

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

MALİGN PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
HASTANEDE YATARKEN GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Uzmanlık Tezi

Dr. Mesut AKYÜZ

TRABZON – 2025

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

**MALİGN PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA
HASTANEDE YATARKEN GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR**

**COMPLICATIONS DEVELOPING DURING
HOSPITALIZATION IN CASES OF MALIGNANT PULMONARY
THROMBOEMBOLISM**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mesut AKYÜZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL

TRABZON – 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerinden her zaman ve her koşulda yararlandığım, gerek akademik çizgileri gerek usta çırak yakınlığıyla desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakarlıklarıyla, iyi bir hekim olma yolunda örnek yaklaşımlarıyla daima yanımda olan başta kıymetli tez hocam Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL olmak üzere KTÜ Göğüs Ailemin çok değerli hocalarına,

Nöbetlerden mesaiye, hafta içinden tatiline kadar birlikte görev yaptığımız omuz omuza olduğum değerli asistan arkadaşlarım ve tüm mesai ekibimize,

Varlıkları, sevgileri ve fedakârlıkları ile bugünlere gelmemde bana koşulsuz destek veren sevgili aileme,

Tüm süreç boyunca sabrı, anlayışı ve desteğiyle en büyük motivasyon kaynaklarımdan biri olan yol arkadaşım sevgili eşime yürekten teşekkürlerimi sunuyorum.

Hepiniz iyi ki varsınız...

Dr. Mesut AKYÜZ

ÖZET

MALİGN PULMONER TROMBOEMBOLİ OLGULARINDA HASTANEDE YATARKEN GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Amaç: Pulmoner tromboembolizm (PTE) artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir. Ayaktan tedavi önerileri olmasına karşın halen VTE hastalarının büyük oranı en az altı gün yatarak tedavi edilmektedir. Kanseri varlığı, sPESI skorlamasına göre yüksek risk teşkil ettiği için bu hastaların ayaktan tedavi edilmeleri literatüre göre önerilmemektedir. Ancak klinik pratikte önemli bir grup hastada yatış süresince herhangi bir komplikasyon gözlenmemekte ve dolayısıyla yatış sırasında komplikasyon gelişmeyen bu olguların ayaktan tedavi edilebilirliği öngörülmektedir.

Materyal ve Metod: Çalışma, 2019–2023 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve pulmoner tromboembolizm teşhisi alan hastalar arasından malignitesi olan 250 hastanın retrospektif analizini içermektedir. Hastaların demografik bilgileri kaydedilmiş, takip süresince klinik ve laboratuvar verileri yanında sPESI ve Hestia skorları, komplikasyon gelişimi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda en sık görülen kanser türü akciğer kanseri olmuştur ve ortalama sPESI skoru $1,6 \pm 0,9$ ve Hestia skoru $1,2 \pm 1,4$ olarak hesaplanmıştır. Semptomatik hastalarda her iki skor da anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hastaların %13,6'sında ölüm dahil en az bir komplikasyon gelişmiş ve en sık gözlenen komplikasyonlar kanama ve ağrı olurken hiçbir hastada re-emboli gözlenmemiştir. sPESI skoru sadece malignite sebebiyle 1 olan hastalarda, sPESI skoru 1'den büyük olan hastalara göre ölüm dahil tüm komplikasyonlar, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az gözlemlendiği görüldü.

Sonuç: Malign pulmoner tromboemboli olgularında başvuruda semptom durumu, klinik skorlar ve metastaz varlığı komplikasyon gelişimiyle yakından ilişkili bulundu. Bu bulgular, malign PTE hastalarının daha yakından izlenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının yapılması ve olası komplikasyonların önceden öngörülmesi açısından önem taşımaktadır. Özellikle sPESI skoru sadece malignite sebebiyle 1 olan ve asemptomatik başvuran hastaların komplikasyon oranlarının anlamlı derecede az saptanması sebebiyle bu gruptaki hastaların ayaktan da takip edilebileceği hakkında bilgi vermektedir. Ancak çalışmamızda bulunmayan diğer komplikasyonlar açısından değerlendirilmek üzere daha fazla vaka sayılı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Tromboemboli, Malignite, Komplikasyonlar, Kanseri ilişkili Tromboz

ABSTRACT

COMPLICATIONS DEVELOPING DURING HOSPITALIZATION IN CASES OF MALIGNANT PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Objective: Pulmonary thromboembolism (PTE), with its increasing incidence and decreasing mortality rate, is currently one of the most common causes of cardiovascular mortality. Although outpatient treatment is recommended in certain cases, the majority of venous thromboembolism (VTE) patients are still treated in hospital for at least six days. The presence of cancer constitutes a high risk according to the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) score; therefore, outpatient management of these patients is generally not recommended in the literature. However, in clinical practice, a significant proportion of such patients do not experience any complications during hospitalization, suggesting that those without in-hospital complications might be eligible for outpatient treatment.

Materials and Methods: This study retrospectively analyzed 250 patients with a diagnosis of PTE and concomitant malignancy who were admitted to the Department of Pulmonology at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between 2019 and 2023. Demographic data, clinical and laboratory findings during follow-up, as well as sPESI and Hestia scores, were recorded, and the development of complications was evaluated.

Results: Lung cancer was the most frequently observed malignancy. The mean sPESI score was 1.6 ± 0.9 , and the mean Hestia score was 1.2 ± 1.4 . Both scores were significantly higher in symptomatic patients. At least one complication, including death, occurred in 13.6% of patients; the most common complications were bleeding and pain, while no cases of re-embolism were observed. Among patients whose sPESI score was 1 solely due to malignancy, the incidence of all complications, including death, was significantly lower than in those with sPESI scores greater than 1.

Conclusion: In malignant PTE cases, the presence of symptoms at presentation, clinical scores, and metastasis were found to be closely associated with complication development. These findings underscore the importance of close monitoring, individualized treatment planning, and early prediction of potential complications in malignant PTE patients. Notably, patients who presented asymptotically and had an sPESI score of 1 solely due to malignancy exhibited significantly lower complication rates, indicating that this subgroup may be eligible for outpatient management. However, further large-scale randomized controlled trials are needed to evaluate other complications not observed in our study.

Keywords: Pulmonary Thromboembolism, Malignancy, Complications, Cancer-Associated Thrombosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pulmoner Tromboembolinin Tanımı	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Risk Faktörleri	4
2.4. Fizyopatoloji.....	6
2.5. Tanısal Değerlendirme	8
2.6. Klinik Olasılık Skorlamaları.....	9
2.7. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler	11
2.7.1. Akciğer Grafisi.....	11
2.7.2. Arter Kan Gazları.....	12
2.7.3. Elektrokardiyografi	12
2.7.4. D-Dimer	13
2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi	14
2.7.6. Akciğer Sintigrafisi	14
2.7.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi.....	15
2.7.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA).....	16
2.7.9. Ekokardiyografi.....	16
2.7.10. Pulmoner Anjiyografi	17
2.7.11. Kardiyak Troponinler	18
2.7.12. Natriüretik Peptidler	18
2.8. Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi	18
2.8.1. Yüksek Riskli Hastalar.....	19
2.8.2. Orta Riskli Hastalar	20

2.8.3.	Düşük Riskli Hastalar	20
2.9.	Prognostik Değerlendirme Stratejisi.....	20
2.10.	Riske Göre Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	21
2.10.1.	Klinik Olasılık Değerlendirmesi	21
2.10.2.	Hemodinamisi Stabil PTE Kuşkulu Hastalar.....	22
2.10.3.	Hemodinamisi Bozulmuş PTE Kuşkulu Hastalar	23
2.11.	Tedavi Yaklaşımı.....	25
2.11.1.	Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi....	26
2.11.2.	Orta Riskli (Submasif PTE) Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi.....	27
2.11.3.	Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi	27
2.11.4.	Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE’de Tedavi	28
2.12.	Antikoagülan Tedavi	29
2.12.1.	Standart Heparin	29
2.12.2.	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler.....	30
2.12.3.	Fondaparinux.....	30
2.12.4.	K Vitamini Antagonistleri.....	30
2.12.5.	Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK)	31
2.13.	Trombolitik Tedavi.....	31
2.14.	Embolektomi ve Kateter Teknikleri	32
2.15.	Vena Kava İnferior Filtreleri	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.	Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	34
3.2.	Çalışmadan Dışlama Kriterleri	34
3.3.	Verilerin Toplanması	34
3.4.	İstatistiksel Analizler	35
4.	BULGULAR.....	36
4.1.	Hasta Akış Şeması	36
4.2.	Demografik Özellikler.....	37
4.3.	Pulmoner Tromboemboli Özellikleri.....	38
4.4.	Pulmoner Tromboemboli Klasifikasyonu.....	38
4.5.	Kanser Özellikleri.....	40
4.6.	Kanser ile ilgili karşılaştırmalar	41
4.7.	Pulmoner Tromboemboli Tedavi Özellikleri.....	44
4.8.	Tanıdan Tedaviye Kadar Geçen Süre.....	45
4.9.	Pulmoner Tromboemboli Takibinde Gelişen Komplikasyonlar.....	45
5.	TARTIŞMA	53

5.1.	Demografik Özellikler.....	53
5.2.	Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	53
5.3.	Komorbiditeler	54
5.4.	Asemptomatik ve Semptomatik PTE	54
5.5.	Başvuru Noktaları.....	55
5.6.	Pulmoner Tromboemboli Özellikleri.....	55
5.7.	Pulmoner Tromboemboli Klasifikasyonu.....	55
5.8.	Kanser Özellikleri.....	56
5.9.	Kanser ile İlgili Karşılaştırmalar	57
5.10.	Başvuru Semptomları	58
5.11.	Pulmoner Tromboemboli Takibinde Gelişen Komplikasyonlar.....	58
6.	SONUÇ	62
7.	KAYNAKÇA.....	63

KISALTMALAR DİZİNİ

AKG:	Arter kan gazları
ALB:	Albumin
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
aPTZ:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA:	Asetil salisilik asit
AST:	Aspartat aminotransferaz
BNP:	Beyin natriüretik peptid
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BTPA:	Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
BUN:	Kan üre azotu
cTnI:	Kardiyak troponin I
cTnT:	Kardiyak troponin T
Da:	Dalton
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DOAK:	Doğrudan etkili oral antikoagulan
DVT:	Derin ven trombozu
EANM:	The European Association of Nuclear Medicine
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ECMO:	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
ELİSA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Hb:	Hemoglobin
HİT:	Heparine bağlı trombositopeni
hsTnT:	Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T
INR:	International normalized ratio
IU:	International unit (uluslararası ünite)

KDU: Kompresyon Doppler ultrasonografisi
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT: Kemoterapi
KVA: K vitamini antagonistleri
LDH: Laktat dehidrogenaz
MD- BT: Anjiyografi: Multi dedektör bilgisayarlı tomografi
MRA: Manyetik rezonans anjiyografi
NDS: Dakika nabız sayısı
NT-proBNP: N-terminus pro B type natriuretic peptide
PAB: Pulmoner arter basınç
PE: Pulmoner embolizm
PESI: Pulmonary embolism severity index
PFO: Patent foramen ovale
PLT: Trombosit
PTE: Pulmoner tromboembolizm
PVD: Pulmoner vasküler direnç
rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
SH: Standart heparin
sPESI: Simplified pulmonary embolism severity index
SSPTE: Subsegmenter pulmoner tromboembolizm
TA: Tansiyon arteriyel
TÖE: Transözefagela ekokardiyografi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
VKİ: Vena kava inferior
VKİ: Vücut kitle indeksi
V/P: Ventilasyon/perfüzyon
VTE: Venöz tromboembolizm
YOAK: Yeni oral antikoagülan

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. VTE için risk faktörleri	6
Tablo 2. Pulmoner tromboembolide trombofili taranması önerilen durumlar	7
Tablo 3. Pulmoner tromboembolizmde gelişen semptom ve klinik bulgular	10
Tablo 4. Pulmoner tromboembolizmde Wells ve Basitleştirilmiş Wells klinik tahmin skorlaması	11
Tablo 5. Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama	12
Tablo 6. PTE'li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları	13
Tablo 7. PTE'li hastalarda beklenen EKG bulguları	13
Tablo 8. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile ilgili The European Association of Nuclear Medicine (EANM) rehberi	16
Tablo 9. Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı	19
Tablo 10. Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI)	21
Tablo 11. Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama	22
Tablo 12. Hestia Dışlama Kriterleri.....	28
Tablo 13. Heparin Tedavisi Kontrendikasyonları	29
Tablo 14. Pulmoner tromboemboli olgularımızın demografik özellikleri	37
Tablo 15. PTE olgularında trombüsün anatomik özellikleri.....	38
Tablo 16. PTE Hastalarının Klasifiaksiyonu	38
Tablo 17. Pulmoner tromboemboli hastaların laboratuvar parametreleri	39
Tablo 18. sPESI kriterleri ve ilgili kriterin hastalarda bulunma sıklığı	39
Tablo 19. Hestia kriterleri ve ilgili kriterin hastalarda bulunma sıklığı	40

Tablo 20.	Hastalarda mevcut kanser türleri ve kullanakta oldukları trombojen ilaçlar 40
Tablo 21.	Kanser türüne göre başvuruda pulmoner tromboemboli semptom durumu41
Tablo 22.	Kanser türüne göre patoloji tarihi ile PTE nedenli hastane başvurusu arasındaki sürelerin dağılımı41
Tablo 23.	Kanser türüne göre sPESI ve Hestia skorlarının dağılımı42
Tablo 24.	Pulmoner emboli hastalarının metastaz, KT ve son bir ayda KT uygulama durumuna göre karşılaştırılması43
Tablo 25.	Pulmoner tromboemboli hastalarında uygulanan tedaviler44
Tablo 26.	Hastaların başvuru semptom durumuna göre PTE klinik özelliklerinin karşılaştırılması44
Tablo 27.	Hastaların başvurdukları klinik ve tedaviye kadar geçen süreleri45
Tablo 28.	PTE olgularında takipte gelişen komplikasyonlar45
Tablo 29.	Ex olan hastalarda kanama durumu ve kullanılan ilaçlar46
Tablo 30.	PTE hastalarında uygulanan tedaviye göre mortalite 46
Tablo 31.	PTE hastalarının başvuru semptomuna göre takiplerinde yeni gelişen komplikasyonlarının karşılaştırılması47
Tablo 32.	PTE hastalarının tedavi şekline göre takiplerinde yeni gelişen komplikasyonlarının karşılaştırılması47
Tablo 33.	Komplikasyon gelişen olguların klinik ve demografik özellikleri48
Tablo 34.	Hastaların demografik, kanser ve PTE klinik özelliklerine göre kanama komplikasyonu gelişmesi durumunun karşılaştırılması49
Tablo 35.	Hastaların demografik, kanser ve PTE klinik özelliklerine göre ölüm gelişmesi durumunun karşılaştırılması50
Tablo 36.	Hastaların sPESI skoru ve başvuru semptom durumuna göre herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunun karşılaştırılması51
Tablo 37.	Hastaların Hestia skoru ve başvuru semptom durumuna göre herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunun karşılaştırılması51
Tablo 38.	Ex olan hastaların klinik özellikleri52

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda BT öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı 24
Şekil 2.	Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı 25
Şekil 3.	Risk değerlendirmesine göre PTE’de önerilen tedavi stratejisi 26
Şekil 4.	Yüksek riskli PTE’de acil tedavi 27
Şekil 5.	Hasta akış şeması 37

1. GİRİŞ

Pulmoner embolizm (PE), trombotik ya da non-trombotik nedenlere bağı pulmoner arteriyel sistemin okluzif bir hastalığıdır. Etiyolojisinde trombotik sebepler olabileceği gibi hava, yağ, tümör hücresi, amniyon sıvısı, fungus, parazit, yabancı cisim gibi non-trombotik sebepler de rol oynamaktadır. Bu oklüzyon, farklı boyutlarda ve pulmoner arteriyel sistemin farklı bölgelerinde olabilmektedir (1).

Pulmoner tromboembolizm (PTE) ise alt ekstremitte derin venleri başta olmak üzere vücudun diğer bölgelerindeki venlerden gelen trombüs ile pulmoner arteriyel sistemin tıkanması durumudur. Özellikle alt ekstremitte derin venlerinde (DVT) oluşan bu trombüslerin, damar yatağı boyunca taşınıp sağ kalbe gelmesi ve oradan da pulmoner arteriyel sisteme geçip tıkanıklığa sebep olmasıyla gelişir (1).

Akut ölüme sebep olan kardiyovasküler hastalıklar içerisinde, koroner arter hastalığı ve inmeden sonra pulmoner embolizm, üçüncü sırada yer almaktadır (2). Her ne kadar ayaktan tedavi önerileri olsa da klinik pratikte halen hastaların büyük çoğunluğu en az altı gün yatarak tedavi edilmektedir (3).

PTE, hasta kaynaklı risk faktörleri ile çevresel (travma, operasyon, immobilizasyon...) faktörlerin etkileşimi ile gelişir. Özellikle 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan triadda damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve staz, damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler arasında gösterilmektedir. PTE veya DVT olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanmaktadır (4). Aynı zamanda trombüs oluşumuna yatkınlığı arttıran; aktif kanser varlığı, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun süreli seyahatler, immobilite gibi birçok risk faktörü de saptanmıştır (5). Bu risk faktörleri arasında kanser varlığı önemli bir yer tutmakta olup metastatik kanserlerde risk daha yüksektir ve mortaliteyi artırmaktadır (6).

Daha öncesinde kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda ani başlangıçlı nefes darlığı ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgu olmakla birlikte olguların yarısından fazlasında plöretik ağrı da eşlik etmektedir. Hemoptizi ise olguların %10'undan az oranda gelişebilir (1).

Pulmoner tromboemboliye ait klinik ve fizik muayene bulgularının spesifik olmaması tanı koymayı zorlaştırmakla birlikte; bazı tetkikler hastalığı ortaya çıkarmakta kullanılırken bazıları da diğer nedenlerin dışlanması için faydalı olmaktadır. Örneğin akciğer radyografisi, elektrokardiyografi (EKG), arter kan gazı, hemogram ve diğer biyokimyasal testler, tanısal olmamasına karşın tanıya yardımcı olması ve diğer nedenlerin dışlanması açısından önemlidir (1). Kesin tanı konulması açısından günümüzde en sık kullanılan yöntemler arasında çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve akciğer sintigrafisi bulunmaktadır.

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olan hastaların erken tanınması, ileri tetkik veya görüntüleme yöntemlerine başvurulması ve tedavide gecikilmemesi açısından semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu skorlamalar içerisinde valide edilmiş ve yaygın olarak kullanılanları Wells (Kanada) ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlamasıdır. Bu skorlar, eşlik eden D-dimer (ELISA) değerleri ile birlikte özellikle düşük/orta klinik olasılıklı PTE hastalarında tanısal ekartasyon açısından önemli bilgiler vermektedir (1).

Akut PTE’de klinik durum, asemptomatik tablodan ölümle dahi sonuçlanabilecek şok tablosuna kadar geniş bir aralıkla olmasından dolayı tedavi türleri de farklılık göstermektedir. Akut pulmoner tromboemboli tanısı alan hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak belirlenmesi tedavi seçeneklerini ve prognozu belirlemektedir. Bu risk değerlendirilmesi yapılırken hastanın hemodinamik instabilitesi dikkate alınarak yapılmalıdır. Hemodinamik instabilitesi olan yüksek riskli hastalarda acil reperfüzyon tedavisi düşünülebilmekte iken hemodinamik stabilitesi olan hastalarda ise çeşitli prognostik faktörlere bakılarak değerlendirme yapılabilmektedir. Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) ya da kısaltılmış versiyonu olan sPESI skoru gibi klinik parametreler; sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren transtorasik ekokardiyografi, BT anjiyografi, beyin natriüretik peptid (BNP), Pro-BNP; trombotik yükü gösteren D-dimer ve rezidüel DVT; cTnI, cTnT, hsTnT gibi miyokardiyal hasarı gösterebilen biyobelirteçler kullanılabilmektedir. Bu değerlendirmeler neticesinde PTE’li hastalar “yüksek”, “orta (orta-yüksek, orta-düşük)” ve “düşük” mortalite riski olarak üç ana başlıkta sınıflandırılarak tedavi rejimleri planlanabilmektedir (1).

Pulmoner emboli şiddetini değerlendirmek için ise PESI/sPESI skorlaması kullanılabilir. Şok veya hipotansiyon sebebiyle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar yüksek riskli gruba girdikleri için PTE kanıtlandığında doğrudan reperfüzyon tedavisi önerilmektedir. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda ise tanı konulduktan sonra ileri risk değerlendirmesi yapılmalı ve PESI/sPESI ölçekleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenebilmektedir. PESI Sınıf I-II veya sPESI = 0 olan hastalar düşük riskli, PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 olan hastalar orta riskli olarak belirlenir. Orta riskli (submasif) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar orta-yüksek riskli grupta yer almakta olup erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun antikoagülan altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (7).

Güncel kılavuzlar ışığında, PTE tanısı almış hastaların klinik skorlaması yapıldıktan sonra PESI sınıf I-II veya sPESI = 0 ya da Hestia = 0 (düşük risk) olarak değerlendirilen ve sağ ventrikül disfonksiyonu bulunmayan hastaların erken taburculuk ile evde antikoagülan tedavi açısından değerlendirilebileceği belirtilmekte olup PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia ≥ 1 olan ve sağ ventrikül disfonksiyonu gözlenen hastaların ise hastanede yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir. Fakat PTE tanısı almasına rağmen genel durumu iyi olan, Hestia skoru "0" ve sağ ventrikül disfonksiyonu da bulunmayan hastaların sadece malignitesinden dolayı sPESI skorundan 1 puan alması, bu hasta grubunu "yüksek riskli" kategoriye çıkarmaktadır. Bu durum, diğer faktörleri taburculuğa uygun olsa dahi yatarak tedaviyi önceliklemektedir (1). Çalışmamız da ise bu hasta grubunu belirlemek ve hastanede yattıkları süre boyunca gerçekleşebilecek olası komplikasyon çeşitlerini araştırmak ve bu komplikasyonların hastanın sahip olduğu tıbbi geçmişi ile bir bağlantısının olup olmadığının açıklanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pulmoner Tromboembolinin Tanımı

Pulmoner tromboembolizm (PTE), vücudun farklı bölgelerinde, özellikle alt ekstremitelerdeki derin venlerde (DVT) oluşan trombüslerin pulmoner arteriyel sistemi tıkanması durumudur. Bu trombüsler damar yatağı boyunca taşınarak sağ kalbe gelir ve oradan da pulmoner arteriyel sisteme geçerek tıkanıklığa neden olur. Pulmoner tromboembolizm ve derin ven trombozu çoğu zaman birlikte olmaktadır ve bu nedenle iki durumu ortak olarak tanımlamak için venöz tromboemboli ifadesi kullanılmaktadır (1).

2.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE), klinik olarak DVT veya PE şeklinde ortaya çıkmakta olup dünya genelinde miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü akut kardiyovasküler sendromdur (8). Venöz tromboembolizm (VTE)'in yıllık ortalama insidansı 100.000 kişi başına 23 ila 269 arasındadır (1).

Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar olsa bile VTE, ortalama 50 yaş ve üzerinde izlenmektedir ve yaş artışı ile VTE riski de artırmaktadır (9).

Kesitsel veriler, VTE insidansının 40'lı yaşlardaki bireylere kıyasla 80 yaş ve üzeri bireylerde yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğunu ve yıllar içinde PE insidans oranlarında artış eğilimi olduğunu göstermektedir (8).

2.3. Risk Faktörleri

VTE için çevresel ve genetik pek çok risk faktör bulunmaktadır. Özellikle 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan damar endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz triadındaki başlıklara yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler, VTE olgularının %75'inde saptanmaktadır (4). Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilite, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (1). VTE için risk faktörleri Tablo 1 'de özetlenmiştir.

VTE'ye sebep olan edinsel ve çevresel risk faktörlerinden farklı olarak kalıtsal riskler de vardır. Yapılan çalışmalarda trombofili saptanma oranı seçilen popülasyonun özelliklerine göre %10-50 arasında değişmektedir. En sık saptananlar arasında faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu yer almaktadır. Bu risk faktörlerini protein C, S ve antitrombin III eksikliği takip etmektedir (10).

Tablo 1: VTE için risk faktörleri (8)

Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat)	Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat)	Zayıf risk faktörleri (risk oranı < 2 kat)
· Alt ekstremitelerde kırık · Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda) · Kalça veya diz protezi · Majör travma · Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü · Geçirilmiş VTE · Spinal kord hasarı	· Artroskopik diz cerrahisi · Otoimmün hastalık · Kan transfüzyonu · Santral venöz kateter · İntravenöz kateterler · Kemoterapi · Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği · Eritropoez uyarıcı ajanlar · Hormon replasman tedavisi · İn vitro fertilizasyon · Oral kontraseptif tedavi · Postpartum tedavi · Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) · İnflamatuvar bağırsak hastalığı · Kanser (metastaz varlığında risk yüksek) · Paralitik inme · Süperfisiyal ven trombozu · Trombofili	· Üç günden fazla yatak istirahati · Diabetes mellitus · Arteriyel hipertansiyon · Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) · İleri yaş · Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi) · Obezite · Gebelik · Variköz venler · Venöz kateterler

Ülkemizde yapılan çalışmalara göre ise hereditör trombofilide en sık rastlanan faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu görülmüştür. Taşıyıcılık, sağlıklı toplumda %2-12 aralığında görülmekte olup VTE'li grupta ise %5-35 aralığında olduğu izlenmiştir (11). Trombofili olgularının genel özelliği ise ilk venöz tromboemboli tanılarını genç yaşta (40-50 yaş arası) almalarıdır (10).

Trombofilinin ağırlığı, VTE oluşma riskini etkilemektedir. Örneğin tek heterozigot mutasyon hafif olarak değerlendirilirken, homozigot mutasyonlar veya birden fazla heterozigot mutasyon varlığı ağır trombofili olarak kabul edilmektedir (12).

Hangi VTE olgularında trombofili taraması yapılacağı tartışmalı bir konu olmakla birlikte tarama sonucuna göre tedavi planı değişecekse tarama yapılmalıdır. Majör cerrahi operasyon, travma gibi majör geçici risk faktörü olan kişilerde test yapılması önerilmemektedir. Aynı zamanda trombofili saptanan olguların birinci derece akrabalarında da rutin trombofili taraması önerilmemektedir (13). Trombofili taraması önerilen durumlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Pulmoner tromboembolide trombofili taranması önerilen durumlar (1)

Pulmoner tromboembolide trombofili taranması önerilen durumlar
· 50 yaşından küçük belirgin bir risk faktörü olmaksızın VTE gelişenler · Ailesinde VTE veya trombofili öyküsü bulunup, ilk kez VTE gelişenler tekrarlayan VTE öyküsü olanlar · Atipik yerlerde VTE gelişenler · Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlar · Nedeni açıklanamayan çok sayıda düşük yapanlar · Neonatal tromboz öyküsü olanlar · Paradoksal embolinin (sağdan sola şant) neden olduğu arteriyel iskemisi olan genç hastalar

2.4. Fizyopatoloji

Pulmoner tromboembolizm (PTE), genellikle DVT’ nin bir komplikasyonu olarak meydana gelmektedir. Çoğunlukla alt ekstremité proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklanmaktadır ve proksimal DVT’si olan hastaların %50 den fazlasında tanı anında PTE mevcuttur (4).

Pulmoner arterlere ulaşan trombüs genellikle çok sayıda olsa da olguların çoğunluğunda alt loblarda yerleşim gösterir (14). Tıkalı damar sayısı ve çapı, embolinin büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi, pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon, inflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B ye bağlı olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PTE’ de patofizyolojik olayları ve klinik bulguları etkilemektedir (15).

Akut PTE’ de hem pulmoner dolaşım hem de gaz değişimi bozulur. Ani basınç artışına bağlı sağ ventrikül (SV) yetmezliği, ciddi pulmoner tromboembolide başlıca ölüm nedeni olarak kabul edilir. Tromboembolinin pulmoner arter yatağının toplam kesitsel alanının %30–50’sinden fazlasını tıkaması durumunda pulmoner arter basıncı (PAB) artar. Bu da öncelikle sağ ventrikül ve sonrasında sol ventrikül üzerine etkiyerek sistemik bulguların ortaya çıkmasına sebep olur (8). Hemodinamik etkiler de solunum yetmezliğine katkıda bulunur. Akut sağ kalp yetmezliği nedeniyle kardiyak output azalır, bu da venöz kandaki oksijenin düşmesine (desatürasyon) yol açar (1).

Trombüslerin oluşturduğu bölgesel kan akımı bozuklukları da ventilasyon/perfüzyon dengesini bozar. Ayrıca bazı hastalarda patent foramen ovale (PFO) yoluyla sağdan sola şant görülür. Bu durum, ciddi hipoksemiye ve paradoksal emboliyle inmeye neden olabilir (8).

Pulmoner tromboembolizmde, pulmoner vasküler direnç (PVD) artışı hem damar yatağının trombüsle mekanik tıkanmasından hem de hipoksemiye bağlı gelişen vazokonstriksiyondan kaynaklanır. Bu süreçte tromboksan A2 ve serotonin gibi maddeler de vasokonstriksiyona katkıda bulunur. Tıkanıklık arttıkça pulmoner arter basıncı yükselir ve özellikle damar yatağının %30-50'si tıkanığında bu artış belirginleşir. Sağ ventrikül, ani basınç artışı karşısında sınırlı adaptasyon kapasitesine sahip olduğu için eğer tıkanıklık %75'ten fazla ise sağ ventrikül, pulmoner arter akımını korumak için 50 mmHg'yı aşan bir sistolik basınç oluşturması gerekmektedir. PVD'deki bu ani artış sonucu sağ ventrikül dilatasyonu, Frank-Starling mekanizması aracılığıyla sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini etkileyebilir. Bunun sonucunda sağ ventrikülde genişleme ve miyokard kasılma fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Bu basınca karşı sağ ventrikülün verdiği yanıt, nörohümorale aktivasyonla desteklenir ve sistemik vazokonstriksiyonla birlikte geçici bir denge sağlanabilir. Ancak sağ ventrikül yeterli basıncı üretemezse öncelikle sağ ventrikül outputu ve sonrasında sol ventrikül preloadı azalır. Sol ventriküle yeterli kan gelmemesi sonucunda kardiyak output azalarak sistemik hipotansiyon ortaya çıkar. Altta yatan kalp ya da akciğer hastalığı olmayan bireylerde bu mekanizma büyük trombüslerde etkili olurken, önceden kalp-akciğer problemi olanlarda daha küçük emboliler bile ciddi dolaşım bozukluklarına neden olabilir. Ayrıca, akut sağ kalp yüklenmesi sırasında nörohümorale sistemin aşırı uyarılması, sağ ventrikül duvarında inflamasyona yol açabilir. Otopsi çalışmalarında, PTE'den kısa süre sonra ölen hastaların sağ kalp duvarlarında iltihap hücresi birikimi gözlenmiştir. Bu tablo, PTE'nin tetiklediği bir tür miyokardit ile açıklanabilir ve bazı hastalarda 24-48 saat sonra ortaya çıkan ani klinik bozulmanın nedeni olabilir (1).

Son olarak, kandaki kalp hasarını gösteren biyobelirteçlerin yüksekliği, sağ ventrikül iskemi ve hasarının PTE'nin akut döneminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Sağ ventrikül enfarktüsü nadir görülse de oksijen dengesizliği kalp kası hücrelerine zarar verebilir ve kalp kasılmasını daha da zayıflatır. Bu süreçte gelişen sağ kalp yetmezliği, ağır PTE'de başlıca ölüm nedenidir (1,8).

2.5. Tanısal Değerlendirme

Akut pulmoner tromboembolide klinik belirti ve semptomlar hastalığa özgül olmadığı için tanısal değerlendirmede öncelikli olarak hastalığın akla gelmesi ve klinik kuşku önemlidir. Hastalığın kliniği asemptomatik bir tablodan, ani ölüme varabilen geniş bir yelpaze içinde yer alabilmektedir. Bu yüzden başlangıçtaki semptom ve bulgularla beraber risk faktörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Fakat tanı anında risk faktörleri her zaman bulunmayabilir ve mevcut semptomlar komorbid olarak bulunan bir hastalığın semptomları ile karışabilir. Bazı durumlarda ise başka bir hastalık için yapılan tanısal inceleme sırasında tesadüfen de saptanabilir (1,8).

Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/çok sayıda), lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilmektedir (1).

Santral yerleşimli PTE, ani ve şiddetli nefes darlığına neden olabilirken, küçük periferik PTE'lerde bu belirti hafif ve geçici olabilir. Kalp yetmezliği veya kronik akciğer hastalığı olan hastalarda kötüleşen nefes darlığı PTE'yi düşündüren tek bulgu olabilir. Bazı hastalarda ise siyanoz, apati, mental konfüzyon, oligüri, ciddi takipne, taşikardi ve hipotansiyon saptanabilir. Pulmoner ikinci ses sert, sağ ventriküler S3, venöz dolgunluk, sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm birlikteliği gözlemlenebilir (1).

Göğüs ağrısı PTE' de sık gözlenen bir semptomdur ve genellikle distal embolilerin neden olduğu pulmoner enfarktüsün plevral irritasyona yol açmasıyla ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %60-70 inde gözlenen bu küçük trombüsler, daha periferik pulmoner arterleri tıkayarak, parietal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatır ve bu şekilde plöritik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya neden olabilir. Dispne ve plöretik göğüs ağrısı ani başlayabileceği gibi bazen de yavaş ve günler-haftalar içinde gelişebilir. Santral PTE'de ise göğüs ağrısı, sağ ventrikül iskemisini yansıtan tipik anjina benzeri bir karakter taşıyabilir ve bu durumda ayırıcı tanıda akut koroner sendrom ya da aort diseksiyonu akılda tutulmalıdır. Olguların yaklaşık %25-30'unda görülebilmekte olup anksiyete ve substernal baskı hissi gözlenir (1,8).

Senkop, pulmoner tromboembolinin nadir ancak önemli bir belirtisidir ve senkop yaşayan hastalarda hemodinamik instabilite ile sağ ventrikül disfonksiyonu prevalansı yüksektir (16). Tüm PTE olgularının yaklaşık %9-35'inde gelişebilmektedir. Senkop geçiren masif ve submasif PTE hastalarda; hastane mortalitesi daha yüksek olup emboli daha çok ana dallardadır (17). Yapılan bir çalışmada senkop ile başvuran hastalarda, başka alternatif açıklamalar bulunmasına rağmen, akut pulmoner tromboembolinin (%17) yaygın bir neden olduğu belirlenmiştir (18). Pulmoner tromboembolide karşılaşılabilecek semptom ve klinik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Pulmoner tromboembolizmde gelişen semptom ve klinik bulgular (1)

Semptomlar	Klinik Bulgular
Sık görülenler (> %50) • Dispne • Plöretik göğüs ağrısı Daha az sıklıkla görülenler (%16-49) • Öksürük • Baş dönmesi/presenkop • Senkop • Bacakta şişme, ağrı Nadir görülenler (< %15) • Yavaş başlangıçlı dispne • Ortopne • Hemoptizi • Anjina benzeri göğüs ağrısı • Palpitasyon • Wheezing • Çarpıntı	• Takipne (> 20/dakika) • Taşikardi (> 100/dakika) • Anksiyete • Ateş • Bacakta şişme/hassasiyet • Göğüs duvarında hassasiyet • Sibilan ronküsler • Sağ ventrikül yetmezliği bulguları (örn. boyun venlerinde distansiyon, sağ ventriküler S3)

2.6. Klinik Olasılık Skorlamaları

Pulmoner tromboembolizm semptom ve klinik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle tanıya yardımcı olmak üzere klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. PTE şüphesi olan hastalar, semptomlarına, bulgularına ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak "düşük, orta ve yüksek olasılıklı" şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu yöntem, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımı açısından faydalı olabilmektedir. Günümüzde özellikle Wells (Kanada) skorlaması ve modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması, yaygın olarak kullanılan, valide edilmiş klinik skorlama yöntemleridir. Her iki skorlamanın basitleştirilmiş formlarında ise "PTE olası" ve "PTE olası değil" olarak iki basamaklı sınıflandırma yapılmaktadır ve bu sınıflandırma PTE olasılığı değerlendirmeyi daha da kolaylaştırmaktadır. Her iki skorlamanın da basitleştirilmiş formlarının birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (19). Tablo 4 ve 5'te bu skorlama yöntemleri belirtilmiştir.

Tablo 4: Pulmoner tromboembolizmde Wells ve Basitleştirilmiş Wells klinik tahmin skorlaması (1)

Bulgu	Puan	
	Wells	Basitleştirilmiş
Derin ven trombozu semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (> 100/dakika)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1
	Wells < 2.0 puan: Düşük klinik olasılık 2.0-6.0 puan: Orta klinik olasılık > 6.0 puan: Yüksek klinik olasılık ≤ 4 puan: PTE olası değil > 4 puan: PTE olası	Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan: PTE olası değil ≥ 2 puan: PTE olası

PTE ‘den şüphelenilen ve normotansif olgularda düşük/orta klinik olasılık yanında negatif D-dimer, hastalığı büyük oranda dışlamaktadır. Carrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu hasta grubu tedavisiz izlendiğinde üç ay içinde VTE insidansı %0,14 bulunmuştur (20). PTE kuşkusu ile acil polikliniğe başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü dört çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda düşük klinik olasılıklı bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta klinik olasılıklılarda %30-40 ve yüksek klinik olasılıklı olanlarda ise %67-81 olarak saptanmıştır (21). Başka bir yayında ise basitleştirilmiş sınıflama kullanıldığı durumda kesinleşen PTE olgularının oranları; “PTE olası” grubunda %30, “PTE olası değil” grubunda ise %12 olarak saptanmıştır (22). Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın, D-dimer gibi bir diğer noninvaziv tanı yönteminin negatifliği ile birlikte PTE’ nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir.

Tablo 5: Modifiye Geneva (Cenevre) ve basitleştirilmiş skorlama (1)

Bulgu	Puan	
	Modifiye Geneva	Basitleştirilmiş Geneva
> 65 yaş	1	1
Daha önce derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizm öyküsü	3	1
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı: 75-94/dakika	3	1
Kalp hızı: > 95/dakika	5	2
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4	1
	Modifiye Geneva 0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık ≥11 puan: Yüksek olasılık	Basitleştirilmiş Geneva 0-1: Düşük olasılık 2-4: Orta olasılık ≥ 5: Yüksek olasılık
	0-5 puan: PTE olası değil > 6 puan: PTE olası	0-2: PTE olası değil ≥ 3: PTE olası

2.7. Pulmoner Tromboembolide Tanısal Testler

Akut pulmoner tromboembolide hastalığa özgü klinik semptom ve fizik muayene bulgusu olmadığı için tanı koyarken öncelikli olarak hastalıktan kuşulanmak, risk faktörlerini sorgulamak ve alternatif tanıları dışlamak gerekmektedir. Tanı algoritmalarında yer alan testlerin bazıları hastalığı belirlemek için, bazıları ise olası diğer nedenleri dışlamak için kullanılmaktadır. Örneğin akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazları (AKG) tanısal değildir fakat klinik değerlendirmeye ve diğer nedenlerin dışlanmasına katkı sağlar (1).

2.7.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, dispne veya göğüs ağrısı yapabilecek diğer nedenlerin dışlanması için yararlıdır. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE' li hastaların yaklaşık %20-25'inde akciğer grafisi normal olmaktadır. Ancak, akciğer grafisinin normal olması, PTE olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (1). PTE' de görülebilecek akciğer grafi bulguları Tablo 6'de listelenmektedir.

Tablo 6: PTE’li hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları (1)

Pulmoner Tromboembolide Akciğer Grafisi Bulguları
• Çizgisel (subsegmental) atelektazi • Plevra sıvısı • Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) • Diyafragma yükselmesi • Pulmoner arter genişlemesi • Ani damar kesilmesi • Sağ ventriküler belirginleşmesi • Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti)

2.7.2. Arter Kan Gazları

Akut PTE li hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık gözlenir (23). Fakat solunumsal alkaloz pnömoni, akciğer ödemi, gebelik ve sepsis gibi durumlarda da oluşabilir. Bu yüzden ayırıcı tanı önemlidir. Ayrıca kan gazlarının normal olması hastalığı dışlamaz. Arteriyel kan gazları (AKG), hastalığın ciddiyetine dair bilgi verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde olduğunda, hipoksemik hastalara kıyasla mortalite oranı düşüktür. AKG, hastaların %10-25’inde normal olabilir (24).

2.7.3. Elektrokardiyografi

Akut PTE’de EKG bulguları PTE için özgü olmamakla birlikte daha çok miyokard infarktüsü, perikardit gibi ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların tanınması için gerekli olabilir. Nonmasif PTE’de genellikle EKG normal olmakla birlikte submasif ve masif PTE’de ise akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisiyle ilişkili EKG bulgularına sık rastlanır. En sık gözlenen bulgular ise taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir (8).

EKG’de sağ ventrikül yüklenme göstergesi olarak V1-V4 derivasyonlarında T dalgalarının negatifleşmesi, V1’de QR paterni, S1Q3T3 paterni ve inkomplet veya tam sağ dal bloğu örnek verilebilir ve bu bulgular genellikle ağır PTE olgularında bulunmaktadır (1). PTE’ de görülebilecek EKG bulguları Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: PTE’li hastalarda görülebilen EKG bulguları (1)

Pulmoner Tromboembolide EKG Bulguları
• Sinüs taşikardisi • Atrial aritmiler • Akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3) • DIII ve aVF’de Q dalgası • V1’de QR • Sağ aks sapması • Sağ ventrikül yüklenme bulguları: - V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme - V5’te S dalgası, sağ dal bloğu - V4-6’da ST çökmesi - V1, aVR ve DIII’te ST yükselmesi

2.7.4. D-Dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür (25). Akut tromboz durumunda, koagülasyon ve fibrinolizisin eş zamanlı aktivasyonu plazmada D-dimer düzeylerini artırır. D-dimer testinin yüksek duyarlılığı vardır, ancak özgüllüğü düşüktür. Bu yüzden D-dimer düzeyinin yüksek olması PTE’yi doğrulamak için tek başına yeterli değildir (26).

D-dimer seviyeleri cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, hastane yatışları, gebelik vb. durumlarda düzeyi yükseltebilir. Yüksek D-dimer seviyeleri her zaman PTE tanısını doğrulamayacağı için tanısal algoritma kullanılmadan gereksiz radyolojik incelemeden kaçınılmalıdır. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle yapılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olduğu için özellikle düşük ila orta klinik olasılığı olan, komorbiditesi olmayan ayaktan başvuran hastalarda, normal D-dimer seviyesi %95’in üzerinde duyarlılıkla akut PTE veya DVT’yi dışlamaktadır (1).

Yaşa göre uyarlanmış eşik D-dimer değeri

Pulmoner tromboemboli (PTE) şüphesinde D-dimer testinin özgüllüğü, yaşla birlikte giderek azalır ve 80 yaş üzerindeki hastalarda %10’un altına düşmektedir. Bu nedenle, yaşa göre ayarlanmış eşik değerlerin kullanılması, özellikle yaşlı bireylerde D-dimer testinin tanısal performansını artırabilir (1). D-dimer’in özgüllüğü genç (< 50 yaş) hastalarda %49-67 iken, yaşlı (≥ 80 yaş) hastalarda %0-18’e düşer (27). Bu nedenle > 50 yaş bireyler için “yaş x 10” formülü kullanılarak, yaşa uyarlanmış eşik değerin kullanılması önerilmektedir (8).

2.7.5. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA), PTE şüphesi olan hastaların pulmoner damar yapılarını görüntülemeye tercih edilen yöntemdir. Bu teknik, pulmoner arterlerin subsegmental düzeye kadar ayrıntılı şekilde incelenmesine olanak tanır (8). Yüksek klinik olasılığı olan hastaların tedavi kararlarında, D-dimer testi yapılmadan önce doğrudan çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ve akciğer sintigrafisi kullanılmalıdır (1). Günümüzde, BTPA kullanımı, sintigrafisi kullanımının önüne geçmiştir. BTPA ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BTPA'nın daha yüksek duyarlılık değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir (28). Kontrastlı BTPA, sintigrafiye kıyasla pulmoner arter dallarındaki trombüsleri subsegmenter düzeye kadar görüntüleyebilmenin yanı sıra, mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmektedir (29).

Detektör sayısı 4 veya daha fazla olduğunda, spiral BTPA'nın periferik trombüsleri saptama duyarlılığı artar. Çok dedektörlü spiral BTPA kullanan bir meta-analizde, trombüs tespit edilmeyen hastalarda üç ay sonunda venöz tromboembolizm sıklığı %1.2, fatal PTE sıklığı ise %0.6 olarak bulunmuştur (30).

Düşük veya orta klinik olasılıklı PTE olgularında BTPA'nın negatif prediktif değeri yüksek ve sırasıyla %96 ve %89'dur. Bu sebeple BTPA'nın negatif olması PTE'yi dışlamak için yeterlidir ve bu durumda ileri test yapılması önerilmez (8,31). Ancak klinik olasılığın yüksek olduğu durumlarda BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'tır ve yüksek klinik olasılık durumunda BTPA negatif ise, ek testler ile (akciğer sintigrafisi, alt ekstremité doppler incelemesi, gerekirse pulmoner anjiyografi) PTE araştırılmalıdır (8). Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de artmaktadır (31).

Toraks BTPA çekiminde yaklaşık 10 mSv dozunda radyasyona maruz kaldığı için 30 yaşından küçük kadınlarda ve gebelerde tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca kreatin klirensi <30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği varlığında BTPA kullanımı önerilmemektedir. Kreatinin klirensi 30-50 mL/dakika olan bireylerde ise BTPA çekilmeden önce ve çekildikten sonraki 6 saat boyunca serum fizyolojik ile hidrasyon sağlanması kontrast ilişkili nefropati gelişimini azaltmaktadır (32).

2.7.6. Akciğer Sintigrafisi

BTPA kullanımının yaygınlaşması sonrasında ventilasyon perfüzyon sintigrafisi kullanımı giderek azalmıştır. Akut PTE'de, perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyon ve normal ventilasyon beklenir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise, ek test yapılmadan PTE'nin dışlanması önerilmektedir (8).

Akut PTE’ de perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlıdır. Fakat özgül olmayan bir testtir (33). Sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilecek sebepler arasında amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri örnek verilebilir (1).

Ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerini göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlar nedeniyle yeterince ventilasyon yapamayan hastalarda ise perfüzyon sintigrafisi akciğer grafisi ile değerlendirilebilmektedir (1).

Günümüzde BTPA’ nın bulunmadığı yerlerde, klinik olasılığın yüksek fakat BTPA’nın tanısal olmadığı durumlarda, kontrast madde alerjisi öyküsü ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda V/P sintigrafisi kullanılabilir (30). Aynı zamanda BT’ye kıyasa meme dokuya daha düşük radyasyon maruziyeti olması sebebiyle özellikle düşük klinik olasılıklı ayaktan genç-kadın hastalarda normal bir göğüs röntgeni varlığında ve gebelerde tercih edilebilir (34).

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi sonucu klinik skora ile yorumlanmalıdır. Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PTE kuşkulu hastalarda klinik olasılık düşük/orta ise perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PTE yi %95-98 dışlamakta iken yüksek klinik olasılık ile yüksek sintigrafik olasılığı bulunan hastalara antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir (35).

Tablo 8: Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile ilgili The European Association of Nuclear Medicine (EANM) rehberi (1)

PTE’de Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bulguları
Pulmoner tromboembolizm var • Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)
Pulmoner tromboembolizm yok • Akciğerlerin anatomik sınırları ile uyumlu normal perfüzyon paterni • Herhangi bir boyut, şekil veya sayıdaki eşleşen veya tersine çevrilmiş V/P defektleri • Bir lob, segment veya subsegment paternini takip etmeyen uyumsuzluk
Pulmoner tromboembolizm için tanısal olmayan • Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri

2.7.7. Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi

Pulmoner tromboembolizm teşhisi konmuş vakaların %70’inde derin ven trombozu (DVT) tespit edilmiştir (1). Nadiren üst ekstremiteden (çoğunlukla venöz kateterizasyon sonrasında) kaynaklansa da olguların çoğunda PTE alt ekstremitte kaynaklıdır. DVT tanısında altın standart test kontrast venografidir fakat gerek

komplikasyonlar gerekse de erişim zorluğu sebebiyle günümüzde yerini büyük ölçüde alt ekstremité kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır. Proksimal semptomatik DVT teşhisinde KDU > %90 duyarlılığa ve yaklaşık %95 özgüllüğe sahiptir (36). KDU' da DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter, pıhtı varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur. Akış ölçümleri güvenilir değildir (37).

Derin ven trombozu ile ilgili klinik bulguların varlığında, KDU yöntemi ile proksimal trombüs tanısı konma olasılığı artar. PTE kuşkusu olan ancak başlangıçta KDU tanısı olmayan olgularda 7 ve 14. günlerde KDU tekrarlanarak seri KDU izlem yapılması önerilmektedir. Tedavisiz kalan distal trombüsün proksimale doğru büyüme ihtimalinden dolayı KDU' nun en az bir hafta sonra tekrarı, yöntemin tanı değerini arttırmaktadır (38).

Kompresyon Doppler ultrasonografi özellikle BTPA kontrendikasyonu olan durumlarda ve gebelerde tanısı amaçla kullanılabilecek yararlı bir yöntemdir. PTE kuşkulu hastada alt ekstremité KDU pozitif bulunması halinde, ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavi başlanabilir. Ancak alt ekstremité venöz KDU incelemesinin normal bulunması, DVT'yi dışlatmamaktadır (39).

2.7.8. Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

Manyetik rezonans anjiyografide kontrast madde olarak gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme elde edilir ve bu sayede pulmoer arteriyel yataktaki trombüs görüntülenebilir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da duyarlılığın düşük olması, hareket artefaktlarının çok olması, görüntülerin net olmaması, görüntü elde etmek için zamanın uzun olması ve pek çok merkezde cihaz ulaşımının kısıtlı olması gibi sebeplerle henüz klinik pratikte kullanımı uygun görülmemektedir (8).

MRA' nın subsegmental düzeyde pulmoner arterleri göstermede etkinliği düşük olup mevcut verilerle PTE dışlanması için MRA kullanımı tavsiye edilmemektedir. Fakat renal bozukluğu veya kontrast madde alerji öyküsü olan hastalarda BTPA' ya alternatif olarak kullanılabilir. İyonize radyasyon riski oluşturmaması nedeniyle gebelerde de kullanılabilir (8).

2.7.9. Ekokardiyografi

Akut pulmoner tromboemboliye bağlı, sağ ventrikülde basınç artışı ve işlev bozukluğu görülmektedir ve bu durum transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tespit edilebilir. Fakat sağ ventrikülün kendine özgü anatomisi sebebiyle sağ ventrikül fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan bir ekokardiyografik parametre yoktur. PTE tanısında ekokardiyografik kriterler çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup bildirilen %40-50 negatif prediktif değeri sebebiyle, negatif bir

sonuç PTE' yi dışlamamaktadır (40). Aynı zamanda, sağ ventrikül aşırı yük veya fonksiyon bozukluğu belirtileri akut PTE olmadan eşlik eden kardiyak veya respiratuvar başka bir hastalığa bağlı da olabilmektedir (41).

Hemodinamik olarak stabil olan PTE şüpheli hastalarda ekokardiyografi rutin yapılmak zorunda değildir ancak akut dispnenin ayırıcı tanısında yararlı olabilmektedir (40). TTE, masif veya submasif PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonunu veya dilatasyonunu belirlemede ve masif PTE ile benzer belirtiler gösteren diğer yüksek riskli durumları (aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok) ayırt etmede faydalıdır (42).

Ekokardiyografide gözlenebilecek değişikliklere sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale (PFO) varlığı örnek verilebilir (43). Bu bulgular öncelikle masif (PTE) ortaya çıkar ve PTE' nin şiddetini yansıtır (44).

Şok tablosu ile acil servise gelen ve masif emboliden şüphelenilen fakat BTPA çekilemeyen hastalar için ilk inceleme olarak ekokardiyografi düşünülebilir. Yatak başı ekokardiyografide, sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması veya PTE için daha spesifik olan bulgular varlığında, bu tabloya neden olabilecek diğer durumların dışlanması acil reperfüzyon tedavi kararı için faydalı olabilmektedir. Hastaların önceki ekokardiyografi sonuçları ile karşılaştırma yapmak, gereksiz incelemelerin önlenmesine yardımcı olabilir. Bu durumlarda, alt ekstremitte venöz KDU ile TTE' nin birlikte kullanılması özgüllüğü artırabilir. Ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu olmadığında ve venöz KDU normalse, PTE genellikle yüksek oranda dışlanır (%96) (1).

2.7.10. Pulmoner Anjiyografi

Önceki yıllarda akut PTE tansında “altın standart” olarak pulmoner anjiyografi kabul edilmesine rağmen günümüzde daha az invaziv olan BTPA' nın da benzer tanısal doğruluğu olması sebebiyle artık pulmoner anjiyografi daha nadir kullanılmaktadır (45). Özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda kanama riski yüksektir ve yüksek klinik olasılıklı hastalarda eğer noninvaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısı dışlanamaz ise endikedir. Ayrıca trombus yaygınlığının gösterilmesi amacıyla kateter ve cerrahi embolektomi öncesi yapılması önerilebilmektedir. Buna rağmen selektif pulmoner anjiyografi bile subsegmental arterler düzeyindeki trombuslar için tanısal olmayabileceği bilinmektedir(46).

2.7.11. Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponin T(cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) kardiyak kaslara spesifik enzimler oldukları için masif ve submasif PTE olgularında akut sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokard nekrozu sonucu artmaktadır (1).

Masif PTE sonrası akut sağ ventrikül yetmezliği gelişmesiyle birlikte sağ ventrikülde dilasyon meydana gelir. Bu sebeple sağ ventrikülün oksijen ihtiyacı artar. Sağ koroner arter dolaşımı azalır ve sağ ventrikül kaslarında mikroinfarktüsler gelişebilir. Bu alanlardan troponin salınımı artar (47). Bazı hastalarda kardiyak troponin artışı 6-12 saat gecikebilmekle birlikte akut PTE' li hastaların %30-60'ında cTnT veya cTnI konsantrasyonlarında artış mevcuttur (48).

2.7.12. Natriüretik Peptidler

Yüksek ventrikül dolma basıncı varlığında ve miyokardiyal iskemide ventrikül kaslarındaki hücrelerden beyin natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP salınımı olur ve bu yüzden sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardiyal hipoksemi durumunda serumda BNP miktarı artabilir (49). Natriüretik peptidlerin artışı akut PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu ve hemodinamik bozulmanın şiddetini göstermektedir (50). BNP ve NT-proBNP ölçümleri masif ve submasif PTE olgularının nonmasif olgulardan ayırt edilmesinde tıpkı kardiyak troponinlerde olduğu gibi prognostik değerlendirme amacıyla yararlı olabilir. Fakat bu belirteçler kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, sepsis, akut böbrek yetmezliği, travma, rabdomiyoliz ve konjestif kalp yetmezliği gibi PTE dışı sebeplerde de artabilmektedir (8).

2.8.Tedavi Öncesi Risk Değerlendirmesi

Akut pulmoner tromboembolizmde klinik, asemptomatik olgulardan mortal seyredebilen olgulara kadar değişen farklı tablolarla karşımıza çıktığı için tedavi yaklaşımları da değişkenlik göstermektedir. Farklı tedavi yaklaşımlarının doğru şekilde seçilip uygulanması için PTE ile ilişkili mortalite riskini öngörmek amacıyla “risk değerlendirmesi” yapılması gerekmektedir. Bu yüzden risk değerlendirmesinin başlangıç aşamasını ise erken mortalite riskine neden olan “hemodinamik instabilite”nin klinik değerlendirilmesi gerekmektedir (8).

Tablo 9: Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı (1)

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

Günümüzde anatomik olarak masif PTE, klinik masif PTE ile aynı anlamda kullanılmamaktadır. Oysa ki mortaliteyi belirleyen ana faktör akut PTE’nin klinik olarak masif olması halidir. Bu sebeple tanı ve tedavi yaklaşımlarından önce hastalar, hemodinamik instabilite yönünden değerlendirilmelidirler. Akut PTE tanısı alan hastaların erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesi, tedavi seçeneklerini (antikoagülan/reperfüzyon) ve doğrudan prognozu belirlemektedir (8).

2.8.1. Yüksek Riskli Hastalar

Masif PTE’ye bağlı akut sağ ventrikül yetersizliğinin sebep olduğu kardiyovasküler kollapsın en önemli klinik bulgusu hipotansiyondur. Hipotansiyon ve kardiyojenik şok varlığı erken ölüm riski ile doğrudan ilişkili olup bu hastalar, akut PTE olgularının %5’inden azını oluşturmaktadır (51) Hipotansiyonla seyreden PTE olgularında erken hastane mortalitesi en az %15’tir (52). Bu sebeple, bu hastalara acil tanı konulması gerekmekte olup öncelikle farmakolojik (veya alternatif olarak cerrahi ya da girişimsel) reperfüzyon tedavisi uygulanması gerekir. Tablo 9’da pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı özetlenmiştir (1).

2.8.2. Orta Riskli Hastalar

Akut PTE li normotansif hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları saptanmaktadır (53). Submasif veya orta riskli PTE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın tromboz yükü ile gelen bu hastalarda, sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı; ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve yaklaşan hemodinamik yetersizliğin habercisi olmakta ve 30 günlük mortalite artışı ve PTE nüksü ile ilişkilidir (54).

2.8.3. Düşük Riskli Hastalar

Akut PTE hastalarının %80'i hastane başvurusunda normal sistemik arteriyel basınca sahiptir ve bu grupta erken mortalite oranı yaklaşık %1'den azdır. Hemodinamik olarak stabil düşük riskli PTE'li hastalar ve izole DVT olguları, erken taburcu edilebilir veya evde antikoagülan ilaçlarla tedavi edilebilir (55).

2.9. Prognostik Değerlendirme Stratejisi

Prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmakta olup bu skorlamalar; özellikle bir aylık erken mortalite, nüks ve nonfatal majör kanama gibi komplike klinik seyri tahmin etmede yardımcı olmaktadır. Bunlardan en günceli ise pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir.

Tablo 10: Orijinal ve basitleştirilmiş pulmoner emboli ağırlık indeksi (PESI) (1)

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş > 80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	10	
Kanser varlığı	30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	10	1 *
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	10	
Kalp hızı ≥ 110 /dakika	20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dakika	20	
Vücut ısı <36°C	20	
Mental durum değişikliği	60	
SpO2 <%90	20	1
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
	PESI	
	Düşük risk Sınıf I: ≤ 65 Sınıf II: 66-85	Yüksek risk Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125
	sPESI	
	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1	

Şok veya hipotansiyon nedeniyle hemodinamik olarak anstabil hastalar doğrudan yüksek riskli grupta sayılırlar. PTE kanıtlandığında ise doğrudan reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hipotansiyon veya şok saptanmayan hastalarda ise tanı sonrası ileri risk değerlendirmesi yapılmalıdır. PESI veya sPESI ölçekleri ile düşük ve orta riskli hastalar belirlenebilir. PESI sınıf I-II veya sPESI =0 hesaplanan hastalar düşük riskli; PESI Sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 bulunan hastalar orta riskli olarak değerlendirilir. Orta riskli (submasif) grupta sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar yüksek riskli grupta yer alır. Erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun antikoagülan altında yakın izlenmesi gerekir ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında ise kurtarıcı reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilmektedir (7). Tablo 11’te hastane yatışı ve ilk 30 günlük kötü prognoz için klinik risk düzeyleri tanımlanmaktadır.

Tablo 11: Akut PTE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama (1)

Risk Belirteçleri				
30 Günlük Mortalite Riski	Hemodinamik instabilite	PTE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbidite: PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek	+	(+)	+	(+)
Orta	Orta-Yüksek	-	+	+
	Orta-Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	-	Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı
PTE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi BT: Bilgisayarlı tomografi.				

2.10. Riske Göre Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

2.10.1. Klinik Olasılık Değerlendirmesi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu ile başvuran hastalarda; semptomların non-spesifik olması nedeniyle klinik pulmoner emboli olasılığını değerlendiren Wells ve Geneva kriterleri sıklıkla kullanılmaktadır (1).

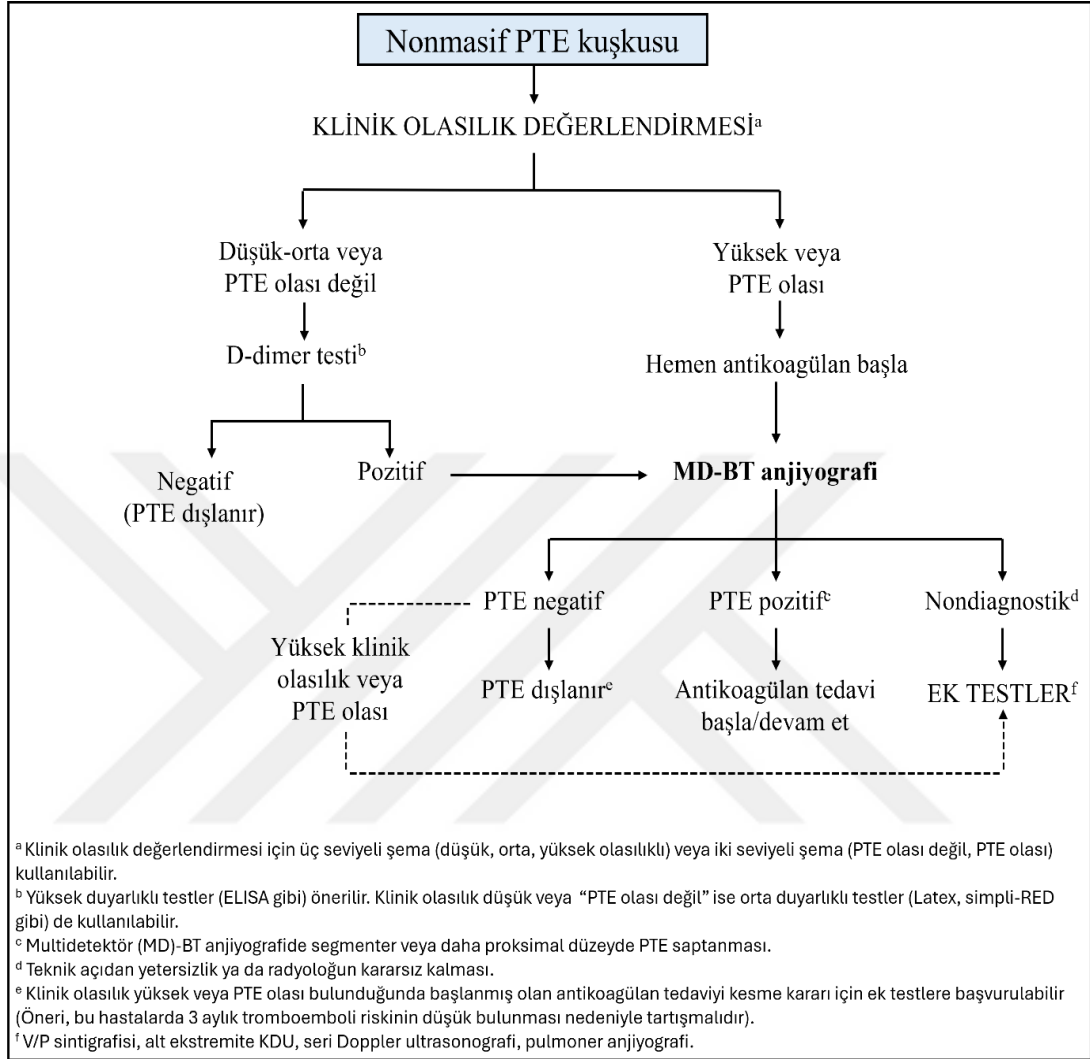
2.10.2. Hemodinamisi Stabil PTE Kuşkulu Hastalar

İlk aşama: Yüksek duyarlılıklı klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS) ve turbidimetrik (örn. tinaquant) testleri ile çalışılan D-dimer sonucunun negatif bulunduğu düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda, VTE prevalansı oldukça düşüktür (56). Bu yaklaşım ile (Şekil 1) PTE kuşkulu hastaların yaklaşık %30'unda ileri görüntüleme yapılmaksızın PTE dışlanabilmektedir (8). Bu yöntemlerle PTE tanısı dışlanan, tedavi başlanmadan izlenen hastalarda, üç aylık tromboemboli riski %1 in altında bulunmuştur. Bu dışlama stratejisi özellikle genç ve ek hastalığı bulunmayan bireylerde güvenilirliği yüksektir (57).

İkinci aşama: D-dimer pozitif olduğu durumlarda veya klinik skorlamanın yüksek olasılıklı (veya PTE olası) olarak değerlendirildiği hastalarda D-dimer testi istenmeden doğrudan BTPA çekilmesi önerilir. Klinik skorlamalara göre yüksek olasılıklı bulunduğu PTE kuşkulu hastalarda kanama yönünden yüksek riskli bir durum olmaması halinde, tanı dışlanana kadar antikoagülan tedaviye başlanması önerilmektedir (8).

Kontrastlı BTPA kontrendike olduğu durumlarda veya özellikle genç kadınlarda radyasyon yüküne bağlı meme kanseri riski nedeniyle, BTPA yerine olanak varsa akciğer V/P sintigrafisi kullanılabilir. Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu; orta/yüksek klinik olasılıklı hastalarda büyük oranda tanı koydurucudur (58).

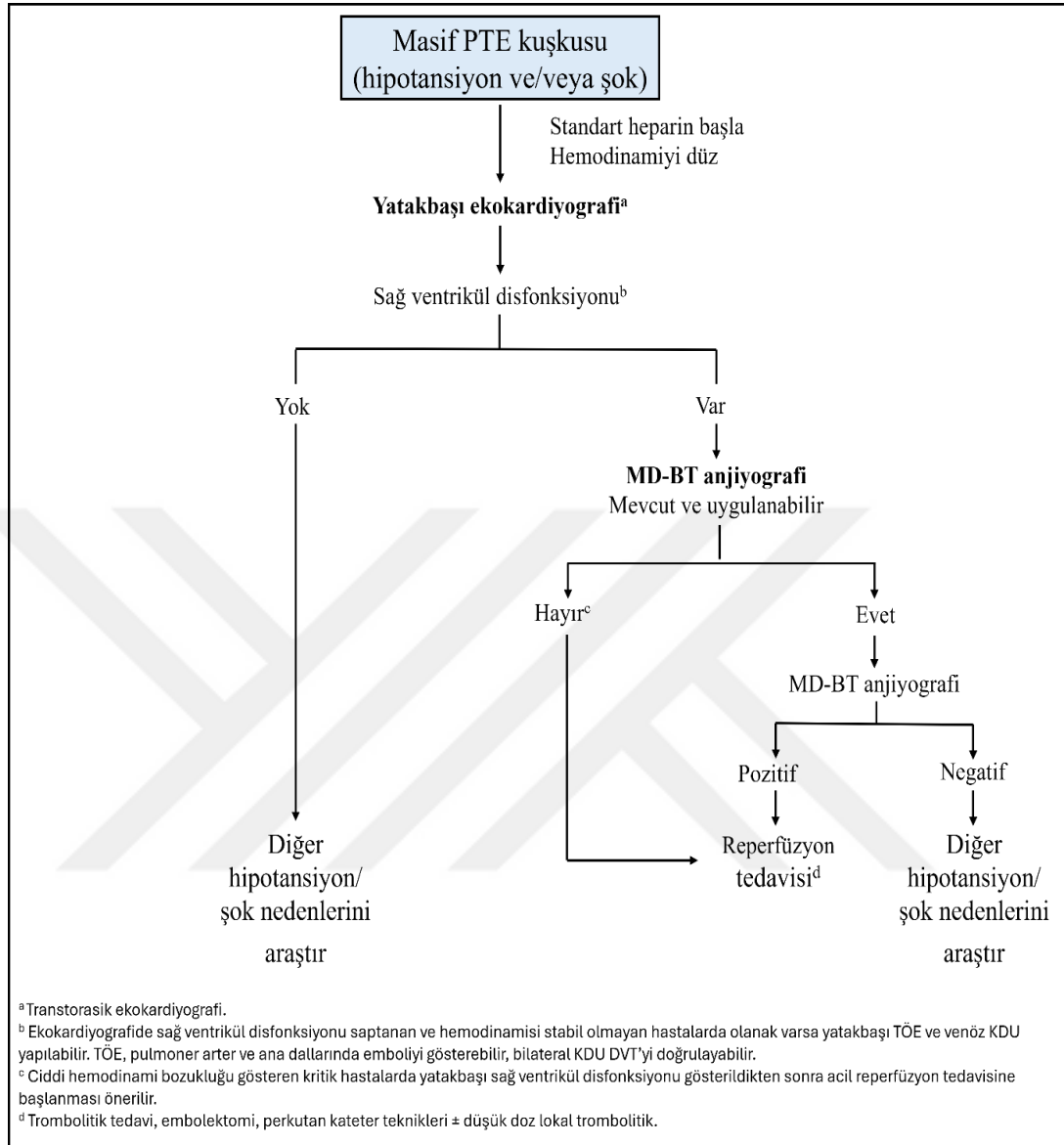
Şekil 1: Hemodinamisi stabil PTE kuşkulu hastalarda BT öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı (1)



2.10.3. Hemodinamisi Bozulmuş PTE Kuşkulu Hastalar

Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda; gerek acil reperfüzyon tedavi kararı (sağ ventrikül disfonksiyonunun saptanması) gerekse de bu tabloya neden olabilecek diğer durumların (aort diseksiyonu, akut koroner sendrom, valvüler disfonksiyon ve perikard tamponadı gibi) ayırıcı tanısı için acilen yatak başında transtorasik ekokardiyografi (TTE) inceleme yapılması önerilmektedir (Şekil 2) (1).

Şekil 2: Hemodinamisi bozulmuş PTE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı (1)



Transtorasik ekokardiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan olgularda, yatak başında alt ekstremitte KDU yapılması ve pozitif sonuçlanması halinde akciğer görüntülemesi olmadan trombolitik tedaviye başlanmasını sağlar (8).

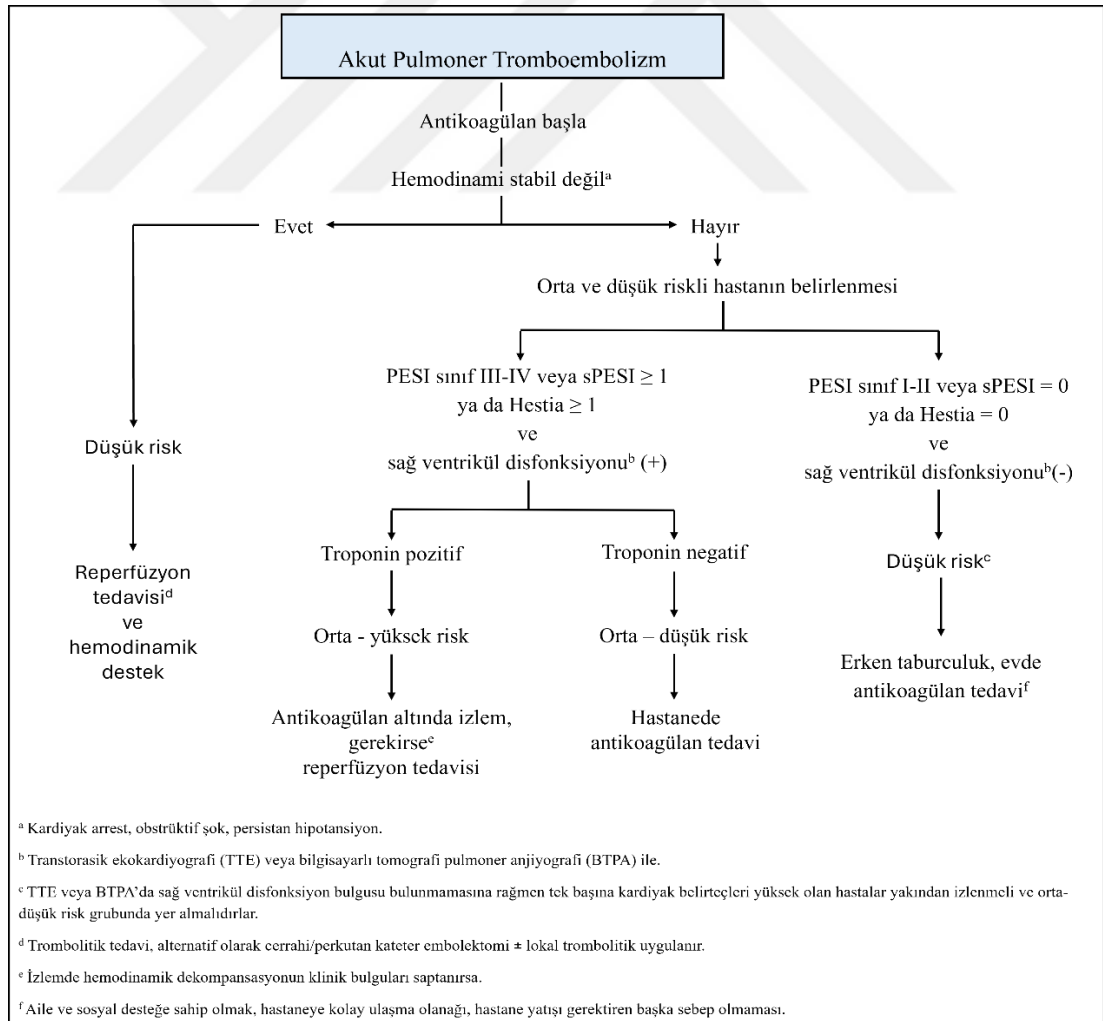
Destek tedavisi sonrası hemodinamisi stabil hale gelmesi halinde hızla BTPA çekilmelidir. Anstabil dönemde akut koroner arter hastalığından kuşkuyla kateter laboratuvarına gönderilen ve bu hastalığı dışlanan hastalara, bu sırada pulmoner anjiyografi uygulanabilmektedir. Bu inceleme, özellikle perkutan kateter teknikleri ile reperfüzyon tedavisi seçeneği açısından yararlı olmaktadır (1).

Başlangıçta hemodinamisi stabil olmasına rağmen ciddi hipoksemi, elektrokardiyografi (EKG)'de anterior prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği, ST değişiklikleri, S1Q3T3 veya psödo infarktüs paterni (QR) saptanan, sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulum ya da BTPA'da bilateral santral damarlarda yaygın trombüs gözlenen, beyin natriüretik peptid (BNP), pro-BNP ve troponin T gibi kardiyak belirteçleri pozitif saptanan hastalar, submasif PTE grubuna girebileceklerinden dolayı, bu hastalara TTE yapılması gerekmektedir (59).

2.11. Tedavi Yaklaşımı

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusuna orta/yüksek olasılıklı olup, kanama riski düşük olan hastalarda test sonuçları beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalı ve eğer masif PTE' den kuşkulaniyorsa antikoagülan olarak anfraksiyone heparin seçilmelidir (60). TE riskine göre önerilen tedavi stratejisi, Şekil 3'de görülmektedir.

Şekil 3: Risk değerlendirmesine göre PTE' de önerilen tedavi stratejisi (1)

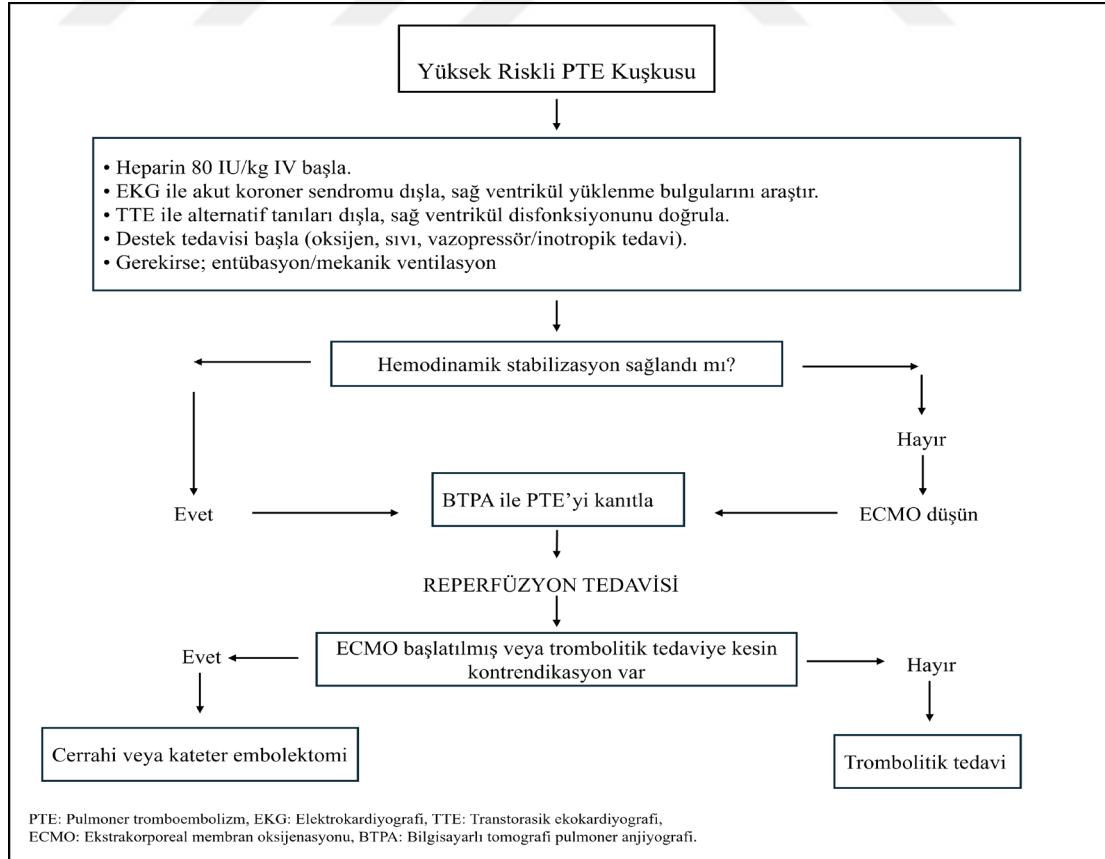


Tanının kesinleşmesi durumunda, önceden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) başlanan hastalarda, bu tedavi en az beş gün sürdürülmeli ve tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmelidir. Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda, heparin kesilerek tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilmesi önerilmektedir (1).

2.11.1. Yüksek Riskli Pulmoner Tromboembolizmde (Masif PTE) Acil Tedavi

Kardiyak arrest, obstrüktif şok veya persistan hipotansiyon nedeniyle hemodinamisi bozulmuş, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan yüksek riskli PTE kuşkulu hastaya standart heparin (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte destek tedavisi (oksijen, 200-500 mL intravenöz laktatlı ringer veya serum fizyolojik, inotropik ve/veya vazopressör ajanlar, gerekirse entübasyon/mekanik ventilasyon) başlanır ve EKG ile akut koroner sendrom dışlanır (Şekil 4). Destek tedaviye rağmen hemodinami stabil hale gelmezse veya planlanan trombolitik tedaviye kontrendikasyon var ise ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanması düşünülmelidir (1).

Şekil 4: Yüksek riskli PTE’de acil tedavi (1).



2.11.2. Orta Riskli (Submasif PTE) Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Hemodinamisi stabil PTE hastalarında risk değerlendirirken; PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterleri ≥ 1 bulunan ve ekokardiyografi/BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalarda kardiyak enzimlere (troponin) bakılır. Troponin pozitif veya negatif sonuçlanmasına göre orta-yüksek ve orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalarda tedavi stratejisi farklıdır (8).

Orta riskli (submasif) PTE hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan orta-düşük riskli olgularda parenteral veya oral antikoagülan tedavi yeterliyken, orta-yüksek riskli olguların bir bölümünde ilk birkaç saat veya gün içinde hemodinamik dekompanseasyon ve kollaps gelişebilmektedir. Bu sebeple orta-yüksek risk grubundaki hastalar antikoagülan tedavi altında yakından takip edilmeli ve böyle bir durum geliştiğinde ise kanama riski yüksek değilse kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması önerilmektedir (7). Yaşlı ve kanama riski yüksek olan hastalarda alternatif olarak peruktan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanabilir (8).

2.11.3. Düşük Riskli Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Son 10 yıl içinde; düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) yaygın kullanımı, kılavuzlarda derin ven trombozu (DVT) nun ayaktan tedavisi önerileri ve özellikle direkt etkili oral antikoagülanların (DOAK) sağladığı avantajlar sebebiyle, düşük riskli PTE hastalarında erken taburculuk ve evde tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir (1).

Komplikasyon riski düşük olan nonmasif PTE hastaları için ayaktan tedavi ile yatarak tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler değerlendirildiğinde tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığı bildirilmiştir (8). Bu çalışmalarda; klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) veya basitleştirilmiş pulmoner emboli şiddet indeksi (sPESI) skorları düşük olan, gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların %13-51'i erken taburculuk ve ayaktan tedavi için uygun durumda bulunmuştur (61).

Hestia dışlama kriterlerinden bir veya daha fazlasının varlığında tedavinin hastanede yapılması önerilmektedir (Tablo 12). Hestia kriterleri negatif olan ve 24 saat içinde taburcu edilen 297 hastalık tek kollu tedavi çalışmasında erken mortalite saptanmamış olup, üç aylık nüks VTE %2 olarak bildirilmiştir (62).

Tablo 12: Hestia Dışlama Kriterleri (1)

Hestia Dışlama Kriterleri
· Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA <100 mmHg, NDS >100/dakika) · Trombolitik veya embolektomi gereksinimi · Aktif kanama veya yüksek kanama riski · 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO₂ >%90 için) · Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması · Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat) · Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı · Kreatinin klirensi <30 mL/dakika · Ciddi karaciğer yetersizliği · Gebelik · HİT öyküsü
HİT: Heparine bağlı trombositopeni NDS: Dakika nabız sayısı TA: Tansiyon arteriyel

2.11.4. Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE’de Tedavi

Subsegmenter PTE (SSPTE), pulmoner arteriyel sistemin dördüncü dallanma ve daha periferinde gözlenen tıkanıklıkları ifade eder. Klinik olarak semptomatik veya asemptomatik (insidental) olabileceği gibi tutulum açısından da izole ya da multipl olabilmektedir. Rastlantısal PTE, genellikle kanser tanısı ve evrelemesi olmak üzere travma ya da postoperatif BTPA kontrolleri sırasında saptanmaktadır (63).

Santral PTE’de semptom olarak dispne ağırlıklı semptom iken, SSPTE’de plöretik göğüs ağrısı daha ön plandadır. Düşük emboli yükü sebebiyle hipoksemi daha hafif, D-dimer ve NT-proBNP, troponin düzeyleri normal aralıkta saptanmaktadır (64).

Günümüzde, semptomatik izole SSPTE hastalarında antikoagülan tedavi kararı halen tartışmalı olmasına karşın asemptomatik/ rastlantısal hastaların bile birçoğuna antikoagülan tedavi uygulanmakta ve bu nedenle gereksiz kanama komplikasyonu riski ile karşılaşılmaktadır (65).

Semptomatik PTE kuşkulu hastalarda izole subsegmenter PTE saptanması durumunda, tüm bacak veya seri alt ekstremitte KDU incelemesi negatif ise tedavi başlanmaması kararı ağırlık kazanmaktadır. Fakat malignite, DVT varlığı veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli durumların varlığında izole subsegmenter PTE’nin genellikle semptomatik ve nonsubsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (66).

2.12. Antikoagülan Tedavi

Antikoagülan tedavinin amacı yeni trombüslerin oluşmasını ve dolayısıyla mevcut trombüsün genişlemesini önlemektir. Günümüzde kullanılan antikoagülan ilaçlar standart (anfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleridir (1).

2.12.1. Standart Heparin

Standart heparin (SH), antikoagülan aktivitesini antitrombine bağlanarak faktör Xa'yı inaktive ederek göstermektedir. Antikoagülan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile de trombositleri ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilmektedir. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak değişebilmekle birlikte genellikle 30 dakika ile üç saat arasındadır. Bu yarı ömrün kısa olması aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre avantaj sağlamaktadır. Akut masif pulmoner tromboemboli emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile intravenöz infüzyon tedavisi tercih edilmelidir (1).

Başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin intravenöz bolus yapıldıktan sonra 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5 lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyonla devam edilir. Terapötik indeksi çok dar olması sebebiyle antikoagülasyon etkisi ve kanama riski aPTZ ile yakın takip edilmelidir. Heparinize hastada hedef aPTZ değeri bazal değerinin veya normal aPTZ üst değerinin 1.5-2.5 katı arasında olmalıdır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca "her altı saatte bir" aPTZ değeri düzenli ölçülmeli. Hedef düzey aralığına ulaşıldıktan sonra günlük ölçümlere geçilmelidir. Aksi takdirde aPTZ uygun düzeye gelinceye kadar "altı saatte bir" kontrole devam edilir (8).

Tablo 13: Heparin Tedavisi Kontrendikasyonları (1)

Heparin Tedavisi Kontrendikasyonları	
Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
· Heparin sodyuma aşırı duyarlılık · Ağır trombositopeni · Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanama · İntrakraniyal kanama kuşkusu	· Hemorajik diyatez · Malign hipertansiyon · Peptik ülser · Göz cerrahisi · Epidural anestezi · Beyin cerrahisi

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Ortalama molekül ağırlıkları 5000 dalton (Da) olup, standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Her bir düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de birbirlerinden farklıdır. Standart heparinden farklı olarak faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmektedir. Biyoyararlanımları standart heparine göre daha iyi ve yarılanma süreleri ise yaklaşık 2-4 kat daha uzundur (8).

Subkutan uygulama ile eliminasyon yarı ömürleri 3-6 saat arasındadır. Standart heparinin aksine dozdan bağımsız oldukları için DMAH' lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilmektedir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı ve aPTZ uzaması yapmadıkları için kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur. Genel pozoloji günde iki kez olmakla birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da ülkemizde mevcuttur (1).

2.12.2. Fondaparinux

Fondaparinux, fXa'nın sentetik ve selektif inhibitörüdür. Subkutan uygulanır ve yarılanma ömrü yaklaşık 15-20 saattir. Takibinde doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'de hem profilaksi hem de tedavide kullanılabilir. Platelet faktör 4 ile etkileşimi olmadığından trombositopeniye neden olmaz ve bu yüzden heparin ilişkili trombositopenide (HİT) antikoagülan olarak heparin yerine kullanılabilir (8,67).

2.12.3. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en yaygın kullanılanı varfarin sodyumdur. Karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X sentezlerini inhibe ederek etki göstermektedir. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenebilir. Fakat trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde de eklenebilir (8,67).

Varfarinin antikoagülan etkisinin ortaya çıkması için yaklaşık 36 saate ihtiyaç vardır. Dolayısıyla tedaviye tek başına, KVA'lar ile başlanmamalıdır. Sebebi ise KVA'ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"yi de inhibe etmeleridir. Bu süre içinde hastada mevcut hiperkoagülabilité önlenemeyecek ve doğal antikoagülanların plazma düzeyleri daha da azalacağı için özellikle deride görülen trombotik olaylara (varfarine bağlı deri nekrozu) sebep olabilmektedir (1,8).

Terapötik doz aralığı international normalization ratio (INR) ile takip edilmektedir. Bazal INR ölçümünden sonra ilk 2-3 günden sonra günlük takiplere başlanır. INR değeri istenilen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (68).

2.12.4. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Standart heparin ve DMAH' lar, faktör Xa ve trombin üzerine direkt dolaylı olarak da antitrombin üzerinden etki gösterirken DOAK' lardan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban direkt faktör Xa üzerine ve dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle heparin ilişkili trombositopeni (HİT) komplikasyonu gelişebilmektedir (69).

Doğrudan etkili oral antikoagülanların oral kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, nadiren intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması diğer antikoagülanlara göre avantajları arasında gösterilebilir. Diğer yandan bu ilaçların antidotlarının henüz rutin kullanımda olmaması, yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle bir-iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği ispatlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması; dozlara sıkı uyum gerekmesi, ciddi karaciğer ve renal yetersizlik gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları ise dezavantajları arasında gösterilebilir (1).

2.13. Trombolitik Tedavi

Sistemik trombolitik tedavi reperfüzyon amaçlı tedaviler arasında en sık kullanılanı olup özellikle masif, yüksek mortalite riskli olgularda hayat kurtarıcı olabilmektedir. Trombolitik ilaçlar pulmoner tromboembolizmde trombüsü aktif olarak eriterek pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağlarlar (70). Bu düzelme, semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte verildiğinde belirgin olmakla birlikte 14 gün içinde verildiğinde de faydalı olduğu gösterilmiştir (71).

Trombolitik tedavi, antikoagülan tedaviye göre kanama riski açısından daha risklidir, bu nedenle gerçek endikasyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Trombolitik tedavi için ana endikasyon; kardiyojenik şok ve/veya sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi başka bir nedene bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya gözlem altında 15 dakika içinde arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif, yani yüksek riskli PTE' dir (72). Kardiyojenik şoktaki yüksek riskli PTE'li hastalarda trombolitik tedavinin kullanıldığı çalışmaları derleyen bir meta-analize göre mortalite ve PTE nüksünün belirgin azaldığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde ciddi kanama oranı %9.9, intrakraniyal kanama oranı ise %1.7 bildirilmiştir (73).

Masif PTE'nin tedavisinde kullanılan streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) en iyi bilinen trombolitik ilaçlardır. Streptokinaz, beta-hemolitik streptokok kültüründen elde edilen bir polipeptid iken rt-PA rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. Streptokinaz antijenik yapıda olduğu için diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın allerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkiler daha fazladır ve bir defa uygulandıktan sonra altı ay süreyle yeniden kullanılamamaktadır. rt-PA'nın, infüzyon süresi iki saat ve etkisi hızlıdır (74). Hipotansiyon/şok tablosu durumunda hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme ve kardiyak indekste %15 artma sağlanmaktadır (75).

2.14. Embolektomi ve Kateter Teknikleri

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi uygulanamayan, sistemik trombolitik tedaviye yanıt alınamayan veya sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini bekleyemeyecek durumda olan kritik hastalarda, seçilmiş masif (yüksek riskli) veya hemodinamisi bozulma eğiliminde olan orta-yüksek riskli PTE'li hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa, perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavisi denenebilir (1).

Mekanik reperfüzyon, femoral yoldan girilerek pulmoner artere bir kateter konması durumunu ifade etmektedir. Farklı tip kateterler kullanılarak pulmoner arterdeki trombüse mekanik fragmentasyon ve trombüs aspirasyonu yapılmaktadır. Genellikle farmakomekanik tedavi de beraber uygulanmakta ve eş zamanlı olarak kateterden doğrudan trombüsün olduğu yere düşük doz trombolitik ilaçlar da verilebilmektedir (8).

Cerrahi embolektomi ise masif (yüksek riskli) hemodinamik bozukluğu ileri düzeyde olan olgularda, kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse ve perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi yapılabilmektedir (76).

2.15. Vena Kava İnferior Filtreleri

Vena kava inferior (VKİ) filtreleri derin venlerde oluşan pıhtıların pulmoner arteriyel sisteme ulaşmasını engelleyerek pulmoner tromboembolizmi (PTE) önleyen aygıtlardır. Filtreler venöz tromboembolizm (VTE)'in önlenmesinde ya da tedavisinde rutin olarak kullanılan yöntem değildir. Bu aygıtlar PTE oluşmasını %50 azaltırken, filtre ile ilişkili yeni derin ven trombozu (DVT) olasılığını %70 arttırabilmektedir ve PTE mortalitesi üzerine etkisi gösterilememiştir (77).

Vena kava inferior filtreleri akut proksimal alt ekstremitte DVT'si veya akut PTE'si olup; kontrol edilemeyen aktif kanama, yeni intrakraniyal kanama, yeni solid organ travması, aktif gastrointestinal, pelvik veya retroperitoneal kanama, antikoagülan tedavi sırasında oluşan kanama komplikasyonu, kanama riski yüksek diğer ek hastalıklar gibi antikoagülan tedaviye geçici ya da kalıcı kontrendikasyonu olanlar hastalarda endikedir (78).

Filtrelerin farklı amaçlara yönelik tasarlanmış kalıcı, çıkartılabilir ve geçici olmak üzere başlıca üç farklı çeşidi vardır. Hastanın ihtiyacı ve komorbid durumu dikkate alınarak tercih yapılmalıdır. Filtre takılan hastalarda filtrenin yer değiştirmesi, filtrenin kırılması, tıkanması ve bulunduğu damarı perfore etmesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Filtre takılması ile antikoagülan verilebilen hastalarda filtre içi trombüs ve VTE' nin nüks olasılığı azalmaktadır (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; retrospektif, kesitsel bir gözlemsel çalışma niteliğinde olup 31.12.2023 - 01.01.2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran (poliklinik/servis/konsültasyon) ve pulmoner tromboembolizm teşhisi alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı sonrasında başlamıştır.

3.1.Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Pulmoner tromboemboli tanısı almış olmak ve aktif malign hastalığı olmak

3.2.Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. Teşhis sonrası yatışı kabul etmeyen veya başka merkeze sevk yapılan hastalar
3. Hastane veri tabanında yeterli verisi olmayan hastalar
4. Operasyon ya da travma sonrası ilk 4 hafta içerisinde PTE geçiren hastalar
5. Şüpheli ya da kronik PTE'si olan olgular
6. Kanser tanısı olmayan olgular

3.3.Verilerin Toplanması

KTÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran, pulmoner tromboemboli olguları ve herhangi bir malignitesi olan tüm olguların verileri retrospektif olarak hastane kayıt sisteminden toplandı. Bu veriler hastane kayıt sistemindeki epikriz dökümlerinden, servis hemşirelik gözlem kağıtlarından, konsültasyon notlarından, poliklinik kayıtlarından, laboratuvar bilgilerinden, radyoloji ve patoloji rapor sonuç kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların semptomları, başvuru tarihi, ek hastalıkları, laboratuvar tetkiki, pulmoner embolinin lokasyonu, geçmiş kemoterapi (KT) öyküleri, son 1 aydaki kemoterapi öyküsü ve trombojen ilaç öyküsü hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Laboratuvar değerleri olarak hemogloblin (Hb), trombosit (Plt), troponin, Pro-BNP, D-Dimer, Albumin (ALB), Alkalen fosfataz (ALP), Üre (BUN), Kreatinin, Alanin_aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST), Laktat dehidrogenaz (LDH) ve kan gazları tetkiki (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, Laktat) incelenmiştir. Bu laboratuvar değerlerinden kan gazları tetkiki, hastanın göğüs hastalıkları bölümümüzle gerek poliklinik gerekse servis konsültasyonu üzerinden iletişime geçildiği ilk anda alınan kan tetkiki esas alınmıştır. Diğer kan tetkikleri ise göğüs hastalıkları bölümümüzle ilk temastan sonraki 1 haftalık süre içerisinde çalışılan ilk değerler esas alınmıştır.

PTE tanısı alan hastaların klasifikasyonu, sPESI/Hestia skorları mevcut dokümente edilen anamnez, fizik muayene, konsültasyon notları, laboratuvar ve radyoloji sonuçları değerlendirilerek tarafımızca hesaplanarak elde edilmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların malignitesi ve PTE tanısı mevcut olduğu için sPESI skoru tüm hastalar için en az “1” puandı. Olgular sPESI:1 ve sPESI > 1 (malignite dışında ek puanı olanlar) olacak şekilde iki grupta incelendi. Bu iki grupta takiplerinde gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Tedavi sürecinde PTE tanısı konulduktan sonra gerek acil serviste gerek diğer servislerde gerekse de ayaktan takip edilen hastalar ayırım yapılmaksızın PTE’ ye yönelik aldığı tedavi(ler) not edilmiştir (Trombolitik SH, DMAH, OAK, YOAK, VCI filtresi).

Komplikasyonlar; ağrı, re-emboli, tedaviyi kesmeyi gerektiren/gerektirmeyen kanama ve ölüm incelenmiştir. Ağrı olarak, PTE ile ilişkili ağrılar esas alınmıştır (göğüs ağrısı, sırt ağrısı...). Kanama için PTE tanısı sonrası gelişen ya da tanı anında kanaması olan ve sonrasında tedavi sonrasında da devam eden hastalar analize dahil edilmiştir. Göğüs hastalıkları servisi dışında diğer servislerde takip edilen hastalarda komplikasyon gelişip gelişmediği takiplerindeki konsültasyon notları, yeni sonuçlanan laboratuvar ve radyolojik görüntülemeleri incelenerek karar verilmiştir.

3.4.İstatistiksel Analizler

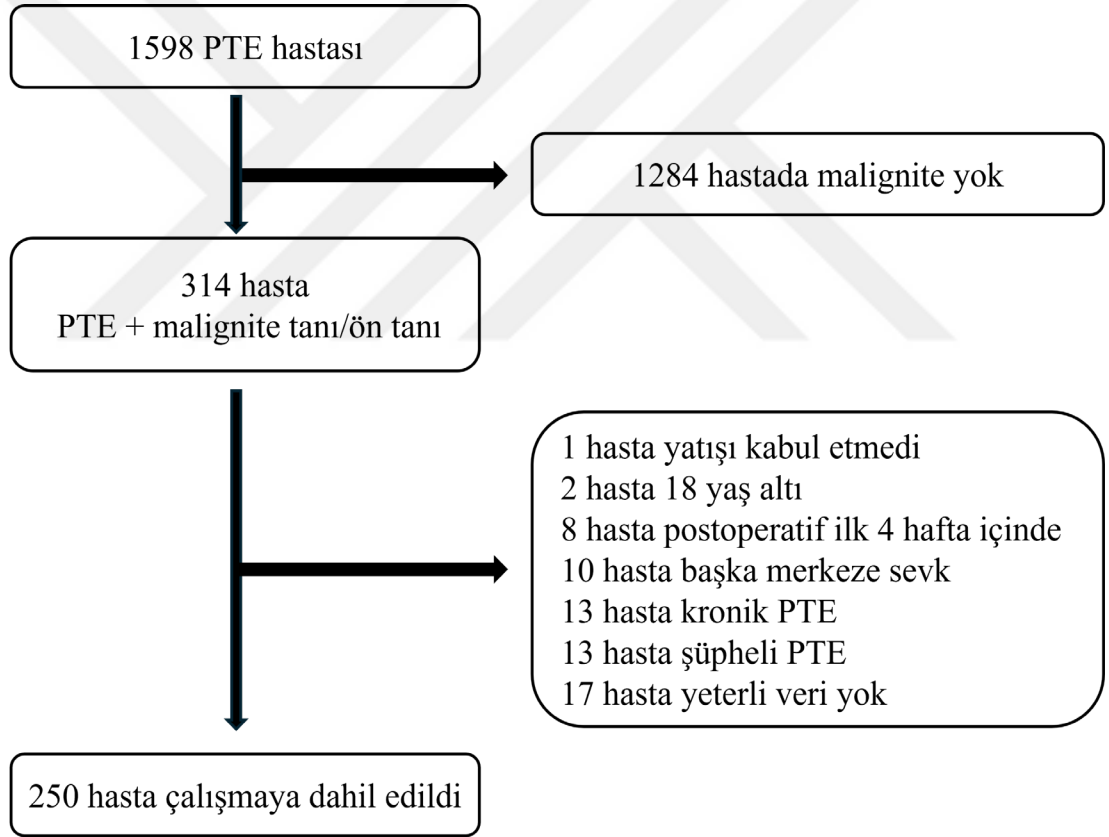
Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. İnterval değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında normal dağılıma uymayan interval değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Hasta Akış Şeması

Çalışmaya 01.01.2019 - 31.12.2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran ve pulmoner tromboembolizm tanısı alan toplam 1598 hasta alındı. Bu hastaların 1284'ünde malignite tanısı olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 314 hastadan yatışı kabul etmeyen 1, 18 yaş altı 2, postoperatif ilk 4 hafta içinde olan 8, PTE tanısı sonrası başka merkeze sevk edilen 10, kronik PTE ve şüpheli PTE olan 13'er hasta ve malignite bilgileri, BT sonuçları, sPESI/Hestia skorları hesaplanması için yeterli veri olmayan 17 hasta dışlandı. Kalan 250 olgu analizlere dahil edildi (Şekil 5).

Şekil 5: Hasta akış şeması



4.2.Demografik Özellikler

Araştırmaya PTE tanısı alan ve beraberinde kanser tanısı olan 250 hasta dahil edildi. Hastaların %51,6'sı (n=129) erkekti. Yaş ortalaması 65,8±11,4 idi. Hastaların %60'ının (n=150) ek hastalığı vardı. Eşlik eden en sık hastalıklar ise kardiyak hastalıklar (%48) idi. Hastaların yaklaşık 54,4'ü asemptomatik başvurmuş olup semptomatik başvuran hastalarda en sık semptom dispne olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14: Pulmoner tromboemboli olgularımızın demografik özellikleri

		Sayı (%)
Cinsiyet	Kadın	121 (48,4)
	Erkek	129 (51,6)
Yaş [ort±ss]		65,8±11,4
VKİ [ort±ss] (n:232)		27,3±5,5
Ek hastalık		150 (60)
	Kardiyak hastalık	120 (48)
	Endokrinolojik hastalık	37 (14,8)
	Respiratuvar hastalık	31 (12,4)
	Nörolojik hastalık	19 (7,6)
	Hematolojik hastalık	8 (3,2)
	Renal hastalık	2 (0,8)
	Diğer	12 (4,8)
Tanı Anında Antiagregan/ Antikoagülan kullanımı		62 (24,8)
	ASA (100 mg)	49 (19,6)
	Klopidogrel (75 mg)	5 (2)
	Varfarin (5 mg)	3 (1,2)
	YOAK	3 (1,2)
	Enoksaparin Sodyum 1x60mg	6 (2,4)
	Enoksaparin Sodyum 2x60mg	3 (1,2)
Başvuru semptomları	Asemptomatik	136 (54,4)
	Dispne	65 (26)
	Göğüs Ağrısı	26 (10,4)
	Senkop	16 (6,4)
	Öksürük	14 (5,6)
	Bacak Ağrısı	8 (3,2)
	Hemoptizi	7 (2,8)
	Çarpıntı	2 (0,8)
	Karın Ağrısı	1 (0,4)
	Diğer	23 (9,2)
Başvuru yeri	Acil Poliklinik	71 (28,4)
	Göğüs Poliklinik	34 (13,6)
	Onkoloji Poliklinik	72 (28,8)
	Diğer Poliklinik	18 (7,2)
	Onkoloji Servis	27 (10,8)
	Diğer Servis	28 (11,2)

4.3.Pulmoner Tromboemboli Özellikleri

Anatomik olarak en sık segmenter arterlerin etkilendiği görülmüş olup çoğu olguda trombüs sayısı birden fazlaydı. Toplamda 120 hastaya alt ekstremité doppler usg incelemesi yapılmış olup 46 hastada DVT saptandı ve en sık femoral ve DVT olduğu gözlemlendi. Trombüslerin anatomik özellikleri Tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15: PTE olgularında trombüsün anatomik özellikleri

		Sayı (%)
Anatomik yerleşim	Ana pulmoner arter	55 (22)
	Lober	131 (52,4)
	Segmental	206 (82,4)
	Subsegmental	78 (31,2)
Trombüs sayısı	Tek	70 (28)
	Multipl	180 (72)
DVT yeri (n:120)	İliak ven (n:119)	6 (5)
	Femoral ven	30 (25)
	Popliteal ven	21 (17,5)
	Yüzeyel femoral ven	4 (3,3)
	Distal venler	2 (1,7)

4.4.Pulmoner Tromboemboli Klasifikasyonu

Hastaların çoğu (%90) nonmasif PTE ile, kalan %10’u ise submasif ve masif PTE olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında toplamda 20 hastaya EKO yapılmış ve bu 20 hastanın %35’inde (n=7) sağ boşluklar dilate saptanmıştır. Bu hastaların EF’si % ortalaması 59,8±5,7 ve 17 hastada ölçülen sPAB ortalaması 41,2±19,8 mmHg idi. Sağ boşlukları dilate olan hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmemişken 6’ında altı günden uzun yatış durumu gelişti.

Tablo 16: PTE hastalarının klasifiaksiyonu

		Sayı (%)
Klasifikasyon	Masif	5 (2)
	Submasif	20 (8)
	Nonmasif	225 (90)

Tablo 17: Pulmoner tromboemboli hastaların laboratuvar parametreleri

		Sayı	Ort±SS
Hemogram	Hb (g/dL)	234	11,3±1,9
	Plt (x10 ³ /μL)	233	226,8±110,7
Biyokimya	Troponin (ng/L)	98	33,6±41,7
	Pro-BNP (ng/L)	23	864,7±1510,2
	D-dimer (μg/L)	185	8127,2±8581,5
Kan gazı	pH	126	7,4±0,1
	HCO ₃ (mmol/L)	126	24,1±3,7
	Laktat (mg/dL)	116	14,5±22,1

Tüm hastalar kanser hastası olduğu için sPESI skorlamasından en az 1 puan almaktaydı. Diğer kriterlerden ise en sık kalp yetersizliği veya kronik akciğer hastalık öyküsü varlığı gözlemlendi. Ortalama sPESI skoru 1,6±0,9 bulundu (Tablo 18).

Tablo 18: sPESI kriterleri ve ilgili kriterin hastalarda bulunma sıklığı

	Sayı (%)
Yaş > 80 yıl	22 (8,8)
Kanser varlığı	250 (100)
Kalp yetersizliği öyküsü Kronik akciğer hastalığı öyküsü	68 (27,2)
Kalp hızı ≥ 110/dakika	18 (7,2)
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	50 (20)
sPESI toplam skor [ort±ss]	1,6±0,9

Hastaların Hestia skorlamasına bakıldığında en sık puan alınan kriter, hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı, iken gebelik ve HİT öyküsü hiçbir hastada gözlenmemiştir. Ortalama Hestia değeri $1,2 \pm 1,4$ olarak bulundu (Tablo 19).

Tablo 19: Hestia kriterleri ve ilgili kriterin hastalarda bulunma sıklığı

	Sayı (%)
Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA < 100 mmHg, NDS > 100/dakika)	52 (20,8)
Trombolitik veya embolektomi gereksinimi	4 (1,6)
Aktif kanama veya yüksek kanama riski	40 (16)
24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO ₂ > %90 için)	58 (23,2)
Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması	16 (6,4)
Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)	14 (5,6)
Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı	113 (45,2)
Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika	1 (0,4)
Ciddi karaciğer yetersizliği	1 (0,4)
Gebelik	0 (0)
HİT öyküsü	0 (0)
Hestia toplam skor [ort±ss]	1,2±1,4

HİT: Heparine bağlı trombositopeni, NDS: Dakika nabız sayısı, TA: Tansiyon arteriyel

4.5.Kanser Özellikleri

Hastaların %93,2'sinin (n=233) PTE tanısı aldığıında kanser tanısı vardı. Diğer 17 hasta takip sırasında tanı aldı. Çalışmamızdaki olgularda en sık akciğer kanseri ve daha sonra mide/barsak kanserleri saptanmış olup diğer kanserler tablo 20'de verilmiştir. Hastaların %67,6'sında (n=169) metastaz, %66'sında (n=165) daha önce kemoterapi öyküsü vardı. Hastaların %38'i (n=95) ise son 1 ay içerisinde KT almıştı.

Tablo 20: Hastalarda mevcut kanser türleri ve kullanmakta oldukları trombojen ilaçlar

Sayı (%)		
Kanser Türü	Akciğer	64 (25,6)
	Mide/Barsak	60 (24,0)
	Beyin	17 (6,8)
	Meme	19 (7,6)
	Lösemi/Lenfoma	19 (7,6)
	Jinekolojik	17 (6,8)
	Pankreas	13 (5,2)
	Diğer	41 (16,4)
Trombojen ilaçlar		166 (66,4)
Lenalidomid (n:249)		2 (0,8)
Platinli KT (n:249)		85 (34,1)
Gemsitabinli KT (n:249)		19 (7,6)
Diğer (n:245)		134 (54,7)

4.6.Kanser ile ilgili karşılaştırmalar

Akciğer, beyin, meme kanserleri ve lösemi/lenfomalı hastaların yarısından fazlasında başvuru sırasında PTE ile ilişkili semptomlar mevcut iken mide/barsak, pankreas ve jinekolojik kanserli hastaların daha çok asemptomatik olduğu gözlemlendi (Tablo 21).

Tablo 21: Kanser türüne göre başvuruda pulmoner tromboemboli semptom durumu

	Semptomatik PTE	
	Asemptomatik	Semptomatik
Akciğer	26 (40,6)	38 (59,4)
Mide/Barsak	44 (73,3)	16 (26,7)
Pankreas	7 (53,8)	6 (46,2)
Beyin	5 (29,4)	12 (70,6)
Meme	7 (36,8)	12 (63,2)
Lösemi/Lenfoma	7 (36,8)	12 (63,2)
Jinekolojik	13 (76,5)	4 (23,5)
Diğer	27 (65,9)	14 (34,1)

Kanser tanı tarihi ile pulmoner emboli gelişimi arasındaki sürenin değerlendirildiği 228 hastada bu süre ortalama $527,7 \pm 995,8$ gün idi. Bu süre ortalama olarak en fazla meme kanserinde gözlenmiş olup en az ise $271,8 \pm 436$ gün ile akciğer kanserinde gözlenmiştir. Diğer kanser türleri ve emboli gelişimi arasındaki ortalama süre Tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22: Kanser türüne göre patoloji tarihi ile PTE nedenli hastane başvurusu arasındaki sürelerin dağılımı

	Kanser patoloji- Emboli başvuru arası süre (gün)		
	Sayı	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)
Akciğer	56	$271,8 \pm 436$	196,5 (1-2931)
Mide/Barsak	56	$454,9 \pm 849$	201,5 (4-5682)
Pankreas	10	$370,6 \pm 497,8$	108,5 (6-1153)
Beyin	15	$542,2 \pm 909,3$	243 (10-2968)
Meme	19	$1370,3 \pm 2356,5$	263 (4-8772)
Lösemi/Lenfoma	19	$508,5 \pm 898$	135 (0-3752)
Jinekolojik	16	$710 \pm 792,1$	357 (0-2289)
Diğer	37	560 ± 727	233 (20-3003)
Toplam	228	$527,7 \pm 995,8$	203,5 (0-8772)

sPESI skoru ortalaması beyin ve meme kanserinde en yüksek; pankreas ve jinekolojik kanserlerde daha düşük bulunmuştur.. Hestia skorunda ise en yüksek ortalama değer beyin tümörlerinde, en küçük ortalama değer ise jinekoloji kanserlerde saptanmıştır. (Tablo 23).

Tablo 23: Kanser türüne göre sPESI ve Hestia skorlarının dağılımı

	sPESI skoru		Hestia skoru	
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)
Akciğer	1,6±0,9	1 (1-4)	1,1±1,3	0 (0-5)
Mide/Barsak	1,6±1	1 (1-5)	1±1,5	0 (0-5)
Pankreas	1,5±0,7	1 (1-3)	1,5±1,6	1 (0-4)
Beyin	1,8±0,8	2 (1-3)	1,9±1,5	2 (0-4)
Meme	1,8±1	1 (1-3)	1,4±1,2	1 (0-3)
Lösemi/Lenfoma	1,7±0,9	1 (1-4)	1,5±1,3	1 (0-4)
Jinekolojik	1,5±0,7	1 (1-3)	1±1,6	0 (0-5)
Diğer	1,5±0,9	1 (1-5)	1,1±1,4	0 (0-5)

Tablo 24: Pulmoner emboli hastalarının metastaz, KT ve son bir ayda KT uygulama durumuna göre karşılaştırılması

		Metastaz		p*	KT		p*	Son 1 ayda KT		p*
		Yok	Var		Yok	Var		Yok	Var	
Başvuru semtomu	Asemtomatik	45 (55,6)	91 (53,8)	0,800	44 (51,8)	92 (55,8)	0,548	85 (54,8)	51 (53,7)	0,859
	Semptomatik	36 (44,4)	78 (46,2)		41 (48,2)	73 (44,2)		70 (45,2)	44 (46,3)	
Trombüs Sayısı	Tek	25 (30,9)	45 (26,6)	0,485	20 (23,5)	50 (30,3)	0,258	43 (27,7)	27 (28,4)	0,908
	Multipl	56 (69,1)	124 (73,4)		65 (76,5)	115 (69,7)		112 (72,3)	68 (71,6)	
Klasifikasyon	Masif	3 (3,7)	2 (1,2)	0,296	2 (2,4)	3 (1,8)	0,800	4 (2,6)	1 (1,1)	0,509
	Submasif	8 (9,9)	12 (7,1)		8 (9,4)	12 (7,3)		14 (9)	6 (6,3)	
	Nonmasif	70 (86,4)	155 (91,7)		75 (88,2)	150 (90,9)		137 (88,4)	88 (92,6)	
*Kikare testi										

4.7. Pulmoner Tromboemboli Tedavi Özellikleri

Hastaların çoğunlukla yatarak takip edildiği saptandı ve tedavide ağırlıklı olarak düşük molekül ağırlıklı heparinler kullanıldı (Tablo 25).

Tablo 25: Pulmoner tromboemboli hastalarında uygulanan tedaviler

		Sayı (%)
Tedavi yeri	Yatarak	195 (78)
	Ayaktan	55 (22)
Tedavi	Trombolitik	3 (1,2)
	UFH	22 (8,8)
	DMAH	240 (96)
	VCİ Filtresi	14 (5,6)
Tedavi kombinasyonları	Trombolitik+UFH+DMAH	3 (1,2)
	UFH+DMAH+VCİ filtresi	1 (0,4)
	UFH+DMAH	14 (5,6)
	DMAH+VCİ filtresi	7 (2,8)
	Sadece UFH	4 (1,6)
	Sadece DMAH	215 (86,0)
	Sadece VCİ filtresi	6 (2,4)

UFH: Unfraksiyone heparin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, VCİ: Vena cava inferior

Semptomatik ya da asemptomatik başvurunun yatış süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen (p:0,051), sPESI ve Hestia skorları için yapılan analizlerde anlamlı farklılıklar mevcuttu (Tablo 26).

Tablo 26: Hastaların başvuru semptom durumuna göre PTE klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Başvuru durumu		p*
		Asemptomatik	Semptomatik	
Tedavi yeri	Yatarak	92 (67,6)	103 (90,4)	<0,001
	Ayaktan	44 (32,4)	11 (9,6)	
Yatış süresi [ort±ss] (n:195)		8±7,2	9,2±8,7	0,051
Yatış süresi	6 gün ve altı	53 (57,6)	41 (39,8)	0,013
	6 gün üstü	39 (42,4)	62 (60,2)	
sPESI skoru [ort±ss]		1,3±0,6	2,1±1	<0,001
Hestia skoru [ort±ss]		0,5±1	2,1±1,4	<0,001

*Kikare testi ve Mann Whitney U test

4.8.Tanıdan Tedaviye Kadar Geçen Süre

PTE için BT raporu ile tedavi başlama arasındaki süre tüm hastalarda ortalama $3,7\pm7,2$ iken acil polikliniğine başvuran hastalarda tedavide herhangi bir gecikme yaşanmadığı, olguların aynı gün tanı aldığı ve tedavilerinin başlandığı görülmüştür (Tablo 27).

Tablo 27: Hastaların başvurdukları klinik ve tedaviye kadar geçen süreleri

	BT Raporu ile Tedavi Başlama Arasındaki Süre (gün)		
	Sayı	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)
Acil polikliniği	71	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
Göğüs polikliniği	34	2 $\pm$ 3,2	0 (0-12)
Onkoloji polikliniği	68	8,5 $\pm$ 10,3	6 (0-54)
Diğer poliklinik	18	6,3 $\pm$ 6,8	5 (0-26)
Onkoloji servisi	25	3,5 $\pm$ 5,9	1 (0-24)
Diğer servisi	27	1,5 $\pm$ 4,6	0 (0-23)
Toplam	243	3,7 $\pm$ 7,2	0 (0-54)

4.9.Pulmoner Tromboemboli Takibinde Gelişen Komplikasyonlar

Hastaların yaklaşık %86,4'ünde (n=216) herhangi bir komplikasyon gözlenmemiş olup diğer hastalarda takipte gelişen ağrı, re-emboli, kanama, ya da ölüm komplikasyonlarından en az birisi gerçekleşmiştir. (Tablo 28).

Tablo 28: PTE olgularında takipte gelişen komplikasyonlar

		Sayı (%)
Herhangi bir komplikasyon		34 (13,6)
Ölüm		17 (6,8)
Ağrı		11 (4,4)
Re-Emboli		0 (0)
Kanama		15 (6)
Tedaviyi kesmeyi gerektiren kanama	Yok	10 (66,7)
	Var	5 (33,3)
Kanama yeri (n:15)	Beyin	1 (6,7)
	Gastrointestinal sistem	6 (40)
	Üriner sistem	3 (20)
	Solunum sistemi	3 (20)
	Diğer	2 (13,3)

Çalışmamızda takip sırasında 17 hastanın ex olduğu saptandı ve bu 17 hastanın %35,3'ünde (n=6) kanama saptanmıştır. Bu kanayan hastalardan 3 tanesinin tedaviyi kesecek kadar kanaması olduğu saptandı (Tablo 29).

Tablo 29: Ex olan hastalarda kanama durumu ve kullanılan ilaçlar

		Sayı (%)
Kanama durumu	Yok	11 (64,7)
	Var	6 (35,3)
Kanama olup ölen hastalara uygulanan tedaviler	Sadece DMAH	2 (33,3)
	Sadece UFH	1 (16,7)
	Sadece VCI filtresi	2 (33,3)
	DMAH+VCI filtresi	1 (16,7)

En sık uygulanan tedavi modeli “sadece DMAH” tedavisi olarak saptanmış olup takiplerinde bu hastaların çoğunluğu hayattaydı (Tablo 30).

Tablo 30: PTE hastalarında uygulanan tedaviye göre mortalite

		Yaşam durumu	
		Hayatta n/(%)	Öldü n/(%)
Tedaviler	Trombolitik+UFH+DMAH	3 (100)	0 (0)
	UFH+DMAH+VCI filtresi	1 (100)	0 (0)
	UFH+DMAH	14 (100)	0 (0)
	DMAH+VCI filtresi	6 (85,7)	1 (14,3)
	Sadece UFH	1 (25)	3 (75)
	Sadece DMAH	204 (94,9)	11 (5,1)
	Sadece VCI filtresi	4 (66,7)	2 (33,3)

Başvuru semptomları ve komplikasyonların ilişkisi değerlendirildiğinde, özellikle semptomatik olgularda ağrı ve mortalite oranları anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 31).

Tablo 31: PTE hastalarının başvuru semptomuna göre takiplerinde yeni gelişen komplikasyonlarının karşılaştırılması

	Başvuru durumu n/ (%)		p*
	Asemptomatik	Semptomatik	
Herhangi bir yeni gelişen komplikasyon	8 (5,9)	26 (22,8)	<0,001
Ağrı	2 (1,5)	9 (7,9)	0,031
Kanama	4 (2,9)	11 (9,6)	0,050
Ölüm	3 (2,2)	14 (12,3)	0,004

Benzer şekilde yatarak tedavi uygulanan olgularda komplikasyonlar ve özellikle mortalite daha fazla idi (Tablo 32).

Tablo 32: PTE hastalarının tedavi şekline göre takiplerinde yeni gelişen komplikasyonlarının karşılaştırılması

	Tedavi şekli n/(%)		p*
	Yatarak	Ayaktan	
Herhangi bir yeni gelişen komplikasyon	32 (16,4)	2 (3,6)	0,027
Ağrı	11 (5,6)	0 (0)	0,129
Kanama	13 (6,7)	2 (3,6)	0,533
Ölüm	17 (8,7)	0 (0)	0,028

*Kikare testi

Komplikasyon gelişen olguların sPESI ve Hestia skorlamaları anlamlı yüksek bulundu. Diğer demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Komplikasyon gelişen olguların klinik ve demografik özellikleri

		Herhangi bir komplikasyon		p*
		Yok	Var	
Yaş [ort±ss]		65,6±11,4	67,1±11,3	0,627
VKİ [ort±ss]		27,6±5,6	25,4±4,4	0,053
Cinsiyet n/(%)	Kadın	106 (87,6)	15 (12,4)	0,724
	Erkek	110 (85,3)	19 (14,7)	
Ek Hastalık n/(%)	Yok	88 (88)	12 (12)	0,679
	Var	128 (85,3)	22 (14,7)	
Kanser türü n/(%)	Diğer kanserler	160 (86)	26 (14)	0,931
	Akciğer kanseri	56 (87,5)	8 (12,5)	
Metastaz n/(%)	Yok	75 (92,6)	6 (7,4)	0,075
	Var	141 (83,4)	28 (16,6)	
Kemoterapi n/(%)	Yok	75 (88,2)	10 (11,8)	0,680
	Var	141 (85,5)	24 (14,5)	
Son 1 ayda KT öyküsü n/(%)	Yok	135 (87,1)	20 (12,9)	0,826
	Var	81 (85,3)	14 (14,7)	
Trombojen ilaçlar n/(%)	Yok	74 (88,1)	10 (11,9)	0,718
	Var	142 (85,5)	24 (14,5)	
Trombüs sayısı n/(%)	Tek	62 (88,6)	8 (11,4)	0,675
	Multipl	154 (85,6)	26 (14,4)	
DVT varlığı (n:124) n/(%)	Yok	65 (83,3)	13 (16,7)	0,869
	Var	37 (80,4)	9 (19,6)	
Antiagregan/ Antikoagülan ilaç n/(%)	Yok	163 (86,7)	25 (13,3)	0,977
	Var	53 (85,5)	9 (14,5)	
Başvuru semptom durumu n/(%)	Asemptomatik	128 (94,1)	8 (5,9)	<0,001
	Semptomatik	88 (77,2)	26 (22,8)	
sPESI n/(%)	1	138 (90,2)	15 (9,8)	0,044
	>1	78 (80,4)	19 (19,6)	
Hestia n/(%)	0	124 (98,4)	2 (1,6)	<0,001
	≥1	92 (74,2)	32 (25,8)	

*Kikare testi ve Mann Whitney U testi

Kanama gelişen olgularda metastaz varlığı ve Hestia skor yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış olup diğer demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 34).

Tablo 34: Hastaların demografik, kanser ve PTE klinik özelliklerine göre kanama komplikasyonu gelişmesi durumunun karşılaştırılması

		Kanama komplikasyonu		p*
		Yok	Var	
Yaş [ort±ss]		65,6±11,5	68,7±9,7	0,334
VKİ [ort±ss]		27,4±5,5	25,7±4,4	0,302
Cinsiyet	Kadın	114 (94,2)	7 (5,8)	1,000
	Erkek	121 (93,8)	8 (6,2)	
Ek Hastalık	Yok	96 (96)	4 (4)	0,415
	Var	139 (92,7)	11 (7,3)	
Kanser türü	Diğer kanserler	174 (93,5)	12 (6,5)	0,766
	Akciğer kanseri	61 (95,3)	3 (4,7)	
Metastaz	Yok	80 (98,8)	1 (1,2)	0,042
	Var	155 (91,7)	14 (8,3)	
Kemoterapi	Yok	80 (94,1)	5 (5,9)	1,000
	Var	155 (93,9)	10 (6,1)	
Son 1 ayda KT öyküsü	Yok	147 (94,8)	8 (5,2)	0,661
	Var	88 (92,6)	7 (7,4)	
Trombojen ilaçlar	Yok	79 (94)	5 (6)	1,000
	Var	156 (94)	10 (6)	
Trombüs sayısı	Tek	68 (97,1)	2 (2,9)	0,246
	Multipl	167 (92,8)	13 (7,2)	
DVT varlığı (n:124)	Yok	73 (93,6)	5 (6,4)	1,000
	Var	43 (93,5)	3 (6,5)	
Antiagregan/ Antikoagülan İlaç	Yok	176 (93,6)	12 (6,4)	1,000
	Var	59 (95,2)	3 (4,8)	
Başvuru semptom durumu	Aseptomatik	132 (97,1)	4 (2,9)	0,050
	Semptomatik	103 (90,4)	11 (9,6)	
sPESI	1	147 (96,1)	6 (3,9)	0,143
	>1	88 (90,7)	9 (9,3)	
Hestia	0	125 (99,2)	1 (0,8)	0,001
	≥1	110 (88,7)	14 (11,3)	

*Kikare testi ve Mann Whitney U testi

Başvuruda semptom olması, sPESI ve Hestia skor yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup diğer parametreler ile mortalite arasında anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 35).

Tablo 35: Hastaların demografik, kanser ve PTE klinik özelliklerine göre ölüm gelişmesi durumunun karşılaştırılması

		Ölüm		p*
		Yok	Var	
Yaş [ort±ss]		65,7±11,3	66,8±13,1	0,766
VKİ [ort±ss]		27,4±5,6	25,9±3,9	0,256
Cinsiyet	Kadın	111 (91,7)	10 (8,3)	0,523
	Erkek	122 (94,6)	7 (5,4)	
Ek Hastalık	Yok	94 (94)	6 (6)	0,878
	Var	139 (92,7)	11 (7,3)	
Kanser türü	Diğer kanserler	172 (92,5)	14 (7,5)	0,572
	Akciğer kanseri	61 (95,3)	3 (4,7)	
Metastaz	Yok	77 (95,1)	4 (4,9)	0,588
	Var	156 (92,3)	13 (7,7)	
Kemoterapi	Yok	79 (92,9)	6 (7,1)	1,000
	Var	154 (93,3)	11 (6,7)	
Son 1 ayda KT öyküsü	Yok	143 (92,3)	12 (7,7)	0,619
	Var	90 (94,7)	5 (5,3)	
Trombojen ilaçlar	Yok	78 (92,9)	6 (7,1)	1,000
	Var	155 (93,4)	11 (6,6)	
Trombüs sayısı	Tek	65 (92,9)	5 (7,1)	1,000
	Multipl	168 (93,3)	12 (6,7)	
DVT varlığı (n:124)	Yok	71 (91)	7 (9)	0,549
	Var	40 (87)	6 (13)	
Antiagregan/ Antikoagülan ilaç	Yok	175 (93,1)	13 (6,9)	1,000
	Var	58 (93,5)	4 (6,5)	
Başvuru semptom durumu	Asemptomatik	133 (97,8)	3 (2,2)	0,004
	Semptomatik	100 (87,7)	14 (12,3)	
sPESI	1	147 (96,1)	6 (3,9)	0,044
	>1	86 (88,7)	11 (11,3)	
Hestia	0	126 (100)	0 (0)	<0,001
	≥1	107 (86,3)	17 (13,7)	

*Kikare testi ve Mann Whitney U testi

sPESI skoru 1 olan hastalardan başvuruda semptom varlığı, takiplerinde komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış olup sPESI skoru 1'in üstünde olan hastalar için semptom durumunun komplikasyon gelişiminde anlamlı etkisi olmadığı saptandı. (Tablo 36).

Tablo 36: Hastaların sPESI skoru ve başvuru semptom durumuna göre herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunun karşılaştırılması

		Herhangi bir komplikasyon		p*
		Yok	Var	
sPESI=1	Asemptomatik	105 (96,3)	4 (3,7)	<0,001
	Semptomatik	33 (75)	11 (25)	
sPESI>1	Asemptomatik	23 (85,2)	4 (14,8)	0,653
	Semptomatik	55 (78,6)	15 (21,4)	

*Kikare testi

Benzer karşılaştırma Hestia skoru için de yapıldığında Hestia 0 ya da ≥ 1 olan hastalar için semptom durumunun, komplikasyon gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 37).

Tablo 37: Hastaların Hestia skoru ve başvuru semptom durumuna göre herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunun karşılaştırılması

		Herhangi bir komplikasyon		p*
		Yok	Var	
Hestia=0	Asemptomatik	102 (99)	1 (1)	0,333
	Semptomatik	22 (95,7)	1 (4,3)	
Hestia ≥ 1	Asemptomatik	26 (78,8)	7 (21,2)	0,637
	Semptomatik	66 (72,5)	25 (27,5)	

*Kikare testi

sPESI=1 olan hastalar semptomatik oluşuna göre iki grupta incelendiğinde asemptomatik başvuran hastaların %3,7'sinde (n=4/109) komplikasyon gelişmiş olup bu hastalardan sadece 1'i ex olmuş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ex olan bu hastanın Hestia skoru 3 idi. Sistoskopi için üroloji serviste yatıyorken tarama sebebiyle çekilen toraks BT'de PTE saptanmış. Takiplerinde sepsis ve ileus tablosu sonrası ex olmuş. Ex olan hastaların özellikleri Tablo 38'de sunulmuştur.

Tablo 38: Ex olan hastaların klinik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Ek Hastalık	Kanserin Yeri	Metastaz	KT	Semptom	Klasifikasyon	sPESI Toplam Skor	Hestia Toplam Skor	Tedavi				Yatış Süresi (gün)
											Trombolitik	SH	DMAH	VCI Filtresi	
1	58	K	+	Meme	-	+	+	masif	3	3	-	-	+	-	5
2	77	K	+	Beyin	-	+	+	submasif	1	3	-	+	-	-	2
3	62	K	-	Meme	+	+	+	submasif	3	3	-	+	-	-	5
4	74	K	+	Mide	+	+	+	submasif	4	4	-	-	+	-	10
5	50	K	+	Meme	+	+	+	submasif	1	2	-	-	+	-	7
6	78	E	-	Akciğer	+	+	+	non-masif	1	3	-	-	+	-	13
7	65	K	-	Over	+	+	+	non-masif	3	5	-	-	+	-	2
8	65	K	-	Pankreas	+	+	-	non-masif	2	3	-	-	-	+	52
9	64	E	-	Malign mezenkimal tm	+	+	+	non-masif	1	2	-	-	-	+	13
10	88	E	+	Rektum	+	-	+	non-masif	5	4	-	-	+	+	25
11	61	K	+	Malign melanom	+	-	+	non-masif	2	4	-	+	-	-	3
12	66	K	+	Mesane	+	-	-	non-masif	1	3	-	-	+	-	11
13	62	K	+	Gilt	-	-	-	non-masif	2	1	-	-	+	-	40
14	63	E	+	Akciğer	+	+	+	non-masif	3	5	-	-	+	-	18
15	89	E	+	Multiple miyelom	+	+	+	non-masif	5	3	-	-	+	-	8
16	36	E	-	Beyin	-	-	+	non-masif	1	2	-	-	+	-	30
17	77	E	+	Akciğer	+	-	+	non-masif	4	3	-	-	+	-	1

5. TARTIŞMA

5.1.Demografik Özellikler

Araştırmaya PTE tanısı alan ve beraberinde kanser tanısı olan 250 hasta dahil edildi. Hastaların %51,6'sı (n=129) erkekti. Yaş ortalaması $65,8 \pm 11,4$ idi. Hastaların %60'ının (n=150) ek hastalığı vardı. Eşlik eden en sık hastalıklar ise kardiyak hastalıklar (%48) idi. Hastaların yaklaşık 54,4'ü asemptomatik başvurmuş olup semptomatik başvuran hastalarda en sık semptom dispne olarak bulundu.

5.2.Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Yaş artışı PTE için risk faktörü olarak bilinmekle birlikte çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalamaları $65,8 \pm 11,4$ yıl olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalara göre VTE' de ortalama yaş 50 ve üzeri olsa da farklı çalışmalarda farklı veriler karşımıza çıkabilmektedir (1). Willich ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 1399 pulmoner tromboemboli hastasında ortalama yaş 62.3 olarak bildirilmiştir (80).

Kesitsel veriler, 80 yaş ve üzerindeki bireylerde VTE insidansının, 40'lı yaşlardaki bireylere kıyasla neredeyse sekiz kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (81). Hwang HG ve ark. 2019 yılında yaptığı çalışmaya göre her 10 yıllık yaş artışı, VTE riskini 1.8-2.8 kat arasında arttırdığı saptanmıştır (82).

Venöz tromboembolizmin cinsiyet dağılımı için literatüre bakıldığında, 50 yaş altındaki bireyler için VTE insidansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmış olup bu farklılık öncelikli olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik ve kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özgü hormonal durumlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (83). Yaklaşık 50 yaşından sonra gözlenen insidans ise erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksek saptanmakta olup 70 yaşından sonra gözlenen insidans ise her iki cinsiyette de hızla artmaktadır. Sonuç olarak VTE riski her iki cinsiyette de yaklaşık olarak eşit kabul edilir (84). Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında erkek oranı %51,6'dır. Hafif derecede erkek baskınlığı saptanmıştır. Bu farklılık ön planda mevcut yaş aralığının 50-70 yaş olmasına bağlı olabileceği düşünülerek literatürü destekler niteliktedir.

5.3.Komorbiditeler

Çalışmamızda malign PTE tanısı alan hastaların %60'ında en az bir sistemik hastalık bulunmakta olup, bunlar arasında en sık %48'lik oran ile kardiyovasküler (KV) patolojiler gözlenmiştir. Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle son 3 ayda hastane yatışı, son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüs öyküsü ya da arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ek hastalık varlığı VTE için risk faktörü oluşturmaktadır (1). Eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin kanser ilişkili tromboz riskine katkıda bulunduğu bilinmektedir (85).

5.4.Aseptomatik ve Semptomatik PTE

Literatürde tümör evrelemesi için yapılan rutin bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları sırasında aseptomatik pulmoner tromboemboli (insidental PTE) oranlarının %2–5 aralığında değiştiği bildirilmektedir. Genel olarak, 12 çalışmanın birleştirildiği bir meta analize göre evreleme için BT çekilen toplam 28.626 onkoloji hastası içerisinde 963 insidental PTE (İPE) saptanmış olup İPE' nin genel sıklığı %3,36 olarak bulunmuştur (86). 2006 yılında Gregor W.Gladish ve ark. tarafından yapılan 403 kanser hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise İPE sıklığını %4 bulmuşlardır (87). Bir başka örnek olarak Wang Y ve ark. Haziran 2023 tarihli, kanserli 180 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada İPE oranı %49 (88 hasta), semptomatik PTE ise %51 (92 hasta) olarak bulunmuştur (88). Başka bir prospektif çalışmaya göre 340 kanserli hastada insidental venöz tromboemboli görülme sıklığı %28 (94 hasta) olarak bulunmuştur. Bu 340 hastanın 119 tanesi pulmoner emboli ile takip edilmiş olup PE hastalarının yarısına yakını insidental teşhis edilmiş ve klinik değerlendirme aseptomatik olarak bulunmuş (89).

Barca ve ark tarafından 2023 yılında yapılan, kanser ve VTE' si olan 796 hastanın dahil edildiği çalışmada insidental VTE %42,8 (341 hasta) ve semptomatik VTE %57,2 (455 hasta) olarak bulunmuş (90). Bizim çalışmamızda ise maligniteye bağlı PTE tanılı hastaların %54,4'ü aseptomatik olduğu bulunmuştur. Bu oran literatürdeki kimi çalışmayla örtüşmekte iken oranın kimi çalışmaya göre de fazla olduğu görülmüştür. Mevcut farklılık son yıllarda bilgisayarlı tomografi teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak daha distal dallardaki PTE' lerin tespit edilmesi ve günlük rutin kullanımda BT kullanımının artması olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda semptomatik(114 hasta) başvuran olgular içinde en sık görülen yakınma 65 hasta ile dispne (%57) ve 26 hasta ile göğüs ağrısı (%22) olarak saptanmıştır. Özsu ve ark. 2009 yılında yapmış olduğu çalışmaya göre ülkemizdeki PTE çalışmalarında en sık yakınmanın nefes darlığı ve plöretik göğüs ağrısı olduğu bildirilmiş olup çalışmamızdaki bulgularımız mevcut literatür ile uyumludur (91).

5.5. Başvuru Noktaları

Hastaların %28,8'i onkoloji polikliniğinden, %28,4'ü acil servisten tanı almıştır. Onkoloji polikliniğinden tarafımıza yönlendirilen hastalar daha çok asemptomatik iken acil servisten başvuran hastaların çoğu semptomatik olgulardır. Bu oranlara karşın göğüs hastalıkları polikliniğimizden başvurarak tanı alan hastalar %13,6 ile sınırlı kalmıştır. Göğüs hastalıkları poliklinik üzerinden PTE tanısının daha az olması, Covid-19 pandemisinden sonra yeni gelişen akciğer kanserlerinin takip ve tedavisinin onkoloji tarafından yapılıyor olması düşünülebilir.

5.6. Pulmoner Tromboemboli Özellikleri

Anatomik olarak en sık segmenter arterlerin etkilendiği görülmüş olup çoğu olguda trombüs sayısı birden fazlaydı. Toplamda 120 hastaya alt ekstremitte doppler usg incelemesi yapılmış olup 46 hastada DVT saptandı ve en sık femoral vende DVT olduğu gözlemlendi. Trombüslerin anatomik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Browne ve ark. tarafından Haziran 2010 yılında yapılan bir çalışmada 18 insidental PTE hastasında embolinin etkilediği en proksimal arterler sırasıyla segmental pulmoner arter (6 hasta, %33) , lobar pulmoner arter (5 hasta, %28), ana pulmoner arter (4 hasta, %22), veya subsegmental pulmoner arter (3 hasta, %17) idi. 15 (%83) hastada birden fazla pulmoner arterde emboli mevcuttu (92). Bizim çalışmamızda da segmenter ve lobar arterlerin ilk sırada olması vakaların ağırlıklı olarak insidental PTE'lerden olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak, malign PE vakalarında embolinin en sık segmental düzeyde yerleştiği; lobar ve ana arter tutulumunun ise daha ciddi klinik seyrin habercisi olduğu anlaşılmaktadır. Subsegmental emboliler nadiren izole olsa da, rutin taramalarda sıkça karşılaşılmaktadır. Bu bilgilerin ışığında, hem semptomatik hem de rutin BT takibi sırasında saptanan embolilerin doğru şekilde sınıflandırılması, uygun tedavi yaklaşımını belirlemede kritik rol oynamaktadır.

5.7. Pulmoner Tromboemboli Klasifikasyonu

Hastaların çoğu (%90) nonmasif PTE ile, kalan %10'u ise submasif ve masif PTE olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında toplamda 20 hastaya EKO yapılmış ve bu 20 hastanın %35'inde (n=7) sağ boşluklar dilate saptanmıştır. Bu hastaların EF'si % ortalaması 59,8±5,7 ve 17 hastada ölçülen sPAB ortalaması 41,2±19,8 mmHg idi. Sağ boşlukları dilate olan hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmemişken 6'sında altı günden uzun yatış durumu gelişti.

Çalışmamızda malign PTE hastalarının %90'ı nonmasif (düşük riskli), %8'i submasif (orta riskli), ve %2'si masif (yüksek riskli) PTE kategorisine girmiştir. Bu dağılım, mevcut literatürle uyum göstermektedir. Samra ve ark. tarafından 2022 yılında yayımlanan prospektif bir çalışmada 540 kanser hastası yaklaşık 4 yıl boyunca takip edilmiş ve 24 hastada pulmoner emboli gelişmiş. Bu vakaların %75'inde (18 hasta) nonmasif PTE gelişmiş olduğu bildirilmiştir (93). Çalışmamızda, asemptomatik hastaların ağırlıkta olması non-masif PTE sayısının bu denli yüksek olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir.

Tüm hastalar kanser hastası oldukları için sPESI skorundan en az 1 puan almaktaydı fakat kanserden sonra skor puanında en çok artış yapan bir diğer parametre kalp yetersizliği veya kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalık varlığı olarak saptandı. Bu durum, çalışmamıza dahil edilen hastaların yaklaşık %60'ında ek hastalığın olması ve bu ek hastalığı bulunan olgular arasında %80 oranında kardiyovasküler hastalıkların oluşu ile açıklanabilir.

Hestia skorunda en sık puan alan kriter “hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı” olarak saptanmış olup bu durum çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%78) yatarak takip edilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.8. Kanser Özellikleri

Kanser histolojik tipine göre VTE oluşma riski değişmekle birlikte pankreas, mide, akciğer kanseri veya primer beyin tümörü olan hastalar en yüksek riske sahip olanlar arasındadır (1,94). Becattini ve ark. tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmadaki aktif kanserlerin en yaygın birincil bölgeleri ürogenital (%23,0), gastrointestinal (%21,0) ve akciğer (%19,8) olarak saptanmış (95). Pavlovic ve ark. tarafından 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada ise beyin, pankreas, mide kanserleri ve adenokarsinom, VTE için en yüksek riskle ilişkili olduğu gösterilmiş (96). Bizim çalışmamızda 64 hasta ile en sık akciğer kanseri (%25,6) ve daha sonra 60 hasta ile mide/barsak kanserleri (%24,0) saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Heit ve ark. tarafından yapılan popülasyon temelli bir çalışmada kemoterapi kullanımı, kansersiz hastalara kıyasla 6,5 kat artmış olan venöz TE riski ile ilişkilendirilmiştir (97). Sisplatin ve gempitabinin tromboemboli riski daha önceki çalışmalarda da bildirilmiş olup özellikle sisplatinin trombositler, monositler ve endotel hücreleri üzerinde etkinliği olduğu gösterilmiş, aynı zamanda gempitabinin ise özellikle sisplatin ile kullanıldığında tromboemboli riskinde artış olduğu belirtilmiştir (98). Çalışmamızdaki pulmoner tromboemboli hastalarının yarısından fazlasında (%66,4) trombojen ilaç kullanma öyküsü vardı ve bu ilaçların başında da platinli (KT) gelmekteydi. Mevcut bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur.

5.9. Kanser ile İlgili Karşılaştırmalar

Kanser teşhisinden sonraki ilk 6 ayda çeşitli nedenlere bağlı olarak pulmoner emboli gelişebilmektedir ve bu duruma kanser aktivitesi ve tedavi rejimlerine bağlı prokoagülan proteinlerin aşırı sekresyonu ile koagülasyon kaskadında dengesizlik olması sebep olabilmektedir (99).

Wang ve ark. 2022 yılında yaptığı, 180 hastanın dahil edildiği bir çalışmada kanser tanısından pulmoner emboli tanısına kadar geçen süre insidental PTE'li hastalarda 108 (IQR: 45-432) gün ve semptomatik PTE'li hastalarda ise 90 (IQR: 7-383) gün olarak bulunmuştur (88). Chlapoutakis ve ark. tarafından 2022 yılında yapılan ve malignitesi olan 60 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %63,3'ü(38/60) ilk 6 ay içinde pulmoner emboli teşhisi alırken %36,7'si (22/60) ise ilk 6 aydan sonraki dönemde pulmoner emboli teşhisi almıştır. İlk bir yıl içinde pulmoner emboli teşhisine bakıldığında ise oran %83,3 (50 hasta) olarak bulunmuştur (100).

Cha ve ark. tarafından 2012 yılında akciğer kanseri tanısı olan 267 olgunun dahil edildiği retrospektif çalışmaya göre akciğer kanseri tanısı ile pulmoner emboli teşhisi arasındaki medyan süre 135 gün (aralığı 69-320 gün) olarak saptanmış (101). Jung ve ark tarafından yapılan bir başka çalışmada ise akciğer kanseri olan 40 pulmoner emboli hastasından 34'üne (%85,0) akciğer kanseri tanısı konulduktan sonraki 12 ay içinde PE tanısı konulduğu bildirilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda ise patoloji tarihine erişebildiğimiz 228 hasta arasında en sık akciğer kanseri ve mide/barsak kanserleri saptanmış olup akciğer kanseri teşhis tarihi ile pulmoner emboli saptanma tarihi arasındaki süre ortalama $271,8 \pm 436$ (gün) ve medyan değeri 196,5 gün olarak bulunmuş olup literatür ile uyumlu sonuçlanmıştır.

Qdaisat ve ark. tarafından yapılan 904 hastanın dahil edildiği çalışmaya göre sitotoksik kemoterapi alan hastalarda insidental PTE geliştirme riski istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaklaşık üç kat daha fazlaydı (103). Çalışmamızda ise KT öyküsü olmasının başvuru insidental ya da semptomatik olması arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Komplikasyon gelişimi ve mortalite açısından bakıldığında da KT öyküsünün olması anlamlı değişikliğe sebep olmamıştır. Bu durum ön planda çalışmamızın örneklem küçüklüğü ile ilişkilendirilebilir.

5.10. Başvuru Semptomları

Çalışmamızda hastaların başvuru durumuna göre sPESI ve Hestia skorlarının ortalamaları karşılaştırılmış olup semptomatik başvuran hastalarda asemptomatik başvuran hastalara göre her iki skorun da anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu saptanmıştır. Literatürde bu konuyu istatistiksel olarak inceleyen net bir çalışma bulamadık; bizim çalışmamız semptom durumu ile sPESI-/Hestia skorları arasında anlamlı ilişki gösteren ilk örnek olabilir.

Qdaisat ve ark. tarafından yapılan ve 904 hastanın dahil edildiği çalışmada kanser ver insidental pulmoner embolisi olan hastaların %63,5'i (574) ayaktan takip edilirken %36,5'i (330) ise yatırılarak takip edilmiş ve yatırılarak tedavi edilen hastalar için hastanede kalış süresinin ortanca süresi 4 gün olarak belirtilmiş (IQR, 2-7 gün) (104). Bizim çalışmamızda ise asemptomatik başvuran 136 hastanın %32,4'ü (44) ayaktan takip edilmişken %67,6'si (92) yatırılarak takip edilen asemptomatik hastalarda ayaktan tedavi alma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

5.11. Pulmoner Tromboemboli Takibinde Gelişen Komplikasyonlar

Çalışmamızda ölüm dahil komplikasyon gelişen hasta sayısı 34 (%13,6) olarak bulunmuştur. Alotaibi ve ark. tarafından yapılan çalışmada venöz tromboembolizmin 30 günlük ölüm oranı %2,0 olarak bulunmuş ve pulmoner emboli hastalarında neredeyse iki katına (%3,9) çıktığı belirtilmiştir. Fakat bu çalışmada sadece kanser hastaları değil tüm popülasyon üzerinden veriler alınmıştır (105). Kanser varlığının da mortalite üzerine etkisini düşünecek olursak bu değerinde daha da yüksek olması beklenmektedir. Çalışmamızda ise malignitesi olan pulmoner tromboemboli hastalarında ölüm gelişimi %6,8 olarak saptanmıştır.

Barca ve ark. tarafından 2023 yılına yapılan, kanser ve VTE' si olan 796 hastanın dahil edildiği çalışmada asemptomatik (insidental) VTE %42,8 (341 hasta) ve semptomatik VTE %57,2 (455 hasta) olarak bulunmuş. Asemptomatik başvuran 341 hastanın 224'ü (%65,7) ex olurken, semptomatik başvuran 455 hastanın 264'ü (%58) ex olduğu bildirilmiş. Exitus açısından semptomatik ve asemptomatik başvuru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (90). Bizim çalışmamızda ise 250 hasta içinde asemptomatik (insidental) PTE %54 (136 hasta) ve semptomatik PTE %45,6 (114 hasta) olarak sonuçlanmış ve asemptomatik başvuran hastaların %2,2'si (3 hasta), semptomatik başvuran hastaların %12,3'ü (14 hasta) ex olmuştur. Exitus açısından semptomatik ve asemptomatik başvuru arasında fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatür ile benzer niteliktedir.

Semptomatik başvuran hastalardaki mortalitenin asemptomatik başvuran hastalara göre daha fazla olması, semptomatik hastaların daha yakından gözlenmesi, gelişebilecek herhangi bir komplikasyona daha erken müdahale edilebilmesi amacıyla yatırılarak takip edilmesini önerebiliriz.

Barca ve ark. yapmış oldukları ve kanseri olan 796 VTE' li hastanın dahil edildiği çalışmada metastazı olan VTE'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bir mortalite saptanmış olup, bizim çalışmamızda metastaz varlığı ve ölüm arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (90). Çalışmamızda metastaz varlığı sadece kanama komplikasyonu açısından anlamlı bulunmuş olup metastatik kanserli PTE hastalarında daha fazla kanama olayı saptanmıştır.

Çalışmamızda pulmoner tromboembolisi olan kanser hastalarında kanser türlerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. Bu durumun çalışmamızdaki örneklem küçüklüğü ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda toplamda 62 hasta (%24,8) antiagregan/antikoagülan ajanlardan en az birini kullanmakta idi. Bu ajanlardan en sık kullanılanı 49 hasta (%19,6) ile asetilsalisilikasit (ASA) olmuştur. Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada lenfoma haricindeki kanser hastalarında ASA kullanımının akut pulmoner emboli ve DVT engellenmesinde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiş fakat hastane içi mortalitede ASA kullanan grubun mortalitesi, ASA kullanmayan gruba göre akciğer, kolon, pankreas, prostat, böbrek, meme kanseri ve lenfoma/lösemide daha düşük saptandığı belirtilmiştir (106). Bizim çalışmamızda ise ASA kullanımının, herhangi bir komplikasyon, kanama veya ölüm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Pulmoner emboli ve aktif kanserli hastalarda sPESI skorunun yararlılığını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada pulmoner embolisi olan aktif kanserli 368 hastanın dahil edildiği analizde 30 günlük klinik sonuçlar, sPESI skoru = 1 olan hastalar ile sPESI skoru ≥ 2 olan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. sPESI skoru düşük olanlarda (sPESI = 1), hem genel ölüm oranı (%6,3) hem de PE' ye özgü ölüm oranı (%0,7), sPESI ≥ 2 olanlara kıyasla (%13,1 ve %3,9) belirgin şekilde daha düşük saptanmış ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış (107). Bizim çalışmamızda da sPESI =1 ve sPESI >1 olan grup arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmış olup sPESI skoru yüksek hastalar, skoru düşük olan gruba göre daha mortal seyretmektedir. Bu bulgumuz literatür ile uyumlu sonuçlanmış olup pulmoner emboli şüphesiyle gelen kanser hastalarında sPESI skoru yüksekliği saptanması durumunda yakın takip edilmeli ve gelişebilecek komplikasyonları erkenden saptayabilmek adına yatırılarak takip edilmesi önerilebilir. Aynı çalışmada majör kanama açısından iki grup (sPESI = 1 vs sPESI skoru ≥ 2) arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüş olup bizim çalışmamızda da kanama ile sPESI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, kanama riski yüksek olan hastalarda tedavi ve takip planında sadece sPESI skoru değil; diğer parametrelerin de birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise pulmoner embolisi olan 460 aktif kanser hastası arasında 30 günlük mortalite ve majör kanama durumu araştırıldı. Buna göre hastaların %18,0'ı ilk 30 gün içinde ex olmuş, %2,0'ında ise majör kanama gözlenmiş. Hestia skoru düşük riskli olarak kabul edilen hastalarda bile genel mortalite %5'in üzerindeydi (108). Bu sebeple Hestia kriterlerinin komplikasyon ya da mortalite ön görme konusunda tek başına kullanılmaması gerekmektedir.

Randomize çalışmalar, prospektif kohort tedavi çalışmaları ve meta-analizlerde, evde (ayaktan) tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığında, komplikasyon riski düşük olan nonmasif PTE hastalarda tedavi etkinliği ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Güncel PTE kılavuzlarındaki değerlendirmelerde ise; pulmoner emboli şiddet indeksine (PESI, sPESI) ek olarak Hestia dışlama kriterlerinin kullanımı, sağ ventrikül disfonksiyonunun ekokardiyografi veya BTPA ile dışlanması ve kardiyak biyobelirteçlerin (troponin veya NT-proBNP) negatif olması gibi kriterlerin birlikteliği ile etkin ve güvenli tedavi için uygun hasta tanımları yapılmaktadır. Sonuç olarak, Hestia kriterleri ve aslında 30 günlük erken mortalite ile ilişkili olarak en sık valide edilen PESI ve sPESI kriterleri, erken taburculuk ve evde tedavi için de kullanılmaktadır. Ancak PESI ve sPESI kriterlerinin tek başına kullanılması yerine, Hestia kriterleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir (8).

Kılavuzlara bakıldığında sırf malignitesi olması sebebiyle sPESI=1 olsa bile hastalar PTE açısından yüksek risk kategorisine girdikleri için yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir. Fakat çalışmamıza binaen sPESI=1 olup asemptomatik başvuran hastalarda komplikasyon sıklığı anlamlı olarak az bulunması sebebiyle aslında bu tür hastaların ayaktan da takip edilebileceklerini göstermek açısından tutarlı bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bu değerlendirmeye Hestia skorunun da ilave edilmesiyle daha doğru bir ayaktan tedavi kararı verilmesini sağlayacağını düşünmekteyiz.

sPESI >1 olan olgularda ise semptomatik ya da asemptomatik başvuru arasında komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış olup bu durum her ne kadar örneklem küçüklüğüne atfedilse bile bu hasta grubunda ileri değerlendirme için ek testlerin gerektiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda bir diğer skorum sistemi olarak Hestia kriterlerinin de 0 ya da ≥ 1 olması ile asemptomatik ya da semptomatik başvuruda komplikasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Fakat her iki grupta da komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Çalışmamızda mortalite ile ilgili verilere baktığımızda Hestia=0 olan hastalardan hiç biri ex olmamış fakat sPESI=1 olan (sadece maligniteden dolayı 1 puan alan) hastaların %3,9'u (6 hasta) ex olmuştur. Bu sebeple çalışmamızda Hestia skoru sPESI skoruna göre mortalite ön görmede daha başarılı olmuştur. Fakat daha önce de belirttiğimiz Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise Hestia skoru tek başına mortalite öngörmede başarılı olamamıştır (108). Bu yüzden her iki testin de birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.



6. SONUÇLAR

- Araştırma kapsamında değerlendirilen 250 hastanın büyük çoğunluğu nonmasif PTE ile seyretmiş olup, %90 oranında düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Diğer hastalar ise submasif ve masif hastalardan oluşmaktaydı.
- Hastaların %13,6'sında takip süresince en az bir komplikasyon gelişmiş olup %6,8'inde ölüm gerçekleşirken kanama gelişen hastaların oranı %6 olarak saptanmıştır. En sık gastrointestinal sistemde kanama saptanmıştır. Kanamaların üçte biri tedavi değişikliğine neden olacak düzeyde ciddi bulunmuş olup hiçbir hastada re-emboli izlenmemiştir.
- Çalışmada asemptomatik başvuru oranı %54,4 olarak bulunmuştur. Özellikle mide-barsak, jinekolojik ve pankreas kanseri olgularının büyük kısmında asemptomatik PTE saptanmış buna karşın akciğer, beyin ve meme kanserli hastalarda PTE sıklıkla semptomatik seyretmiştir.
- Çalışmamızda sPESI ve Hestia skorları açısından yapılan karşılaştırmalarda, semptomatik başvuran hastalarda bu skorların anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, semptomatik başvuruların yatarak tedavi oranlarını artırdığı ve bu grubun daha uzun süre hastanede kaldığı gözlenmiştir.
- Kanser tanısı ile PTE gelişimi arasında geçen süre çalışmamızda ortalama $527,7 \pm 995,8$ gün olarak hesaplanmıştır. Bu sürenin özellikle meme kanserli hastalarda belirgin şekilde uzun olduğu, buna karşın akciğer kanserli olgularda çok daha kısa olduğu saptanmıştır.
- Sonuç olarak bu çalışma, maligniteye bağlı PTE olgularında tanı anındaki klinik sunumun, eşlik eden komorbiditelerin, kanser tipinin ve sPESI/Hestia skorlarının komplikasyon gelişimiyle yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.
- Çalışmamızda sadece kanser varlığı sebebiyle sPESI =1 olan grup ile kansere ilaveten diğer risk faktörleri de olan sPESI >1 olan grup arasında semptomatik veya asemptomatik başvurunun komplikasyon gelişimini etkileyip etkilemediği değerlendirildi. sPESI=1 olan grupta semptomatik başvurunun komplikasyon gelişimini anlamlı olarak artırdığı görülürken, bu asemptomatik başvuran hastalarda da komplikasyon gelişimi anlamlı olarak düşüktü. Fakat sPESI >1 olan grupta ise semptom durumu, komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir parametre olarak saptanmamıştır.

7. KAYNAKÇA

1. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021 [Internet]. Available from: www.optimusyayincilik.com
2. (US) O of the SG, National Heart L and BI (US). Bookshelf_NBK44178 Prevent deep vein thrombosis and PE. 2008;
3. Mastroiacovo D, Dentali F, di Micco P, Maestre A, Sahuquillo DJC, Verhamme P, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: Analysis from the RIETE registry. Vol. 53, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Vol. 107, Circulation. 2003.
5. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national danish cohort: Increasing incidence and decreasing mortality. Thromb Haemost. 2018 Feb;118:539–46.
6. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. American Journal of Medicine. 2017 Mar;130:337–47.
7. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 2014 Apr;370:1402–11.
8. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020. p. 543–603.
9. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. Thromb Res. 2016 Sep;145:27–33.
10. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-

COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. Vascular Medicine (United Kingdom). 2016 Dec;21:506–14.

11. Atasay B, Arsan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: A study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:627–34.
12. Suchon P, Resseguier N, Ibrahim M, Robin A, Venton G, Barthet MC, et al. Common Risk Factors Add to Inherited Thrombophilia to Predict Venous Thromboembolism Risk in Families. *TH Open*. 2019 Jan;3:e28–35.
13. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. Vol. 49, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Springer; 2020. p. 618–29.
14. Moser KM. Venous thromboembolism. Vol. 141, *American Review of Respiratory Disease*. 1990. p. 235–49.
15. Smulders YM. Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? Vol. 58, *Netherlands Journal of Medicine*. 2001. p. 241–7.
16. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman M V., et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 Dec;39:4186–95.
17. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Aug;4:353–8.
18. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct;375:1524–31.
19. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Vol. 163, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2015. p. 701–11.
20. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman M V., Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary

embolism: A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009 May;101:886–92.

21. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high-to-intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015 Aug;4:353–8.
22. Ceriani E, Combescure C, Le gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8:957–70.
23. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:864–71.
24. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, 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.
25. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. Vol. 140, *Annals of Internal Medicine.* American College of Physicians; 2004.
26. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Vol. 40, *Archivos de Bronconeumología.* Ediciones Doyma, S.L.; 2004. p. 580–94.
27. Douma RA, Le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: A retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Online).* 2010;340:962.
28. Mayo JR, Remy-Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein-Foucher C, et al. Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology.* 1997;205:447–52.
29. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: Incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010 Aug;8:1716–22.

30. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of pulmonary embolism by pulmonary CT angiography. *American Journal of Roentgenology*. 2015 Aug;205:271–7.
31. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun;354:2317–27.
32. Merten GJ, Burgess WP, Gray L V., Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 May;291:2328–34.
33. Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1990 May;263:2753–9.
34. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: Comparison of radiation risks. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Aug;55:1273–80.
35. Konstantinides S V., Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. Vol. 67, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2016. p. 976–90.
36. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005 Oct;5:6.
37. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006 Jun;95:963–6.
38. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MWM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: Prospective cohort study. *Br Med J*. 1998 Jan;316:17–20.
39. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Sep;14:1765–72.

40. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. Vol. 331, British Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2005. p. 259–63.
41. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. American Journal of Emergency Medicine. 2003;21:180–3.
42. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency Physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. In: Annals of Emergency Medicine. 2014. p. 16–24.
43. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, De Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: Results from a monocenter registry of 1,416 patients. Chest. 2008;133:358–62.
44. Pruszczyk P, Kuch-Wocial A, Szulc M, Torbicki A, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. Heart. 2001;85:628–34.
45. Qanadli SD, El Hajjam M, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology. 2000;217:447–55.
46. 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.
47. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest. 2003 Jun;123:1947–52.
48. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. Vol. 44, Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care. Mosby Inc.; 2015. p. 327–34.
49. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. Respir Med. 2005 Oct;99:1286–91.

50. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol.* 2018 Aug;265:223–8.
51. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: Saves lives but underused. *American Journal of Medicine.* 2012 May;125:465–70.
52. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006 Jan;113:577–82.
53. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 29, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2008. p. 2276–315.
54. Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:452–8.
55. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 29, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2008. p. 2276–315.
56. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001 Jul;135:98–107.
57. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, Van Der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: A prospective management study. *Arch Intern Med.* 2002 Jul;162:1631–5.
58. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *New England Journal of Medicine.* 2007 Nov;357:2277–84.
59. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2008;121:617–24.
60. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:7S-47S.

61. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378:41–8.
62. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Aug;9:1500–7.
63. Klok FA, Huisman M V. Management of incidental pulmonary embolism. Vol. 49, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2017.
64. Cha SI, Shin KM, Lee JW, Lee J, Lee SY, Kim CH, et al. Clinical characteristics of patients with peripheral pulmonary embolism. *Respiration*. 2010 Nov;80:500–8.
65. Den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruip MJHA, Kamphuisen PW, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood*. 2013 Aug;122:1144–9.
66. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, Hurdman J, MacLean RM, Sabroe I, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. Vol. 69, *Thorax*. 2014. p. 174–80.
67. Naoum JJ. Anticoagulation Management Post Pulmonary Embolism. Vol. 20, *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. Houston Methodist DeBakey Heart and Vascular Center; 2024. p. 27–35.
68. S.Oğuz KAYAALP. RASYONEL TEDAVİ YÖNÜNDEN - TIBBİ FARMAKOLOJİ. 9th ed. Kayaalp SO, editor. Ankara : Hacettepe Taş Kitapçılık; 2000.
69. Spyropoulos AC. Investigation treatments of venous thromboembolism. Vol. 16, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007. p. 431–40.
70. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Vol. 24, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2003. p. 73–91.
71. Campbell IA, Fennerty A, Miller AC, Baglin T, Gibbs S, Gray H, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Vol. 58, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2003. p. 470–83.

72. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149:315–52.
73. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescur C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Vol. 36, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2015. p. 605–14.
74. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1996 Sep;94:1233–8.
75. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:454S–545S.
76. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 29, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2008. p. 2276–315.
77. Rajasekhar A, Streiff MB. Vena cava filters for management of venous thromboembolism: A clinical review. *Blood Rev*. 2013;27:225–41.
78. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Feb;38:084–93.
79. Ray CE, Prochazka A. The need for anticoagulation following inferior vena cava filter placement: Systematic review. Vol. 31, *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2008. p. 316–24.
80. Willich SN, Chuang LH, van Hout B, Gumbs P, Jimenez D, Kroep S, et al. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work. *Thromb Res*. 2018 Oct;170:181–91.
81. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016 Apr;118:1340–7.
82. Hwang HG, Choi W Il, Lee B, Lee CW. Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019 Oct;82:341–7.

83. Arnesen CAL, Veres K, Horváth-Puhó E, Hansen JB, Sørensen HT, Brækkan SK. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol*. 2022 Feb;37:195–203.
84. Scheres LJJ, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC. Sex-specific aspects of venous thromboembolism: What is new and what is next? *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 May;6:e12722.
85. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023 May;34:452–67.
86. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients—a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2021 Mar;29:1293–302.
87. Gladish GW, Erasmus JJ. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. Vol. 5, *Journal of Thoracic Oncology*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2010. p. 759–60.
88. Wang Y, Liu Z, Li Q, Xia L, Wang Y, Jiang D, et al. Prognosis of incidental pulmonary embolism vs. symptomatic pulmonary embolism in cancer patients: a single-center retrospective cohort study in China. *Thromb J*. 2023 Jun;21:64.
89. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B, et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: A prospective observational study of 340 consecutive patients. *Annals of Oncology*. 2011 Sep;22:2101–6.
90. Barca-Hernando M, Lopez-Ruz S, Marin-Romero S, Elias-Hernandez T, Otero-Candelera R, Jara-Palomares L. Comparison of long-term complications in cancer patients with incidental and acute symptomatic venous thromboembolism. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118385.
91. Özsu Savaş; Özlü Tevfik; Bülbül Yılmaz. Ulusal verilerle pulmoner tromboemboli. *Tuberculosis and Thorax*. 2009;57(4):466–82.
92. Browne AM, Cronin CG, English C, Nimhurchearthaigh J, Murphy JM, Bruzzi JF. Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography Imaging. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5:798–803.

93. Samra SR, Said AM, Elsayed DH, Elhamed MEA, HAbeb MA. The incidence and clinical characteristics of pulmonary embolism in oncologic patients. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022 Dec;16.
94. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023 May;34:452–67.
95. Becattini C, Cimini LA, Bassanelli G, Maggioni AP, Pomero F, Lobascio I, et al. Acute pulmonary embolism and cancer: findings from the COPE study. *Clinical Research in Cardiology*. 2024 Feb;113:288–300.
96. Pavlovic D, Niciforovic D, Markovic M, Papic D. Cancer-Associated Thrombosis: Epidemiology, Pathophysiological Mechanisms, Treatment, and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol*. 2023;17:11795549231220296.
97. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2002 Mar;160:809–15.
98. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: Results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011 Oct;9.
99. Samra SR, Said AM, Elsayed DH, Elhamed MEA, HAbeb MA. The incidence and clinical characteristics of pulmonary embolism in oncologic patients. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022 Dec;16.
100. Chlapoutakis S, Georgakopoulou VE, Trakas N, Kouvelos G, Papalexis P, Damaskos C, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients who develop pulmonary embolism: A cross-sectional study. *Oncol Lett*. 2022 May;23:168.
101. Cha SI, Shin KM, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Lee J, et al. Pulmonary embolism concurrent with lung cancer and central emboli predict mortality in patients with lung cancer and pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2018 Jan;10:262–72.
102. Lee JW, Cha SI, Jung CY, Choi W Il, Jeon KN, Yoo SS, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration*. 2009 Jul;78:42–8.
103. Qdaisat A, Kamal M, Al-Breiki A, Goswami B, Wu CC, Zhou S, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Adv*. 2020 Apr;4:1606–14.

104. Qdaisat A, Kamal M, Al-Breiki A, Goswami B, Wu CC, Zhou S, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Blood Adv.* 2020 Apr;4:1606–14.
105. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *American Journal of Medicine.* 2016 Aug;129:879.e19-879.e25.
106. Li P, Ning Y, Li M, Cai P, Siddiqui AD, Liu EY, et al. Aspirin Is Associated With Reduced Rates of Venous Thromboembolism in Older Patients With Cancer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Sep;25:456–65.
107. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Usefulness of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Score for Identification of Patients With Low-Risk Pulmonary Embolism and Active Cancer: From the COMMAND VTE Registry. *Chest.* 2020 Mar;157:636–44.
108. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, et al. Comparison of Different Clinical Prognostic Scores in Patients with Pulmonary Embolism and Active Cancer. *Thromb Haemost.* 2021 Jun;121:834–44.