğu venöz obstrüksiyon, immobilitate, santral venöz kateter varlığı tromboembolik olay riskini arttırabilir (33). Bazı olgularda venöz tromboz gelişimi tümör tanısından önce görülebilmektedir (7).

Genetik Bozukluklar ve Tromboembolik Risk

Faktör V Leiden, aktive protein C direncine sebep olmaktadır ve trombofili için en sık rastlanan genetik risk faktörüdür (34). Protein C, protein S, ve antitrombin eksiklikleri, Protrombin 20210 mutasyonu tromboz ve tromboembolik olay riskini arttırmaktadır. Antifosfolipid antikorları varlığı da trombozis ile ilişkili bulunmuştur (35). Bunlar dışında pek çok faktörün düzeyindeki değişikliklerin ve mutasyonlarının da tromboza yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir (36-39). Bu bozukluklara yönelik testler özellikle tekrarlayan tromboembolizmde, genç yaşta görülen trombozlarda , nedeni bulunamayan trombotik veya

tromboembolik ataklarda, ve alışılmamış bölgelerde trombozun saptanması durumunda (örneğin, serebral, mezenterik, portal, ve hepatik venlerde) yapılmalıdır.

Özetlemek gerekirse, Virchow'un klasik risk triadı — staz, venöz zedelenme, ve hiperkoagulabilite — hastalarda değerlendirme aşamasında, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkilerinin ve birbirleriyle etkileşmelerinin incelenmesinde hala geçerlidir (40,41). Venöz tromboembolizm için kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri Tablo 1’de listelenmiştir.

Tablo 1: VTE Risk Faktörleri (4,7)

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

Pulmoner Tromboembolide Tanı

Klinik Değerlendirme

Pulmoner tromboemboliyi düşündüren semptom ve bulguların iyi analizi tanısız gecikmeleri önleyebilmektedir. Akut pulmoner embolizmli hastalarda sıklıkla dispne ve/veya göğüs ağrısı (ani başlangıçlı veya günler-haftalar içinde ilerleyen) görülmektedir. Plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi ise daha çok pulmoner infarktüsli hastalarda, daha küçük ve periferik yerleşimli embolilerde görülmektedir (7). Bu hastalarda plevral frotman da saptanabilir. Öksürük, çarpıntı, ateş, wheezing, ve raller görülebilen ancak hastalığa özgü olmayan semptom ve bulgulardır (42). Takipne ve taşikardi sık görülebilir. Boyun venöz dolgunluğu, kalp oskültasyonunda P₂ 'nin sert duyulması, sağ kalp kökenli gallop ritmi ve sağ ventriküler lift de pulmoner embolizmin neden olduğu pulmoner hipertansiyonda saptanabilir. Bacak ağrısı, baldırda ısı artışı, veya şişlik bulunması hastada DVT'yi düşündürebilir. Hem DVT hem de pulmoner embolizmin semptom ve bulgularının bir arada bulunması tanı için çok destekleyici olsa da sensitif veya spesifik değildir. Dolayısıyla, herhangi birisinden şüphelenildiğinde mutlaka ileri testler planlanmalıdır. Semptom ve bulguların ağırlığı, tromboembolik yüke ve hastanın kardiyopulmoner rezervine bağlıdır (43,44).

Massif pulmoner embolizmde ise hastalar senkop, hipotansiyon, ciddi hipoksemi, hatta kardiyak arrest halinde başvurabilirler.

Başlangıç Laboratuvar İncelemeleri ve Pretest Olasılıkları

Eğer pulmoner embolizmden şüpheleniliyorsa, detaylı öykü alınmalı, dikkatli fizik bakı yapılmalı, ve bilinen risk faktörleri sorgulanmalıdır. Ek olarak, elektrokardiyografi, akciğer grafisi ve arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır.

Elektrokardiyografik bulgulardan taşikardi akut pulmoner embolizmde sık görülen ama özgün olmayan bir bulgudur. Ayrıca S1, Q3, T3 patterni, sağ dal bloğu, P pulmonale veya sağ aks deviasyonu, atriyal fibrilasyon ve ekstrasistoller, DIII ve aVF’de Q dalgası, V1’de QR sağ kalbin yüklenme derecesine bağlı görülebilen ancak özgün olmayan bulgulardır. Elektrokardiyografik patolojik bulgular masif ve submasif embolilerde non-masif, daha küçük embolilere göre daha sık görülmektedir (4,45,46).

Akciğer grafisi olguların 1/5’inde normal olabilir. Subsegmental atelektazi, plevral sıvı, plevra tabanlı opasite, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter gölgesinde genişleme, ani damar kesilmeleri, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal saydamlık artışı gibi bulgular PTE’de saptanabilecek ancak özgün olmayan bulgulardır. Akciğer grafisi ayrıca ayırıcı tanı için de gereklidir (4).

Akut pulmoner embolizmli hastada hipoksemi ve respiratuvar alkaloz sık görülen bulgulardır. Alveolar–arteriyel oksijen gradyenti artmış bulunabilir (45). Ani veya açıklanamayan arteriyel oksijen saturasyon değişikliklerinde PTE akla gelmelidir.

Pulmoner tromboemboli tanısında kullanılan diğer önemli bir test ise serum D-dimer düzeyi ölçümüdür. D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşan trombüsü parçalaması sonucunda salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (4). Venöz tromboembolizm olgularında D-Dimer düzeyi yüksek bulunmaktadır. Ancak testin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Bu test ağır infeksiyonlar, maligniteler, travma, cerrahi girişim, böbrek hastalıkları, gebelik ve diğer inflammatuvar durumlarda da pozitif olduğundan tedavi kararını değil tanısal incelemeleri yönlendirmek amacıyla kullanılır (4,47,48). En duyarlı yöntem enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA)–bazlı ölçümlerdir (%96-98). Negatif D-Dimer testi, ek hastalığı olmayan, ayaktan başvuran, düşük ve orta

linik olasılıklı olgularda PTE'nin dışlanması amacıyla kullanılır. D-dimer testinin “linik olasılık” değerlendirilmesiyle beraber kullanımı önerilmektedir (4).

Pulmoner tromboembolili olgularda diğer bazı kan testleri de klinik belirteç olarak kullanılabilir. Kardiyak troponin düzeyleri, özellikle masif pulmoner embolizmde yükselebilmektedir (49,50). Artmış serum troponin düzeyi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Masif pulmoner tromboemboli tablosunda akut sağ kalp yetmezliği ve bunun sonucu sağ ventrikül dilatasyonu gelişir. Sağ ventrikülün oksijen gereksinimi arttığı halde sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sonuçta sağ ventrikül duvarında troponin salınımının arttığı mikroinfarktüsler oluşabilir (4,7). Artmış troponin düzeyi, pulmoner embolizm tanısı konmuş hastalarda sağ kalbin yüklenmesinin bir belirteci olması nedeniyle, PTE'nin klinik ağırlığını (submasif-masif) değerlendirmede kullanılabilir. Ancak tek başına tanıda kullanılmamaktadır (49). Yine plazma beyin natriüretik peptid düzeyleri (BNP) artan ventriküler gerilmeye bağlı olarak pulmoner tromboembolili submasif ve masif olgularda yüksek saptanmaktadır (51). Konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyona yol açabilecek diğer durumlarda da yüksek saptanabildiği için PTE tanısında özgüllüğü düşük bir testdir (52).

Klinik Skorlamalar

Semptom ve bulguları ile PTE'den şüphelenilen hastaların, bu semptom ve bulgular ile taşıdıkları risk faktörlerinin beraber değerlendirilip, sayısal olarak skorlanmaları tanı ve tedavi yaklaşımında büyük kolaylık sağlamaktadır (4). Bu skorlama metodlarına göre olgular klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaktadır. Farklı skorlama metodlarının tanısallık değerini karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar alınmakla birlikte (53), günümüzde

en çok kullanılan ve tanısal değerinin benzer olduğu düşünölen Wells ve modifiye Geneva skorlamaları Tablo 2 ve 3’de sunulmaktadır.

Tablo 2: Wells (Canadian) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması (4,7)

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Operasyon/İmmobilite	1.5
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1

Total skor: <2 puan : Düşük klinik olasılık

2-6 puan : Orta klinik olasılık

>6 puan : Yüksek klinik olasılık

Bu skarlama metodları, sıklıkla da acil servislere başvuran hastaların değeriendirilmesinde kullanılmaktadır. ELISA-bazlı D-dimer testinin negatifliği ile beraber skarlamanın düşük olasılıklı değeriendirilmesi, DVT ve PTE olma olasılığını düşürmekte ve özel görüntöleme metodlarının gereksiz olarak istenmesine engel olabilmektedir (54). Bununla birlikte,

skorlamanın yüksek olasılıklı olması hastalara direk tanısal görüntüleme işlemleri yapılmasını gerektirmektedir (55).

Tablo 3: Modifiye Geneva Skorlaması (4,7)

Kriterler	Puan
Yaş > 65	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3
Son 1 ay içinde geçirilmiş operasyon veya alt ekstremitede kırık	2
Son 1 yıl içinde solid organ veya hematolojik malignite	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	2
Kalp Hızı > 75- 94 /dk	3
Kalp Hızı $\geq$ 95 /dk	5
Alt ekstremitede palpasyonda ağrı ve tek taraflı ödem	4

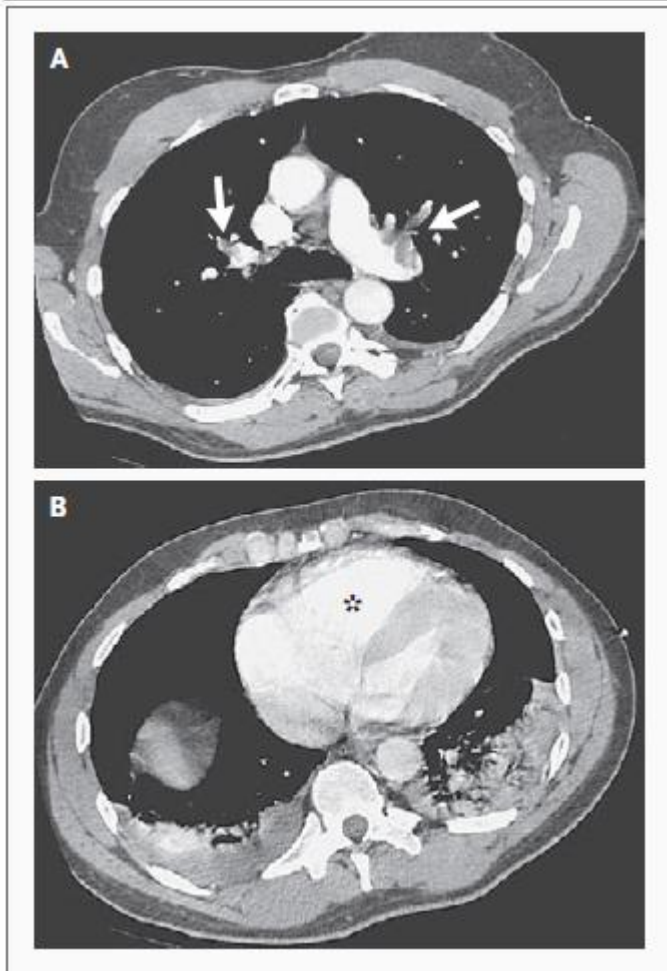
Puanlama: **0- 3:** Düşük olasılık, **4- 10:** Orta olasılık, **$\geq$ 11:** Yüksek olasılık

Görüntüleme Yöntemleri

Akut pulmoner embolizmin tanısında çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bunlar arasında ventilasyon–perfüzyon sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), standard pulmoner anjiyografi, ve derin ven trombozunu saptamaya yönelik alt ekstremitte dopler ultrasonografi, BT-Anjiyografi, MRI, ve standart venografi sayılabilir.

Spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi) nin, hız, vasküler olmayan yapıların karakterizasyonu ve venöz trombozun saptanması açısından ventilasyon–perfüzyon sintigrafisine kıyasla avantajları bulunmaktadır. Ancak hastanın akut ya da kronik böbrek hastalığının bulunması, kontrast maddeye bağlı nefropati riski nedeniyle kontrastlı incelemenin yapılmasını sınırlayabilmektedir. BT-Anjiyografi, ana, lobar, veya segmental pulmoner arterlerde emboliyi saptamada oldukça iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Multidetektör BT-Anjiyografinin kullanıma girmesiyle kesit kalınlığında, tarama zamanında azalmalar, dedektör sayısının artışı ile de segmental ve subsegmental damarların görüntülenme kalitesinde belirgin iyileşme sağlanmıştır (56). Sistematik derlemeler ve prospektif randomize çalışmaların sonuçlarına göre PTE ön tanısıyla ayaktan başvuran ve negatif BT-Anjiyografi sonuçlu hastaların takibinde, tedavisiz oldukça iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (57). Ancak, klinik şüphenin yüksek olduğu hastalarda, BT-Anjiyografi sonucu negatif olsa da ek görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Tek detektörlü veya multi-detektör BT-Anjiyografi sonucunun akut pulmoner embolizmi desteklemesi hemen tedavi başlanmasını gerektirirken, yanlış pozitif sonuçlar pek görülmemektedir. Akut pulmoner embolizmlili bir hastaya ait BT-Anjiyografi örneği Şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil 2: Akut Pulmoner Embolizmli bir hastaya ait BT-Anjiyografi Şekil A'da beyaz oklar bilateral pulmoner embolizmi; Şekil B'de ise yıldız işareti akut pulmoner embolizme sekonder genişleyen sağ ventrikülü göstermektedir (7).



BT-Anjiyografi ve BT venografi bazı çalışmalarda aynı anda beraber olarak değerlendirilmiştir (58,59). Yakın zamanda, the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II çalışması (PIOPED II), akut pulmoner embolizmden şüphelenilen olgularda tek başına multidetektör BT-Anjiyografi kullanımı ile bu tekniğin BT venografi ile kombine halde değerlendirilmesini araştırmıştır (59). Tek başına BT-Anjiyografinin duyarlılığı %83 iken, BT-Anjiyografi ve BT venografinin beraber aynı seansta kullanıldığı grupta, tanıma %90 duyarlılığa ulaşmıştır.

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisinin, altta yatan kardiyopulmoner hastalık olmadığı olgularda tanısal değeri yüksektir (60). Önceleri çok yaygın olarak kullanılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, özellikle multi-detektörlü (≥ 4) BT-Anjiyografilerin kullanıma girmesinden sonra daha az sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (4). Sintigrafi, BT-Anjiyografi bulunmayan hastanelerde, klinik olasılığın yüksek olduğu fakat BT-Anjiyografinin nondiyagnostik bulunduğu olgularda ve kontrast madde allerjisi öyküsü veya altta yatan renal bozukluğu olan hastalar için alternatif bir tanı seçeneğidir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (60). Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vb nedenlere ikincil), plörezi, pnömotoraks, diyafragma yüksekliği ve pulmoner damar problemleri sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilir (4). Bu durumların varlığında ventilasyon sintigrafisi akut pulmoner embolizm dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer alanlarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır. Ventilasyon sintigrafisi çekilemediği durumlarda perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile birlikte değerlendirilebilir. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan, normal akciğer grafisine sahip olan pulmoner embolizm kuşkulu hastalarda çekilecek perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması pulmoner embolizm tanısının dışlanması için yeterlidir. Normal perfüzyon sintigrafisi bulguları saptanan pulmoner embolizm kuşkulu olgularda pulmoner embolizm riski %1'in altında bulunmuştur (61).

Tek başına orta veya düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi (tanı koydurucu olmayan) pulmoner embolizmi dışlayamaz veya pulmoner embolizm tanısı koyduramaz (4). V/Q sintigrafisi klinik skorlama ile birlikte değerlendirilmelidir (62). Düşük olasılıklı V/Q sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise pulmoner embolizmi büyük ölçüde dışlar (60). Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin pozitif beklenen değeri pulmoner anjiyografi ile

karşılaştırmalı çalışmalarda %85 civarında bulunmuştur. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasında yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı bulunan pulmoner embolizm kuşkulu hastaların %96 sında anjiyografi ile pulmoner emboli saptanmıştır (60). Yüksek olasılıklı sintigrafi bulguları varlığı, hastada eskiden geçirilmiş pulmoner embolizm öyküsü varsa veya eski sintigrafik benzer bulguları varsa ya da klinik düşük olasılıklı ise tanı koydurucu değildir (60). Bu durumlarda alternatif bir görüntüleme yöntemine (örneğin BT-Anjiyografi) başvurulmalıdır. Pulmoner embolizm sonrası endojen trombolitik aktivite nedeniyle tıkalı damarlarda hızlı bir reperfüzyon gelişir. Bundan dolayı pulmoner embolizmden kuşkulanan hastalarda sintigrafi mümkün olduğu kadar erken (ideali ilk 24 saat içinde) çekilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), böbrek fonksiyon bozukluğu veya kontrast madde allerjisi olan hastalarda, ayrıca teratojenik etkisi olmaması sayesinde gebelerde alternatif yöntem olarak kullanılabilir (4, 63). Multidetektör torasik MR ve eş zamanlı MR venografi, PTE ve DVT tanısında etkin bir şekilde kullanılabilir (7,64).

Standart pulmoner anjiyografi, tanıda halen altın standart testtir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve kontrast madde allerjisi olan hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Mortalite oranı %0.5, majör morbidite oranı %1 civarındadır. Bu sebeple standart anjiyografiden mümkün olduğunca kaçınılmaktadır, diğer yöntemler ile tanı konulamayan olgularda kullanılması uygundur (4,65). Digital subtraction anjiyografi (DSA) düşük komplikasyon oranı, subsegmental embolilerin saptanmasında daha yüksek tanısal doğruluk sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir (4,66).

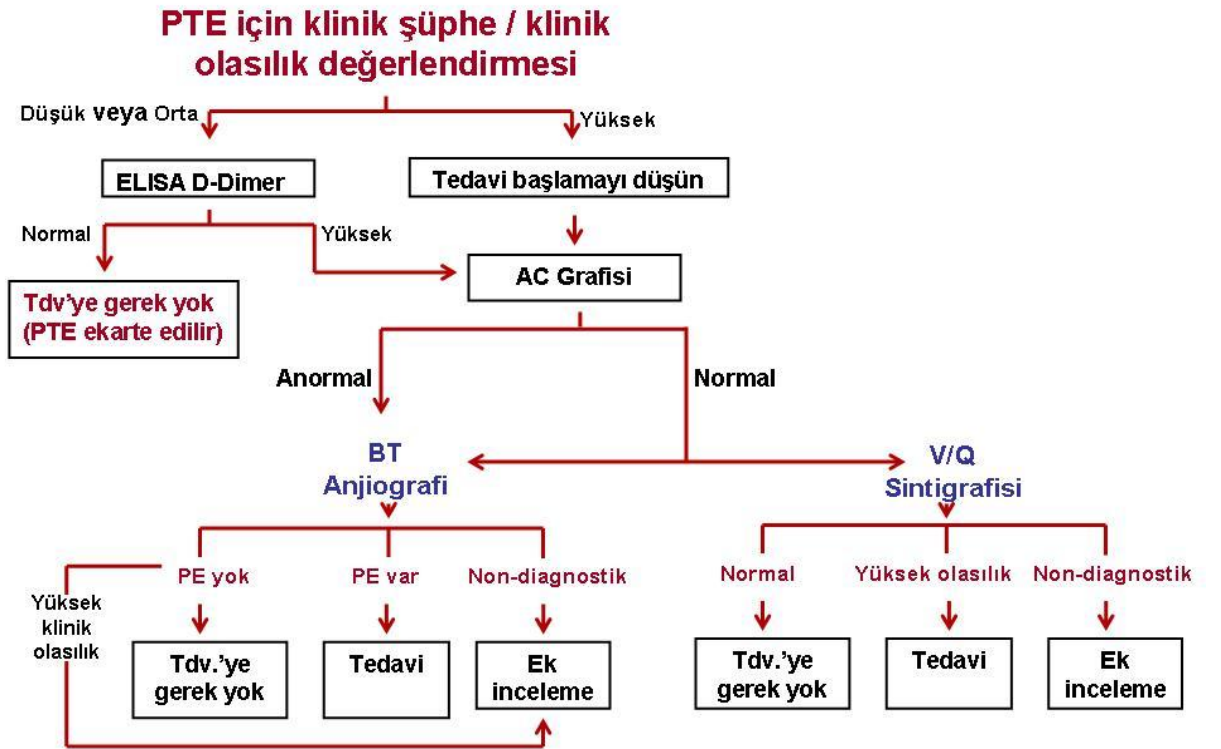
Pulmoner tromboembolili olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. **Ekokardiyografi**, masif/submasif pulmoner embolizmde oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PTE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır (4,67). Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ boşluklarda serbest trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı pulmoner tromboembolili hastaların ekokardiyografisinde gözlenebilecek değişikliklerdir (68). Ancak bu bulgular esas olarak submasif ve masif pulmoner tromboembolizmde gelişir ve pulmoner tromboembolizmin ağırlığının bir belirteci olarak kabul edilir. (69,70). Submasif pulmoner tromboembolizm olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (65). Erken mortalite riski yüksek olan bu alt grubun belirlenmesinde ekokardiyografik incelemenin yeri önemlidir. Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (66). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsler ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (68,69). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşku edilen olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

Pulmoner tromboembolide tanısal algoritmalar

Yukarıda anlatılan klinik olasılık değerlendirmeleri, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemlerinin hastalarda belirli bir sırayla uygulanması pulmoner embolili hastalarda tanının hızla konup, tedaviye başlamadaki gecikmeleri önlerken, pulmoner embolisi olmayan olgularda da tanının dışlanması ve gereksiz inceleme ve tedavilerin

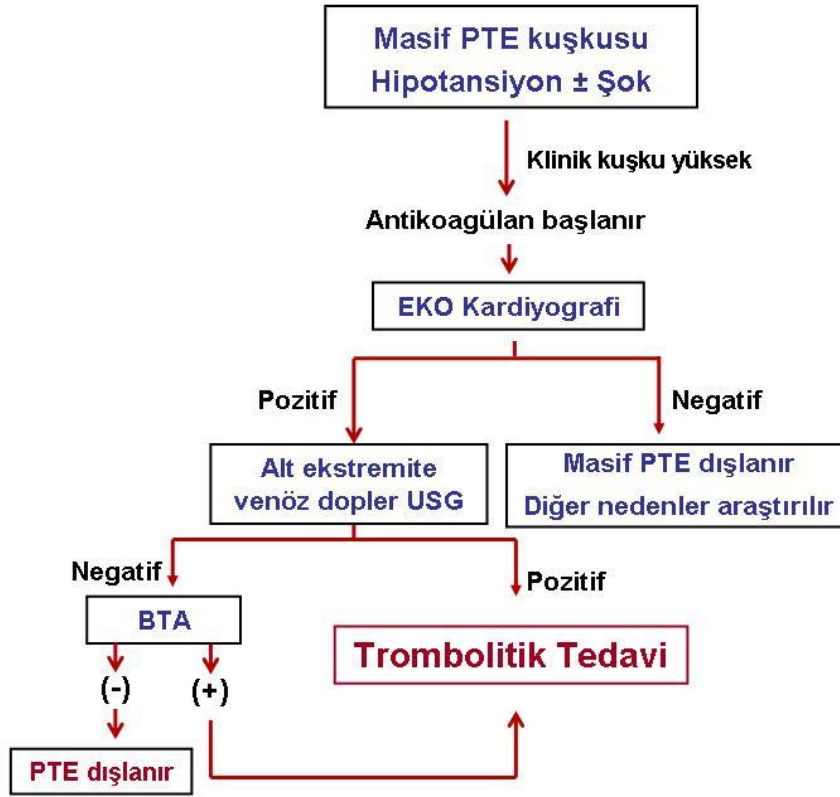
önlenmesini sağlamaktadır. Bu amaçla, acil polikliniğe başvuran stabil hastalarda ve masif pulmoner embolizm kuşkusu olan hastalardaki tanısal algoritmalar şekil 3 ve 4 de gösterilmektedir (4).

Şekil 3: PTE kuşkusunda tanısal yaklaşım (4,7).



Tapson VF. N Engl J Med 2008; 358: 1037-1052

Şekil 4: Masif PTE kuşkusunda tanı ve tedavi algoritması (4).



TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009

Hastanede yatan hastalarda ise acil polikliniğe ayaktan başvuran genç ve ek hastalığı bulunmayan hastalardan farklı bir tanısal yaklaşım gerekir. Çünkü bu hastalar genellikle yaşlı ve altta yatan ek hastalıkları olduklarından klinik skorlamanın prediktif değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalmaktadır (4,71,72,73). Dolayısı ile yatan hastalarda klinik skorlama ve D-dimer kombinasyonu kullanılmaz. Aynı zamanda yaşlı ve kardiyopulmoner ek hastalığı bulunan hastalarda sintigrafinin diyagnostik değeri azalmaktadır. Bu sebeple sintigrafi kullanılacaksa V/Q sintigrafisi birlikte çekilmeli ancak tercihen kontrendikasyon yoksa multidetektör spiral BT-Anjiyografi yapılmalıdır (74).

Tedavi

Venöz tromboembolide üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur (4);

a. Antikoagülan tedavi: Fraksiyone olmamış heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuxs, danaparoid ve K vitamini antagonistleri

b. Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi

c. Vena kava inferior filtreleri

Pulmoner tromboembolizm şüphesi orta ve yüksek olan hastalarda, kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar derhal DMAH, UFH veya fondaparinuxs ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır (4). Tanı kesinleştiğinde ise heparin veya fondaparinuxs tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Antikoagülan tedavi açısından kontrendikasyon halinde vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir. Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği (hemodinamik instabilite) masif pulmoner tromboembolizm kanıtlandığında trombolitik tedavi (kontrendike değilse) uygulanır (4,75). Submasif pulmoner tromboembolizm vakalarında trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır (7,76). Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla unfraksiyone heparin ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir (4). Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir (4). Trombolitik tedaviye kontrindikasyon bulunan masif PTE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 5).

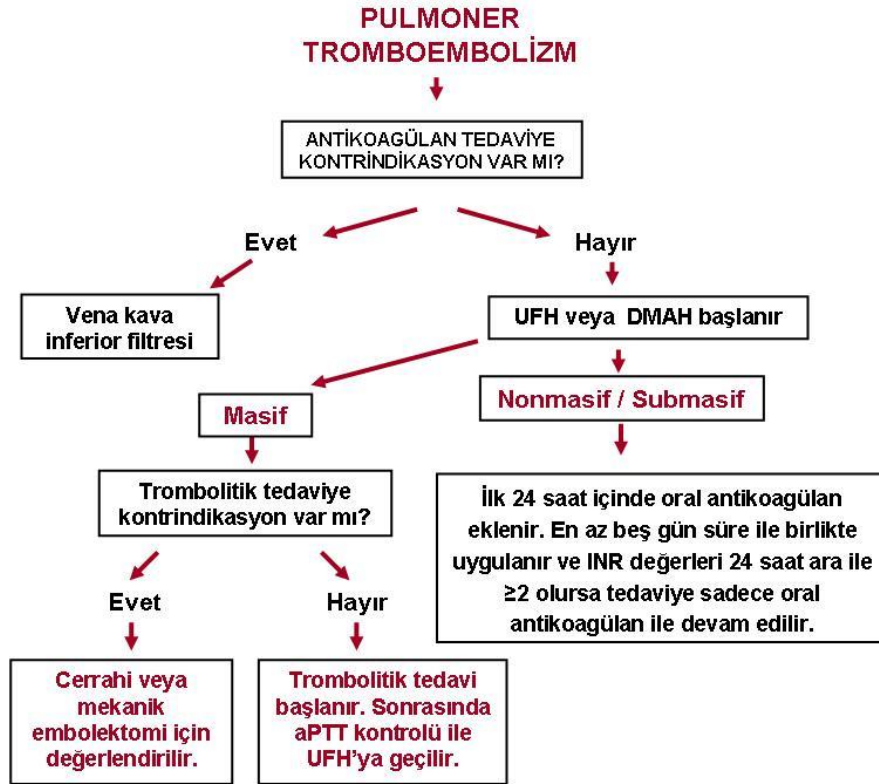
ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizmde antikoagülan tedavinin vakit geçirmeden başlanması rekürrensi ve mortaliteyi azaltırken kanama riski oluşturur. Çabuk antikoagülasyon sadece “i.v. UFH”, “s.c. DMAH” veya “s.c. fondaparinux” gibi parenteral yoldan uygulanan antikoagülan bileşiklerle sağlanır (4). Daha sonra tedaviye genellikle warfarin gibi oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya neden olur.

Fraksiyone olmamış heparin (UFH)

Unfraksiyone heparin, antikoagülan aktivitesini antitrombin üzerinden gösterir. Bu etkiden bağımsız olarak trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. Plazma yarılanma ömrü uygulanan doza bağlı olarak 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. Tedavi ya intravenöz infüzyon ya da subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Genellikle heparinin intravenöz olarak bir defada yükleme dozu verildikten sonra sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulanması tercih edilir (4).

Şekil 5: PTE tedavi yaklaşımı (4).



TTD Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009

Fraksiyone olmamış heparin, yarı ömrünün nispeten kısa olması, aPTT ile etkinliğinin takip edilebilmesi ve etkilerinin protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lere göre daha avantajlıdır ve tercih edilmektedir. Akut masif pulmoner tromboemboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda UFH ile i.v. infüzyon tedavisi tercih edilmelidir. Fraksiyone olmamış heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (4).

Heparinin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Major kanama görülme komplikasyonu %0-2 arasındadır (77). aPTT'nin aşırı uzaması, son bir ay içinde ameliyat öyküsü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi trombositopeni ve antiplatelet tedavisi (aspirin, clopidogrel vb) gibi durumlarda kanama riski yüksektir. Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda, heparin mutlak olarak kontrendikedir.

Heparinin hemorajik olmayan iki önemli yan etkisi vardır. Bunlar heparine bağlı immun trombositopeni (HİT) ve osteoporozdur. HİT , heparine bağımlı IgG yapısında antikorlar aracılığı ile gelişir. Bu antikorlar trombositlerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanarak trombositleri aktive ederler ve aktive olan trombositler kan dolaşımından uzaklaştırılırlar. Böylece trombositopeni gelişmektedir. Aynı zamanda aktive olmuş bu trombositler koagülasyon faktörleri üzerinde etki göstererek trombin oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu iki olay birlikte venöz ve arteriyel sistemde tromboz gelişimini tetiklerler. Osteoporoz ise heparinin osteoblastlara bağlanması ve daha sonra osteoklast aktivasyonuna neden olan faktörlerin salgılanması sonucu gelişir (5,78). Diğer hemorajik olmayan yan etkileri çok nadir görülür (nekroz, hipersensitivite ve alopesi gibi cilt lezyonları, serum transaminazlarında yükselme) (5,79).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), unfraksiyone heparinin enzimatik veya kimyasal depolimerizasyonu ile elde edilirler. Molekül ağırlıkları UFH'nın 1/3'ü kadardır. UFH gibi düşük molekül ağırlıklı heparinler de asıl antikoagülan etkilerini antitrombin aktivasyonu ile gösterirler. Moleküler özellikleri nedeniyle UFH'den çok daha güçlü faktör Xa inhibisyonu sağlarlar. Ancak UFH'e göre düşük molekül ağırlıklı heparinler trombini daha az inaktive edebilirler çünkü daha küçük fragmanları nedeniyle antitrombin ve trombini eş

zamanlı bağlayamazlar (5). Karşılaştırılmalı çok sayıdaki çalışmada rekürrens açısından DMAH'lerin en az UFH kadar etkili oldukları bildirilmiştir (80, 81,82).

Makrofaj ve endotel hücrelerine daha az bağlanmaları nedeniyle UFH'ya kıyasla daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptirler. Trombositlere daha az bağlanmaları sayesinde de HIT komplikasyonu çok düşüktür. Ek olarak osteoblastlara daha az bağlanmaları nedeniyle daha düşük kemik kaybı sonucu osteoporoz riski daha düşüktür (5,78,83).

DMAH'ler tromboprofilaksiste sabit dozlarda ya da kiloya göre, tedavi amaçlı ise kiloya göre subkutan yolla verilmesi önerilmektedir. Protrombin zamanı ve aPTT'de uzamaya yol açmadıklarından genellikle kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur (5). Ancak bazı otoriteler obez hastalar, böbrek yetmezliği (özellikle kreatinin klerensi< 30 ml/dak) olanlar ve gebelerde monitörizasyon önermektedirler. Monitörizasyon gerekli olduğunda anti-Xa düzeyi çalışılması önerilir (84-87). Böbrek yetmezliği olan hastalarda DMAH verilme zorunluluğu yoksa UFH tercih edilmelidir (4,81).

Birçok randomize kontrollü çalışmada DVT ve PTE'nin başlangıç tedavisinde DMAH ve UFH'nın etkinliği karşılaştırılmış, tanı sonrası ilk 3 ayda mortalite, VTE rekürrensi ve majör kanama açısından iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır (88,77,89,90). American College of Chest Physicians (ACCP) 2008 uzlaşi raporunda da majör kanama açısından arada fark olmadığı belirtilmiş ancak yine de yüksek kanama riski taşıyan hastalarda UFH tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (5).

Oral Antikoagulanlar

Warfarin sodyum, K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen bileşiktir. Klinik etkisini K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterir (4). Tedaviye, UFH veya DMAH başlanmasıyla ilk 24 saatte oral antikoagulanların eklenmesi önerilmektedir. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek vakalarda oral antikoagulanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Tedaviye tek başına oral antikoagulan ile başlanmaz çünkü oral antikoagulanlar aynı zamanda plazma antikoagulanlarından Protein C ve Protein S'i inhibe ederler. Antikoagulan etkileri geç başlayan bu ilaçlar erken dönemde prokoagulan etki gösterirler.

Oral antikoagulanlar uzun dönem idame tedavide kullanılırlar, bu tedavide amaç ölümcül veya ölümcül olmayan VTE rekürrensinden korunmaktır (88). Tedavinin ilk bir veya 2 günü 5 ve 10 mg dozlarda başlanması sonrasında INR cevabına göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Yaşlı hastalarda veya yatalak, konjestif kalp yetmezliği- karaciğer hastalığı olan, yeni majör cerrahi geçirmiş ya da warfarine duyarlılığı arttırdığı bilinen tedaviler kullanan hastaların <5mg dozda tedaviye başlanması ve yine sonrasında INR cevabına göre doz ayarlanması önerilmektedir (5). INR monitörizasyonuna 2-3 doz alımı sonrası başlanması uygundur (5). Doz ayarlaması hedef INR değeri 2.5 (2-3 arası) olacak şekilde yapılmalıdır (88). INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (4,91).

En sık yan etkisi kanamadır. Kanama sıklığını temel olarak tedavinin yoğunluğu etkilemekle birlikte birçok faktör etkili olabilmektedir. Bunlar içerisinde hedef INR aralığı, monitörizasyonda PT veya INR'nin kullanılması, antikoagülasyon endikasyonu, kullanılan vitamin K antagonisti tipi, eş zamanlı anti-platelet tedavi kullanımı gibi hastaya özel faktörler

sayılabilir (5). Hemorajik olmayan yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testi bozukluğu, alopesi, ürtiker ve dermatit gibi cilt lezyonları sayılabilir. Ayrıca oral antikoagülanlar, DMAH ve UFH'in aksine plasentadan kolaylıkla geçebilmesi nedeniyle yüksek teratojenik etkiye sahiptir, bu sebeple kullanımı gebelerde (özellikle ilk trimesterde) kontrendikedir (4).

Sekonder Profilaksi

Pulmoner tromboembolizm tanısı konduktan sonra antikoagülan tedavi belli bir süre uzatılmalıdır. Böylece pulmoner tromboemboli rekürrensi ve uzun dönem komplikasyonlarını (kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom, kronik solunum yetmezliği gibi) önlemek amaçlanmaktadır. Bu yaklaşım sekonder profilaksi olarak adlandırılır (4). Uzun süreli antikoagülan tedavide INR 2.5 (2 ile 3 aralığında) olacak şekilde ayarlanmış dozlarda vitamin K antagonistleri tercih edilmektedir (88). Tedavi kesildikten sonra ilk 3-6 ay rekürrens riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Altta yatan risk faktörü olan hastalarda (immobilizasyon, cerrahi öyküsü, travma, hormon tedavisi, ...vb) rekürrens, idiyopatik olgulara göre daha azdır (88,92,93). Uzun süreli antikoagülan tedavi ile rekürrensin azaldığı çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (94,95,96). American Collage of Chest Physicians (ACCP) 2008 uzlaşısı raporuna göre geçici risk faktörü olan hastalar 3 ay, idiyopatik olgular ise en az 3 ay ve daha uzun süre ile tedavi edilmelidir (5). Kanserli hastalarda en az 3-6 ay süre DMAH ile uzun süreli tedavinin, warfarine kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (5,97,98). Sonrasında kanser aktif olduğu sürece vitamin K antagonistleri ile devam edilir (5). Trombofilik faktör varlığında ilk atak bile olsa ömür boyu tedavi önerilir (99,100). İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik veya trombofilik VTE olgularında en az 12 ay veya sürekli profilaksi önerilir (4,92).

Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavinin pulmoner emboli rezolüsyonunu hızlandırdığına ve hızlı hemodinamik düzelme sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. Trombolitik tedavi ve antikoagülan tedavi kombinasyonu ve tek başına trombolitik tedaviyi karşılaştıran 5 çalışmanın dahil edildiği yeni bir metaanalizde, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda trombolitik tedavinin ölüm ve rekürrensi azalttığı, majör kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir (101). Sonuç olarak tromboliz hemodinamik olarak stabil olmayan yüksek riskli hastalarda ve kontraindikasyon olmadığı takdirde uygulanmalıdır (99,100). Düşük riskli hastaların antikoagülan tedavi ile prognozları iyidir. Yapılan çalışmalar sonucunda normotansif olan hastalarda trombolizin herhangi bir klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir (101). Ancak normotansif ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda trombolitik tedavinin kar ve zararlarının değerlendirildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu hastalarda trombolitik kararı hastaya göre verilmelidir (99,100). Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir (3,102). Bu nedenle ilk 14 günden sonra trombolitik tedavi uygulanması önerilmez (4).

Vena kava inferior filtreleri

Yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye kontraindikasyon varlığında ve antikoagülan tedavi sırasında majör kanama komplikasyonu gelişmesi durumunda filtre endikasyonu vardır (99). Vena kava inferior filtrelerinin PTE gelişimini azalttığı ancak PTE mortalitesi ya da rekürrens oranlarını değiştirmedeği yapılan prospektif kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (103-107). Ayrıca fatal PTE ve antikoagülana sekonder kanama riski yüksek olan multiple travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi veya kanser hastalarında profilaktik amaçlı geçici filtreler kullanılabilir (7,108,109). Filtre takılan olgularda kontraindikasyon

ortadan kalktığında, vena kava inferior filtresi kaldığı sürece profilaktik dozda antikoagölan tedavi verilmesi önerilir (99).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-1998 ile Ocak-2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisinde ve diğer kliniklerde yatarak tedavi gören, akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, spiral bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BT-Anjiyografi) ve alt ekstremité venöz doppler USG ile PTE tanısı almış 18 yaş üzeri olguların çalışmaya alınması planlandı. Dosyalarına ulaşılan ve iletişim bilgileri olan 436 hasta çalışmaya alındı. Olguların dosyalarından retrospektif olarak çalışma verileri kaydedildi. Dosya takiplerinde varsa rekürrens, komplikasyon ve mortalite verileri kaydedildi. Daha sonra tüm olgulara dosyadaki iletişim bilgileri esas alınarak telefon ile ulaşılmaya çalışıldı.

Telefon ile ulaşılan olgulara veya yakınlarına hastanın hayatta olup olmadığı, exitus olduysa tarihi ve olası ölüm nedeni, ilk tanı sonrası doktor tanılı PTE veya DVT rekürrensi olup olmadığı, tanı sonrası herhangi bir malignite tanısı alıp almadığı, toplam antikoagülan tedavi süresi ve aldığı antikoagülan, uzun dönem takipte doktor tanılı kronik solunum yetmezliği, posttrombotik sendrom [doktor tanılı olarak veya hastaya DVT geçirdiği bilinen uzvunda uzun süredir var olan ağrı, şişlik (ödem), ağırlık-dolgunluk hissi ve ileri evrede cilt değişiklikleri (egzema gibi), ve doku kaybı (ülser) görülmesinin sorulması ve yanıtın değerlendirilmesi ile], doktor tanılı kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi komplikasyonların gelişip gelişmediği sorulup kaydedildi.

Pulmoner tromboemboli tanısı:

Pulmoner tromboemboli tanısı; klinik olarak PTE kuşkusu olan hastalarda çekilen akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin yüksek olasılıklı olarak değerlendirilmesiyle veya akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi orta olasılıklı olup ek olarak yapılan alt ekstremité venöz doppler USG’de derin ven trombozu saptanmasıyla veya toraks BT-Anjiyografi ile trombüs gözlenmesi ile konulmuştur.

Pulmoner tromboembolinin klinik ağırlığına göre sınıflandırılması:

Hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği mevcut olan hastalar masif PTE, normal kan basıncına karşılık ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezi bulguları saptanan olgular submasif PTE, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal saptanan hastalar nonmasif PTE olarak sınıflandırıldılar (4).

Çalışma verileri:

Tüm olgularda demografik özellikler (yaş, cinsiyet), tanı tarihi, tanı yöntemi, PTE için predispozan faktör olup olmadığı, varsa neler olduğu, immobilizasyon, derin ven trombozu, malignite, seyahat, oral kontraseptif kullanımı, operasyon, travma, obezite, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik solunum yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, trombofilik faktör varlığı (Faktör V leiden mutasyonu, Faktör 8 yüksekliği, protein-C ve S eksikliği, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu, protrombin 20210 gen mutasyonu) ve laboratuvar bulguları (arteriyel kan gazı değerleri, D-dimer ve ekokardiyografik bulgular) kaydedildi.

Hastaların PTE tanısı aldıktan sonraki başlangıç ve idame antikoagulan tedavi bigileri , trombolitik tedavi verilip verilmediği kaydedildi.

Çalışma öncesi Lokal Etik Merkezi olarak tayin edilen T.C. Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesinden yerel etik kurul onayı alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için homojen gruplarda ortalama $\pm$ standart sapma, heterojen gruplarda median $\pm$ standart hata, kategorik değişkenler için % olarak verildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. Pulmoner tromboembolizm rekürrensi ve mortalitesi üzerine etki eden

faktörler çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi. Mortalite ve sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizinden faydalanıldı. 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

1. Demografik Veriler

Bu retrospektif kohort çalışmada; 1998-2010 yılları arasında kliniğimizde ve hastanenin diğer kliniklerinde yatarak tedavi gören PTE'li olgular tarandı. Dosyaları bulunabilen, 436 olguya dosya bilgilerine göre telefonla ulaşılmaya çalışıldı. 436 hastanın 245 tanesine (%56.2) ulaşıldı. İkiyüzkırkbeş hastanın 109'u erkek (%44.5), 136'sı ise kadındı (%55.5). Yaş ortalaması 59.4 ± 15.5 yıl olarak hesaplandı. Ek kronik hastalık olarak 11 hastada (%4.5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 9 hastada (%3.7) kronik solunum yetmezliği, 16 hastada konjestif kalp yetmezliği (%6), 59 hastada aterosklerotik kalp hastalığı (%24), 110 hastada hipertansiyon (%44), 42 hastada Tip 2 diyabetes mellitus (%17), 59 hastada obezite (%24; vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) mevcuttu.

2. Tanı Yöntemi

Pulmoner tromboembolizm tanısı 125 olguda BT-Anjiyografi ile, 75 olguda perfüzyon sintigrafisi ile, 14 olguda perfüzyon sintigrafisi ve bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG ile, 12 hastada perfüzyon sintigrafisi ve BT-Anjiyografi ile, 14 hastada BT-Anjiyografi ve eş zamanlı bilateral alt ekstremitte BT-venografi ile, 2 hastada BT-Anjiyografi ve bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG ile, 2 hastada BT-Anjiyografi ve perfüzyon sintigrafisi ve bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG ile, 1 hastada klinik şüphe ve ekokardiyografi ile konulduğu görüldü.

3. Risk Faktörleri

Hastaların %50.8'inde (n=129) eşlik eden derin ven trombozu olduğu görüldü. Hastaların %12.2'sinde (n=30) malignite tanısı vardı (1 olguda primeri bilinmeyen karsinom, 3 olguda akciğer karsinomu, 10 olguda baş-boyun karsinomu, 6 olguda gastrointestinal karsinom, 9 olguda genitoüriner karsinom, 1 olguda meme karsinomu). Ayrıca hastaların %44.1'inde immobilizasyon öyküsü (n=108), %16.3'inde seyahat öyküsü (n=40), %9.8'inde

travma öyküsü (n=24), %26.5’inde operasyon öyküsü (n=65), %1.6’sında oral kontraseptif kullanımı (n=4) mevcuttu. Kadınların 9’u (%6) gebeydi. Trombofilik faktör varlığı açısından Protrombin 20210 gen mutasyonu, Faktör 5 Leiden mutasyonu, Faktör 8 yüksekliği, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu, Protein-C ve protein-S eksikliği çalışılan olguların sonuçları tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4: Pulmoner Tromboembolizm tanılı hastalarda trombofilik faktör varlığı.

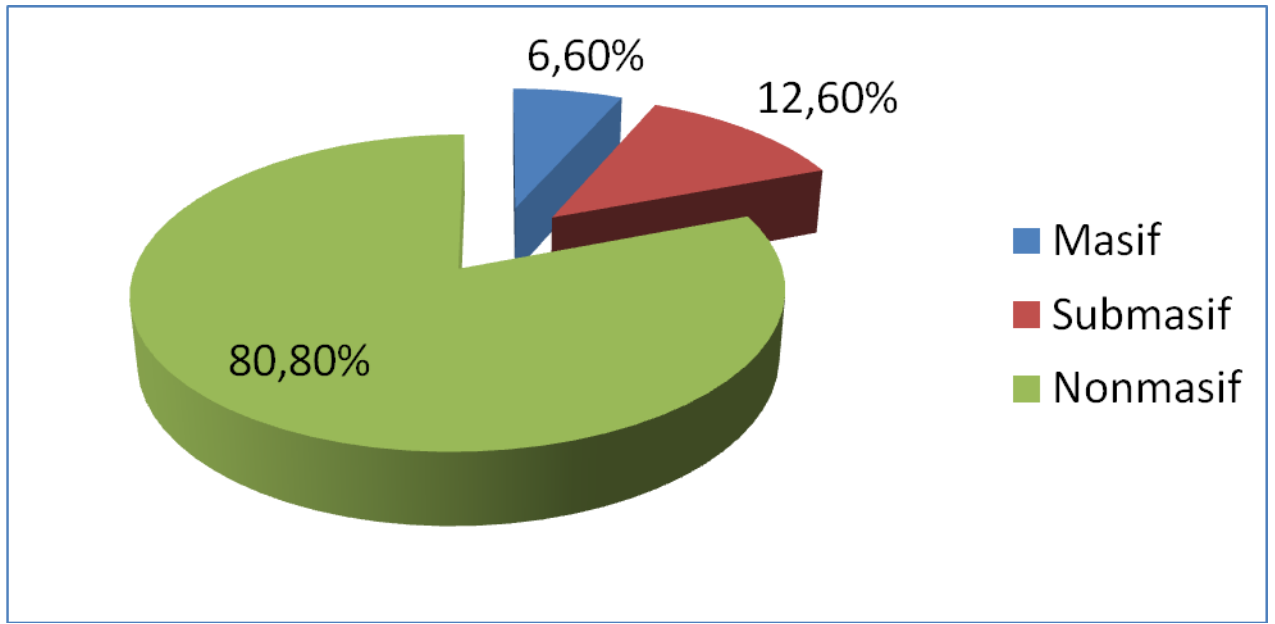
Trombofilik Faktör (n: çalışılan hasta sayısı)	Yok	Var	
Faktör 8 yüksekliği (n:128)	84 (%65.6)	44 (%34.4)	
Protein-C ve/veya S eksikliği (n:52)	39 (%75)	13 (%25)	
	Mutasyon yok	Heterozigot	Homozigot
Protrombin 20210 geni (n:131)	117 (%89.4)	12 (%9.1)	2 (1.5)
Faktör V Leiden (n:134)	95 (%70.9)	33 (%24.6)	6 (%4.5)
MTHFR geni (n:107)	67 (%62.6)	33 (%30.9)	7 (%6.5)

Otuzaltı hastada (%14.7) pulmoner tromboembolizme neden olacak bir risk faktörü bulunamamıştı (idiyopatik olgular).

4. Emboli Ağırlığı

Klinik ve EKO bulgularına göre hastaların 198'i (%80.8) non-masif, 31'i submasif (%12.6) ve 16'sı (%6.6) masif pulmoner tromboembolizm olarak sınıflandırıldılar (Şekil 6).

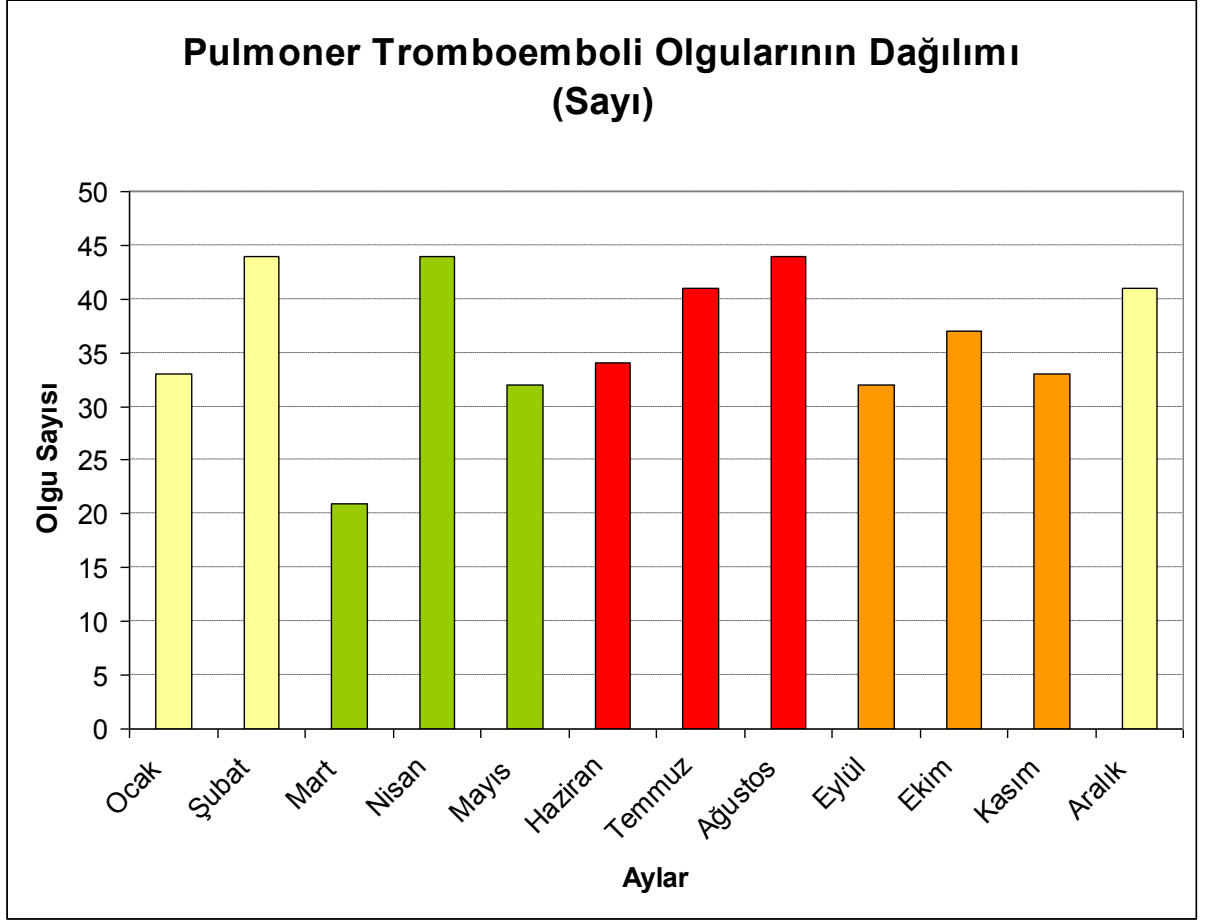
Şekil 6: Çalışmaya alınan olguların pulmoner tromboembolizm ağırlığına göre dağılımı



5. Mevsimsel dağılım

Çalışmada taranan 436 hastanın tanı tarihi dosya bilgilerinden elde edildi. Hastaların %27.1'inin (n:118) kış aylarında, %22.2'sinin (n:97) ilkbahar aylarında, %27.3'sinin (n:119) yaz aylarında ve %23.4'ünün (n:102) sonbahar aylarında PTE tanısı aldığı görüldü. Tanı tarihinin aylara veya mevsimlere göre dağılımında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.33$; Şekil 7).

Şekil 7: Pulmoner tromboemboli olgularının tanı tarihinin aylara göre dağılımı (sarı renk kış, yeşil renk ilkbahar, kırmızı renk yaz, turuncu renk sonbahar aylarını göstermektedir)



6. Laboratuvar sonuçları

İkiyüz kırkbeş hastanın 212'sinde D-dimer bakılmıştı, bu hastalarda ortalama D-dimer düzeyi 3083 ± 2192 μL olarak saptandı. 234'ünün arteriel kan gazı analizi mevcuttu, bu hastalarda ortalama parsiyel oksijen kan basıncı 60.2 ± 12.7 mm Hg, ortalama arteriyel oksijen saturasyonu $\%89.5 \pm 6.8$ olarak hesaplandı. 245 hastanın 101'ine ($\%41.2$) ekokardiyografi yapılmıştı. 39 olguda ($\%38.6$) pulmoner hipertansiyon, 7 olguda ($\%6.9$) septum deviasyonu,

24 olguda (%23.8) seğ ventrikül hipokinezi mevcuttu. Ortalama PAB 48.9 ± 17.6 olarak hesaplandı.

7. Tedavi şekli ve süresi

Masif olguların biri hariç hepsine trombolitik tedavi (n=15, %6.1) uygulanmıştı. Trombolitik uygulanamayan masif tromboembolizmli hastanın acil servise başvuru sonrası 4. saatte trombolitik verilemeden eksitus olduğu öğrenildi. Başlangıç antikoagulan tedavide 87 hastada (%35.7) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve 158 hastada (%64.3) ise fraksiyone olmamış heparin (UFH) kullanılmıştı. İdame antikoagulan tedavi olarak 74 hastada (%31) DMAH ve 171 hastada (%69) ise warfarin kullanılmıştı. Ortalama tedavi süresi 10.4 ± 13.4 ay ve takipte rekürrens saptanan 34 olguda (%13.9) idame tedavi süresi ise 20.7 ± 21.07 ay olarak hesaplandı.

8. Pulmoner Tromboembolizm Rekürrensi

Pulmoner tromboembolizm rekürrensini 245 hastanın 34'ünde olduğu öğrenildi (%13.9). PTE rekürrensi olan ve olmayan olgular arasında yaş (60.3 ± 16 ve 59.2 ± 15.5 yıl, p=0.35) farkı olmadığı görüldü. Hastaların cinsiyeti, risk faktörleri ve altta yatan hastalıklarının rekürrense etkisi değerlendirildiğinde pulmoner tromboembolizm (PTE) rekürrensini, ilk tanı anında eşlik eden ve tanı sonrası takipte yeni gelişen derin ven trombozu , aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ve takipte kronik solunum yetmezliği gelişen olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5: Çeşitli parametrelerin pulmoner tromboembolizm rekürrensine etkisi. (DVT: Derin ven trombozu; ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı; KKY: Konjestif kalp yetmezliği; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; Yet: Yetmezliği).

PTE Rekürrensi					
		Yok	Var		
		(n)	(n)	p	OR
Geçirilmiş DVT öyküsü	Yok	62	7	0.048	2.51
	Var	67	19		
Yeni DVT tanısı	Yok	206	23	<0.0001	19.7
	Var	5	11		
ASKH varlığı	Yok	166	20	0.012	2.58
	Var	45	14		
KKY varlığı	Yok	200	29	0.038	3.13
	Var	11	5		
KOAH varlığı	Yok	205	29	0.010	5.8
	Var	6	5		
Kronik Solunum Yetmezliği	Yok	206	30	0.024	5.49
	Var	5	4		

Emboli ağırlığının rekürrensle ilişkili olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Pulmoner tromboembolizm klinik ağırlığının rekürrens ile ilişkisi

		PTE Rekürrensi		p	OR
		Yok (n)	Var (n)		
Masif PTE	Yok	199	30	0.18	2.21
	Var	12	4		
Submasif PTE	Yok	185	29	0.69	1.22
	Var	26	5		
Non-masif PTE	Yok	38	9	0.24	0.61
	Var	173	25		

Trombofilik faktör varlığı açısından araştırılan olgularda (Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen 20210 mutasyonu, Faktör VIII yüksekliği, protein C ve S eksikliği ve MTHFR mutasyonu) herhangi bir trombofilik faktör varlığının rekürrensle ilişkili olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Trombofilik faktör varlığı ve pulmoner tromboembolizm rekürrensi ilişkisi

		PTE Rekürrensi		p	OR
		Yok	Var		
		(n)	(n)		
Faktör V Leiden mutasyonu	Yok	58	9	0.67	0.88
	Heterozigot	24	4		
	Homozigot	5	0		
Protrombin gen 20210 mutasyonu	Yok	76	12	0.88	0.63
	Heterozigot	9	1		
	Homozigot	1	0		
Faktör VIII Yüksekliği	Yok	51	11	0.23	0.44
	Var	31	3		
Protein C ve S eksikliği	Yok	22	7	0.58	1.57
	Var	6	3		
Metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu	Yok	47	6	0.31	1.56
	Heterozigot	19	5		
	Homozigot	6	0		

PTE rekürrensi olan ve olmayan olgular arasında D-dimer düzeyinin (2831 ± 2379 ve 3128 ± 2747 $\mu\text{g/L}$, $p=0.33$) ve antikoagulan tedavi süresinin (11.1 ± 17.2 ve 10.3 ± 12.8 ay, $p=0.23$) de farklı olmadığı görüldü. Başlangıç ve idame antikoagulan tedavi çeşidinin (DMAH, UFH, Warfarin) ve trombolitik tedavi uygulamasının PTE rekürrensi açısından anlamlı fark oluşturmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Antikoagulan ve trombolitik tedavi şeklinin pulmoner tromboembolizm rekürrensine etkisi

TEDAVİ ŞEKLİ		PTE REKÜRRENSİ		p	OR
		Yok (%)	Var (%)		
Başlangıç antikoagulan tedavi	DMAH (n:87)	79 (%90.8)	8 (%9.2)	0.11	0.51
	UFH (n:158)	131 (%82.9)	27 (%17.1)		
İdame antikoagulan tedavi	DMAH (n:74)	66 (%89.2)	8 (%10.8)	0.34	0.66
	Warfarin (n:171)	143 (%83.6)	28 (%16.4)		
Trombolitik tedavi	Uygulanmayan (n:230)	200 (%87)	30 (%13)	0.13	2.42
	Uygulanan (n:15)	11 (%73.3)	4 (%26.7)		

PTE: Pulmoner tromboembolizm; DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin; UFH: unfraksiyone heparin

Çoklu değişken analizine geçildiğinde, kategorik değişkenler içinde anlamlı olarak PTE rekürrensine etki ettiği bulunan kronik solunum yetmezliği varlığı, tanı anında eşlik eden ve tanı sonrası takipte gelişen DVT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) varlığı analize dahil edildi (Tablo 9). Bu analize göre takipte gelişen DVT ve ASKH'nın, pulmoner tromboembolizm rekürrensi üzerine anlamlı bağımsız değişkenler olduğu görüldü (takipte gelişen DVT ve ASKH varlığının, pulmoner tromboembolizm rekürrensini sırasıyla 23 ve 2.4 kat arttırdıkları görüldü).

Tablo 9: Pulmoner tromboembolizm rekürrensine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi.

Parametre	OR	%95 GA	B (beta katsayısı)	P
Eşlik eden DVT	2.19	0.00- (-)	3.4	0.44
Takipte gelişen DVT	23	0.00-46.08	3.1	0.0001
ASKH	2.4	0.00-6.15	0.97	0.04
KOAH	1.9	0.070-3.73	0.92	0.35
Kronik Sol. Yet.	0.1	0.00- (-)	0.68	0.61

DVT; Derin ven trombozu, ASKH; Aterosklerotik kalp hastalığı, KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Sol. Yet.; Solunum Yetmezliği, (-); Hesaplanamadı

9. Pulmoner tromboembolizm Komplikasyonları

İkiyüz kırkbeş hastanın uzun dönem takibinde 9 hastada (%3.7) kronik solunum yetmezliği ve 2 hastada (%0.8) dosya kayıtlarına göre kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) geliştiği, hiçbir hastada post-trombotik sendrom gelişmediği öğrenildi. Kronik solunum yetmezliği gelişen olgular (n=9) sayıca az olmakla birlikte bu hastalarda PTE rekürrensi, DM, HT, ASKH, KKY ,obezite ve KOAH gibi eşlik eden ek kronik hastalıkların daha sık olduğu, yaş ortalamasının da kronik solunum yetmezliği olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu (kronik solunum yetmezliği olan ve olmayan olgularda sırasıyla 74 ± 6.4 ve 58.8 ± 15.5) görüldü ($p<0.05$). Ancak yetersiz olgu sayısı nedeniyle çok değişkenli analiz yapılamadı. Kronik solunum yetmezliği gelişiminde emboli ağırlığının, antikoagülan tedavi süresi ve çeşidinin herhangi bir etkisi saptanmadı. Ayrıca KTEPH gelişen olgular ile PTE rekürrensi, yaş farkı, cinsiyet, emboli ağırlığı, antikoagülan tedavi süresi ve çeşidi arasında bir ilişki saptanmadı. Olgu sayısının az olmasının (n=2) bu konuda etkili olduğu düşünüldü.

Onaltı olguda (%6.5) takipte derin ven trombozu geliştiği görüldü. 9 olgunun da (%3) PTE tanısı sonrası malignite tanısı aldığı öğrenildi (3 tane nüks beyin tümörü, 1 tane endometriyum karsinomu, 1 tane mezotelyoma, 2 tane pankreas karsinomu, 2 tane prostat karsinomu).

10. Pulmoner tromboembolizm mortalitesi ve sağkalımı üzerine etki eden faktörler

Telefon ile ulaşılan 245 hastanın 210'unun (%85.7) halen yaşadığı, 35'inin (%14.3) ise öldüğü öğrenildi. Ölüm nedenlerini malignite (11 olgu, %31), pulmoner tromboembolizm (9 olgu, %25), miyokard infarktüsü (5 olgu, %14), pnömoni (4 olgu, %11), Alzheimer hastalığı (2 olgu, %5.7), ani ölüm (1 olgu, %2.9), şok (1 olgu, %2.9), serebrovasküler olay (1 olgu, %2.9) ve nedeni anlaşılamayan (1 olgu, %2.9) oluşturmaktaydı.

Ölen hastaların, yaşayan hastalara göre daha yaşlı olduğu (yaş ortalaması ölen ve yaşayanlarda sırasıyla 69.9 ± 12.6 ve 57.6 ± 15.5 yıl, $p=0.05$), daha yüksek serum D-dimer düzeylerine sahip oldukları (ölen ve yaşayanlarda sırasıyla 4445 ± 3218 mcg/L ve 2901 ± 2569 mcg/L, $p=0.026$), tanı sırasında daha düşük başlangıç arteriyel O₂ saturasyonuna (ölen ve yaşayanlarda sırasıyla $\%84.4 \pm 9.3$ ve $\%90.3 \pm 6.0$, $p=0.001$) ve daha düşük parsiyel O₂ basıncına (ölen ve yaşayanlarda sırasıyla 61.6 ± 12.2 ve 51.5 ± 12.7 mm Hg, $p=0.0001$) sahip oldukları görüldü. Ancak, yaşayan ve ölen hastalarda pulmoner arter basıncının (48.7 ± 18.5 mmHg ve 50.1 ± 13.8 mmHg, $p=0.60$) ve başlangıç antikoagulan tedavi süresinin (11.0 ± 13.5 ve 6.95 ± 12.7 ay, $p=0.87$) istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü.

Pulmoner tromboembolizm mortalitesi, bilinen malignitesi olanlarda, sonradan malignite tanısı alanlarda, aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda, immobilizasyon varlığında, başlangıç antikoagulan tedavi olarak DMAH kullananlarda, idame antikoagulan tedavi olarak DMAH kullananlarda, PTE rekürrensi sonrasında idame tedavi olarak DMAH kullananlarda daha yüksek olarak bulundu (Tablo 10). Ancak cinsiyetin, PTE rekürrensi varlığının, eşlik eden ve takipte gelişen derin ven trombozu olmasının, PTE'nin idiyopatik oluşunun, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve travma öyküsü varlığının PTE mortalitesine etki etmediği (Tablo 11), yine emboli ağırlığının da mortaliteye herhangi bir etkisi olmadığı görüldü (Tablo 12).

Trombofilik faktör varlığının (Faktör V Leiden, protrombin gen 20210 mutasyonu, Faktör VIII, protein C ve S eksikliği ve MTHFR mutasyonu) PTE mortalitesine etki etmediği görüldü (Tablo 13).

Tablo 10: Pulmoner tromboembolizm mortalitesine etki eden faktörler

PTE Mortalitesi					
		Yok	Var	p	OR
		(n)	(n)		
Bilinen malignite	Yok	193	22	0.0001	6.7
	Var	17	13		
Sonradan malignite tanısı	Yok	207	29	0.0001	14.2
	Var	3	6		
Aterosklerotik kalp hastalığı	Yok	164	22	0.05	2.1
	Var	46	13		
İmmobilizasyon	Yok	127	10	0.001	3.82
	Var	83	25		
Operasyon Öyküsü	Yok	148	32	0.007	0.22
	Var	62	3		
Seyahat öyküsü	Yok	171	34	0.023	0.12
	Var	39	1		
Başlangıç antikoagulan tedavi	UFH	143	15	0.003	2.8
	DMAH	67	20		
İdame antikoagulan tedavi	Warfarin	157	12	0.0001	5.6
	DMAH	53	23		
PTE rekürrensi sonrasında idame tedavi	Warfarin	24	2	0.004	12
	DMAH	7	7		

Tablo 11: Eşlik eden hastalık ve durumların pulmoner tromboemboli mortalitesine etkisi

		PTE Mortalitesi		p	OR
		Yok (n)	Var (n)		
Cinsiyet	Kadın Erkek	114 96	22 13	0.36	0.7
PTE rekürrensi	Yok Var	181 29	30 5	0.94	1.04
Eşlik eden DVT	Yok Var	65 75	4 11	0.17	2.38
Takipte gelişen DVT	Yok Var	195 15	34 1	0.48	0.38
İdiyopatik PTE	Yok Var	179 31	30 5	0.94	0.96
Konjestif kalp yetmezliği	Yok Var	196 14	33 2	0.83	0.84
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Yok Var	201 9	33 2	0.66	1.35
Obezite	Yok Var	159 51	27 8	0.85	0.92
Gebelik	Yok Var	201 9	35 0	0.36	0.0
Oral kontraseptif kullanımı	Yok Var	206 4	35 0	0.53	0.0
Travma Öyküsü	Yok Var	188 22	33 2	0.54	0.51

Tablo 12 : Emboli ağırlığının pulmoner tromboembolizm mortalitesine etkisi

		PTE Mortalitesi		p	OR
		Yok (n)	Var (n)		
Masif PTE	Yok	198	31	0.25	2.12
	Var	12	4		
Submasif PTE	Yok	183	31	0.81	0.87
	Var	27	4		
Non-masif PTE	Yok	39	8	0.64	0.76
	Var	171	27		

Tablo 13: Trombofilik faktör varlığının pulmoner tromboembolizm mortalitesine etkisi

PTE Mortalitesi					
		Yok	Var	p	OR
		(n)	(n)		
Faktör V Leiden	Yok	67	0	0.27	∞
	Heterozigot	27	1		
	Homozigot	5	0		
Protrombin gen 20210 mutasyonu	Yok	87	1	0.93	0.0
	Heterozigot	10	0		
	Homozigot	1	0		
Faktör VIII Yüksekliği	Yok	61	1	0.45	0.0
	Var	34	0		
Protein C ve S eksikliği	Yok	28	1	0.57	0.0
	Var	9	0		
Metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu	Yok	52	1	0.75	0.0
	Heterozigot	24	0		
	Homozigot	6	0		

Ulaşılan hastaların 101'ine (%41.2) ekokardiyografi yapılmıştı. Bu hastalar içerisinde ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon, septum deviasyonu, sağ ventrikül hipokinezi bulunan hastalarla bulunmayan hastalar arasında PTE mortalitesi açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14: Ekokardiyografik bulgular ile PTE mortalitesi arasındaki ilişki

		PTE Mortalitesi		p	OR
		Yok (n)	Var (n)		
Ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon	Yok	53	9	0.78	1.28
	Var	32	7		
Septum deviasyonu	Yok	79	15	0.90	0.87
	Var	6	1		
Sağ hipokinezi	Yok	63	14	0.34	0.33
	Var	22	2		

Trombolitik tedavi uygulanan (15 hasta, %6.1) ve uygulanmayan olgular (230 hasta, %93.9) arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır.

Çoklu değişken analizine geçildiğinde, kategorik değişkenler içinde anlamlı olarak farklı bulunanlar analize dahil edildi ve anlamlı bir model bulunana kadar enter modu ile multiregresyon analizinde araştırıldı (Tablo 15). Bu analize göre, mortaliteye etki eden anlamlı 3 parametreden (bilinen malignite varlığı, rekürrens sonrası idame tedavi çeşidi, immobilizasyon) sadece rekürrens sonrası idame tedavinin DMAH olması, pulmoner tromboembolizm mortalitesi üzerine anlamlı bağımsız değişken olarak bulundu (düşük molekül ağırlıklı heparinin warfarin yerine kullanılması, pulmoner tromboembolizm mortalitesini yaklaşık olarak yüzde 9.1 oranında arttırmaktadır) (Tablo 15).

Tablo 15: Lojistik regresyon analizi ile pulmoner tromboembolizm mortalitesine etki eden faktörler.

Parametre	OR	%95 GA	P
Bilinen malignite öyküsü	1.127	0.109-11.69	0.920
Rekürrens sonrası idame tedavi (warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparine kıyasla)	0.091	0.014-0.588	0.012
İmmobilizasyon	4.337	0.711-26.452	0.112

Pulmoner Tromboembolizm Mortalitesinde Kaplan-Meier Yaşam Analizi

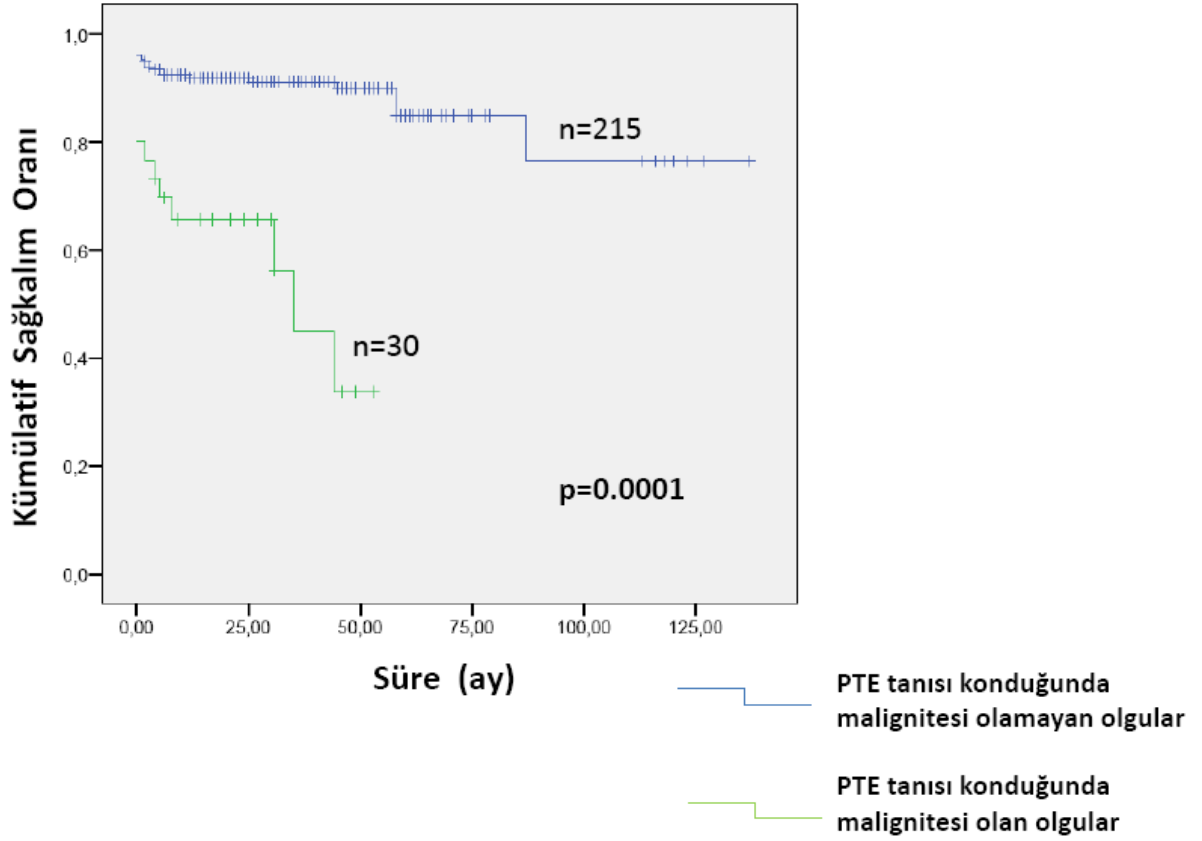
Hastaların takip süresi, yaşayan hastalarda (n=210) ortalama 36.5 ay, median 32 ay, minimum 2 ay, maksimum 137 ay; ölen hastalarda (n=35) ortalama 12.6 ay, median 2 ay, minimum 0 ay, maksimum 87 ay; tüm hastalarda (n=245) ise ortalama 33.1 ay, median 29 ay, minimum 0 ay, maksimum 137 aydı. Ortalama sağkalım süresi tüm hastalarda (n=245) 109.7 ± 5.4 aydı. Rekürrensi olan olgularda (n=39) ortalama sağkalım süresi 95.05 ± 9.7 ay, rekürrensi olmayan olgularda ise ortalama 113.83 ± 4.33 aydı.

Kaplan-Meier yaşam analizine göre pulmoner tromboembolizmli olgularda sağkalım süresini anlamlı olarak olumsuz etkileyen faktörler; PTE tanısı konduğunda malignite varlığı, takipte malignite tanısı almış olması, aterosklerotik kalp hastalığı varlığı, immobilizasyon varlığı, operasyon öyküsü varlığı, başlangıç antikoagülan tedavi tipinin DMAH olması, idame antikoagülan tedavinin DMAH olması, rekürrens sonrası idame antikoagülan tipinin DMAH olması olarak bulunmuştur. Detaylı bilgi tablo 16'da, sağ kalım süreleri ise şekil 8-15'de verilmiştir.

Tablo 16: Kaplan-Meier yaşam analizine göre pulmoner tromboembolizmli olgularda sağkalım süresini anlamlı olarak olumsuz etkileyen faktörler

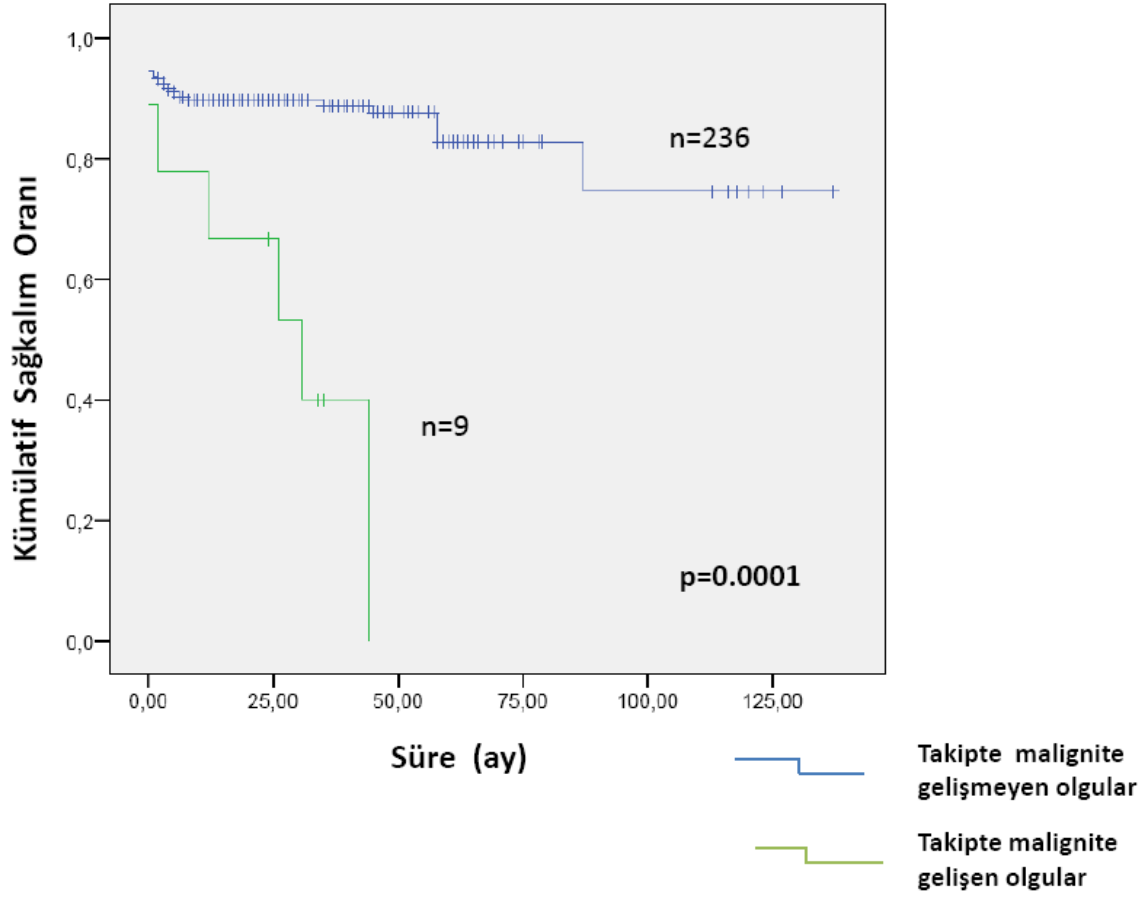
Değişken	Olgu sayısı	Ortalama sağkalım (ay)	Median sağkalım (ay)	P
Tanı anında malignite				
Var	30	30.3	35	0.0001
Yok	215	115.9	-	
Takipte gelişen malignite				
Var	9	26.7	31	0.0001
Yok	236	113.1	-	
ASKH				
Var	59	91.4	-	0.050
Yok	186	111.5	-	
İmmobilizasyon				
Var	108	88.4	-	0.0001
Yok	137	118	-	
Operasyon				
Var	65	104.6	-	0.014
Yok	180	104.4	-	
Başlangıç tedavisi				
DMAH	87	80.6	-	0.001
UFH	157	118.5	-	
İdame tedavi				
DMAH	74	68.9	58	0.0001
Warfarin	169	121.6	-	
Rekürrens sonrası idame tedavi				
DMAH	14	29.5	44	0.0001
Warfarin	26	103.9	-	

Şekil 8: Pulmoner tromboembolizmlili olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizm tanısı konduğunda malignite varlığının sağkalım süresine etkisi ($p=0.0001$)

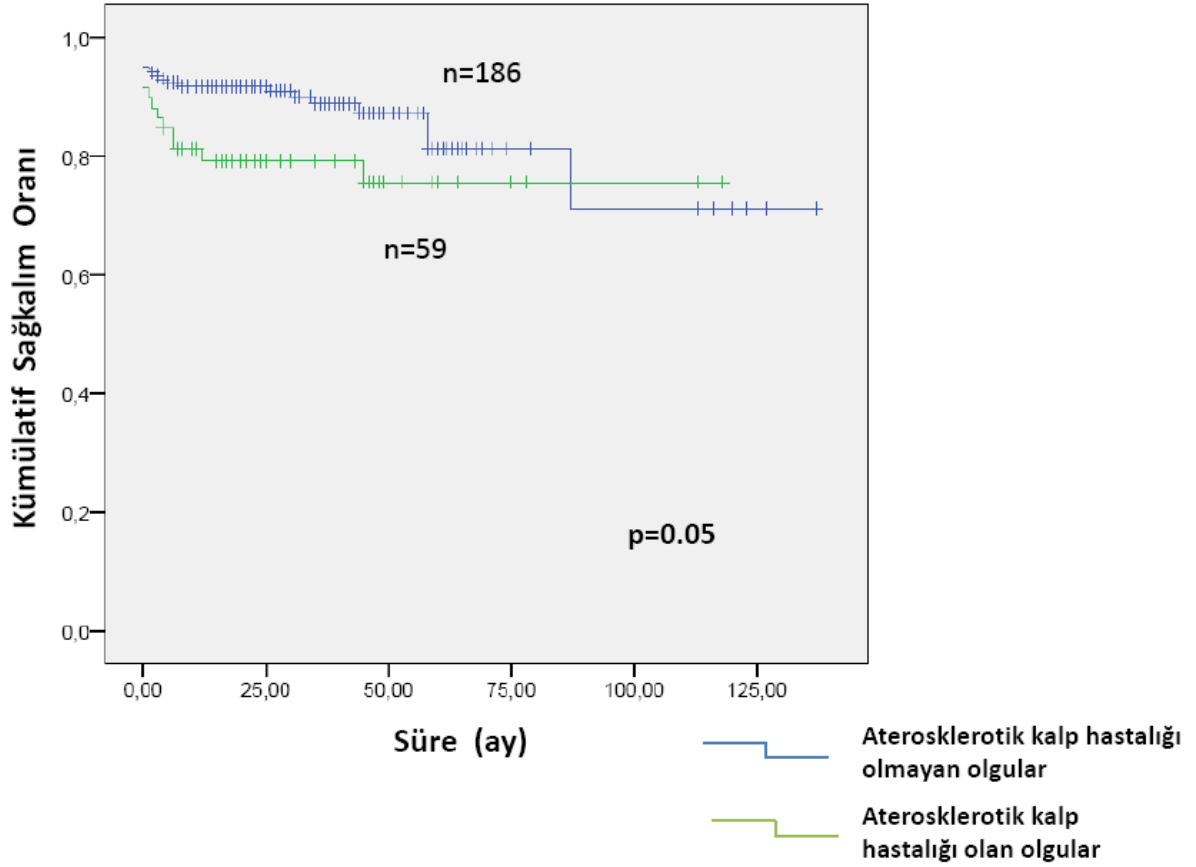


Şekil 9: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier

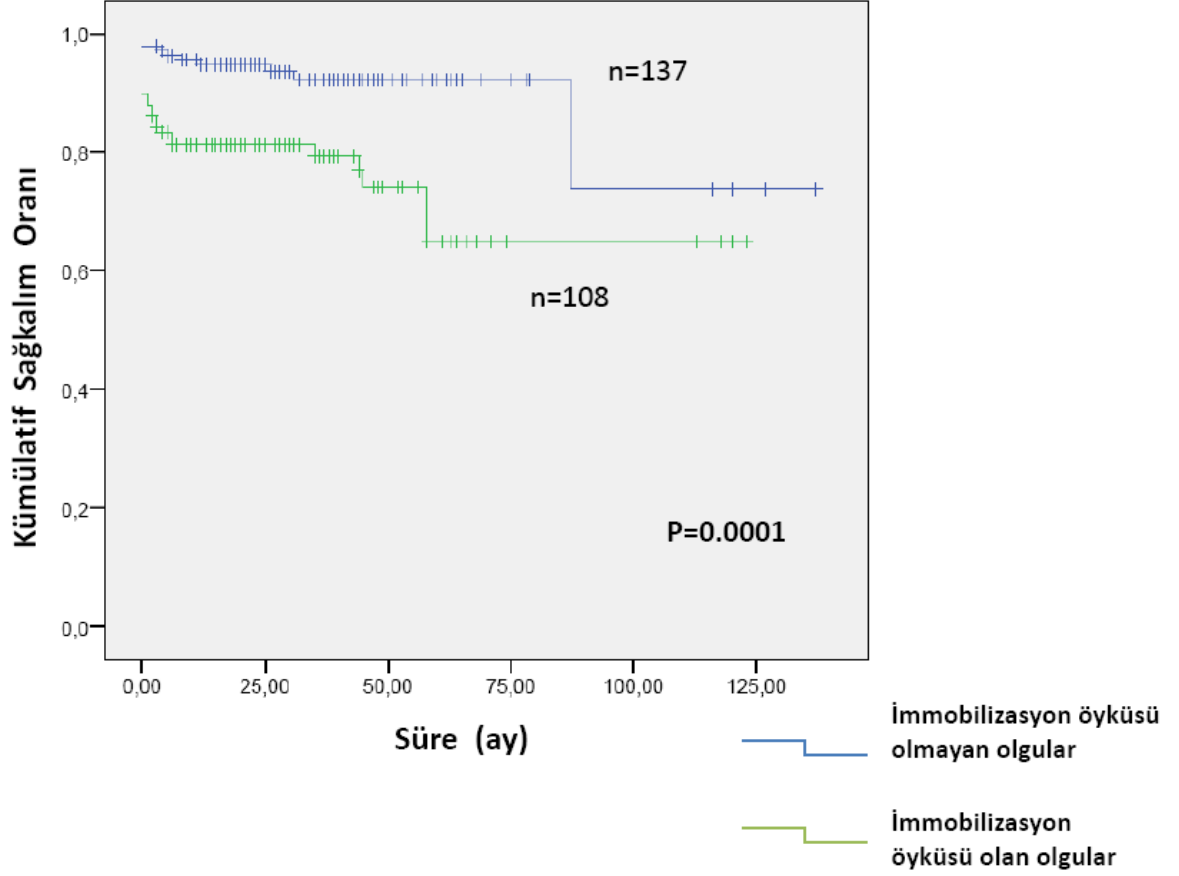
sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizm tanısı aldıktan sonra takipte malignite tanısı almanın sağkalım süresine etkisi ($p=0.0001$)



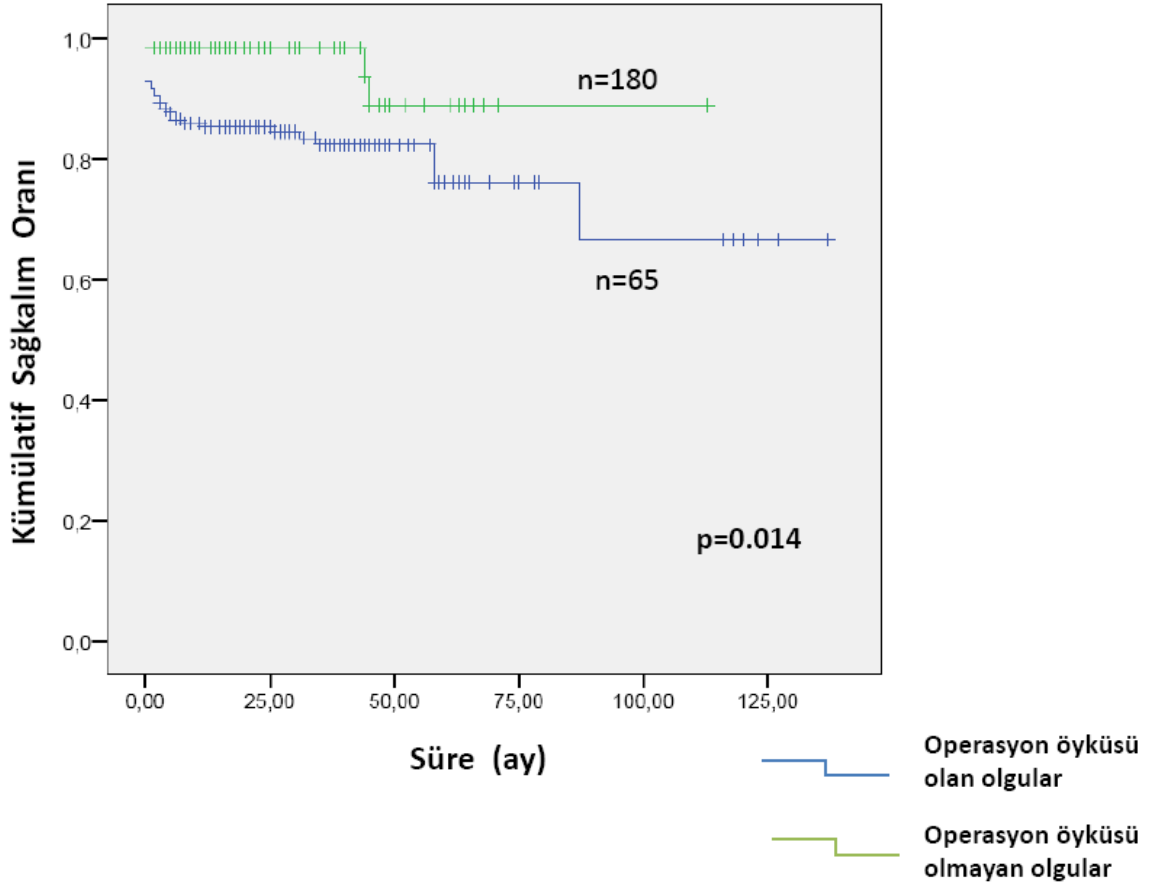
Şekil 10: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizmli hastalarda ASKH (aterosklerotik kalp hastalığı) varlığının sağkalım süresine etkisi (p=0.05)



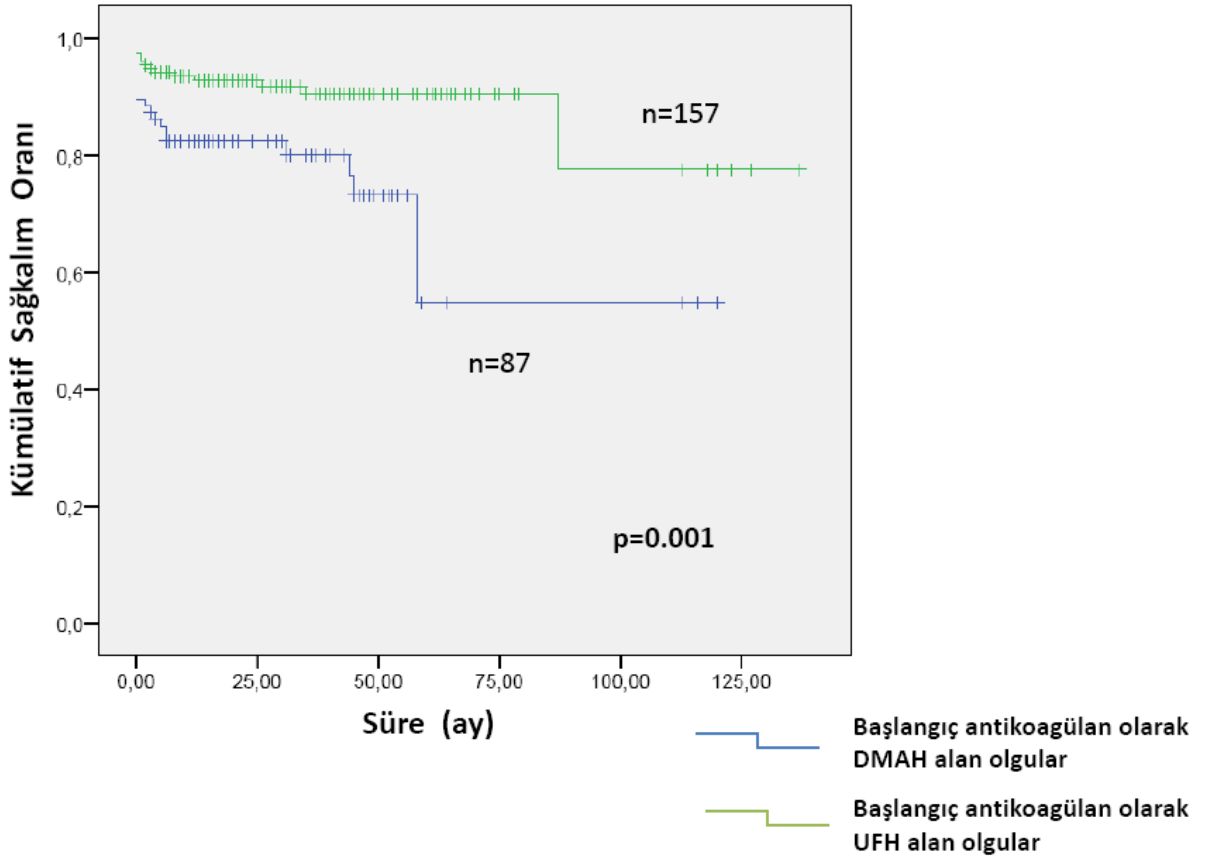
Şekil 11: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizmli hastalarda immobilizasyon varlığının sağkalım süresine etkisi ($p=0.0001$)



Şekil 12: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizmli hastalarda operasyon öyküsü varlığının sağkalım süresine etkisi ($p=0.014$)



Şekil 13: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizmli hastalarda başlangıç antikoagülan tedavi tipinin (DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; UFH: unfraksiyone heparin) sağkalım süresine etkisi ($p=0.001$)

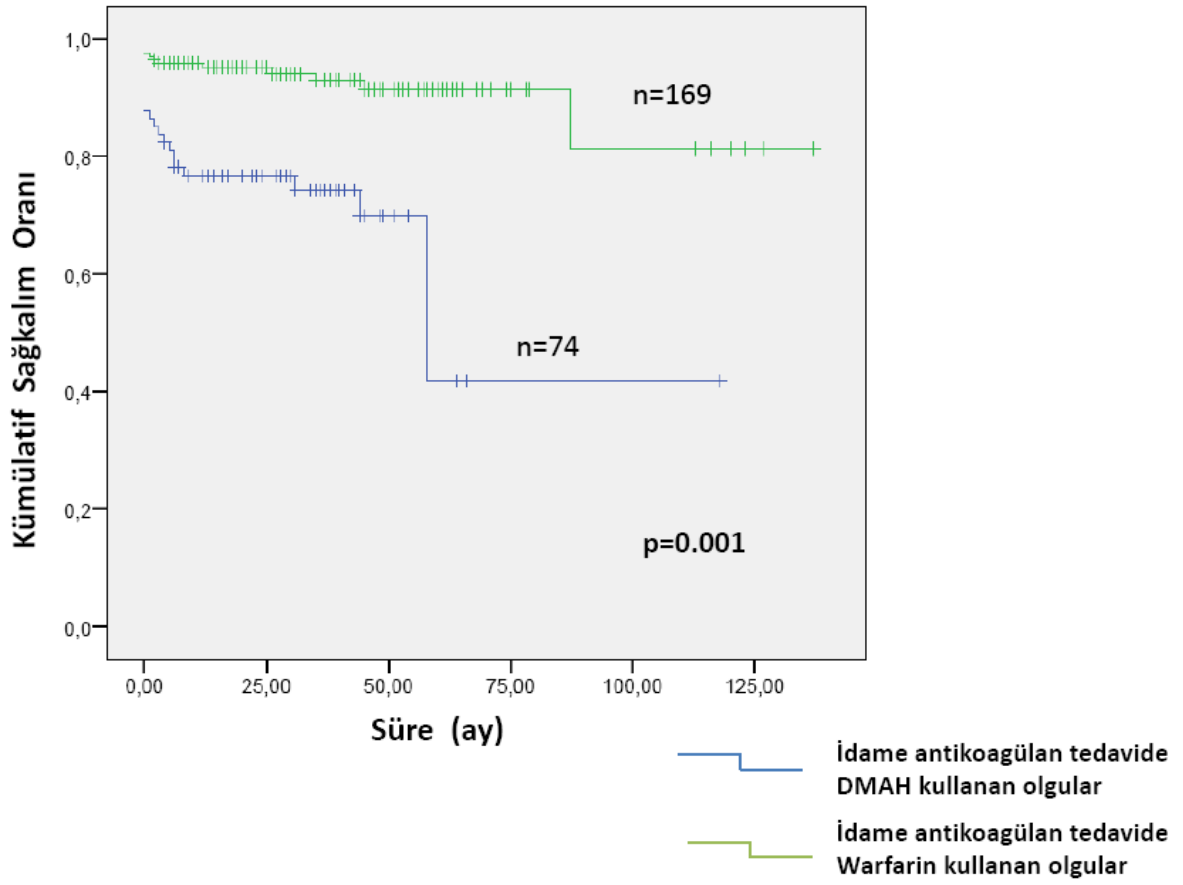


Şekil 14: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier

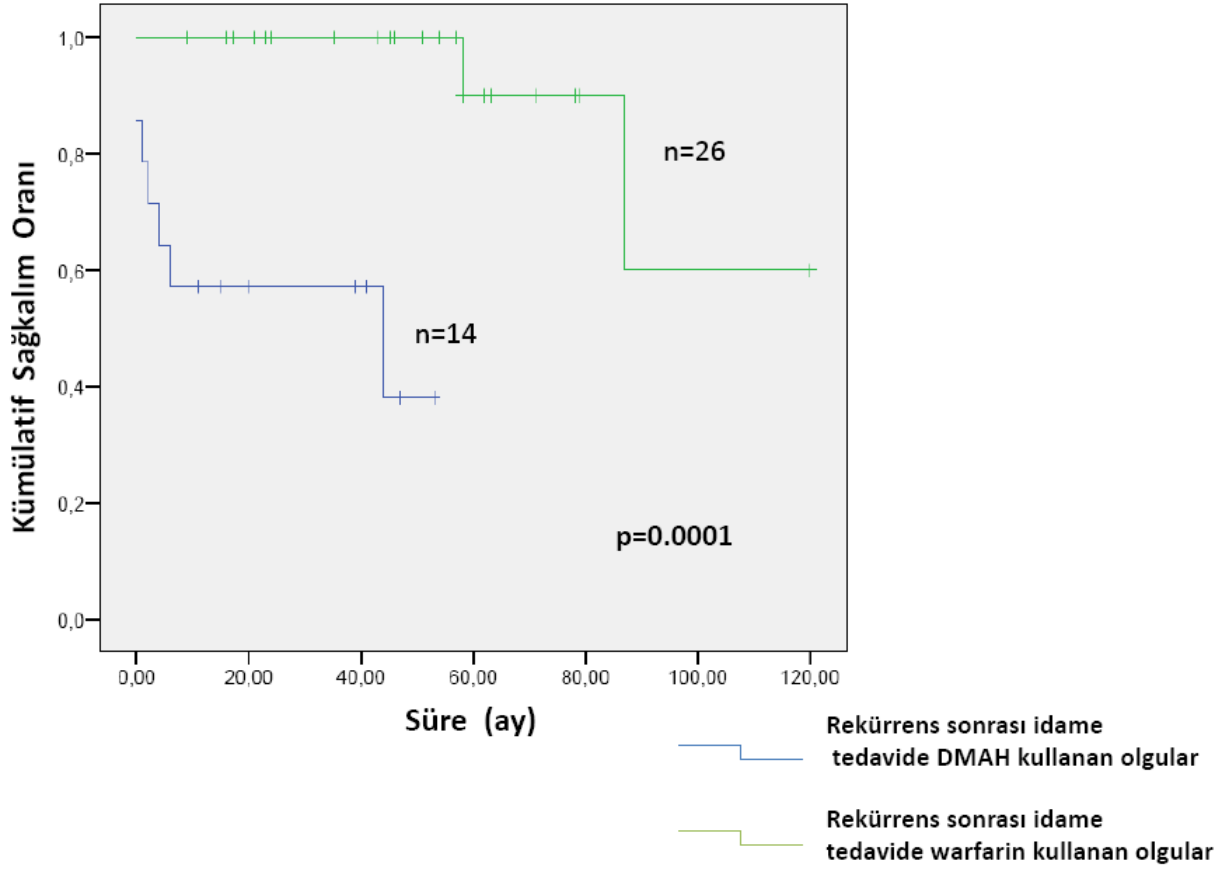
sağkalım analizi (log-rank test): Pulmoner tromboembolizmli hastalarda idame

antikoagülan tedavi tipinin (DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, Warfarin) sağkalım

süresine etkisi (p=0.001)



Şekil 15: Pulmoner tromboembolizmli olgularda risk faktörlerine göre Kaplan-Meier sağkalım analizi (log-rank test): Rekürrens sonrası idame antikoagülan tedavi tipinin (DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, Warfarin) sağkalım süresine etkisi ($p=0.0001$)



Sayısal verilerden ileri yaşı (yaşın 1 yıl artışı PTE mortalitesini 1.06 kat arttırmaktadır, HR=1.06, p=0.0001), serum D-dimer düzeyi yüksekliğinin (serum düzeyinin her 100 mcg/L artması mortaliteyi 1.01 kat arttırmaktadır, HR=1.0001, p=0,001), arteriyel kan gazında oksijen saturasyonu düşüklüğünün (saturasyonun her %1'lik artışı, mortaliteyi %8.4 azaltmaktadır, HR=0.92, p=0.0001) ve parsiyel oksijen basıncı düşüklüğünün (basıncın her 1 mm Hg artışı mortaliteyi %6 oranında azaltmaktadır, HR=0.94, p=0.0001)'nın univariate olarak PTE mortalitesine etkileri olduğu görülmüştür.

Cox-Regresyon Analizi

PTE mortalitesine etki eden tüm değişkenler çok değişkenli cox regresyon analizine alındığında, PTE tanısı konduğunda malignite varlığı ile immobilizasyonun PTE mortalitesinde anlamlı bağımsız değişkenler olduğu ancak antikoagulan tedavi tipinin çoklu analizde bağımsız etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 17).

Tablo 17: PTE mortalitesinde çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları

Parametre	B (Beta katsayısı)	SE (Standart hata)	Risk oranı (Hazard Ratio)	%95 GA	P
Eski malignite Öyküsü	0.997	0.486	2.711	1.821-3.802	0.040
Yeni tanı Malignite	0.948	0.524	2.581	1.722-3.149	0.070
İmmobilizasyon	1.046	0.424	2.846	1.837-3.596	0.014
Başlangıç Antikoagulan Tedavi	-0.287	0.446	0.750	0.688-0.923	0.520
İdame antikoagulan Tedavi	-0.738	0.447	0.478	0.344-0.952	0.099
Yaş	0.095	6.75	1.1	0.762-2.081	0.98
D-dimer	0.0001	0.038	1.0	0.821-1.382	0.99
PO2	0.073	17.2	1.07	0.664-1.547	0.99
O2 Saturasyonu	0.143	22.1	1.15	0.908-2.031	0.99

İdiyopatik Pulmoner Tromboembolizm ve Malignite

İlk tanı anında PTE için herhangi bir kalıcı veya geçici risk faktörü saptanamayan hastalar “idiyopatik PTE’li olgular” olarak değerlendirildiler (n= 35). Bu olgularda takipte malignite gelişip gelişmediği sorgulandığında sadece 2’sinde (%5.7) malignite geliştiği, bu oranın risk faktörü olan olgularda (n=210) malignite gelişme oranından (n=8, %3.7) farklı olmadığı görülmüştür.

V. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

245 PTE’li olgunun ortalama 33 ay (0-137 ay) takip edildiği bu retrospektif kohort çalışmada sonuçlar rekürrens, komplikasyonlar, mortalite ve sağ kalım açısından sırasıyla yorumlandığında; PTE rekürrens oranının %13.9 olduğu görüldü.

PTE’nin uzun dönem komplikasyonları açısından sonuçlar değerlendirildiğinde kronik solunum yetmezliğinin %3.7 oranında (9 olgu) ve KTEPH’un %0.8 oranında (2 olgu) geliştiği, hiçbir hastada post-trombotik sendrom gelişmediği öğrenildi.

Hastaların genel mortalite oranı %14.3 olarak saptandı ve birincil olarak PTE’nin kendisine bağlı ölümler, tüm ölümlerin %25’ini oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda aynı zamanda %14 olguda idiyopatik PTE mevcuttu. Bu olguların uzun dönem takibinde sadece 2’sinde (%5.7) malignite geliştiği, bu oranın idiyopatik olmayan olgularda malignite gelişme oranından farklı olmadığı görüldü.

Ayrıca taranan tüm olguların (n:436) tanı tarihleri değerlendirildiğinde PTE’nin gelişmesinde mevsimsel bir seçicilik olmadığı görüldü.

Bu sonuçlara bakıldığında pulmoner tromboembolizmin rekürren bir hastalık olduğu, erken dönemde ölüm ve uzun dönemde kronik persistan hastalıklara yol açabileceği görülmektedir. Genel anlamda pulmoner tromboembolizmin uzun dönem mortalite ve rekürrens oranları, ölümcül rekürrens sıklığı ve PTE’ye sekonder gelişebilecek komplikasyonların oranları tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda birincil olarak bu parametreler değerlendirilmiş, prognoza kötü yönde etki eden faktörlerin ortadan kaldırılması ya da iyileştirilmesi ile PTE’nin önemli bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkarılabileceği anlaşılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, PTE rekürrensine ilk tanı anında eşlik eden ve takipte gelişen DVT, ASKH, KKY, KOAH varlığında ve takipte kronik solunum yetmezliği gelişen olgularda daha sık olduğu görülmüştür. İlk defa venöz tromboembolizm epizodu geçiren

hastaların rekürren epizot geçirme riski yüksektir ve bu nedenle bu olgulara antikoagülasyonla sekonder profilaksi uygulanması günümüzde standart tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (110). Kümülatif rekürrensin 5 yılda yaklaşık olarak %25 ve 10 yılda ise %30 olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (23,24). Diğer çalışmalarda VTE olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen rekürrens görüldüğü bildirilmiştir (22,25,26). Çalışmamızda da rekürrens oranı %13.9 olarak saptanmıştır. Birçok çalışmada pulmoner embolizmli ve DVT'li hastalarda benzer rekürrens oranları verilmekle birlikte, yapılan birkaç çalışmanın sonuçlarının metaanalizinde PTE'li olgularda, antikoagulan tedavi süresince ya da sonrasında PTE rekürrensi %67.6 ve DVT rekürrensi ise %32.4 oranında olduğu belirtilmiştir (111,112,113,114). Aksine, yapılan diğer çalışmalarda başlangıçta DVT tanısı olan hastalarda, rekürrenslerin yaklaşık %70.2'sinin DVT şeklinde iken sadece %29.8'inin pulmoner embolizm şeklinde olduğu belirtilmektedir (1). Hansson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak semptomatik DVT tanısı alan olgularda rekürrens oranının anlamlı olarak yüksek olduğu, ilk DVT sonrası rekürrensin %21.5, ikinci DVT atağı sonrası rekürrensin %27.9'a yükseldiği gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamızda eşlik eden DVT'si olan hastalarda PTE rekürrens oranı %22.1, takipte DVT gelişen olgularda ise PTE rekürrens oranı %68.8 olarak bulunmuştur. DVT ve PTE arasındaki bu ilişki bilindiği üzere neden-sonuç ilişkisinden kaynaklanmaktadır ve her iki durum da aynı risk faktörlerine sahiptir.

Çalışmamızda, ASKH ve KKY gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları ile PTE rekürrensi arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Özellikle ASKH varlığının rekürrens üzerine anlamlı bağımsız değişken olduğu ve rekürrens riskini 2.4 kat arttırdığı görülmüştür. Venöz tromboembolizm ile ateroskleroz arasındaki birlikteliği vurgulayan çalışma sayısı giderek artmaktadır (116,117,118,119). Bu birliktelik, yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, venöz ile arteriyel trombozun ortak risk faktörlerini paylaştığı yönündeki bulgularla

açıklanmaktadır (110). Bu risk faktörleri içinde aynı zamanda ASKH gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü olan metabolik sendromun bileşenleri de bulunmaktadır. Bu faktörler arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi (ör:düşük HDL-kolesterol düzeyi) obezite, sigara öyküsü, inflamasyon sayılabilir. Bizim çalışmamızda PTE rekürrensi olan ve olmayan hastalarda yaş, hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun yanı sıra dislipidemi, sigara öyküsü ve inflamasyon varlığı (ör:serum CRP düzeyi) gibi önemli faktörler kayıtlarda tutulmadığından analize alınamamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda ortak bir risk faktörü olan obezite ile PTE rekürrensi arasında beraberlik saptanamamıştır. Literatürde, retrospektif bir epidemiyolojik çalışmada obezite, VTE rekürrensi için bağımsız bir öngörücü faktör olarak bulunmuştur (120). Yine ilk defa VTE geçiren genç bayanların dahil edildiği başka bir retrospektif çalışmada, BMI>25 kg/m² olan bireylerde VTE rekürrensini %48 oranında arttığı bildirilmiştir (121). Ancak, bizim sonuçlarımıza paralel olarak, başka bir küçük ölçekli prospektif çalışmada, abdominal obezitenin rekürren DVT için majör bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (122). Çalışmamızda obezite sınırı olarak BMI>30 kg/m² alınması, obez kabul edilen hasta sayısının azalmasına yol açarak istatistiksel değerlendirmeyi etkilemiş olabileceği düşünülebilir.

KOAH'ı olanlarda ve takipte kronik solunum yetmezliği gelişen hastalarda, çalışmamızın sonuçlarına göre daha fazla oranda PTE rekürrensi geliştiği görülmüştür. Semptomatik DVT veya PTE'li hastaların dahil edildiği bir çalışmada, hastalığın rekürrensini bağımsız olarak etkileyen faktörler arasında kronik solunum sistemi hastalıkları (OR = 1.91; 95% CI: 0.85, 4.26), kanser (OR = 2.72; 95% CI: 1.39,5.32), kronik kardiyovasküler hastalık (OR = 2.27; 95% CI:1.08, 4.97), ve diğer eşlik eden majör tıbbi hastalık varlığı (OR=1.91;95%CI:1.00,3.21) olduğu gösterilmiştir (123, 24). Diğer çalışmalarda da benzer bulguların saptanması, PTE'nin ciddiyetinden bağımsız olarak hastanın mevcut komorbiditelerinin önemli birer prognoz belirteci olduğunu göstermektedir (124, 125).

Çalışmamızda pulmoner tromboemboli ağırlığının (masif, submasif veya non-masif) PTE rekürrensi üzerine etkisi gösterilememiştir. Her üç grupta rekürrens olmuş (rekürrens oranı masif, submasif ve non-masif grupta sırasıyla %33.3, %19.2, %14.45), her ne kadar masif grupta emboli rekürrensi diğer gruplardan fazlaymış gibi görünse de istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bu durum her üç gruptaki olgu sayısının birbirinden çok farklı olmasıyla da açıklanabilir. Pek çok prospektif çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi, submasif PTE'li hastaların hem hastanede yatarken hem de bir yıl içindeki takiplerinde değişen rekürren VTE oranları bildirilmiştir (%1-14) (18, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 114, 111). Masif PTE hastaları ile ilişkili daha az veri bulunmakla birlikte MAPPET kayıtlarında 1001 hastada, rekürren ölümcül olan ve olmayan VTE oranları sırasıyla %29 ve %19 bulunmuştur (132). Genel olarak, submasif veya masif PTE'li hastaların tedavileri aynı olmadığından (trombolitik veya heparinle konvansiyonel antikoagulan tedavi) ve takip süreleri değişik olduğundan VTE rekürrensi konusunda tanımlayıcı bilgiler vermek kolay olmamaktadır (134).

Çalışmamızda, relatif olarak çalışılan az sayıda hastada, herhangi bir trombofilik faktör varlığının rekürrense ilişkili olmadığı bulunmuştur. Literatürde, VTE riskini arttıran çeşitli genetik defektlerden (protein C, protein S ve antitrombin) ve sık rastlanan gen polimorfizmlerinden (Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu) bahsedilmektedir (110). Yakın dönemde yayınlanan iki sistematik derlemede, Faktör V Leiden (FVL) ve protrombin G20210A mutasyonunu taşıyan hastalarda, antikoagulan tedavi kesildikten sonra VTE rekürrensini heterozigot FVL taşıyıcılarında ve heterozigot prothrombin G20210A taşıyıcılarında arttığı gösterilmiştir (135). Benzer sonuçlara, 2 ayrı meta-analizde daha rastlanmıştır (136, 137). Ancak, bu çalışmalarda rekürren VTE risk artışları hafif derecededir ve tek başına antikoagulan tedaviyi uzatmak için yeterli görülmemektedir. Çalışmamızı destekler nitelikte ELATE çalışmasında, tek veya daha fazla genetik defekt antikoagulan

tedavi sırasında rekürren VTE riskini arttırmamıştır (138). Homozigot FVL ve homozigot protrombin G20210A analizleri ise küçük retrospektif çalışmalarda yapılmış olup, beklenildiği üzere rekürren VTE sıklığı homozigot bireylerde, heterozigotlara göre daha yüksek bulunmuştur (139, 140). Rekürren VTE riskinde protein-C ve protein-S eksikliklerinin önemi konusunda daha az veri olmakla birlikte erken çalışmalarda VTE rekürrens oranlarının %36-63 arasında olduğu bildirilmektedir (141, 142, 143). Çalışmamızda tüm olgularda genetik inceleme yapılmamış olmasının, rekürrens ile ilişki saptanmamasında etkili olduğu düşünülmektedir. Zira trombofilik faktörlere sahip olan olgularda da %13.9 oranında PTE rekürrensi gelişmiştir, ancak bu değer trombofilik faktörlere sahip olmayan olgulardaki rekürrens oranı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu açıdan trombofilisi olan ve olmayan olgularda sekonder profilaksi süresinin PTE rekürrensi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi planlanmış ancak trombofilik faktör varlığı açısından araştırılan her olguda tüm faktörlerin bakılmamış olması bu analizin yapılamamasına neden olmuştur.

Çalışmamızda, başlangıç antikoagulan tedavi olarak unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi kullanılmasının PTE rekürrensi açısından fark oluşturmadığı görüldü (Rekürrens oranı UFH ve DMAH kullananlarda sırasıyla %17.1 ve %9.2, $p=0.110$). Her ne kadar DMAH alanlarda rekürrens oranları UFH'ya göre daha düşük görünse de istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile unfraksiyone heparinin rekürrense etkisi güncel bir Cochrane metaanalizinde de değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde semptomatik rekürren venöz tromboembolizmin, tedavi başlangıcında değerlendirildiği 15 çalışma, 3 aylık tedavi sırasında değerlendirildiği 13 çalışma ve 6 aylık tedavi sırasında değerlendirildiği 6 çalışma ele alınmıştır (144).

Verilerin incelenmesiyle, çalışmamızdan farklı olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ile standart heparine kıyasla tedavi başlangıcında (OR 0.68; %95CI 0.48-0.97),

üçüncü ayda (OR 0.68; 95% CI 0.53-0.88) ve altıncı ayda (OR 0.68; 95% CI 0.48-0.96) rekürren venöz tromboembolizmde anlamlı azalmalar saptanmıştır (144).Ancak, bu metaanalize alınan çalışmalardaki olguların sadece %25'inin primer pulmoner embolizmlili hastalar olduğu belirtilmiş, ve bu grupta düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisiyle VTE rekürrensinde sağlanan azalmalar bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bulunmamıştır (OR:0.88; 95% CI 0.48 to 1.63) (144).

Çalışmamızda idame antikoagülan tedavi çeşidi olarak warfarin ile karşılaştırıldığında DMAH kullanılmasının PTE rekürrensini azaltmasının istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (DMAH ve warfarin alan gruplarda VTE rekürrens oranları sırasıyla %10.8, %16.4; p=0.340, OR:0.66 %95 CI 0.28-1.55). Çalışmamızla benzer olarak, Cochrane veritabanında, 7 çalışmanın dahil edildiği, aktif tedavinin ilk 3-6 ayında rekürrens gelişimini araştıran bir metaanalizde, çalışmaların 6'sında DMAH veya warfarin tedavisi ile VTE rekürrensi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (145). Sadece Gonzalez-Fajardo'nun çalışmasında VTE rekürrensinde DMAH lehine anlamlı azalma saptanmıştır (OR:0.38; 95% CI [0.17, 0.86])(146).. 7 çalışmanın sonuçlarının beraber analiziyle warfarin kolunda toplam 569 hastanın 38'inde (%6.7) ve düşük molekül ağırlıklı heparin kolunda ise toplam 568 hastanın 27'sinde (%4.8) rekürren VTE gözlenmiştir (145). Sonuç olarak, bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralel olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin kolunu üstün tutan ancak istatistiksel olarak anlama ulaşamayan VTE riski azalması elde edilmiştir (OR:0.70; 95% CI [0.42, 1.16]) (145).

Yine aynı metaanalizde aktif tedavinin (düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin) kesilmesinden sonra 6 ile 9 aylık sürede, yakın tarihli toplam 6 çalışmanın sonuçları incelendiğinde, warfarin kolunda toplam 514 hastanın 18'inde (%3.5) ve düşük molekül ağırlıklı heparin kolunda ise toplam 518 hastanın 26'sında (%5.0) rekürren VTE gözlenmiştir

(145). Kombine analize göre, warfarin kolunu üstün tutan ancak istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşamayan değer elde edilmiştir (OR:1.46; 95% CI [0.80, 2.69])

Çalışmamızda PTE rekürrensi gelişen ve gelişmeyen olgular arasında trombolitik tedavi uygulaması açısından bir fark görülmemiştir. Yakın tarihli bir metaanalizde, dahil edilen 5 çalışmanın sonuçlarına göre hemodinamik olarak stabil olmayan masif PTE'li olgularda trombolitik tedavinin rekürrensi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak yine aynı metaanalizde hemodinamisi stabil olan düşük riskli olgularda herhangi bir klinik üstünlüğü gösterilememiştir (101). Bunun yanında Schweizer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada trombolitik tedavinin DVT'nin lizis hızını arttırdığı ve bunun sonucu olarak tedavinin ilk haftası içinde pulmoner embolizm rekürrensini arttırabileceği belirtilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da trombolitik verilen olgularda rekürrens oranı %26.7 iken, trombolitik verilmeyen olgularda bu oran %13 olarak saptanmıştır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Trombolitik verilen hasta sayısının az olması (n=15) istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında etkili olabilir.

D-dimer düzeyi, güçlü negatif prediktif değeri nedeniyle ayaktan başvuran hastalarda akut VTE'yi ekarte etmek için kullanılmaktadır. Çalışmamızda, tanı anında alınan serumdaki D-dimer düzeyinin, takipte PTE rekürrensi gelişen ve gelişmeyen hastalarda anlamlı düzeyde farklı olmadığı gösterilmiştir. Literatürde ilk kez Palareti ve arkadaşları, çalışmamızdan farklı olarak, warfarin kesildikten sonra yüksek D-dimer düzeyinin VTE rekürrensi ile kuvvetli ilişkili olduğunu yayımlamışlardır (30). Aynı grup, D-dimer düzeyinin idiopatik ilk VTE atağı geçiren hastaların optimal antikoagülasyon süresini belirlemede yol gösterebileceğini belirtmişlerdir (148). Yakın zamanda yayımlanmış sistematik bir derlemede, VTE tanısı sırasındaki düzeyinden ziyade, antikoagulan tedavinin bitiminden sonra D-dimer düzeyinin rekürrens için belirteç olabileceği belirtilmiş, normal olması halinde yıllık VTE rekürrens riskinin %3.5, anormal olması halinde ise %8.9'a yükseldiği gösterilmiştir (149).

Çalışmamızda, tanı anında serum D-dimer düzeyleri incelemeye alınmış olup, tedavi kesiminden sonra takipte D-dimer çalışılmamıştır. Bu nedenle D-dimer düzeyi ile rekürrens arasında ilişki saptanmamış olabilir.

Rekürren DVT ve VTE, anlamlı derecede yüksek oranda posttrombotik sendroma neden olmaktadır (150, 151, 152). Bizim çalışmamızda uzun dönem klinik takip sonucunda hiçbir hastada post-trombotik sendrom gelişmediği öğrenildi. Tekrarlayan pulmoner tromboembolizm uzun dönemde kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir (2). Yapılan çalışmalarda yaşayan akut PTE'li hastaların %1-5'inde KTEPH geliştiği gösterilmiştir (2). Yine Miniati ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, uzun süre takip edilen (median 2.1 yıl) PTE'li hastaların %1.5'inde KTEPH geliştiği gösterilmiştir (153). Çalışmamızda ise hastalarımızın sadece 2'sinde (%0.8) KTEPH geliştiği öğrenildi. Komplikasyon oranlarının düşük çıkmasının, ulaşılabilen hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların genel mortalite oranı %14.3 olarak saptandı ve birincil olarak PTE'nin kendisine bağlı ölümler, tüm ölümlerin %25'ini oluşturmaktaydı. PTE mortalitesinin, bilinen malignitesi olanlarda ve takipte malignite gelişenlerde yüksek olduğu görüldü. Malignite, aslında daha önceden de iyi bilinen, bağımsız bir mortalite faktörüdür (154, 133, 155). Venöz tromboemboli gelişen kanser hastalarında ölüm riski, VTE gelişip kanseri olmayan hastalardan ve kanser olup VTE olmayanlardan 3 kattan daha fazla bulunmuştur (156, 18, 23, 157). Kanser hastalarındaki yüksek mortalite riski, olasılıkla hem VTE'ye hem de VTE'nin eşlik ettiği malignitelerin ileri evrede ve daha agresif seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir (157). Kanser hastalarında, anormal böbrek fonksiyonu, metastatik hastalık varlığı, yakın tarihli majör kanama ve >4 günlük immobilizasyon, PTE'nin fatal seyretmesiyle anlamlı bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur (158).

Çalışmamıza göre aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olan PTE'li hastalarda mortalite, ASKH bulunmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde 673 PTE'li olgunun takibinde, 55 hasta mortal seyretmiş ve bu hastaların 9'unda ölüm nedeni kardiyovasküler hastalığa (tüm ölümlerin %16'sı) bağlanmıştır (159). Uluslar arası bir çalışma olan ICOPER çalışmasında da altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı, fatal PTE riskini %34 oranında arttırdığı gösterilmiştir (133). Pulmoner tromboembolizmli olgularda erken mortalitenin önemli bir kısmını pulmoner embolizmin kendisi oluştururken; 1 yıl içinde olan mortalitede ise etyolojik olarak kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalığı, maligniteden sonra gelmektedir (160, 128, 161).

Çalışmamızda, PTE mortalitesi başlangıç ve idame antikoagülan tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin kullananlarda ve rekürrens sonrası idame tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin kullananlarda, bu ajanları kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu (Mortalite oranları başlangıç tedavide DMAH ve UFH kullanılan olgularda sırasıyla %23, %9.5, p:0.003 ; idame tedavide DMAH ve warfarin kullanınlarda sırasıyla %30.2, %7.1 p:0.0001). Cochrane veritabanında, unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin PTE mortalitesi üzerine olan etkisi inceleyen, toplam 18 prospektif çalışmanın metaanalizi yayınlanmıştır (162). Bu çalışmaların sonucunda ise bizim çalışmamızdan farklı olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda toplam mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (OR 0.76; 95% CI 0.62 to 0.92) (162). Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan 4193 hastanın 187'sinin (%4.5), standart heparin kullanan 3861 hastanın ise 233'ünün (%6.0) ex oldukları bildirilmiştir (162). Çalışmamızda, düşük molekül ağırlıklı heparinin malignitesi olan hastalarda daha fazla tercih edilmesi (düşük molekül ağırlıklı heparin verilen hastaların %70'inde malignite mevcuttu) ve Cox regresyon analizinde malignite eklenmesiyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkisinin ortadan kalkması, bağımsız bir etkinin olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, Cochrane

veritabanında malignitesi olan hastalarda 6 adet takip çalışmasının metaanalizinde mortalite değerlendirmesi yapılmış ve 6 çalışmanın kombine analizine göre de düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi altında izlenen kanser hastalarında mortalitede anlamlı azalmalar saptanmıştır (OR 0.53; 95% CI 0.33-0.85) (162). Ancak bu analizdeki tüm olguların kanser hastaları olması sonuçları farklı bakış açısıyla yorumlamayı gerektirmektedir.

Yukarıda da değinildiği gibi, çalışmamızda idame antikoagülan tedavide DMAH kullananlarda (warfarin kullananlara göre) ve rekürrens sonrası idame tedavide DMAH kullananlarda (warfarin kullananlara göre) mortalite daha yüksek bulunmuştur. Cochrane veritabanındaki metaanalize bakıldığında, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile vitamin K antagonisti tedavisini kıyaslayan 7 çalışma bulunmaktadır (145). Çalışmamızın aksine, bütün çalışmalar birer birer değerlendirildiğinde, 2 tedavi şekli arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (145). Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı çalışmamızda daha ziyade kanser hastalarında tercih edilmiştir. Literatürde kanser hasta gruplarındaki karşılaştırmalara bakıldığında, Cochrane veritabanında toplam 2 çalışma bulunmaktadır (163). Bu çalışmalarda da, çalışmamızın aksine düşük molekül ağırlıklı heparin ile vitamin K antagonisti açısından önemli bir fark görülmemiştir (HR:0.96; %95 CI:0.81-1.14) (163).. Yine Cochrane veritabanında, uzun dönem PTE tedavisinde warfarinin kullanıldığı 3 çalışma bulunmaktadır (164). Bu çalışmaların birinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da warfarin tedavisi ile mortalitede azalma olduğu belirtilmiştir (94). Bu bulguda indirekt olarak warfarin kullanımı ile daha düşük PTE mortalitesi hesapladığımız çalışma sonucumuzla paraleldir.

Çalışmamızda ölen hastaların, yaşayan hastalara göre daha yaşlı olduğu ve daha yüksek serum D-dimer düzeylerine sahip oldukları görüldü. Huerta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da yaş ilerledikçe VTE insidansının ve VTE'nin fatal seyretme olasılığının arttığı gösterilmiştir (165). Aynı çalışmada takip edilen hastalar arasında ölümle sonuçlanan vakaların yarısından fazlasının 70 yaşın üzerinde olduğu görülmüştür (165). Başka bir

çalışmada da yaşa özel mortalite değerlerinin 15-24 yaş grubundan büyüklerde neredeyse 2 katına çıkabildiği gösterilmiştir (166). Dolayısı ile sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. RİETE kayıtlarından elde edilen verilere dayalı yakın tarihli bir çalışmada, tanı sonrası ilk 15 günlük dönemde yüksek D-dimer düzeyleri, yüksek mortalite, fatal PTE ve majör kanama komplikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (167). Başka bir çalışmada ise D-dimerin PTE’li hastalarda iyi bir mortalite belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ölen hastaların yaşayanlara göre daha yüksek median D-dimer seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (sırasıyla 4,578 ve 2,946 ng/mL-1; p=0.005) (168).

Çalışmamızda, ekokardiyografik olarak saptanan, sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçleri olan pulmoner hipertansiyon, septum deviasyonu ve sağ ventrikül hipokinezisinin mortaliteye herhangi bir etkisi saptanmadı. Ancak hastaların hepsinin kayıtlarında EKO bulguları olmadığı dikkate alınmalıdır. Genel olarak hemodinamik olarak stabil olmayan PTE’li hastaların sıklıkla sağ ventrikül disfonksiyonuna sahip oldukları bilinmektedir. Ancak sağ ventrikül disfonksiyonunun özellikle normotansif hastalarda yani submasif kabul edilen hastalarda klinik önemi belirlenememiştir (169). Yapılan bazı çalışmalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun PTE ilişkili ölüm riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (128, 133, 170, 160). Normotansif hastalarda yapılan başka bir prospektif çalışmada ise bizim çalışmamızla paralel olarak sağ ventrikül disfonksiyonun PTE’ye bağlı olan ve olmayan tüm ölümlerin iyi bir prediktörü olmadığı gösterilmiştir (160). Ek olarak çalışmamızda EKO yapılan hasta sayısının az olmasının sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda mortaliteye emboli ağırlığının herhangi bir etkisi saptanmadı. Bunun aksine Laporte ve arkadaşlarının yaptığı, verilerin RİETE kayıtlarından elde edilmiş olan çalışmada semptomatik masif emboli kliniği ile başvuran hastalarda mortalitenin 16.2 kat arttığı gösterilmiştir (171). Benzer şekilde literatürdeki diğer çalışmalarda da emboli ağırlığının önemli bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (130, 19, 24, 123, 172).

Çalışmamızda da masif PTE'li olgularda mortalite oranı % 25, masif olmayan PTE'li olgularda ise bu oran %13.5 olarak saptanmıştır ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Çalışmamızda idame antikoagülan tedavi süresinin (sekonder profilaksi), yaşayan ve ölen hastalarda benzer olduğu görüldü. Literatürde ise yaklaşık olarak 4240 hastanın incelendiği sistematik bir derlemede antikoagulan tedavinin 3 aydan daha uzun, 12 aydan daha kısa tutulduğu bir tedavi protokolünde ölüm dahil advers olay sıklığının tedavi süresince giderek azaldığı belirtilmiştir (173). Bununla birlikte çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde vitamin K antagonistleri ile kısa ve uzun süreli tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda, mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır (94, 174, 175, 95, 176, 177, 178, 179).

Çalışmamızda yapılan Kaplan-Meier yaşam analizine göre, immobilizasyon varlığının PTE mortalitesini olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir değişken olduğu ve mortaliteyi 2.8 kat arttırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Miniati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada immobilizasyonun ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (153). Nijkeuter ve arkadaşlarının çalışmasında da üç gün ve üzerinde immobilizasyon varlığında mortalitenin arttığı gösterilmiştir (OR=2.41, P=0.004) (20). Kronik hastalıklara sekonder immobilizasyon ve buna bağlı gelişen venöz staz, rekürrensi ve dolayısıyla mortaliteyi artırır. Aynı zamanda immobilizasyonun, genellikle daha ciddi komorbiditeler ile birlikte olması nedeniyle mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir.

Literatüre göre idiyopatik PTE hastalarının malignite tanısı alma olasılığı daha yüksek olarak görülmektedir. Venöz tromboembolizmin malignitenin bir ön belirtici olabileceği belirtilmektedir. (180, 181, 182, 183, 184, 185, 186). Çalışmamızda olguların %14'ünde PTE'ye risk oluşturabilecek bir faktör bulunamadı (idiyopatik olgular). Bu olguların uzun dönem takibinde sadece 2'sinde (%5.7) malignite geliştiği görüldü. Bu rakama benzer bir şekilde, yeni yayımlanan prospektif bir çalışmada da pulmoner embolizm geçiren 107

hastanın 4'ünde (%3.7) klinik takibin ikinci yılında malignite geliştiği gösterilmiştir (187). Daha önceden yayımlanmış başka bir makalede ise yine prospektif olarak takip edilen akut pulmoner embolizmli 78 hastanın 2'sinde (%2.5) hastaneden taburcu edildikten aylar sonra kanser tanısı konulmuştur (180). Çalışmamızda idiyopatik PTE tanısı alan olgularda malignite gelişme riski, PTE tanısı açısından bilinen risk faktörü olan hastalardan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Sonuç olarak çalışmamızda idiyopatik olgularda takipte malignite gelişme oranı literatür ile uyumlu görülmektedir ancak bu oran literatürün aksine idiyopatik olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

Çalışmamızda tüm olguların tanı tarihleri değerlendirildiğinde PTE görülme sıklığı açısından mevsimsel bir değişkenlik saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda ise VTE insidansında yaş, cinsiyet ve altta yatan risk faktörlerinden bağımsız olarak mevsimsel bir değişkenliğin olduğuna dair bulgulara rastlanmıştır (188, 189). Genellikle, kış ayları süresince VTE insidansında bir artış olduğu ve yaz aylarında ise tersine azalma olduğu gözlenmiştir (188, 190). Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte, kış aylarında serum koagülasyon faktör düzeylerindeki değişiklikler ve periferik vazokonstriksiyon bacaklardaki kan akımını etkileyerek, etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (188, 191). Etiyolojik nedeni aydınlatılabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara dosyadaki iletişim bilgileri esas alınarak telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Ancak olguların %43'üne ulaşılamadı. Ulaşılamayan olguların varlığı özellikle komplikasyon oranının net belirlenememesine neden oldu. İkinci kısıtlama ise rekürrens, komplikasyon ve mortalite bilgilerinin hasta veya yakınının beyanına bağlı olmasıydı. 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 bulgularının kayıt edilip incelenmiş olması çalışmamızın avantajlı yönleridir. Bu özellikleri ile, ülkemizde pulmoner tromboembolizmlili hastalarda yapılan, ilk büyük ve kapsamlı çalışmadır.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında prognozun çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu görülmektedir. Uzun dönem takipte rekürren DVT'nin PTE rekürrensini arttıran başlıca faktör olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak PTE'li hastalar taburcu olduktan sonra kontrollerinde bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG ile değerlendirilebilir. Böylece antikoagülan tedavi süresi ve stratejisinin de belirlenmesine katkı sağlanabilir. Ayrıca kardiyovasküler komorbiditelere sahip hastalarda daha yüksek VTE rekürrens riski olduğu görülmüştür. Dolayısı ile bu hastaların belirlenerek, eşlik eden KVS anormalliklerinin tedavi edilip, kontrol altında tutulması ve idame antikoagülan süresinin uzatılması ile rekürrens oranının düşürülmesine yardımcı olunabilir. Kronik solunum yetmezliğinin DM, HT, ASKH, KKY, obezite ve KOAH gibi ek kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalıklarıyla birlikte seyrettiği çalışmamızdan anlaşılmaktadır. Bu hastaların her kontrolde arteriyel kan gazı analizinin yapılması, kronik solunum yetmezliğinin erken saptanmasına, uzun süreli oksijen tedavisinin erken dönemde başlanmasına ve yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olabilir. Yaşlı hastaların daha yüksek mortalite ve komplikasyon riski nedeniyle, bu hastalar daha uzun süre ve yakın takip ve tedavi programına alınabilir. Mortalitenin immobil, operasyon öyküsü olan, aterosklerotik kalp hastalığı veya malignitesi olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum cerrahi ve dahili kliniklerde yatan hastalara daha agresif primer ve sekonder profilaksi yaklaşımlarını gündeme getirebilir. Kısa dönem immobilizasyonun bile PTE riskini arttırabileceği unutulmayarak hastaların mobilize olmalarını engelleyen faktörler ortadan kaldırılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin mortaliteyi arttırdığına dair sonuçlarımız elde olmakla birlikte bu sonucun eşlik eden malignitesi olan hastalara DMAH tercih edilmesi

ile ilişkili olabileceğini belirtmiştik. Dolayısı ile malignitesi olmayan hasta gruplarında DMAH ile karşılaştırılmalı daha çok ve kapsamlı çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda aterosklerotik kalp hastalığı olan ve takipte DVT gelişen hastalarda PTE rekürrensini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir. Yine PTE'ye bağlı komplikasyonların daha çok yaşlı, ek komorbiditelerin ve rekürren PTE'nin eşlik ettiği hastalarda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıntılı analizler sonucunda eşlik eden malignite ve immobilizasyonun PTE mortalitesini olumsuz yönde etkileyen bağımsız değişkenler olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner tromboembolizm yüksek mortalite ve ciddi kronik komplikasyonlar ile sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dolayısı ile bu hastalığın ülke adına getirebileceği tüm maddi ve manevi sonuçların iyileştirilebilmesi için, prognozu (rekürrens, komplikasyon, mortalite) etkileyen tüm risk faktörleri daha ayrıntılı bir şekilde araştırılıp belirlenmeli, daha etkin tedavi ve takip stratejileri oluşturulmalıdır.

VI. ÖZET

Rekürren ve kronik sekellerle sonuçlanabilen bir hastalık olan pulmoner tromboembolizmin uzun dönem komplikasyonlarını önceden öngörebilecek faktörler ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile kliniğimizde pulmoner tromboemboli tanısıyla takip edilen olguların prognozunun (rekürrens, komplikasyon, sağkalım ve mortalite) ve prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi ve ikincil sonuç olarak da pulmoner tromboemboli insidansında mevsimsel bir özellik olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak-1998 ile Ocak-2010 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, PTE tanısı almış 18 yaş üzeri olgular tarandı. Dosyalarına ulaşılan ve iletişim bilgileri olan 436 hasta çalışmaya alındı. Tüm olgulara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Ulaşılan olgulara veya yakınlarına ; hastanın hayatta olup olmadığı, exitus olduysa tarihi ve olası ölüm nedeni, ilk tanı sonrası PTE veya DVT rekürrensi olup olmadığı, tanı sonrası herhangi bir malignite tanısı alıp almadığı, toplam antikoagülan tedavi süresi ve aldığı antikoagülan, uzun dönem takipte kronik solunum yetmezliği, posttrombotik sendrom, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi komplikasyonların gelişip gelişmediği sorulup kaydedildi.

436 hastanın 245 tanesine (%56.2) ulaşıldı. Rekürrens oranı %13.9 ve mortalite oranı %14.3 bulundu. Aterosklerotik kalp hastalığı (OR:2.4, p=0.04) ve takipte gelişen DVT'nin (OR:23, p=0.0001), PTE rekürrensini diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırdığı görüldü. PTE'ye bağlı komplikasyonların daha çok yaşlı, ek komorbiditelerin ve rekürren PTE'nin eşlik ettiği hastalarda geliştiği görüldü. Eşlik eden malignite (HR:2.711, p=0.04) ve immobilizasyonun (HR:2.846, p=0.014) PTE mortalitesini olumsuz yönde etkileyen bağımsız değişkenler olduğu gösterildi. Tüm olguların tanı tarihleri değerlendirildiğinde PTE görülme sıklığı açısından mevsimsel bir değişkenlik saptanmadı.

Bu sonuçlara bakıldığında pulmoner tromboembolizmin rekürren bir hastalık olduğu, erken ve geç dönemde morbidite ve mortalite üzerine etki eden faktörler dikkate alınarak, olguların tedavi ve takip edilmesi gerektiğine karar verildi.

VII. ABSTRACT

Studies regarding possible predictive factors of long term sequelae of pulmonary thromboembolism are not currently sufficient. The aim of this retrospective cohort study was to investigate the prognosis (recurrent disease, complications, survival and mortality) and predictive factors for prognosis of pulmonary thromboembolism. Additionally, we looked for whether the incidence of pulmonary thromboembolism has any seasonal variation.

Patients that were hospitalized in our clinic due to pulmonary thromboembolism between January 1998-January 2010 and that were older than 18 years old, were involved in this study. Overall, 436 patients whose files consisted valid clinical and communication information, were recruited. The information regarding survival status, the date and cause in case of mortality, any recurrence of DVT or PTE after the first episode, diagnosis of cancer after the first episode, total duration of anticoagulation therapy and the type of anticoagulant agent prescribed, long term sequelae (development of chronic respiratory failure, post-thrombotic syndrome and chronic thromboembolic pulmonary hypertension) were recorded.

Two hundred and forty-five of 436 patients (56.2%) were communicated. Overall, we found recurrence and mortality figures of pulmonary thromboembolism as 13.9% and 14.3%, respectively. Atherosclerotic cardiac disease (OR:2.4, $p=0.04$) and diagnosis of DVT after the first episode (OR:23, $p=0.0001$) were independent predictors of recurrent PTE. Complications of PTE were more frequently observed in patients with older age, more comorbid conditions and recurrent PTE. Co-existent cancer (HR:2.711, $p=0.04$) and immobility (HR:2.846, $p=0.014$) were independent predictors of mortality in patients with PTE. Finally, no seasonal variation on the diagnosis of PTE was noted.

In conclusion, we recommend appropriate therapy and closer monitorization of patients with pulmonary thromboembolism considering its recurrent character and factors predicting short/long term morbidity and mortality.

VIII. KAYNAKLAR

- 1- Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-742.
- 2- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
- 3- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470–84.
- 4- Türk Toraks Derneği. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10 (Ek 11):7-47.
- 5- Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 8th Ed: ACCP Guidelines. *Chest* 133 (6 suppl), 2008.
- 6- Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999;116:903-8.
- 7- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- 8- Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187–95.
- 9- Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128; 1593-600.

- 10-Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
- 11- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-5.
- 12- Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 163S-171S.
- 13- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- 14- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
- 15- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
- 16- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259–70.
- 17- Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1: 729-32.
- 18- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
- 19- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
- 20- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.

- 21- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
- 22- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25.
- 23- Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- 24- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
- 25- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
- 26- Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
- 27- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
- 28- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
- 29- Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-14.

- 30- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
- 31- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
- 32- Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007; 356: 1438-44.
- 33- Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 353-72.
- 34- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-8.
- 35- Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685-91.
- 36- Oguzulgen IK, Ekim N, Akar N, Demirel K, Kitapci M. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J*, 19: 709-711, 2002.
- 37- Ekim N, Oguzulgen IK, Demir N, Altinok B, Akar N. The role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2004; 92: 432-433.
- 38- Oguzulgen IK, Ekim N, Erkeköl FO, Altinok B, Akar N. Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19 (1): 61-63.

- 39-Oguzulgen IK, Demirtas S, Oner EF, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor V Leiden and prothrombin 20210 mutations in pulmonary thromboembolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2009; 15(1): 73-77.
- 40- Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Germany: Staatsdruckerei,1856.
- 41- Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:1-12.
- 42- Kokturk N, Demir N, Oguzulgen IK, Demirel K, Ekim N. Fever in pulmonary embolism. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16: 341-347.
- 43- Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism: older age versus younger age. Circ J 2005 69: 981-986.
- 44- Habeşoğlu MA, Ekim N, Oğuzülgen İK, ve ark. Pulmoner tromboembolizmde hastalığın anatomik yaygınlığının klinik önemi. Toraks Dergisi, 4 (1): 53-56, 2003.
- 45- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100: 598-603.
- 46- Kanbay A, Kokturk N, Kaya MG, et al. Electrocardiography and Wells scoring in predicting the anatomic severity of pulmonary embolism. Respir Med. 2007 Jun; 101(6): 1171-6.
- 47- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004; 140: 589-602.

- 48-Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304.
- 49-Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies a high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
- 50-Demir N, Ekim N, Oğuzülgen K, Bukan N. Kardiyak troponinlerin pulmoner embolide tanısal değeri. *Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi, Kemer, Antalya 19-23 Nisan 2006.*
- 51-Kervan F, Oğuzülgen İK, Ekim N, ve ark. Pulmoner tromboembolinin ağırlığını belirlemede brain natriüretik peptit (bnp)' in rolü. *Türk Toraks Derneği 11. Yıllık Kongresi, Antalya 23-27 Nisan 2008.*
- 52-Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr, et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1326-9.
- 53-Çiftçi TU, Köktürk N, Demir N, Oğuzülgen İK, Ekim N. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks* 2005; 53 (3): 252-258
- 54-Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, et al. Different accuracies of rapid enzyme-linked immunosorbent, turbidimetric, and agglutination D-dimer assays for thrombosis exclusion: impact on diagnostic work-ups of outpatients with suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Oct;32(7):678-93.

- 55- Righini M, Aujesky D, Roy P-M, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164:2483-7.
- 56- Schoepf U, Holzkecht N, Helmberger TK, et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222:483-90.
- 57- Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Ann Intern Med* 2004;141:866-74.
- 58- Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502.
- 59- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
- 60- 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;263:2753-9.
- 61- Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA. Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 23-6.
- 62- Oğuzülgen İK, Ekim NN, Habeşoğlu MA, Demirel K, Kitapçı M. Pulmoner tromboembolizm tanısında klinik ve radyonüklid inceleme parametrelerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi*, 4 (3): 236-241, 2003.
- 63- Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353-9.

- 64-Kluge A, Mueller C, Strunk J, Lange U, Bachmann G. Experience in 207 combined MRI examinations for acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1686-96.
- 65-Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-8.
- 66-Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
- 67-Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
- 68-Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995; 16: 534-8.
- 69-Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628-34.
- 70-Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689-91.
- 71-Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
- 72-Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergencyward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.

- 73-Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
- 74- Van Belle, A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172.
- 75-Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-696S.
- 76-Ekim N, Oğuzülgen İK, Cemri M, ve ark. Submasif pulmoner tromboembolide trombolitik tedavinin sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks*, 50 (4): 473-479, 2002.
- 77-Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.
- 78-Shaughnessy S, Young E, Deschamps P, et al. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from the fetal rat calvaria. *Blood* 1995; 86: 1368-1373.
- 79-Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-157.
- 80-Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
- 81-Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.

- 82-Oğuzülgen İK, Ekim N, Cemri M, ve ark. Pulmoner tromboemboli tedavisinde standart heparin ile düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi*, 2 (2): 31-34, 2001.
- 83-Bhandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998; 80:413–417.
- 84- Abbate R, Gori A, Farsi A, et al. Monitoring of low molecular-weight heparins. *Am J Cardiol* 1998; 82:33L–36L.
- 85- Kessler C. Low molecular weight heparins: practical considerations. *Semin Hematol* 1997; 34:35–42.
- 86- Samama M. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15:119–123.
- 87-Laposata M, Green K, Elizabeth M, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:799–807.
- 88- Sanchez O, Planquette B, Meyer G. Update on acute pulmonary embolism. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 113, 137–147.
- 89- Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. *Chest* 2001; 119: 64-94.
- 90-Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 2002; 69: 440-4.

- 91-Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. In: Kayaalp SO ed. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9. Baskı. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd.Şti., 2000:584-617.
- 92- Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
- 93- Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526.
- 94- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901–907.
- 95- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
- 96- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparin. *N Engl J Med* 2007;357: 1105–1112.
- 97- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146–153.
- 98- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735.

- 99-Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians- Evidence based clinical practice guideliness (8th edition). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008; 133: 454S-545S.
- 100-Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2008; 29: 2276–315.
- 101-Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of the randomized controlled trials. Circulation 2004; 110:744–749.
- 102-Daniels LB, Parker JA, Patel SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Am J Cardiol 1997; 80: 184-8.
- 103-Streiff MB. Vena caval filters: A comprehensive review. Blood 2000; 95: 3669-77.
- 104-Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: Indications, safety, effectiveness. Arch Intern Med 1992;152: 1985-94.
- 105-Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. Chest 2002; 122: 963-7.
- 106-Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 409-15.
- 107-Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year followup of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther 2006; 18: 187-8.

- 108-Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2007; 131: 223-9.
- 109-Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17: 449-59.
- 110-Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298-310.
- 111-Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med* 1997; 337:663–669.
- 112-Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695–1702.
- 113-Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165:733–738.
- 114-Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657–662.
- 115-Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis *Arch Intern Med.* 2000;160:769-774.
- 116-Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.

- 117-Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005;183:169-74.
- 118-Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77-83.
- 119-Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:1891-6.
- 120-Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452– 463.
- 121-Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica.* 2007;92:1201–1207.
- 122-Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2007;119:687– 690.
- 123-Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000, 160:3431–3436.
- 124-Hansson P, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000, 160:769–774.
- 125-White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med* 1998, 158:1005–1010.
- 126-Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. *Eur Heart J* 1997, 18:685–691.
- 127-Van Beek EJR, Kuijter PMM, Buller HR, et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997, 157:2593–2598.

- 128-Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997, 134:479–487.
- 129-Monreal M, Ruiz J, Salvador R, et al. Recurrent pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1989, 95:976–979.
- 130-Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, et al. Recurrent pulmonary embolism in patients treated because of acute venous thromboembolism: a prospective study. *Eur J Vasc Surg* 1994, 8:584–589.
- 131-Girard P, Mathieu M, Simonneau G, et al.: Recurrence of pulmonary embolism during anticoagulant treatment: a prospective study. *Thorax* 1987, 42:481–486.
- 132-Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:1165–1171.
- 133-Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999, 353:1386–1389.
- 134-Douketis JD. Prognosis in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2001, 7:354–359.
- 135-Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:729–736.
- 136-Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden–cost effectiveness analysis. *Thromb Haemost*. 2000;84:752–757.

- 137-Vink R, Kraaijenhagen RA, Levi M, Buller HR. Individualized duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2523–2530.
- 138-Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood.* 2008;112:4432–4436.
- 139-Gonzalez-Porras JR, Garcia-Sanz R, Alberca I, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:23–28.
- 140-Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, et al. Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506→GLN factor V mutation. *Thromb Haemost.* 1997;77:620–623.
- 141-De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost.* 1994;72:352–358.
- 142-Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:742–748.
- 143-Van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med.* 1997;157:2227–2232.

- 144-Van Dongen CJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. The Cochrane Library 2009, Issue 1.
- 145-Van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. The Cochrane Library 2009, Issue 1.
- 146-Gonzalez-Farajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, et al. Venographic comparison of subcutaneous lowmolecular- weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg 1999;30:283–90.
- 147-Schweizer J, Kirch W, Koch R, et al. Short and long-term results after thrombolytic treatment of deep vein thrombosis. J Am Coll Cardiol.2000;36:1336–1343.
- 148-Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355:1780 –1789.
- 149-Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2008;149:481– 490.
- 150-Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997;82:423– 428.
- 151-Bernardi E, Bagatella P, Frulla M, Simioni P, Prandoni P. Postthrombotic syndrome: incidence, prevention, and management. Semin Vasc Med. 2001;1:71– 80.
- 152-Pesavento R, Bernardi E, Concolato A, et al. Postthrombotic syndrome. Semin Thromb Hemost. 2006;32:744–751.

- 153-Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:253–262.
- 154-Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15520 patients with venous thromboembolism. Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-1716.
- 155-Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445–453.
- 156-Levitan N, Dowlati A, Remick S, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;78:285–91.
- 157-Sorensen H, Mellemkjaer L, Olsen J, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846–50.
- 158-M. Monreal, J. Trujillo-Santos. Lessons from VTE registries: the RIETE experience *Best Practice & Research Clinical Haematology* 22 (2009) 25–33.
- 159-Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW et al. Outcome and risk factors in a large stable pulmonary embolism: The natural course of hemodynamically prospective cohort study. *Chest* 2007;131;517-523.
- 160-Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101:2817–2822.
- 161-Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548–552.

- 162-van Dongen CJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
- 163-Akl EA, Barba M, Rohilla S, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.
- 164-Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.
- 165-Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167:935-943.
- 166-Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998. *Arch Intern Med.* 2003;163:1711-1717.
- 167-Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, et al; RIETE Investigators. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov;7(11):1795-801.
- 168-Aujesky D, Roy PM, Guy M, et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 478–482.
- 169-Douketis JD. Prognosis in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2001, 7:354–359.
- 170-Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997, 77:346–349.
- 171-Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15520 patients with venous thromboembolism. *Circulation.* 2008;117:1711-1716.

- 172-Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:92–96.
- 173-Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:211-222.
- 174-Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004;2:743–9.
- 175-Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74(2):606–11.
- 176-Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997;336(6):393–8.
- 177-Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *New Engl J Med* 2001;345(3):165–9.
- 178-Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after first episode of pulmonary embolism. *Ann Int Med* 2003;139(1):19–25.
- 179-Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103(20):2453–60.
- 180-Monreal M, Casals A, Boix J, et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1993;103;816-819;

- 181-Ackerman RF, Estes JE. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann Intern Med* 1951; 34:902-10.
- 182-Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147:51-53.
- 183-Griffin MR, Stanson AV, Brown ML, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987; 147:1907-11;
- 184-Aderka D, Bnwn A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986; 57:1846-49;
- 185-Monreal M, Salvador R, Soriano M, Sabria M. Cancer and deep venous thrombosis [letter]. *Arch Intern Med* 1988; 148:485.
- 186-Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 1991; 67:541-45).
- 187-Jara-Palomares L, Rodríguez-Matute C, Elías-Hernández T, et al. Testing for occult cancer in patients with pulmonary embolism: results from a screening program and a two-year follow-up survey. *Thromb Res*. 2010 Jan;125(1):29-33.
- 188-Dentali F, Manfredini R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:403–407.
- 189-Allan TM, Douglas AS. Seasonal variation in deep vein thrombosis. Fatal pulmonary embolism is increased in both autumn and winter. *BMJ* 1996;312:1227.
- 190-Colantonio D, Casale R, Natali G, Pasqualetti P. Seasonal periodicity in fatal pulmonary thromboembolism. *Lancet* 1990; 335:56–57.
- 191-Vogel G, Spanuth E. Predictive value of fibrin monomers in postoperative vein thrombosis. *Klin Wochenschr* 1990; 17:68.