



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

**PULMONER EMBOLİSİ OLAN KANSERLİ HASTALAR VE
KANSERİ OLMAYAN HASTALARIN
KARŞILAŞTIRMASINDA KANSERİN MORTALİTE VE
MORBİDİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedia KARAÇADIR

Antalya, 2025



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

**PULMONER EMBOLİSİ OLAN KANSERLİ HASTALAR VE
KANSERİ OLMAYAN HASTALARIN
KARŞILAŞTIRMASINDA KANSERİN MORTALİTE VE
MORBİDİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bedia KARAÇADIR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR

'Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir'

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin ilk gününden uzmanlığa adım attığım güne kadar hekimlik becerisi, bilgi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan, Atatürk ilkeleri ve bilimin ışığında bir hekim olmayı bana öğreten, umudumu kaybettiğim zamanda şefkatle umut tohumunu atıp bunu yeşerten ve desteği ile her zaman yanımda olup bana inanan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum kıymetli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR'e,

Hekimlikte bilimin ışığında ve bilgiyle yetişirken, vicdanlı ve dürüst bir hekim olmanın önemini de bana öğreten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK'a,

Bilgi ve tecrübesi ile bana katkı sağlayan, çok çalışmanın gerekliliğini bana öğreten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Bilgisi, anlayışı ile her zaman bana destek olan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ'e,

Bilgileri, bilimsel yayın konusunda destekleri ve tavsiyeleriyle önümü açan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Hülya DİROL'a, Doç. Dr. Fatih ÜZER'e ve Uzm. Dr. Gamze ÇALIŞ'a

Nefes aldığım ilk günden bugüne, beni destekleri, sevgi ve emekleriyle getiren, güçlü dağım babama, huzuru tanımlayan anneme, biricik kıymetlilerim Meltem ablam ve Nilüfer ablama, bugünün hayalini çok defa kurduğumuz, bedenlen yanımda olamasa da beni izlediğine emin olduğum, bana bıraktığı anıları ile her daim yoluma ışık tutan, sevgisi ve özlemi baki olan meleğim Şebnem ablam'a,

Hekimlikte bilgisi ile bana örnek olan ve her anımda yanımda olan değerli Elif Nazlı SERİN ablama,

Meslektaş olmanın mutluluğu yanında, sevgileri ve güvenleri ile her zaman yanımda olan arkadaşlarım; Dr. N. Tuğçe GÖKTAŞ'a, Dr. Ezgi EFE'ye, Dr. Şükriye ÖNER'e, Dr. Melike İYİÖZ'e, Dr. Ezginur YILDIRIM'a, Dr. Sena ŞAHİN'e, Dr. Sevcan YİRCİ'ye, Dr. E. Sema ALTINÖZ'e
Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Risk Faktörleri	2
2.3. Fiziopatoloji	3
2.3.1. Fiziopatolojik Olaylar	4
2.4. Tanı	6
2.4.1. Klinik Şüphe	6
2.4.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme	11
2.4.3. Kan Tetkikleri	16
2.5. Risk Değerlendirmesi	16
2.5.1. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi	18
2.5.2. Orta Riskli Hastaların Belirlenmesi	18
2.5.3. Yüksek Riskli Hastaların Belirlenmesi	19
2.6. Riske Göre Tedavi Yaklaşımı	19
2.6.1. Düşük Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Erken Taburculuk ve Evde Tedavi)	21
2.6.2. Orta Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Submasif PE)	22
2.6.3. Yüksek Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Masif PE)	22
2.7. Antikoagülan Tedaviler	23
2.7.1. Standart Heparin (SH)	23
2.7.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)	25
2.7.3. Fondaparinuxs	25
2.7.4. K Vitamini Antagonistleri	25
2.7.5. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK)	26
2.7.6. Dabigatran Eteksilat	26
2.8. Reperfüzyon Tedavisi	27
2.8.1. Endikasyonlar	27

2.8.2. Trombolitik İlaçlar	27
2.8.3. Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi	28
2.8.4. Cerrahi Embolektomi	29
2.9. Pulmoner Embolizmde Kronik Tedavi ve Nüksün Önelenmesi	29
2.10. Kanser ve Pulmoner Emboli	31
2.10.1. Kanserli Hastada Venöz Tromboembolizm Tedavisi	31
2.10.2. Kanser Hastalarında Risk Değerlendirilmesi ve Primer Tromboprofilaksi	34
2.10.2.1. Ayaktan Kemoterapi Gören Kanser Hastasında Primer Tromboprofilaksi	35
2.10.2.2. Hastanede Yatmakta Olan Aktif Kanser Hastasında Primer Tromboprofilaksi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Araştırmanın şekli	37
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih	37
3.3. Araştırmanın Çalışma Popülasyonu Seçimi	37
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Aşaması	39
3.5. Araştırmanın istatistiksel Analizi	39
3.6. Araştırmanın Etik İlkeleri	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	53
7. KISITLILIK	54
8. ÖZET	55
9. ABSTRACT	58
10. KAYNAKLAR	61
11. EKLER	85
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı (kişisel verileri koruma kanunu kapsamında çıkarılmıştır.)	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	Arter Kan Gazı
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTZ	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	Aspartat Aminotransferaz
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BTPA	Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CrCl	Kreatinin Klirensi
CRP	C-Reaktif Protein
cTnI	Kardiyak Troponin I
cTnT	Kardiyak Troponin T
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	Doğrudan Etkili Oral Antikoagülan
DVT	Derin Ven Trombozu
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
EKG	Elektrokardiyografi
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
H-FABP	Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
HİT	Heparine Bağlı Trombositopeni

INR	International Normalized Ratio (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
IU	International Unit (Uluslararası Ünite)
IV	İntravenöz
KDU	Kompresyon Doppler Ultrasonografi
KVA	K Vitamini Antagonistleri
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
NT-proBNP	N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid
PERC	Pulmoner Embolizm Dışlama Kriterleri
PESI	Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
PF4	Platelet Faktör 4
PE	Pulmoner Emboli
PTP	Primer Tromboprofilaksi
rt-PA	Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SC	Subkutan
SH	Standart Heparin
SK	Streptokinaz
sPESI	Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
TTE	Transtoraksik Ekokardiyografi
V/P	Ventilasyon/Perfüzyon
VTE	Venöz Tromboembolizm

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. VTE risk faktörleri	3
2.2. Akut pulmoner embolizmde hemodinamik kollaps algoritması	5
2.3. Pulmoner embolizmde semptom ve klinik bulgular	7
2.4. Hemodinamisi stabil PE kuşkulu hastalarda BT anjiyografi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı	8
2.5. Hemodinamisi bozulmuş PE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı	9
2.6. Wells pulmoner emboli tahmin skorlaması	10
2.7. Revize geneva pulmoner emboli tahmin skorlaması	10
2.8. "The European Association of Nuclear Medicine (EANM)" rehberi 2019	13
2.9. Pulmoner embolizmde hemodinamik instabilite tanımı	16
2.10. PESI ve basitleştirilmiş PESI indeksi	17
2.11. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi	20
2.12. HESTIA kriterleri	22
2.13. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması	24
2.14. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	28
2.15. Venöz tromboembolizm için risk faktörlerine göre uzun dönem nüks riski	30
2.16. Kanserli venöz tromboembolizm olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi	33

2.17.	Kanser hastasında venöz tromboembolizm riskini öngörmeye yarayan skorlama modelleri	35
4.1.	Hastaların cinsiyet, sigara içme durumu ve ek hastalıklarının dağılımları	39
4.2.	Hastaların malignite varlığı ve malignite türlerinin dağılımları	40
4.3.	Hastaların malignite varlığı durumlarına göre yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, PE klinik sınıflaması, tedavide kullanılan antikoagülan türü, hastanede yatış durumlarının karşılaştırılması	41
4.4.	Hastaların malignite varlığı durumlarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	42
4.5.	Hastaların malignite varlığı durumlarına göre eşlik eden enfeksiyon, DVT ve hastane içi mortalite durumlarının karşılaştırılması	42-43
4.6.	Hastaların CRP, PTE durumları ve eşlik eden enfeksiyon varlığı durumlarının Sağkalım Üzerine Etkilerine İlişkin Kurulan Cox Regresyon Modeli	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm, genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüslere (derin ven trombozu-DVT) kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması (pulmoner embolizm-PE) sonucu gelişir (1). Pulmoner embolizm (PE), mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, önlenemez bir hastalık olmakla birlikte, akut ölüme sebebiyet veren kardiyovasküler hastalıklar içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1,2). PE ve DVT'yi içeren venöz tromboembolizmin yıllık insidansı dünyada 10 milyondan fazladır (3). Ülkemizde ise 23- 269/100.000 arasında olup genellikle ileri yaş hastalığıdır (1, 2). Venöz tromboembolizme yatkınlığı arttıran birçok risk faktörü vardır. 1856 yılında Virchow tarafından damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “Damar endotel hasarı, Hiperkoagülebilirlik, Staz” olarak (Virchow triadı) tanımlanmıştır. VTE olgularının %75’inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler olduğu görülmüştür (1). Altta yatan hastalıklara ve pulmoner embolizmin ağırlığına göre VTE değişen oranlarda ölümcül olabilmekteyken mortalite başta kanser olmak üzere komorbiditeler ile yaşla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Kanser, malign hücrelerden salgılanan doku faktörü, proinflamatuar sitokinler ile tümör hücreleri, trombosit, monosit ve makrofajlar arasındaki artmış adeziv etkileşimlerle, tromboza yatkınlık sürecinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (1). Çalışmamızda, kanser-emboli birlikteliğinin mortalite üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Venöz tromboembolizm (VTE), mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, önlenabilir bir hastalıktır. VTE genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde oluşan trombüslerden (derin ven trombozu-DVT) kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması (pulmoner embolizm-PE) sonucu gelişir (1). Pulmoner embolizm, önemli komplikasyonları önlenabilir bir hastalık olmakla birlikte ülkemiz ve dünyada tromboprolaksi açısından ihmal edilmekte olan akut ölüme sebebiyet veren kardiyovasküler hastalıklar içerisinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1, 2).

2.1. Epidemiyoloji

PE ve DVT'yi içeren venöz tromboembolizmin yıllık insidansı ise dünyada 10 milyondan fazladır (3). Ülkemizde 23- 269/100.000 arasında olup genellikle ileri yaş hastalığıdır (1, 2). Yapılan çalışmalarda, hastaların ortalama 50 yaş ve üzerinde olduğu; yaş arttıkça VTE riskinde de artış olduğu gözlenmiştir (1, 2). Her 10 yıllık yaş artışı VTE riskini 1,8 - 2,8 kat arasında artırır (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda VTE insidansı ve görülme yaşı artarken mortalitenin azalmakta olduğu görülmüştür ve gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi kadınlara özel risk faktörleri dışında iki cinsiyet için VTE görülme oranı, nüks ve mortalite benzerdir bulunmuştur (5). Altta yatan hastalıklara ve Pulmoner embolizmin ağırlığına göre VTE değişen oranlarda ölümcül olabilmekteyken mortalite başta kanser olmak üzere komorbiditeler ile yaşla doğrudan ilişkili bulunmuştur.

2.2. Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “Damar endotel hasarı, Hiperkoagülabilité, Staz” olup 1856 yılında Virchow tarafından tanımlandı. VTE olgularının %75’inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler olduğu görülmüştür (1). Venöz tromboembolizme yatkınlığı arttıran

birçok risk faktörü vardır. Çalışmalarda en sık bildirilen risk faktörleri; önceden geçirilmiş VTE öyküsü, aktif kanser, majör travma, cerrahi, yakın tarihte hastane yatışı, uzun uçuşlar, immobilité, obezite ve eşlik eden kalp hastalıklarıdır (6). Kanser histolojik alt tipine göre VTE oluşma riski değişkenlik göstermektedir. VTE gelişimi için en riskli kanserler sırasıyla; akciğer, gastrointestinal, jinekolojik ve beyin kanserleridir. Metastatik kanserlerde risk daha yüksektir ve VTE'nin kanser olgularında mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (1, 7).

Tablo 2.1. VTE risk faktörleri

Majör Risk Faktörleri (Risk Oran > 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

2.3. Fizyopatoloji

PE artan insidans ve azalan mortalite oranı ile birlikte günümüzde kardiyovasküler mortalitenin sık görülen bir nedenidir (8). Çoğunlukla derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak meydana gelir ve trombüs genellikle alt ekstremitenin proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynak alır. Akciğerlere gelen trombüs olguların çoğunda alt loblara yerleşim gösterir. Tıkanan damar sayısı ve çapı, embolinin büyüklüğü, hastanın kardiyopulmoner rezervi,

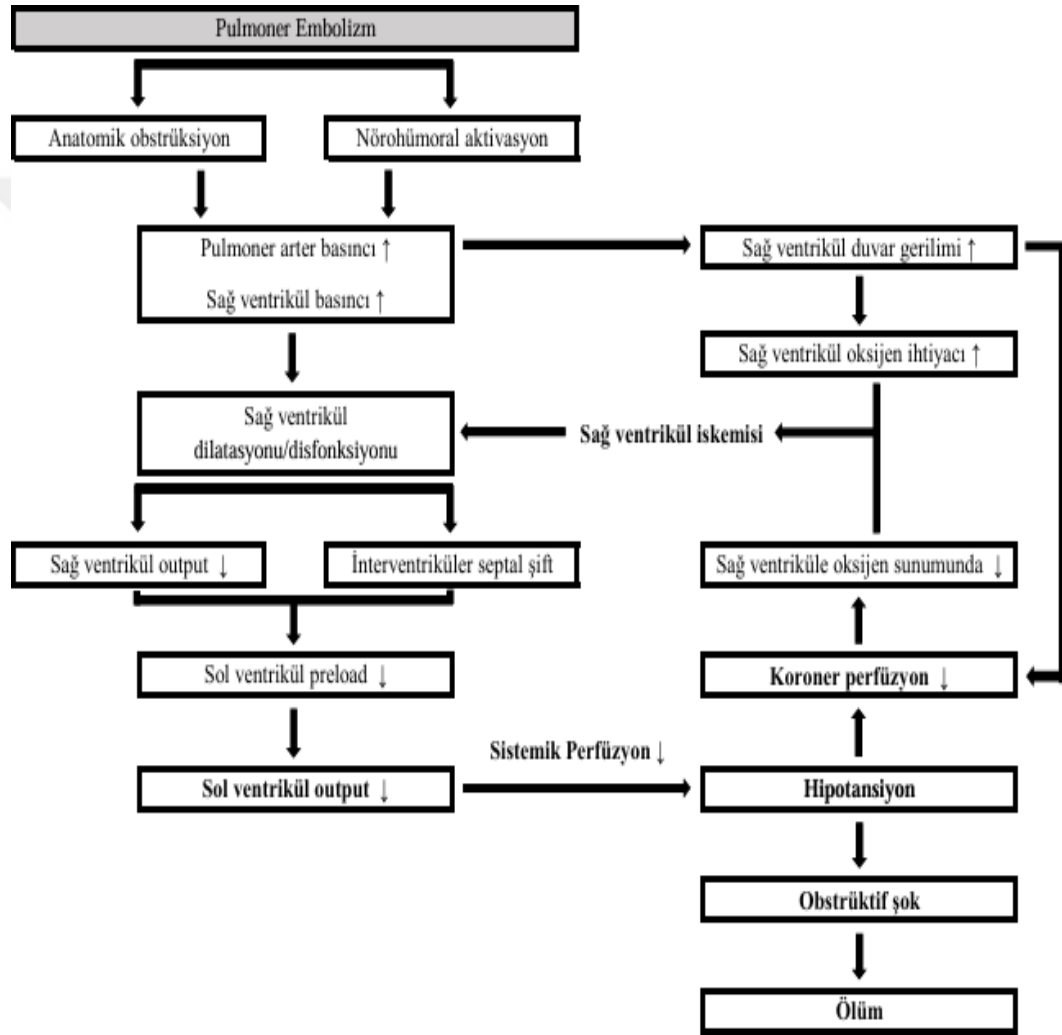
pulmoner arter dilatasyonuna bağlı refleks vazokonstriksiyon, inflamatuvar mediyatörler, trombositlerden salgılanan serotonin, tromboksan ve fibrinojen yıkım ürünü fibropeptid B'ye bağlı ortaya çıkan vazokonstriksiyon, PE'de fizyopatolojik olay ve klinik bulgularda rol oynamaktadır.

2.3.1. Fizyopatolojik Olaylar

Gaz Değişiminde Bozulma: Gaz alışverişinde bozulma, vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonuna bağlı ventilasyon/perfüzyon (V/P) oranında bozulma ve fonksiyonel intrapulmoner şantlar (inflamasyona bağlı surfaktan disfonksiyonu ve atelektazi nedeniyle oluşan) nedeniyle ortaya çıkar ve hipoksemi meydana gelir (16). Trombüslerin olduğu alanlarda kan akımının azalması ve kan volümünün trombüslerin olmadığı alanlara kaydırılarak bu bölgelerde kan akımını arttırması da V/P dengesizliğine yol açarak hipoksemiye katkıda bulunur.

Kardiyovasküler Değişiklikler: Pulmoner vasküler direnç (PVD), vasküler yatağın trombüs ile mekanik olarak tıkanmasına ve pulmoner arteriyel sistemin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak yükselir. Etkilenen akciğer alanlarında PVD'de artış ve arteriyel kompliansta oransal bir azalma meydana gelir. Pulmoner arter yatağının %30-50'sinden fazlasının tıkanmasıyla pulmoner arter basıncı (PAB) artar ve pulmoner arter yatağının %75'i tıkanduğında ise artık sağ ventrikül pulmoner arter akımını korumak için 50 mmHg'yı aşan bir sistolik basınç oluşturmaktadır (Konstantinides et al., 2019; McIntyre & Sasahara, 1971). PVD'deki ani artış sonucu sağ ventrikül dilatasyonu, Frank-Starling mekanizması aracılığıyla sağ ventrikül miyokardının kasılma özelliklerini etkileyip sağ ventrikül basıncı ve volümündeki artış ile duvar geriliminde de artışa neden olur. Sistemik vazokonstriksiyon ile birlikte bu mekanizmalar PAB'ı arttırır, tıkalı pulmoner vasküler yatak içinden akımı iyileştirir ve böylece sistemik kan basıncını geçici olarak stabilize hale getirir fakat yeterli basıncı oluşturamazsa sistemik hipotansiyon görülür.

Tablo 2.2. Akut pulmoner embolizmde hemodinamik kollaps algoritması



Erken diyastolde sağ ventrikül kontraksiyon zamanının uzaması interventriküler septumun sol ventriküle doğru deviasyonuna yol açar (10). Sağ dal bloğunun oluşması ile ventriküllerin desenkronizasyonu artar ve sonuç olarak sol ventrikül dolumu erken diyastolik dönemde engellenir. Bu durum kardiyak outputta azalma, sistemik hipotansiyon ve hemodinamik instabiliteye katkıda bulunur (11).

Miyokard hasarı biyobelirteçlerinin dolaşımdaki artmış düzeyleri ile erken dönem olumsuz sonuçlar arasındaki ilişki, sağ ventrikül iskemisinin PE'nin akut döneminde patofizyolojik öneme sahip olduğunu gösterirken akut basınç artışı sebebiyle meydana gelen sağ ventrikül yetmezliği, ağır PE'de primer ölüm nedeni olarak kabul edilir.

İnfarktüs: Akciğer dokusu pulmoner dolaşım, bronşiyal dolaşım ve ventilasyon ile oksijenlenmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda küçük trombüsler distal segment ve/veya subsegmental damarlara yerleşerek pulmoner infarktüs ortaya çıkarmaktadır (Stein et al., 1991). Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda bronşiyal arter kan akımı ve ventilasyon etkilendiğinden infarktüs oluşma riski artar ve bu hastaların yaklaşık %20-30'unda pulmoner infarktüs gözlenir (Jandík et al., 1993).

2.4. Tanı

2.4.1. Klinik Şüphe

Pulmoner embolizmin tanısında öncelikle hastalığın akla getirilmesi ve klinik şüphe gereklidir. Özellikle dispne ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve semptomların başka bir hastalık ile açıklanamadığı hastalarda PE'den şüphelenilmesi gerekmektedir. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE'den kuşulanılmadığı belirlenmiştir (14). Pulmoner embolizm olgularında dispne, göğüs ağrısı, takipne ve taşikardi sık görülen semptom ve fizik muayene bulguları olmakla birlikte yalnızca bu hastalığa özgü değildirler. Dispne ve takipne ile birlikte plöretik göğüs ağrısı olguların yarıdan fazlasında bulunmaktayken hemoptizi olguların %10'undan daha az kısmında görülmüştür. Klinik semptom ve bulgular; embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek ya da çok sayıda), lokalizasyonuna, infarktüs oluşup oluşmamasına, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Senkop, PE'de nadir görülen önemli bir bulgu olup senkoplu olgularda hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül disfonksiyonu prevalansı yüksektir (15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda senkop ile başvuran hastalarda alternatif tanılar olmasına rağmen akut PE'nin sık rastlanan bir etiyoloji olduğu görülmüştür (16).

Tablo 2.3. Pulmoner embolizmde semptom ve klinik bulgular

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

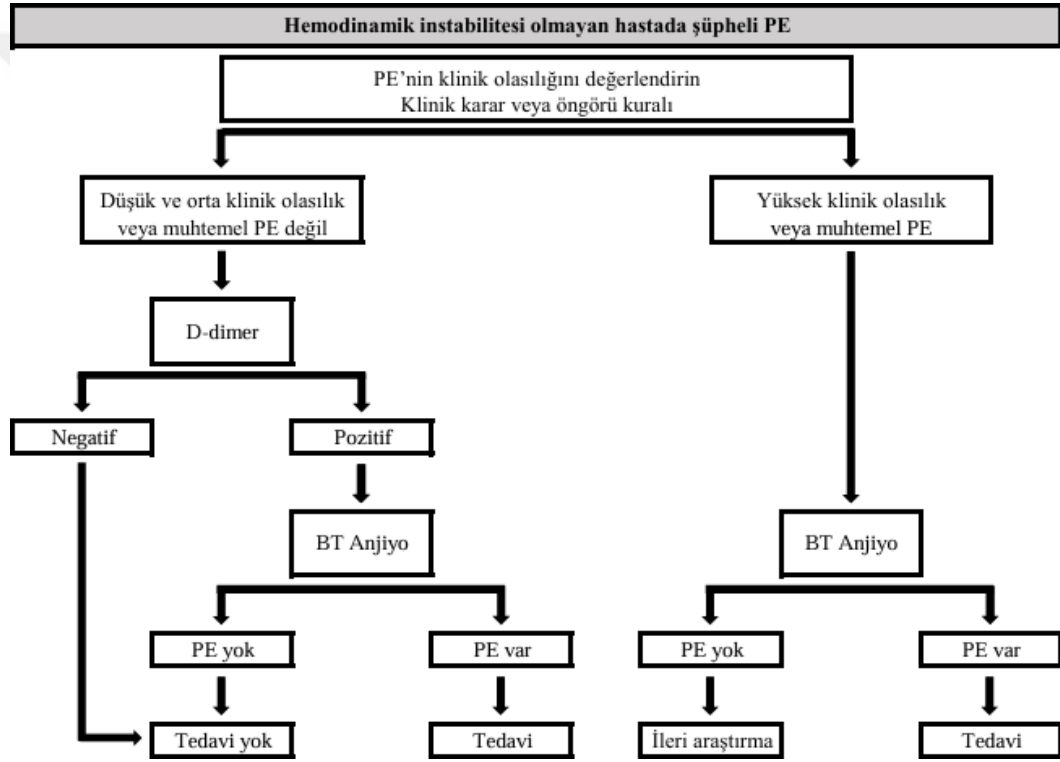
Pulmoner embolizm klinik tabloları; masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflanır.

Masif PE’de hipotansiyon, şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği vardır. Persistan hipotansiyon; sistolik kan basıncının 15 dakikadan uzun bir süre boyunca <90mmHg olması veya sistolik kan basıncının hastanın bazal sınırından >40mmHg’lik düşüş olması olarak tanımlanır. Bu tablo yüksek riskli (masif) PE olarak değerlendirilir. Sağ ventriküler yetersizliği ortaya çıktığı halde hemodinamik instabilite gelişmemiş olan olgular orta riskli (submasif)

PE olarak değerlendirilir. Sağ ventrikül fonksiyonları ve hemodinamik durumları normal olan PE olguları düşük riskli (non-masif) PE kabul edilir.

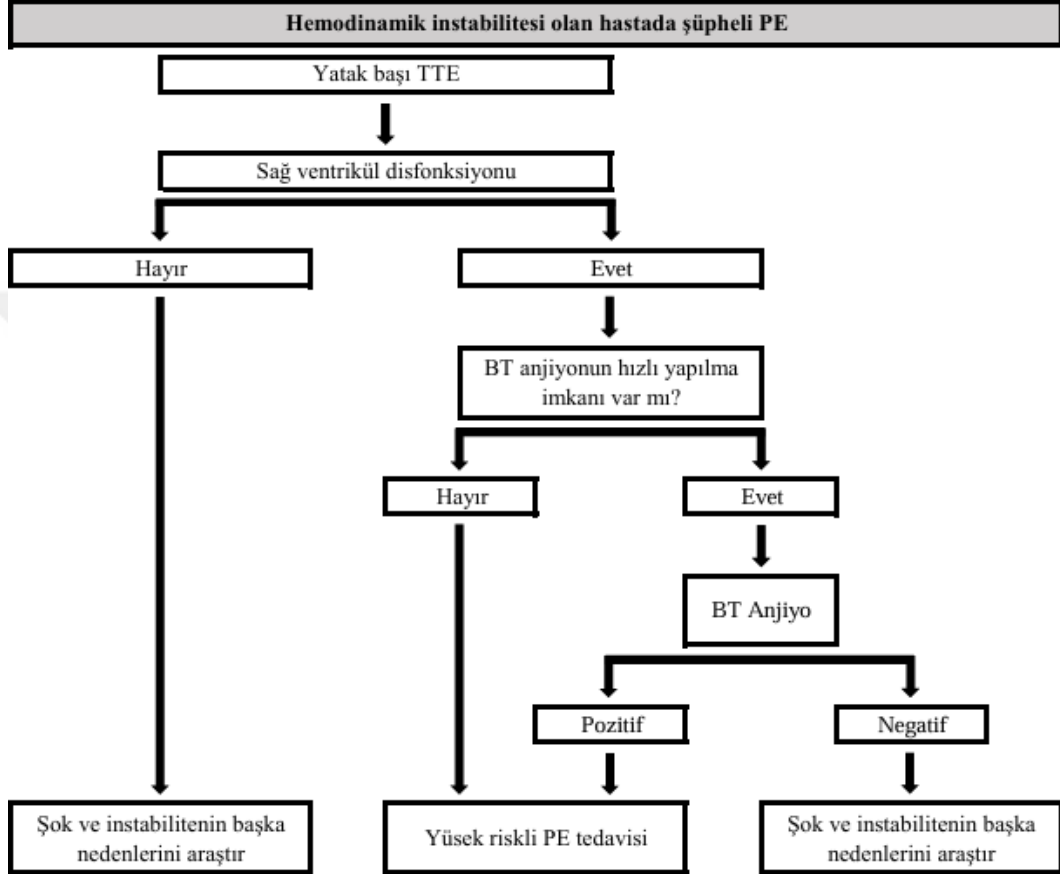
PE'den kuşku edilen hastalarda tanı algoritmasında ilk yapılması gereken hemodinamik durumunun değerlendirilmesidir. Hemodinamik stabilite / instabilite durumuna göre iki ayrı tanı algoritması mevcuttur (Tablo 2.4, 2.5).

Tablo 2.4. Hemodinamisi stabil PE kuşku hastalarda BT anjiyografi öncelikli tanı ve tedavi yaklaşımı



TTD 2022 Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Kılavuzundan uyarlanmıştır.

Tablo 2.5. Hemodinamisi bozulmuş PE kuşkulu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı



TTD 2022 Venöz Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Kılavuzundan uyarlanmıştır.

Hemodinamik olarak stabil olgularda tanı için ilk yapılması gereken klinik tahmin olasılığının hesaplanmasıdır ve bu amaçla en sık kullanılan skorlama yöntemleri Wells ve modifiye Geneva klinik tahmin skorlamalarıdır (17 – 19).

Tablo 2.6. Wells pulmoner emboli tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Kalp hızı >100/dk	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon / cerrahi öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Aktif kanser varlığı	1
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3

Toplam puan <2: düşük klinik olasılık, 2-6: orta klinik olasılık >6: yüksek klinik olasılık

Toplam puan ≤4: PE olası değil, >4: PE olası

Tablo 2.7. Revize geneva pulmoner emboli tahmin skorlaması

	Orjinal Versiyon	Basitleştirilmiş Versiyon
Önceki PE veya DVT	3	3
Kalp hızı		
75-94/dk	3	1
≥95/dk	5	2
Son bir ayda cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Aktif kanser	2	1
Unilateral alt ekstremitte ağrısı	3	1
Tek taraflı ağrı veya ödem	4	1
Yaş >65 yıl	1	1

Orjinal versiyonda; Toplam puan <3: düşük klinik olasılık, 4-10: orta klinik olasılık ≥11: yüksek klinik olasılık. Toplam puan ≤5: PE olası değil, >5: PE olası. Basitleştirilmiş versiyonda; Toplam puan <2: düşük klinik olasılık, 2-4: orta klinik olasılık ≥5: yüksek klinik olasılık Toplam puan ≤2: PE olası değil, >2: PE olası

Klinik olasılık skoru düşük-orta puan olan olgularda yüksek duyarlılıklı bir yöntemle (ELISA, VIDAS ve tinaquant) D-dimer ölçümü yapılır. D-dimer, trombüsün parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünü olup akut PE’de yükselir. Duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. D-dimer’in negatif prediktif değeri yüksek olduğu için özellikle genç, ek hastalığı olmayan VTE klinik tahmin olasılığı düşük-orta puana denk gelen olan olgularda ileri görüntüleme yöntemlerine gereksinim kalmadan VTE dışlanmaktadır (17, 19, 20). D-dimer’in özgüllüğü yaşla birlikte azalmaktadır. Bu sebeple >50 yaşta yaşa göre düzeltilmiş eşik değerin ($\text{yaş} \times 10 = \text{ng/ML}$) kullanılması önerilmektedir (20).

2.4.2. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme

Tanı algoritmalarında yer alan tetkiklerin bazıları tanı için kullanılırken bazıları da dışlamada yarar sağlamaktadır. Akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazları (AKG) tanısız değildir ancak klinik değerlendirmeye ve diğer tanıların dışlanmasına katkı sağlamaktadır.

Akciğer Grafi: Akciğer grafisi normal olabilir (%10-15) ancak bu PE olasılığını ekarte ettirmez. Pulmoner embolizmlili hastalarda saptanabilecek 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 artışıdır (Westermarck işareti) (1).

Arter Kan Gazları: Akut PE’li hastalarda arteriyel hipoksemi (%74) ve solunumsal alkaloz (%41) sık görülebilmekte ancak %10-25 hastada normal olabilir. AKG hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerindeyse mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşük demektir (21).

Elektrokardiyogram: Hastalarda gözlenen en sık EKG bulguları; taşikardi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleridir (22). Bu bulgular PE için spesifik değildir. Diğer görülebilen değişimler; atriyal 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 elevasyonudur.

D-dimer: Endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalamasıyla salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (23, 24). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülebilir ve kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Yüksek D-dimer seviyelerinin pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü düşük olduğundan D-dimer'in yüksek değerlerde bulunması her zaman PE tanısını kesinleştirmez. ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-dimer testinin negatif prediktif değeri yüksek olup özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda normal D-dimer seviyesi akut PE veya DVT'ünü > %95 duyarlılık ile ekarte eder (24 - 26). Düşük/orta klinik olasılıklı poliklinik veya acil hastalarında gereksiz görüntüleme ve radyasyon maruziyetini azaltmak için hassas bir analiz yöntemi kullanılarak D-dimer bakılması önerilmektedir (8). Klinik riski yüksek olan hastalarda D-dimer düzeyi normal olsa da PE ekarte edilemez. Masif PE'de D-dimerin tanı amacıyla kullanılması önerilmez.

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi: Yüksek klinik olasılıklı hastalarda doğrudan çok detektörlü bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) veya akciğer sintigrafisi kullanılması önerilir. Günümüzde çok detektörlü spiral BTPA'nın kullanımı sintigrafinin önüne geçmiştir. BTPA ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BTPA'nın daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (27, 28). Düşük veya orta klinik olasılıklı PE olgularında BTPA'nın negatif olması PE'yi dışlamak için yeterli ve bu hastalarda BTPA'nın negatif prediktif değeri yüksektir (sırasıyla %96 ve %89) (29). Bu durumda ileri test yapılması önerilmez (8). Yüksek klinik olasılık varlığında BTPA'nın negatif prediktif değeri %60'tır (29). Klinik olasılık arttıkça BTPA'nın pozitif prediktif değeri de yükselir (29). Yüksek klinik olasılığı olan olgularda BTPA negatif ise PE'nin ek testler ile (akciğer sintigrafisi, alt ekstremité Doppler incelemesi, gerekirse pulmoner anjiyografi) araştırılması gerekmektedir (8). Toraks BTPA çekiminde ortalama 10 mSv radyasyona maruz kalınır. 30 yaşından küçük

kadınlarda ve gebelerde tekrarlayan çekimlerden kaçınılmalıdır. Kreatinin klirensi <30 mL/dakika olan böbrek yetmezliği olan hastalarda BTPA tercih edilmez (30).

Akciğer Sintigrafisi: Akut PE’de perfüzyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) beklenmektedir. Perfüzyon sintigrafisi normal ise daha fazla test yapılmadan PE tanısı ekarte edilir (8). Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir. Amfizem, bronşektazi, akciğer apsesi, pnömoni, fibrozis, bronş obstrüksiyonu (malignite vs.), plörezi, pnömotoraks, yüksek diyafragma ve pulmoner damar problemleri de sintigrafide perfüzyon defektlerine sebep olabilmektedir. Bu durumda perfüzyon taramaları xenon-133 gazı, krypton-81 gazı, teknesyum-99m etiketli aerosollerin veya teknesyum-99m işaretli mikropartiküllerin kullanıldığı ventilasyon çalışmasıyla kombine yapılır. Ventilasyon sintigrafisi akut PE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü arttırmıştır (31). Avrupa Nükleer Tıp Rehberinin (2019) kriterleri de V/P sintigrafisi sonuçlarını; PE var, PE yok ve PE için tanısal olmayan değerlendirme olarak sınıflandırır (32) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. "The European Association of Nuclear Medicine (EANM)" rehberi 2019

Pulmoner embolizm var
• Pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin V/P uyumsuzluğu (akciğer periferinde kama şeklinde defektler)
Pulmoner embolizm 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 embolizm için tanısal olmayan
• Spesifik hastalıklara özgü olmayan yaygın V/P anormallikleri

BT’ye kıyasla meme dokuya daha düşük radyasyon maruziyeti olan (>50 mGy’ye karşın 0.28-0.9 mGy) bir tetkik olması nedeniyle özellikle düşük klinik

olasılıklı ayaktan genç-kadın hastalarda normal bir göğüs röntgeni varlığında ve gebelerde perfüzyon sintigrafisi tercih edilmektedir (33, 34). Eşlik eden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan ve akciğer grafisi normal olan PE kuşkulu hastalarda klinik olasılık düşük veya orta olasılıklı ise perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması PE'yi %95-98 oranında ekarte ettirir (31). Bir çalışmada BTPA ve planar V/P sintigrafisi ile kesin tanı konulamayan şüpheli PE hastalarında perfüzyon SPECT/BT ile tanısal doğrulukta önemli oranda iyileşmeler gözlenmiştir (35).

Alt Ekstremitte Venöz Ultrasonografi: PE olduğu kanıtlanmış olguların %70'inde DVT bulunmuştur (36). DVT tanısı için kontrast venografi altın standart tetkiktir ancak komplikasyonları ve kolay ulaşılabilir olmaması sebebiyle günümüzde yerini alt ekstremitte kompresyon Doppler ultrasonografisi (KDU) almıştır. KDU'da DVT için doğrulanmış tek tanısal kriter pıhtı varlığını gösteren venin yetersiz kompresyonudur (37). Kompresyon Doppler ultrasonografi özellikle BTPA kontrendikasyonu olan olgularda ve gebe hastalarda tanıda yararlıdır. PE kuşkulu hastada alt ekstremitte KDU pozitif ise daha ileri bir değerlendirme yapılmadan antikoagülan tedavi başlanır (37, 38). Alt ekstremitte venöz KDU incelemesinin normal bulunması ise DVT'yi ekarte ettirmez.

Konvansiyonel Venografi: Kontrast venografi, alt ekstremitte ve daha üstündeki DVT tanısı için altın standart tetkiktir. PE'den kuşkulandığında, görüntüleme tekniklerinin kullanımıyla kesin tanıya ulaşamadığı hastalarda DVT araştırılması için venografi son yöntem olarak uygulanabilir. Bu yöntemin tanıya katkısı sınırlı olup ek kontrast madde verilmesine ve hastanın daha yüksek radyasyona maruz kalmasına sebep olmaktadır (39, 40).

Manyetik Rezonans Anjiyografi: Gadolinyum kullanılarak anjiyografik görüntüleme ile pulmoner arterler içindeki trombus direkt görüntülenebilir. MRA ile ilgili çalışmalar ümit verici olsa da düşük duyarlılık, yüksek oranda net olmayan görüntüleri ve pek çok merkezde ulaşamıyor olması gibi sebeplerle henüz klinik pratikte kullanımı için uygun değildir (8, 41).

Ekokardiyografi: Akut PE'de sağ ventrikülün aşırı yüklenmesi ve işlev bozukluğu transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile tespit edilebilir. PE hastalarında sağ ventrikül dilatasyonu > %25 olguda görülmektedir (42). Pulmoner ejeksiyon

akselerasyon zamanının (sağ ventrikül çıkış yolunda ölçülür) $<60\text{ms}$ olması ile zirve sistolik triküspit kapak gradyanının $<60\text{ mmHg}$ olmasının kombinasyonu (“60/60” belirtisi) veya sağ ventrikül serbest duvar kontraktilitesinin sağ ventrikül apeksine kıyasla baskılanmış olması (McConnell işareti) PE ile uyumlu bulgulardır (Kurzyňa et al., 2002). Triküspit halkasal düzlem sistolik eksürsasyonu (TAPSE) azalması PE hastalarında gözlenebilir. TTE masif/submasif PE’de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu/dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PE ile karışabilen; aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi tanıların ayırt edilmesinde yarar sağlar (44). Ekokardiyografide diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranının ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (45). Ekokardiyografi, şok tablosu ile acil servise gelen masif emboliden şüphelenilen ancak BTPA çekilemeyen olgularda yapılacak ilk tetkik olmalıdır. Yatak başında yapılacak ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonunun görülmesi veya PE için daha özgül olan bulguların varlığında (60/60 belirtisi, McConnell işareti, sağ kalpte trombüs) bu tabloya neden olabilecek diğer tanıların dışlanması acil reperfüzyon tedavi kararı için yararlıdır (46, 47). Ekokardiyografide sağ ventrikül işlev bozukluğu belirtileri bulunmazken venöz KDU normal ise hemodinamik bozukluk olarak PE pratikte yüksek oranda (%96) ekarte edilir (1).

Pulmoner Anjiyografi: Geçmiş yıllarda konvansiyonel pulmoner anjiyografi akut PE tanısı için altın standarttı. Daha az invaziv olan BTPA’nın da benzer tanısal doğruluğu mevcut olduğu için günümüzde pulmoner anjiyografi nadir kullanılmaktadır (48).

Dual Enerjili Bilgisayarlı Tomografi: BTPA görüntülemesi için gereken iyotlu kontrast miktarını azaltarak ve akciğer perfüzyonu için bir iyot haritası görüntüleyerek PE’ye duyarlılığı artırır (49). Dual enerjili BT ile hem pulmoner arteriyel dolum defektleri saptanır hem de PE’nin risk sınıflandırmasında yararlı olabilecek akciğer perfüzyonunun görülmesini sağlar (50).

Multiorgan Ultrasonografi: Prospektif bir çalışmada multiorgan ultrasonografinin (kalp, akciğer ve alt ekstremiteler ultrasonografisi) PE şüpheli (Wells skoru > 4) hastalarda tanı için duyarlılığının %90, özgüllüğünün %86 olduğunu göstermiştir (51).

2.4.3. Kan Tetkikleri

Pulmoner emboli hastalarında lökositoz, serum laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST) ve sedimentasyon hızında artış olabilir. Bu bulgular PE için spesifik değildir. Miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçler; kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler; beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) özellikle masif ve submasif PE’de tanıda ve tedavide yön göstermektedir.

2.5. Risk Değerlendirmesi

Akut PE’de tedavi yaklaşımının doğru şekilde yapılabilmesi için mortalite risk değerlendirme en önemli basamaktır. Başlangıç aşamasını erken mortalite riskine sebep olan hemodinamik instabilitenin klinik değerlendirme aşaması oluşturmaktadır (8, 52) (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Pulmoner embolizmde hemodinamik instabilite tanımı

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 gereksinimi 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)

Tedavi yaklaşımları bu noktada ikiye ayrılır. Hemodinamik stabilitesi olan hastalarda ise tedavi öncesi risk değerlendirilmesinin yapılması prognozu belirleyen ana basamağı oluşturur. Akut PE tanısı konulan hastanın erken mortalite açısından yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (non-masif) olarak ayırt edilmesi tedaviyi (antikoagülan/reperfüzyon) ve doğrudan prognozu belirlemektedir (8, 52). Prognoz değerlendirmesinde çeşitli klinik skorlamalar kullanılır. En güncel olan skrolama pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI)'dir (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. PESI ve basitleştirilmiş PESI indeksi

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

PESI skorlamasında Sınıf I ve II; düşük riskli, ayaktan tedavi edilebilecek grubu belirlemede %97 gibi yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür (53, 54). PESI skorlaması ile yapılan doğrulama çalışmasında düşük riskli grupta (Sınıf I ve II) erken mortalite %0,7 ve %1,2 iken yüksek riskli grupta

(Sınıf III-IV-V) sırasıyla %4,8, %13,6 ve %25'tir (55). Daha az komplike ve daha az sayıda parametre içeren basitleştirilmiş PE şiddet indeksi (sPESI)'nin de PESI indeksi ile aynı etkinlik düzeyinde olduğu görülmüştür (55, 56).

2.5.1. Düşük Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PE hastalarının %80'i ilk başvuru sırasında normal sistemik arteriyel basınca sahiptir (8). Hemodinamik olarak stabil olan düşük riskli hastalar ve izole DVT hastaları hastaneden erken taburcu edilebilir ve antikoagülan ilaçlarla evde takip edilebilir. Düşük riskli hasta grubunda erken mortalitenin %1'in altında olduğu görülmüştür (8).

2.5.2. Orta Riskli Hastaların Belirlenmesi

Akut PE'li normotansif hastaların %27-56'sında sağ ventrikül disfonksiyon bulguları vardır (57, 58). Submasif veya orta riskli PE olarak tanımlanan daha ciddi hipoksemi ve daha yaygın trombüs yükü ile karşımıza çıkan bu olgularda sağ ventrikül disfonksiyonu ciddi pulmoner arter obstrüksiyonu ve gelişebilecek hemodinamik yetersizliğin habercisi olup artan 30 günlük mortalite ve PE nüksü ile ilgilidir (58). Submasif PE olguları içinde prognozu kötü, mortalite riski yüksek olan ve trombolitik tedavi verilmesi gereken alt grubunun belirlenmesi amacıyla ileri risk değerlendirmesi yapılır. Normotansif PE hastalarında klinik skorlamada yüksek risk saptanması sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığı / kardiyak belirteçlerin pozitifliğinin hiçbirisi tek başına erken kötü prognoz riskini belirlemede yeterli görülmez. Birkaç kohort çalışması bu yöntemlerin birlikte kullanılması durumunda prognostik değerlendirme sonuçlarının güçleneceğini düşündürmektedir (59, 60). Çok sayıda çalışmada ekokardiyografi veya BT anjiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu ile miyokard hasar belirteci olan troponin yüksekliğinin beraber değerlendirilmesi erken mortalite ve kötü prognozu belirlemede tek başına var olmalarına göre kombine değerlendirilmeyi daha etkin olduğu bulmuştur (61, 62).

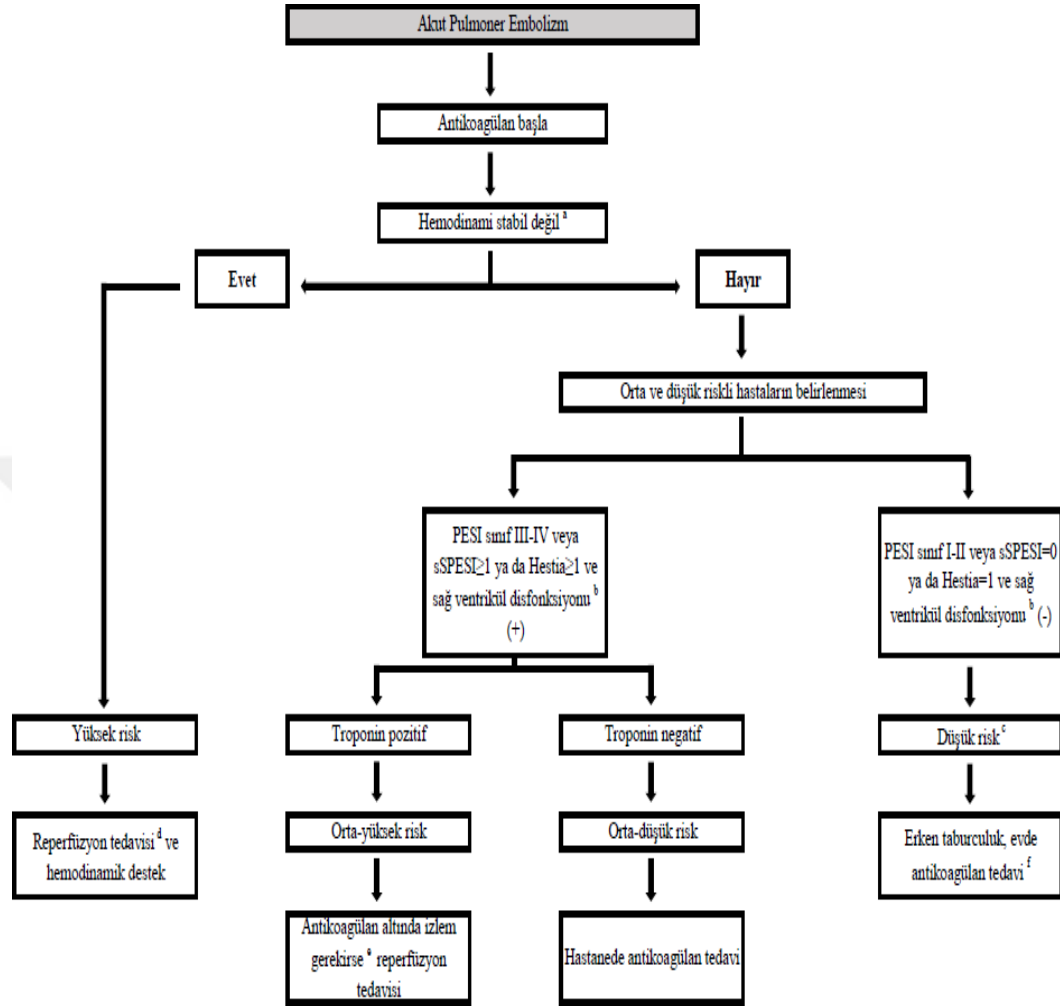
2.5.3. Yüksek Riskli Hastaların Belirlenmesi

Şok veya hipotansiyon sebebiyle hemodinamik unstabil hastalar doğrudan yüksek riskli gruptadırlar. PE kanıtlandığında hızlıca reperfüzyon tedavisi uygulanması önerilir. Orta riskli (submasif) hastalar içinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak biyobelirteçleri pozitif olanlar yüksek riskli grupta yer alırken erken kötü prognoz için orta-yüksek riskli olan bu grubun antikoagülan altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında kurtarıcı reperfüzyon tedavisinin ivedilik ile uygulanması önerilir (63).

2.6. Riske Göre Tedavi Yaklaşımı

Pulmoner embolizm tanısı kesinleştğinde hastanın erken (ilk 30 gün) mortalite ve komplike seyir açısından yüksek, orta veya düşük riskli olarak ayırt edilmesi tedavi planlanmasında rol oynamaktadır Riske göre önerilen tedavi stratejisi, Tablo 2.11’de görülmektedir.

Tablo 2.11. Risk değerlendirmesine göre önerilen tedavi stratejisi



^a Kardiyak arrest, obstrüktif şok, persistan hipotansiyon.

^b Transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) ile.

^c TTE veya BTPA’da sağ ventrikül disfonksiyon bulgusu bulunmamasına rağmen tek başına kardiyak belirteçleri yüksek olan hastalar yakından izlenmeli ve orta-düşük risk grubunda yer almalıdırlar.

^d Trombolitik tedavi, alternatif olarak cerrahi/perkütan kateter embolektomi ± lokal trombolitik uygulanır.

^e İzlemede hemodinamik dekompanseasyonun klinik bulguları saptanırsa.

^f Aile ve sosyal desteğe sahip olmak, hastaneye kolay ulaşma olanağı, hastane yatışı gerektiren başka sebep olmaması.

Tanı kesinleştikten sonra düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) başlanan hastalarda bu tedavi en az beş gün devam ettirilir. Tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagulan eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk iki gün 10 mg verilmesi “international normalized ratio (INR) değerinin daha çabuk ≥ 2 değerine ulaşmasını dolayısıyla hastane yatış süresinin kısılmasını

sağlamaktadır. Kanama riski olan ve 75 yaşından büyük hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanılır (63). Ardışık iki gün INR değeri 2.0-3.0 arasında bulunduğunda heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilmesi önerilmektedir. Orta ve düşük riskli hastalarda tedaviye doğrudan etkili oral antikoagülan (DOAK)'lar ile başlanabilir (64 - 66). Başlangıç tedavisi rivaroksaban için üç hafta, apiksaban için ise 7 gündür. Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devamı önerilmektedir. Beş günlük DMAH ve takiben oral K vitamini antagonisti uygulaması ile yedi günlük apiksaban veya üç haftalık rivaroksaban başlangıç tedavisi ve takiben aynı ilaçların idame tedavilerinin karşılaştırıldığı Faz III klinik çalışmalarda DOAK'lar ile yapılan tedavilerin en az heparin/oral K vitamini antagonisti tedavisi kadar etkin olduğu ve majör kanama yönünden ise daha güvenli olduğu görülmüştür (67). Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa vena kava inferiyora filtre takılması önerilir (68).

2.6.1. Düşük Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Erken Taburculuk ve Evde Tedavi)

Klinik stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan PESI veya sPESI skorları düşük olan gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların %13-51'i erken taburculuk ve ayaktan tedavi uygundur (54, 56). PESI ve sPESI kriterlerinin tek başına kullanılması yerine ise Hestia kriterleri ile birlikte kullanılması önerilemekte olup Hestia dışlama kriterlerinden bir veya daha fazlasının varlığı tedavinin hastanede yapılmasını önermektedir (8, 69) (Tablo 2.12).

Tablo 2.12. HESTIA kriterleri

Kriterler
1. Stabil olmayan hemodinami (sistolik TA<100mmHg, nabız>100/dk
2. Trombolitik veya embolektomi gereksinimi
3. Aktif kanama veya yüksek kanama riski
4. 24 saatten fazla O ₂ gereksinimi (SpO ₂ >%90 için)
5. Antikoagülan tedavi sırasında PE tanısı konulması
6. Ağrı için i.v. tedavi gereksinimi (>24 saat)
7. Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı
8. Kreatinin klirensi<30ml/dak.
9. Ciddi karaciğer yetmezliği
10. Gebelik
11. HİT öyküsü

2.6.2. Orta Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Submasif PE)

Hemodinamisi stabil PE olgularında risk değerlendirmesinde PESI Sınıf III-IV veya sPEI ≥ 1 ya da Hestia dışlama kriterleri ≥ 1 bulunan ve ekokardiyografi/BTPA ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan orta riskli hastalarda kardiyak enzimlere bakılır. Troponinin pozitif veya negatif bulunuşuna göre orta-yüksek veya orta-düşük riskli olarak belirlenen hastalarda tedavi riske göre belirlenir. Orta-düşük riskli hastalarda parenteral veya oral antikoagülan tedavi verilir. Orta-yüksek riskli hastaların bir kısmında ilk birkaç saat veya gün içinde hemodinamik dekompanseasyon ve kollaps gelişebildiği görülmüştür (63). Bu sebeple orta-yüksek risk grubundaki hastaların antikoagülan tedavi altında yakından takip edilmesi önerilmektedir. Hemodinamik dekompanseasyon veya kollaps geliştiğinde kanama riski yüksek değilse trombolitik tedavi uygulanır (63). Yaşlı ve kanama riski yüksek olan hastalarda alternatif olarak perkutan kateter veya cerrahi embolektomi uygulanması önerilmektedir (68).

2.6.3. Yüksek Riskli Pulmoner Embolizm Tedavisi (Masif PE)

Öncelikle elektrokardiyografi ile akut koroner sendrom dışlanması ardından ekokardiyografi ile sağ ventrikül yüklenme bulguları incelenir. Kardiyak arrest, obstrüktif şok veya persistan hipotansiyon nedeniyle hemodinamisi bozulmuş ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan yüksek riskli PE kuşkulu

hastaya SH (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) hızlıca tedavide yapılır. Destek tedavisine rağmen hemodinami unstabil devam ederse veya planlanan trombolitik tedaviye kontrendikasyon var ise ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanması önerilmektedir. Hemodinamisi stabil hale gelmeye başladığında çekilecek BTPA ile PE kanıtlanan hastaya önceden ECMO başlanmamışsa veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon yoksa primer reperfüzyon tedavisi (trombolitik tedavi) uygulanması önerilir. ECMO başlanan veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon saptanan hastalarda ise alternatif reperfüzyon tedavileri (cerrahi veya kateter embolektomi) akla gelmelidir. Reperfüzyon tedavisi ve hemodinamik stabilizasyonu takiben hastanın kliniğine göre belirlenmiş olan bir sürenin ardından SH'den DOAK'lara geçiş yapılabilir.

2.7. Antikoagülan Tedaviler

Antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını ve mevcut trombüsün ilerlemesini engellemektedir. Antikoagülan ilaçlar; standart (unfraksiyone) heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK), fondaparinux, danaparoid ve K vitamini antagonistleri olarak sayılabilir. Pulmoner embolizm (PE)'de antikoagülan tedavinin erken başlanması ve en az üç ay süresince uygulanmasının nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azalttığı görülmüştür. Bu sekonder profilaksi olarak adlandırılır (1).

2.7.1. Standart Heparin (SH)

Standart heparin, antitrombine bağlanarak etki göstermektedir. Böylece faktör Xa'yı inaktive ederek antikoagülan etkinliğini ortaya çıkarır. Heparin antitrombin aracılığı ile etki yaptığından bir indirekt trombin inhibitörüdür. Plazma yarılanma ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişmekte ve intravenöz infüzyon ya da subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanabilmektedir. Heparin yarı ömrünün kısa olması, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin sülfat ile tamamen nötralize edilebilmesi sayesinde kanama riski yüksek hastalarda DMAH'lara göre daha güvenlidir. Akut

masif emboli olgularında trombolitik tedavi sonrasında veya embolektomi uygulanacak hastalarda SH ile intravenöz infüzyon tedavisi önerilir. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması Tablo 2.13’de gösterilmiştir.

Tablo 2.13. Vücut ağırlığına göre standart heparin uygulaması

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

Kanama heparinin en sık görülen yan etkisidir. Majör kanama komplikasyonu %0-2 oranındadır (70). Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda, ağır trombositopeni varlığında, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol edilemeyen aktif kanamalarda ve intrakraniyal kanama kuşkusunda heparin mutlak kontrendike kabul edilir. Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4: PF4) ve endotel hücrelerine bağlanması sebebiyle tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HİT) oluşmasına sebep olabilir. Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni görülebilir ve bu benign trombositopeni olarak adlandırılıp heparin kesilmesini gerektirmeyen bir durumdur. Hastaların %1-5’inde ise uygulamaya başladıktan sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni görülebilir, bu ise “heparine bağlı trombositopeni (HİT)” olarak adlandırılmaktadır.

2.7.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ortalama molekül ağırlıkları 5000Da olup SH'nin depolimerizasyonu ile oluşturulmuşlardır. DMAH'ların SH'den farkı faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe etmekte olmalarıdır. Plazma proteinleri, endotel hücreleri ve makrofajlara daha az bağlanırlar. Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe ederler. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasındadır ve standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'lar kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilme imkanı sunar. Böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olanlarda) SH kullanımı önerilir. DMAH kullanma zorunluluğu varsa da günlük doz %50 azaltılmalı ve zirve anti-Xa aktivitesi monitörize edilerek doz ayarlaması yapılması gerekmektedir. Vücut ağırlığı 50 kg'ın altı veya 100 kg'ın üstündeki hastalarda da DMAH dozu plazma anti-faktör Xa düzeyi ile monitörize edilmelidir (71, 72).

2.7.3. Fondaparinux

Pentasakkarit (fondaparinux), aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörü görevi görür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz subkutan uygulama yapılır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testlerine ihtiyaç yoktur. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde yeri vardır. PF4 ile etkileşimi bulunmadığı için trombositopeni yapmaz. Bu nedenle HİT'de antikoagülan olarak heparin yerine kullanımı önerilmektedir. Kanama riski DMAH'lardan daha fazla ve antidotu yok. Tedavi dozu vücut ağırlığına göre değişmekte olup 50 kg'ın altında olan hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası olan hastalarda 7.5 mg/gün, 100 kg'ın üstünde olan hastalarda 10 mg/gün olarak dozlama yapılır ve tedavi en az 5 gün önerilmektedir (73, 74).

2.7.4. K Vitamini Antagonistleri

Varfarin sodyum, K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en yaygın kullanılan ilaçtır. K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin [protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X] sentezlerini

inhibe eder. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygundur. Antikoagülan tedaviye tek başına doğrudan KVA'lar ile başlanması önerilmez çünkü KVA'lar sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan “protein C” ve “protein S”yi de inhibe etmektedir. KVA'lar plasentadan kolayca geçerler ve teratojen olmaları nedeni ile ilk trimesterde olmak üzere gebelikte kullanılmaları mutlak kontrendike kabul edilir. Emziren annelerde oral antikoagülanlar süte geçer fakat bebekte kanama riski oluşturmadığı görülmüştür.

2.7.5. Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK)

DOAK'lardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etkinliğe sahiptir (75). Doğrudan etkili oral antikoagülanlar; oral kullanılmaları, hızlı etki göstermeleri, yarı ömürlerinin kısa olması, sabit dozda kullanılmaları, laboratuvar takibi gerektirmemeleri, hasta uyumunun iyi olması, seyrek intrakraniyal kanama yapmaları, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajları sebebi ile tercih edilen antikoagülan grubudur. Bu ilaçların antidotlarının henüz rutin kullanıma geçmemiş olması, kısa yarı ömürleri 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 yapılamaması ve yönetim algoritmalarına sahip olmamaları bu grup için dezavantajlardır (76, 77). Gebelerde ve masif emboli olgularında kullanım için yeterli kanıt yoktur.

2.7.6. Dabigatran Eteksilat

Oral kullanılan direkt trombin inhibitörü olan Dabigatran Eteksilat, alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyon seviyesine gelir. Yarılanma ömrü 12-17 saat olup renal yolla metabolize edilir. İdarucizumab, etkisini tam olarak nötralize edecek spesifik antidottur (1).

2.8. Reperfüzyon Tedavisi

Yüksek mortalite riski olan masif PE olgularında reperfüzyon tedavisi hayat kurtarıcıdır. Son yıllarda perkütan kateter ile girişimsel tedaviler giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmış olsa da sistemik trombolitik tedavi reperfüzyon amaçlı en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Her ikisinin kullanılamadığı veya kullanıldığı halde etkili olmadığı hastalarda ise cerrahi embolektomi tek seçenektir. Trombüsü aktif olarak eriten trombolitik ilaçların pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağladığı görülmüştür (78). Bu düzelme semptomların başlamasından itibaren ilk 48 saatte verildiğinde çok daha belirgin ancak 14 gün içinde verildiğinde de faydalıdır (79, 80).

2.8.1. Endikasyonlar

Kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) 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 PE hastaları trombolitik tedavi için ana endikasyonu oluşturmaktadır (81, 82). Orta-yüksek riskli grupta sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve kardiyak troponin değerleri artan, antikoagülan tedavi altında takipte hemodinamik bozukluk gelişmesi halinde de trombolitik tedavi için endikasyon vardır (8).

2.8.2. Trombolitik İlaçlar

Masif PE'nin tedavisinde bilinen trombolitik ilaçlar; streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dır. rt-PA'nın, infüzyon zamanı kısa (iki saat) ve etkisi hızlı ortaya çıkmaktadır (83). Hipotansiyon/şok tablosu varsa hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmesi önerilmektedir. İki saatlik rt-PA infüzyonu sonrası pulmoner arter basıncında ortalama %30 düşme, kardiyak indekste %15 artma olduğu görülmüştür (81,84). Trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda trombolitik ilacın ikinci kez

kullanılması önerilmez. Trombolitik tedavinin ikinci kez uygulandığı hastalarda mortalite %38, ciddi kanama ise %15 oranındadır (85). Özellikle 75 yaştan üzerinde ileri yaşlarda trombolitik tedavi düşünülen kanama riski yüksek hasta grubunda, gebelerde veya trombolitik tedavi endikasyonu olup rölatif kontrendikasyonu olan hastalarda azaltılmış doz/yarı doz trombolitik kullanımı önerilmektedir.

Tablo 2.14. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

Mutlak	Görel
Son bir ayda gastrointestinal kanama	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Aktif iç kanama/bilinen kanama riski	Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası
Aktif intrakraniyal kanama/kuşkusu	Dışarıdan komprese edilemeyecek invazif girişim yeri
Son altı ay içindeki iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme	Aktif peptik ülser
İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	İlerlemiş karaciğer
Santral sinir sistemi tümörleri	Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg)
Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması	Oral antikoagülan tedavi
	Geçirilmiş iç kanama

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0.6 mg/kg, maksimum 50 mg/2 saat infüzyon) uygulamasının standart doz kadar etkin ve kanama açısından daha güvenli olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (1, 86).

2.8.3. Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi verilemeyen ya da trombolitik tedaviye yanıt alınamayan, kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif (yüksek riskli) veya

hemodinamisi bozulma eğilimine giren orta-yüksek riskli PE'li hastalarda eğer yeterli deneyim varsa perkütan kateterle girişimsel tedavi yapılarak reperfüzyon tedavi seçeneği önerilmektedir (1).

2.8.4. Cerrahi Embolektomi

Masif (yüksek riskli) hemodinamisi bozulmuş olan olgularda kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi yapılamıyorsa veya trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa ya da hastanın kritik durumu nedeniyle trombolitik tedaviye alınacak yanıt süresinin dahi beklenmesi mümkün değilse bu hastalarda perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi endikasyonu mevcuttur (87 - 89). Bu endikasyonlar dışında sağ kalp boşluklarında trombüs saptandığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında cerrahi embolektomi ilk tedavi seçeneği olarak önerilir (87). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atak, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, heparinizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar ve aktif bir kanama odağı varlığında pulmoner embolektomi mutlak olarak kontrendike kabul edilir (90, 91).

2.9. Pulmoner Embolizmde Kronik Tedavi ve Nüksün Önlenmesi

Pulmoner embolizm tedavisinde temel amaç tıkalı damarda perfüzyonu yeniden sağlamak, oluşmuş pıhtının progresyonunu engellemek ve nüks olmasının önüne geçmektir. PE tedavisi; başlangıç tedavisi (0-7 gün), uzun-süreli tedavi/idame tedavisi (5-7. günden üç aya kadar) ve uzatılmış tedavi (üç aydan sonra süresiz) olarak üç başlıkta incelenebilir. Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin kararında nüks olasılığı ve kanama riskinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 2.15. Venöz tromboembolizm için risk faktörlerine göre uzun dönem nüks riski

Uzun Dönem Nüks Etme Riski (3 aylık tedavi sonlandıktan sonra)	İndeks PE Olayına Göre Risk Faktörü Kategorisi	Özel Durumlar
Düşük risk (yıllık < %3)	İlk (indeks) VTE olayı için risk faktörleri olmayanlara göre > 10 kat risk taşıyan majör geçici veya reversibl risk faktörleri	• >30 dakika genel anestezili cerrahi • Akut hastalık veya kronik hastalığın akut ekzaserbasyonu nedeniyle hastanede yatağa bağımlı kalmak (sadece tuvalet izni) • Kırıklı travma
Orta risk (yıllık %3-%8)	İlk (indeks) VTE olayı için ≤ 10 kat risk taşıyan geçici veya reversibl risk faktörleri	• Minör cerrahi (genel anestezisi <30 dakika) • Akut hastalık nedeniyle <3 gün hastanede kalmak • Östrojen tedavisi • Gebelik veya lohusalık • Akut hastalık nedeniyle hastane dışında ≥ 3 gün yatağa bağımlı kalmak • ≥ 3 gün kırık olmayan bacak travması nedeniyle azalan mobilite • Uzun mesafe uçuşu
Yüksek risk (yıllık > %8)		• Aktif kanser • Majör geçici veya reversibl risk faktörlerinin olmadığı bir ya da daha fazla PE olayı • Antifosfolipid antikor sendromu

PE'nin nüks riski, akut olaydan sonraki ilk haftalarda en yüksek düzeydedir ve aylarca yüksek kalabilir. VTE'yi hazırlayan etiyoloji ne kadar küçük bir faktörse tedavi kesildikten sonra nüks etme riskinin tam tersi olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Kanser hastalarının tedavi kesildikten sonra PE nüksü açısından yeterli veri yoktur çünkü bu grup hastalar PE nüks riski yüksek kabul edildiğinden tedavileri nadiren kesilmiştir. Kanser hastalarının yıllık PE nüksü riski %15 kabul edilmiş olup metastatik kanser, kemoterapisi süren ilerleyici aktif kanser hastalarında nüks riski artar (82, 92, 93). American College of Chest Physicians 2012 yılında yayınladığı kılavuzda üç aylık tedavi ile altı ya da 12 aylık tedavinin karşılaştırıldığı altı randomize çalışmanın dahil edildiği meta-analizde 6-12 aylık

tedavinin nüks oranını düşürmeksizin majör kanama riskini 2.5 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (94). Tekrarlayan idiyopatik VTE hastalarında gizli kanser ya da kanser oluşma riski normal popülasyona göre yüksek bulunmuş olup bu gruptaki hastaların henüz tespit edilmemiş kanser açısından incelenmesi önerilir. PE'ye DVT'nin de eşlik ettiği hastalarda derin venlerdeki trombozun tam olarak düzelmediği ve kalan rezidüel DVT'nin nüks açısından bir risk faktörü olduğu söylenmektedir (95).

2.10. Kanser ve Pulmoner Emboli

Kanser, malign hücrelerden salgılanan doku faktörü, proinflatuvar sitokinler ile tümör hücreleri, trombosit, monosit ve makrofajlar arasındaki artmış adheziv etkileşimlerle tromboza yatkınlık sürecinde önemli rol oynamaktadır (1). Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapılara dıştan basısı da tromboza yatkınlık oluşturur (96, 97). Kanserli hastalarda tromboz riski genel popülasyona kıyasla dört kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık yedi kat daha fazladır (93, 98). Kanserli olguların %4-15'inde VTE oluştuğu, özellikle ileri evre kanserlerde VTE gelişiminin daha sık olduğu gözlenmiştir (99, 100). Tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının yaklaşık %20'ye yakın bir kısmının daha sonraki dönemlerde kanser tanısı aldığı bildirilmiştir (101).

2.10.1. Kanserli Hastada Venöz Tromboembolizm Tedavisi

Kanser ilişkili VTE ya da kanserli olgularda görülen VTE'nin prognozu kötü ve nüks riski yüksek olup bu hastalarda kanama riski hem hastalıklarının hem de kullanılan ilaçların etkisiyle daha da yüksek hale gelmektedir. Genel VTE popülasyonu ile kıyaslandığında kanserli VTE olgularında tedavi daha zor olup antikoagülan tedavinin dikkatle ve yakın takip altında yapılması önerilmektedir (102). Yapılan araştırmalarda kanser ile ilişkili VTE'de yıllık nüks riskinin %15 olduğu bildirilmiştir (103). Aktif kanser ile ilişkili VTE olgularında yüksek nüks riski nedeniyle antikoagülan tedavi uzun süreli devam edilmelidir (104). Kansere sekonder DVT ya da PE görülen olgular ilk 3-6 ayda öncelikle kiloya göre

ayarlanmış dozda DMAH ile tedavi edilmeli kanama riski düşük ya da orta düzeyde olanlarda kanser aktif olduğu sürece tedavi devamı önerilmektedir (105). Kanser hastalarında herhangi bir DMAH'ın diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir (106). Kanserle ilişkili VTE tedavisinde, DMAH ile konvansiyonel tedavi (heparin ve ardından KVA) önemli kontrollü randomize çalışmalarda karşılaştırılmış ve bu çalışmada KVA ile tedaviye kıyasla DMAH ile tedavide kanama komplikasyonunda bir artış olmadan VTE nükslerinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür (107). Genel olarak DMAH'lar, majör kanama sıklığı benzer olmakla beraber VTE nüks riskini varfarine göre %40 azalttığı gözlenmiştir (108). Sonuç olarak kanserli olgularda olan VTE tedavisinde DMAH'lar önemli bir seçenek olmakla birlikte DMAH'lar ile kanserli VTE olgularındaki VTE nüks oranlarının KVA ile tedavide kanser dışı hastalarda saptanan nüks oranlarına göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (sırasıyla %7-9, %1.5-3) (108). Kanserli olgularda gelişen akut semptomatik VTE'nin uzun süreli tedavisinde DMAH monoterapisi önerilmekte olup, DOAK'lar, DMAH ile karşılaştırıldığında oral uygulama olanağı ve daha düşük maliyetleri nedeniyle kanser hastalarında VTE tedavisinde daha kolay ve uygun bir seçenektir (109). Aktif kanser varlığı ile ilişkili akut VTE olgularında düşük riskli bulunan grupta 30 günlük mortalite %4.4 iken yüksek riskli grupta %29.9 olduğu görülmüştür ve risk skorlaması özellikle düşük riskli ve mortalite beklentisinin düşük olduğu gruptaki olguların ayaktan tedavi edilmesi kararının verilmesinde önemli rol oynamıştır (110). Tablo 2.16'da kanserli VTE olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorlama sistemi görülmektedir.

Tablo 2.16. Kanserli venöz tromboembolizm olgularında 30 günlük mortalite için bağımsız risk belirleyicileri ve skorum sistemi

Parametre	Odds ratio (%95 CI)	Puan
Metastaz varlığı	6.26(3.92-9.99)	4
İmmobilizasyon	3.29 (2.32-4.66)	2
Yaş > 80 yaş	2.06 (1.38-3.08)	1
Kalp hızı ≥ 110 /dakika	1.68 (1.19-2.39)	1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg	2.00 (1.25-3.20)	1
Vücut ağırlığı < 60 kg	1.51 (1.02-2.25)	4
Düşük risk: < 2		
Orta risk: 2-4		
Yüksek risk: 5-7		
Çok yüksek risk: > 7		

Ayaktan izlenen kanser olgularında birçok kılavuzda rutin tromboz profilaksisi önerilmemekle birlikte yapılan son bir meta-analizde özellikle ayaktan kemoterapi uygulanan olgulara tromboprofilaksi uygulamasının VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (110). Kanser nedeniyle kemoterapi uygulanacak olgularda Tablo 15’de verilen risk skoruması uygulanarak tromboz açısından riskli olguları önceden belirlemek mümkün olup hastanede tanı ya da tedavi amacıyla yatmakta olan aktif kanser olgularına DMAH ile medikal tromboz profilaksisi önerilmekle birlikte özellikle gastrointestinal kanserli akut VTE olgularının en az 3-6 ay boyunca DMAH tedavisini kullanmaları önerilir (111). Yüksek nüks riski nedeniyle kanserli hastaların ilk VTE atağından sonra uzun süre antikoagülan tedavi almaları önerilir bu konuda kanıtlar sınırlı olsa da kanser tedavi edildikten ya da kür sağlandıktan sonra nüks riski azalmakta olup bu dönemde antikoagülan tedavi kesilebilir (110 - 112). İlk 3-6 aylık uzatılmış antikoagülan tedavi sonrasında

DMAH ile devam edilebilir ya da oral antikoagölan tedaviye geçilir. İki kohort çalışmasında kanserle ilişkili trombozda DMAH ile yapılan uzun süreli tedavinin güvenliği incelenmiş, her iki çalışmada da kanama komplikasyonu sıklığı ilk aylarda daha yüksek iken altıncı aydan sonra stabil seyir ettiği görülmüştür. DMAH ile devam etme veya KVA veya DOAK'a geçiş kararında kanser tedavisinin başarısı, VTE'nin tahmini nüks riski, kanama riski ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır (110, 111). Aktif kanaması olan veya aşırı kanama riski nedeniyle antikoagölan tedavi kullanılamayan olgularda VKİ filtresi tedavi seçenekleri arasındadır. Yüksek VTE nüks riski nedeniyle filtre takılsa dahi kanama riski azalıp daha güvenli bir döneme girildiğinde antikoagölan tedaviye tekrar geçiş yapılması önerilir. Antikoagölan tedavinin kullanılabildiği kanserli hastalarda ek olarak venöz filtrelerin kullanımı gerekli değildir. Tekrarlayan idiyopatik pulmoner emboli olguları ile ilgili yapılan iki büyük randomize çalışmada olası gizli malignitelerin saptanmasına yönelik BT veya pozitron emisyon tomografi-BT ile yapılacak detaylı taramaların rutin taramalara ek bir katkısının olmadığı ortaya koyulmuştur (113, 114). Kanserli bir hastada tesadüfen VTE saptanması durumunda lokalizasyon ve yaygınlığı ne olursa olsun semptomatik PE ile aynı şekilde yönetilmesi ve aynı tedavi yaklaşımı önerilmektedir (115, 116).

2.10.2. Kanser Hastalarında Risk Değerlendirilmesi ve Primer Tromboprofilaksi

VTE kanser seyrinde önemli bir komplikasyon ve mortalite nedeni olup VTE olgularının yaklaşık olarak %20-30'u malign tümörü olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (117,118). Kanser hastalarında VTE riskinin 4-7 kat daha fazla olduğu ve tüm kanser olgularının yaklaşık %5-20'sinde VTE görüldüğü bildirilmiştir (119). Kanser hastalarında; kanserin türü, evresi, kullanılan kemoterapi ilaçları gibi tromboza yatkınlığı arttıran birçok risk faktörü bulunmaktadır. Erken evre kanser hastası için ayaktan adjuvan kemoterapi almakta olduğu süreçte VTE riski yaklaşık %3-5 iken ileri evre ve metastatik kanser hastasında %30 olduğu görülmüştür (120). Kanser hastalarında VTE riskini öngörmek amacıyla Khorana, Vienna ve PROTECHT skorlama modelleri olmak üzere üç önemli risk değerlendirme modeli vardır (112, 121) (Tablo 2.17).

Tablo 2.17. Kanser hastasında venöz tromboembolizm riskini öngörmeye yarayan skorlama modelleri

Özellikler	Khorona Skoru	Vienna Skoru	PROTECHT Skoru
Kanserin Yeri:			
Çok yüksek risk (batın, pankreas)	2	2	2
Yüksek risk (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1	1	1
Laboratuvar:			
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350000/\text{mm}^3$	1	1	1
Hemoglobin $<10\text{g/dL}$ ya da eritropoezi uyaran ilaç gereği	1	1	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$	1	1	1
Vücut kitle indeksi $\geq 35/\text{m}^2$	1	1	1
Vienna skoru için ek bulgular			
D-dimer $>1,44 \mu\text{mL}$		1	
Soluble P-selektin $>53,1 \text{ mg/mL}$		1	
PROTECHT skoru için ek bulgular			
Platinyumlu kemoterapi			1
Gemsitabinli kemoterapi			1

2.10.2.1. Ayaktan Kemoterapi Gören Kanser Hastasında Primer

Tromboprofilaksi

Ayaktan kemoterapi görmekte olan tüm kanser hastalarında PTP'nin rutin olarak yapılması uygun görülmemiştir fakat VTE riski yüksek olan yani Khorona risk değerlendirmesinde 2 ve üzerinde puan alan ve kanama riski düşük olan hastalara ayaktan kemoterapi yapıldığı süre içinde ilaçla tromboprofilaksi yapılması önerilen etkin ve güvenli bir yoldur (122). 30 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, ayaktan kemoterapi alan kanser hastalarında DMAH, SH, fondaparinuxs, DOAK'lar, varfarin veya aralıklı pnömatik kompresyon ile yapılan PTP'nin, VTE insidansını (RR 0.54, %95 CI 0.40-0.73), PE insidansını (RR 0.51, %95 CI 0.32-0.81) ve DVT insidansını (RR 0.47, %95 CI

0.31-0.73) anlamlı olarak azalttığını göstermiş olup bu meta-analize göre PTP kanama riskini anlamlı olarak arttırmamış ve tüm nedenlere bağlı ölümler üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (123). İleri evre pankreas kanserinde de DMAH'ların VTE riskini majör bir kanamaya neden olmaksızın anlamlı (RR 0.18; %95 CI 0.08-0.39) seviyede azalttığı ortaya koyulmuştur (124).

2.10.2.2. Hastanede Yatmakta Olan Aktif Kanser Hastasında Primer

Tromboprofilaksi

Aktif kanseri olup hastanede yatan, immobil ve ek VTE riskleri taşıyan bir hastada PTP kanama riski yok ya da düşükse yapılması önerilir ancak hastanede yatan ve ek VTE riskleri olmayan kanser olgularında PTP etkililiği konusunda yeterli kanıt mevcut değildir ve önerilmez (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu çalışma, pulmoner embolisi (PE) olan kanser hastalarında, kanser-emboli birlikteliğinin mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçlayan retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Tarih

Araştırmaya 1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e başvuran, PE tespit edilerek Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilmiş olup ayaktan tedavi edilen ya da servise yatırılmış tüm 18 yaş ve üzeri PE hastalar ile Tıbbi Onkoloji/Hematoloji Kliniği'nde yatarak takip edilirken PE tespit edilip Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilmiş olan tüm 18 yaş ve üzeri PE hastalar dahil edildi.

3.3. Araştırmanın Çalışma Popülasyonu Seçimi

1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'ten Göğüs Hastalıkları'na danışılmış olan 12.008 acil konsültasyonu ve 2636 Tıbbi Onkoloji Klinik konsültasyonu taranarak hasta bilgilerine, hastane elektronik hasta kayıt sistemi MİAMED üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışma popülasyonunu, 1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e başvuran ayaktan tedavi edilen ya da servise yatırılmış PE hastaları ile Tıbbi Onkoloji/Hematoloji Kliniği'nde yatarak takip edilirken PE saptanan tüm 18 yaş ve üzeri PE hastaları oluşturmaktadır.

Hastalara ait PBTA tetkikleri hastanemiz PACS sisteminden, Radyoloji Anabilim Dalı hekimleri tarafından değerlendirilmiştir. İşlem öncesi tüm hastalara sağ antekubital venden 18 G intraket aracılığı ile damar yolu açılmıştır. Kontrast madde enjeksiyonu öncesi, damar yolunun hızlı enjeksiyona uygun olup olmadığını anlamak için, kontrast madde enjeksiyon hızı ile aynı hızda 10 cc salin enjeksiyonu

yapılmıştır. Damar yolu kontrolünden sonra her iki çalışma grubunda kontrast madde otomatik enjektör ile 4 ml/sn infüzyon hızıyla IV yoldan verilmiştir. Kullanılan kontrast madde (ioheksol) yoğunluğu 300 mg/ml olup 50 ml kontrast madde kullanılmıştır. Her hastaya kontrast madde enjeksiyonu sonrası, serum seti ve periferel dolaşımında kalan kontrast maddeyi kalbe itmek için 25 cc salin enjeksiyonu yapılmıştır. BT incelemesi, artefakt oluşumunu azaltmak için her iki kol baş hizasının üstünde supin pozisyonda yatarak yapılmıştır. Çekim parametreleri her iki grup için de aynı olup; 120 kVp, 300 mAs, 0,6 mm kolimasyon, pitch değeri 1.375, gantry dönüş zamanı 0,4 sn ve kesit kalınlığı 1,25 mm olarak ayarlanmıştır. Görüntüler inspiyumda kaudokraniyel yönde elde edilmiştir. Bolus tetikleme yöntemi ile kontrast öncesi alınan kesitte ana pulmoner arter düzeyine “region of interest” (ROI) yerleştirildi, bu düzeyde pulmoner arter kontrast yoğunluğu 80 HU’ya ulaştığında çekim otomatik olarak başlamıştır. BT data görüntüleri 26 otomatik olarak iş istasyonuna transfer edilmiş ve aksiyel görüntüler koronal -sagittal plana çevrilerek üç boyutlu incelenmiştir. PBTA’da santral ya da marjinal düzgün ya da düzensiz sınırlı çevresinden kontrast madde geçişi gösteren lümen içi hipodens dolum defekti görülmesi ile PE tanısı doğrulanmıştır.

V/Q Sintigrafi görüntülemeleri kurumumuzun nükleer tıp biriminde gerçekleştirilmiştir. 99mTc macro aggregated albumin (MAA-Tc99m)’den 111-185 MBq supin pozisyonda enjekte edilmiştir. Anterior, posterior, sağ ve sol lateral ve anterior ve posterior oblik projeksiyonlarda statik görüntüler alınmıştır. LEHR kollimatörlü çift-baş kamera kullanılmış; 256 × 256 piksel 29 matriksle imaj başına 400,000 sayım alınmıştır. Daha sonra 30 mCi Tc-99m DTPA ve 3 ml SF nebulizöre koyulup oksijen bağlantısı yapılmış, submikronik partiküller oluşturulmuştur. Hastanın burnu kapatılarak bu havayı 3-5 dakika ventile etmesi sağlanmıştır. Gama kamera ile akciğer perfüzyon sintigrafisi ile aynı pozlarda statik görüntüler alınmıştır. Bu görüntüler PACS görüntüleme sistemi üzerinden Nükleer Tıp hekimleri tarafından değerlendirilmiş olup akciğer perfüzyon/ventilasyon sintigrafisinde etkilenen akciğer segmentinde azalmış perfüzyonla birlikte bozulmamış ventilasyon (uyumsuz defektler) görülmesi ile PE tanısı doğrulanmıştır.

3.4. Araştırmanın Veri Toplanma Aşaması

Çalışmaya alınan malignitesi olan ve malignitesi olmayan PE'li hastalar yaş, cinsiyet, sigara içimi, tanı anında ki troponin, pro-BNP, trombosit değerleri, derin ven trombozu varlığı, komorbidite varlığı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış oranı, kanseri olan hasta grubunda kanserin alt tipi ve tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite açısından karşılaştırılmıştır.

Derin ven trombozu, PE tanılı hastaların hastaneye yattığı süre boyunca radyoloji bölümü tarafından yapılmış olan alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi sonucu verileridir. Doppler ultrasonografide renkli dolum, kompresyon ve augmentasyon incelenmiş olup kompresyon yanıtı alınamaması ile DVT tanısı doğrulanmıştır.

PE kliniği, Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2021'e göre nonmasif, submasif, masif olarak sınıflandırılmıştır.

3.5. Araştırmanın İstatiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1.-3. Çeyreklik) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak

sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağ kalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. Araştırmanın Etik İlkeleri

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara, Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.10.2024 tarih ve TBAEK-644 sayılı kararı ile izin alınarak gerçekleştirilmiştir (Ek-1). Tüm hastaların gizliliği ve veri güvenliği prensiplerine uyulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilen 12.008 Acil Servis hastası ve 2636 Tıbbi Onkoloji Klinik hastası olmak üzere toplam 14.644 hastanın dosya bilgilerine ulaşılarak incelendi. PE tanısı konulmuş 368 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Bunların 67'si ayaktan takip edilirken, 301 hasta hastanede yatış ile takip edilmişti.

Hastaların yaş ortalaması $63,38 \pm 15,55$ olarak saptandı. Pulmoner emboli hastalarının %18,2'sinin (n=51) aktif sigara içicisi olduğu ve ortalama $38,94 \pm 31,91$ yıldır sigara içtikleri tespit edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve ek hastalıklarının dağılımları Tablo 4.1'de sunuldu.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet, sigara içme durumu ve ek hastalıklarının dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	159 (%43,2)
	Erkek	209 (%56,8)
Yaş, Ortalama$\pm$SS	63,38 $\pm$ 15,55	368
Sigara (n=280)	Aktif içici	51 (%18,2)
	Ex smoker	86 (%30,7)
	Non-smoker	143 (%51,1)
Ek hastalık	Var	254 (%69,0)
	Yok	114 (%31,0)
DM	Var	88 (%23,9)
	Yok	280 (%76,1)
HT	Var	118 (%32,1)
	Yok	250 (%67,9)
KAH	Var	43 (%11,7)
	Yok	325 (%88,3)
KV	Var	20 (%5,4)
	Yok	348 (%94,6)
ASTIM	Var	33 (%9,0)
	Yok	335 (%91,0)
KOAH	Var	45 (%12,2)
	Yok	323 (%87,8)
Diğer	Var	135 (%36,7)
	Yok	233 (%63,3)
USOT	Var	30 (%8,2)
	Yok	338 (%91,8)

Araştırmaya alınan PE'li hastalarının %53,5'inde (n=197) malignite mevcuttu. En sık olarak %20,7'sinde (n=76) akciğer kanseri ve %5,4'ünde (n=20) kolon kanseri olduğu dikkati çekti. Akciğer kanseri tanılı 76 hastadan 28'inde akciğer adenokarsinom, 12'sinde yassı hücreli karsinom, 6'sında küçük hücreli karsinom histopatolojik alt tip mevcuttu. 14 beyin kanseri hastasının 11'i oligodendriogliom, 17 kolon kanseri hastasının 11'i adenokarsinom, 10 pankreas kanseri hastasının 6'sı adenokarsinom, 6 karaciğer kanseri hastasının 5'i adenokarsinom ve 4 prostat kanseri hastasının 4'ü de adenokarsinom alt tipine sahipti. Hastaların %42,9'unun (n=158) KT/RT aldığı görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların malignite varlığı ve malignite türlerinin dağılımları

		n (%)
Malignite	Var	197 (%53,5)
	Yok	171 (%46,5)
Akciğer Ca	Var	76 (%20,7)
	Yok	292 (%79,3)
Kolon Ca	Var	20 (%5,4)
	Yok	348 (%94,6)
Meme Ca	Var	11 (%3,0)
	Yok	357 (%97,0)
Karaciğer Ca	Var	9 (%2,4)
	Yok	359 (%97,6)
Diğer Ca	Var	94 (%25,5)
	Yok	274 (%74,5)
KT/RT alıyor mu?	Evet	158 (%42,9)
	Hayır	210 (%57,1)

Malignitesi olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, PE klinik sınıflandırması, tedavide kullanılan antikoagülan türü, hastanede yatış durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.3'de sunuldu. Tüm hastalardan Malignitesi olan hastalarda ex-smoker olma oranı, son 6 ay içinde hastaneye yatma oranı ve PE nedeni ile hastaneye yatış süresi ortalaması malignitesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri

sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,020$). Malignitesi olmayan hastalarda ek hastalık varlığı oranı malignitesi olan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.3. Hastaların malignite varlığı durumlarına göre yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, PE klinik sınıflaması, tedavide kullanılan antikoagülan türü, hastanede yatış durumlarının karşılaştırılması

	Malignite var (n=197)	Malignite yok (n=171)	p
Yaş, Ortalama±SS	63,85±12,56	62,84±18,41	0,535
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	81 (%41,1)	78 (%45,6)	0,385
Erkek	116 (%58,9)	93 (%54,4)	
Sigara, n (%)			
Aktif içici	20 (%12,9)	31 (%24,8)	0,003
Ex smoker	59 (%38,1)*	27 (%21,6)	
Non-smoker	76 (%49,0)	67 (%53,6)	
Ek hastalık, n (%)			
Var	119 (%60,4)	135 (%78,9)*	<0,001
Yok	78 (%39,6)	36 (%21,1)	
PE, klinik sınıflaması, n (%)			
Non masif	129 (%65,5)	117 (%68,4)	0,598
Submasif	44 (%22,3)	31 (%18,1)	
Masif	24 (%12,2)	23 (%13,5)	
Antikoagülan tedavi n (%)			
DMAH	182 (%92,4)	156 (%91,2)	0,682
DOAC	6 (%3,0)	4 (%2,3)	
Son 6 ay içinde hastane yatışı? n (%)			
Var	149 (%76,4)*	54 (%32,0)	<0,001
Yok	46 (%23,6)	115 (%68,0)	
PE nedenli hastane yatışı, n (%)			
Var	159 (%81,1)	142 (%83,5)	0,548
Yok	37 (%18,9)	28 (%16,5)	
PE nedenli yatış süresi (gün), Ortalama±SS	10,24±8,34	8,20±5,56	0,020
Yoğun bakım yatışı, n (%)			
Var	58 (%29,7)	43 (%25,3)	0,343
Yok	137 (%70,3)	127 (%74,7)	
Yoğun bakım nedenli yatış süresi (gün), Ortalama±SS	6,74±7,00	5,70±4,88	0,475

*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Malignitesi olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4’de gösterildi. Malignitesi olan hastalarda CRP düzeyi malignitesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken; platelet düzeyleri malignitesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,006$, $p=0,013$). Lökosit, troponin ve pro-BNP değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.4. Hastaların malignite varlığı durumlarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Malignite var (n=197) Ortanca (1.-3. çeyreklik)	Malignite yok (n=171) Ortanca (1.-3. çeyreklik)	P
CRP	96,00 (24,50-189,50)	28,00 (10,75-85,00)	0,006
Lökosit	9,00 (7,00-14,00)	9,00 (7,00-12,00)	0,199
Platelet	216,00 (146,00-307,00)	247,50 (187,50-302,00)	0,013
Troponin	21,00 (10,00-46,00)	15,50 (6,00-44,25)	0,271
BNP	565,00 (171,00-2117,00)	558,50 (116,50-2631,25)	0,550

Malignitesi olan ve olmayan hastaların eşlik eden enfeksiyon, DVT ve hastane içi mortalite durumları Tablo 4.5’de karşılaştırıldı. Malignitesi olan hastalarda eşlik eden enfeksiyon ve hastane içi mortalite oranları malignitesi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$, $p=0,006$).

Tablo 4.5. Hastaların malignite varlığı durumlarına göre eşlik eden enfeksiyon, DVT ve hastane içi mortalite durumlarının karşılaştırılması

	Malignite var (n=197)	Malignite yok (n=171)	p
Eşlik eden enfeksiyon			
Var	133 (%68,2)*	89 (%52,0)	0,002
Yok	62 (%31,8)	82 (%48,0)	
Enfeksiyon türü			
İYE	3 (%2,3)	3 (%3,4)	
ÜSYE	1 (%0,8)	-	
ASYE	110 (%82,7)	84 (%94,4)	
Diğer	19 (%14,3)	2 (%2,2)	
Eşlik eden DVT			
Var	53 (%34,4)	35 (%24,6)	0,066
Yok	101 (%65,6)	107 (%75,4)	
Hastane içi mortalite			
Var	40 (%20,3)*	17 (%9,9)	0,006
Yok	157 (%79,7)	154 (%90,1)	

*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Hastaların CRP düzeyi, PE klinik sınıflaması ve enfeksiyon varlığının sağkalım üzerine etkilerini belirlemek için oluşturulan modele göre; CRP düzeyinin 1 birim yükselmesinin 1,003 kat (%95 GA=1,000-1,005, p=0,036), enfeksiyon eşlik eden hastalarda enfeksiyon eşlik etmeyen hastalara göre 2,973 kat (%95 GA=1,293-6,840, p=0,010), nonmasif PE olan hastalara göre; submasif PE olan hastalarda 4,668 kat (%95 GA=2,258-9,653, p<0,001), masif PE olan hastalarda ise 9,997 kat (%95 GA=4,991-20,025, p<0,001) daha sağ kalımı azalttığı görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların CRP, PTE durumları ve eşlik eden enfeksiyon varlığı durumlarının Sağkalım Üzerine Etkilerine İlişkin Kurulan Cox Regresyon Modeli

Değişkenler	SE	P	Exp (β)	%95 CI
CRP	0,001	0,036	1,003	1,000-1,005
PTE				
Nonmasif (REF)				
Submasif	0,371	<0,001	4,668	2,258-9,653
Masif	0,354	<0,001	9,997	4,991-20,025
Eşlik eden enfeksiyon				
Yok (REF)				
Var	0,425	0,010	2,973	1,293-6,840

5. TARTIŞMA

Pulmoner emboli (PE), kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup VTE riski kanser türü, hastalığın evresi ve hastaların eşlik eden komorbiditelerine bağlı değişmektedir (125). Kanseri olan hastaların, kanseri olmayanlara göre akut trombotik bir olaydan sonra ölüm riskinin dört ila sekiz kat daha yüksek olduğu görülmüştür (126,127). Kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda da her yedi ölümden biri akut PE ile ilişkilidir (128). Sadece malignite varlığı, VTE riskini dört kat artırıyor iken, malignite nedeniyle kemoterapi alınması riski altı kattan fazla arttırmaktadır (129).

Sawant ve ark.'nın çalışmasında kanser tanılı ve PE'si olan hastaların 19'u kadın ve 17'si erkek olup ortalama yaşları sırasıyla 48 yıl ve 49 yıl idi (130). Zhen ve ark., toplam 200.112 pulmoner emboli tanılı hastanın dahil edildiği çalışmalarında ortalama yaşın 67,5 olduğunu, kadınların yaşının erkek hastalardan daha yüksek (sırasıyla 68,2, 66,9) bulunduğunu, her iki cinsiyet grubunda da hastaların büyük çoğunluğunu (%75,3) 60 yaş üzeri hastaların oluşturduğunu belirtmişlerdir (131). Hakkör ve ark.'nın makalesinde akut PE tanısı almış 501'i (%57,5) kadın, 371'i erkek olmak üzere toplam 872 hastadan oluşan bir kohort değerlendirilmiş, kanseri olmayan PE tanılı hastaların ortalama 69,8 yaşta olduğu, kanser tanılı hastaların ise ortalama 74,0- 78,9 yaşta olduğu saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (132). Hastalarımızın yaş ortalaması $63,38 \pm 15,55$ iken, malignitesi olan hastalarda yaş ortalaması $63,85 \pm 12,56$, olmayanlarda ise $62,84 \pm 18,41$ olarak bulundu. Malignitesi olanların 81 (%41,1)'i kadın, 78 (%45,6)'i erkek iken malignitesi olmayanlarda 116 (%58,9)'sı kadın, 93 (%54,4)'ü erkek idi. Çalışmamızın yaş, cinsiyet verileri literatür ile uyumluydu.

Sigara içimi, aterosklerotik hastalıklar ve akciğer kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmakla birlikte, VTE için bağımsız bir risk faktörü olarak rolü tartışmalı olup bu konu üzerine çalışmalar devam etmektedir (133). Goldhaber ve ark. pulmoner emboli tanılı toplam 3470 hastanın dahil edildiği Framingham çalışmasında, hastaları 26 yıl takip etmiş, bu süreçte ölen 998 hastanın demografik özellikleri ile, otopsi ile doğrulanmış, klinik olarak anlamlı PE tanısı almış olan 46 hastanın demografik özellikleri karşılaştırılmış ve sigaranın pulmoner emboli

riskini hafif de olsa arttırdığı belirtilmiştir (134). Cheng ve ark.'nın MEDLINE (kaynak PubMed, 1 Ocak 1966-15 Haziran 2013) ve EMBASE (1 Ocak 1980-15 Haziran 2013) kullanarak literatür taraması yaptığı makalesinde 3.966.184 hastanın dahil edildiği ve 35.151 VTE olayını içeren otuz iki gözlemsel çalışma belirlenerek incelenmiş ve sigara içiminin, VTE için hafif artmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir (133). Klok ve ark. pulmoner emboli tanısı almış 311 hastayı içeren çalışmasında, 190 hastanın tanı aldığı sırada sigara içme öyküsü (%30) olduğunu saptamıştır (135). Sigara ile kanser arasındaki ilişki, ilk olarak akciğer kanseri ilişkisi şeklinde ortaya konmuş olsa da ilerleyen zamanda yapılan çalışmaların dahil edilmesi ile literatürde sigara içenlerde, akciğer kanseri dışında larinks, özofagus, mide, meme ve uterus kanseri gibi daha pek çok kanserin görülme sıklığının da arttığı belirtilmektedir (136). Sigara akciğer kanserine neden olan önemli bir risk faktörü olup, bunun yanında pulmoner emboliye neden olabilen bağımsız bir risk faktörüdür (133,136). Çalışmamızda da maligniteli PE grubunda sigara kullanımına devam eden (aktif) ve sigarayı bırakmış (ex-smoker) olma oranı anlamlı yüksek olup literatür ile uyumludur.

VTE görülme riskinin, kronik komorbiditesi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve kronik komorbidite ile birlikte, kanser tanısı alan hastalarda ise bu riskin daha da arttığı belirtilmektedir (137–139). Blom ve ark. çalışmalarında malignitesi olan hastalarda DM'nin daha sık olduğunu, malignitesi olmayan hasta grubunda ise SVO öyküsünün daha sık olduğunu gözlemişlerdir (128). Chen ve ark.'nın çalışmasında akut PE tanılı 1428 hastadan 898'inde (%62,9), eş zamanlı alt ekstremitte DVT'si mevcut olduğu ve PE ile ilişkili en yaygın komorbiditenin alt ekstremitte DVT'si olduğu (%62,9), bunu hipertansiyon (%39,2), koroner arter hastalığı (%19,6), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%17,0), inme (%16,3), malignite (%15,9) ve DM (%12,7)'nin izlediği belirtilmiştir (140). Çalışmamızda, hastalarda başlıca hipertansiyon, diyabetes mellitus ve derin ven trombozu olmak üzere kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, astım, kalp yetmezliği tanıları mevcut olup, hastalık oranları açısından fark yoktu. Ancak malignitesi olmayan hastalarda ek hastalık varlığı oranı, malignitesi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (sırasıyla %78,9 ve %60,4) saptandı ($p<0,001$).

İmberti ve ark. bilateral alt ekstremitte DVT görülme sıklığını, kanserli hastalarda kanser olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek (sırasıyla %8,5, %4,6) bulmuştur ($p<0,01$) (141). Sawant ve ark.'nın Hindistan'da üçüncü basamak bir onkoloji hastanesine üç yıl boyunca yatışı yapılmış 56.425 hastayı inceledikleri makalesinde, 36 hasta PE tanısı almış olup, bunların %41,7'sinde DVT saptanmıştır (130). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, malignitesi olan PE'li hasta grubunda 53 hastada (%34) DVT bulunmuştur. Kröger ve ark. dört yıl boyunca Essen Üniversite Hastanesi'ne başvuran, trombozlu 489 ardışık hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, proksimal DVT'lerin kanserli PE hastalarında, kanser olmayan PE'li hastalara kıyasla daha sık ve tromboz yükünün daha çok olduğunu göstermiştir (142). Çalışmamızda malignitesi olmayan PE'li hasta grubunda 35 (%24) hastada DVT saptanırken, 107 (%75,4) hastada DVT izlenmemiştir. Malignitesi olan PE'li hasta grubunda ise 53 (%34) hastada DVT eşlik etmekteydi ($p:0.066$). Literatürde belirtildiği üzere malignite varlığı DVT'ye yatkınlığı arttırmakta iken, çalışmamızda maligniteli hastalarda DVT ile anlamlı ilişkinin gösterilememesinin, venöz doppler ultrasonun her hastaya yapılamaması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Kanser ve venöz tromboz arasındaki ilişki, ilk olarak 100 yıldan uzun bir süre önce Trousseau tarafından fark edilmiş olup, kanser varlığı, multifaktöriyel etkiyle tromboza yatkınlık sürecinde önemli rol oynamaktadır (143). Türk Toraks Derneği (TTD)'nin Pulmoner Embolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu'nda, batın içi ve toraks kanserlerinde VTE riskinin, diğer kanserlere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (144). Sorensen ve ark.'nın Danimarka ulusal hasta kaydı, Danimarka kanser kaydı ve Danimarka ölüm dosyalarını inceleyip, akut DVT sırasında kanseri de olan 668 hastayı dahil ettikleri çalışmasında, pulmoner embolisi olan kanser hastalarının primerlerinin sıklık sırasıyla akciğer, prostat, kolon ve rektum, meme ve pankreas kanseri olduğu bildirilmiştir (145). Levitan ve ark.'nın Medicare Analiz ve İnceleme Kaydı (MEDPAR) veri tabanını kullanarak 1988-1990 yılları arasında sadece DVT/PE, malignite ve DVT/PE ve sadece malignite ile hastaneye yatırılan hastaların incelendiği çalışmasında sırasıyla en yüksek VTE oranları, over kanseri (%1,2), beyin kanseri (%1,2) ve pankreas kanseri (%1,1) olarak bulunmuştur (146). Blom ve ark., 18-70 yaş aralığında, ilk

kez DVT veya PE geçiren 3220 kanser hastasının dahil edildiği çalışmalarında, sırası ile en sık gastrointestinal sistem kanseri, akciğer kanseri, ürogenital sistem kanseri ve meme kanserinde DVT/PE ilişkisini tespit etmişlerdir (128). Prospektif The Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)-VTE kayıt defterinde, 10.000'den fazla VTE tanısı konulan aktif kanser hastası incelenmiş ve bu hasta grubunda akciğer, kolorektal ve meme kanserlerinin en yaygın kanserler olduğu görülmüştür (147). Çalışmamıza alınan PE'li hastalarının %53,5'inde (n=197) malignite mevcut olup, literatürle uyumlu olarak en sık akciğer kanseri (%20,7) olmak üzere, sırasıyla kolon kanseri (%5,4), meme kanseri (%3), karaciğer kanseri (%2,4) olduğu saptanmıştır.

Literatürde, primer kanser bölgesi farketmeksizin histopatolojik alt tipi adenokanser olan hastalarda, VTE görülme sıklığının, diğer histopatolojik alt tiplere göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Arslan ve ark. üç sene boyunca göğüs hastalıkları kliniklerinde takip ettikleri 137 akciğer kanseri hastasının %8,8'inde VTE tespit etmiş olup, hastalarının %22,6'sı küçük hücreli akciğer kanseri iken %77,4'ünün küçük hücreli dışı akciğer kanseri olduğunu ve histopatolojik olarak tromboembolili hastaların %50'sinde adenokanser tespit ettiklerini söylemişlerdir (139). Sawant ve ark.'nın Hindistan'da üçüncü basamak bir onkoloji hastanesine üç yıl boyunca yatışı yapılmış kanserli 56.425 hastayı inceledikleri makalesinde, 36 kanser hastası PE tanısı almış olup histopatolojik kanser alt tipinin %33,33 oranında adenokarsinom olduğu saptanmıştır (130). Lee AY ve ark.'nın PE'li kanser hastalarını inceledikleri retrospektif çalışmasında, kanser alt tipi olarak adenokarsinomların trombozla en güçlü şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (148). Çalışmamızda tüm kanser gruplarında, ağırlıklı olarak histopatolojik alt tip adenokarsinom (%27,41) olup verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Troponin I ve T, tip B natriüretik peptit (BNP), yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (Hs-CRP) dahil olmak üzere çoğu biyobelirtecine PE tanı ve takibindeki faydaları için literatürde birçok çalışma mevcuttur. Yüksek kardiyak troponin I/T, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) seviyeleri akut PE tanılı hastalarda komplikasyon ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir (149, 150). CRP, kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların artmış riski ile ilişkili olup

aynı zamanda inflamasyon ve doku hasarının iyi bilinen bir belirticidir. Akut inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan CRP'nin, daha fazla trombosit aktivasyonuna ve nötrofil toplanmasında artışa yol açarak tromboza yatkınlığı arttırdığı ve PE tanısı alan hastalarda, kötü prognoz ve mortalite artışı ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (151,152). Folsom ve ark.'nın 10.505 hastanın dahil edildiği prospektif Topluluklarda Ateroskleroz Riski (ARIC) Çalışması'nda yüksek CRP düzeyi ile VTE insidansı ilişkisi ortalama 8,3 yıllık takip süresince değerlendirilmiş ve yüksek CRP'nin bağımsız olarak artan VTE riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (153). Siemes ve ark.'ları 33 ay boyunca PE tanısı almış hastaları dahil ettikleri çalışmalarında, CRP ve D-dimer düzeylerinin pozitif korele olduğunu ve her ikisinin de PE'yi öngördüğünü öne sürmüşlerdir (152). Abul ve ark. akut PE'li 56 hastayı 36 ay boyunca takip etmiş ve nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve CRP düzeyi gibi sistemik inflamasyon ilişkili parametrelerin PE'li hastaların prognozlarını tahmin ettiğini göstermişlerdir (154). Araz ve ark. 85 PE tanılı hastanın dahil edildiği prospektif çalışmasında, serum Hs-CRP düzeylerinin, akut PE tanısı için öngörücü değerini araştırmışlar ve Hs-CRP'nin yüksek serum düzeyleri ile mortalitenin belirgin yüksek bir korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (155). Çalışmamızda CRP, malignite olan PE'li hasta grubunda malignitesi olmayan PE'li gruba göre anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0,006$) olup, bulgularımız yüksek CRP'nin yüksek mortalite ve kötü prognoz ilişkisi açısından literatür ile uyumludur. Fizyolojik olarak, trombosit düzey yüksekliği koagülasyonu arttırıcı etkisi sebebi ile tromboza yatkınlığı arttırmaktadır. Bu yüzden, artmış trombosit sayısının VTE riskini arttırdığı düşünülür. Ancak Slajus ve ark.'nın 228 PE'li hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, trombosit sayısının ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük olduğunu (sırasıyla ortalama 214 ve 226,5) tespit etmişlerdir (156). Çalışmamızda da Slajus ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak, platelet düzeyleri, malignitesi olan PE'li hasta grubunda 216 iken, malignitesi olmayan PE'li grupta 247,50 ($p=0,013$) idi. Platelet düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen, malignitesi olan hastalarda daha düşük saptanmış olmasının, ön planda malignite ve/veya KT ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

PE, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup, bu riskin PE'yi provoke eden faktörlere göre değiştiği bilinmektedir (157). TTD Pulmoner Embolizm Tanı

ve Tedavi Uzlaşı Raporu'nda kanserle ilişkili VTE'de prognozun kötü seyrettiği, mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu belirtilmektedir (144). Prandoni ve ark. ilk kez DVT atağı ile başvuran, 355 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalarında, VTE atağı sırasında ve/veya sonrasında kanser tanısı konulan 84 hastanın 54'ünün sekiz yıllık takip süresi içinde öldüğünü saptamış olup, kanser ile VTE birlikteliğinin mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir (158). Sorensen ve ark. Danimarka ulusal hasta kaydı, Danimarka kanser kaydı ve Danimarka ölüm dosyalarını inceleyip, 668 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, VTE sırasında kanseri olan grupta bir yıllık sağkalım oranını %12, kontrol grubunda %36 ($P<0,001$) olarak bulmuş olup, VTE atağıyla aynı anda veya bir yıl içinde teşhis edilen kanserin mortalitesinin yüksek olduğunu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (145). Kröger ve ark. dört sene süresince Essen Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 489 tromboz hastasını, kanseri olan ve kanseri olmayan hastalar (sırasıyla 230 ve 259 hasta) olarak iki gruba ayırarak retrospektif olarak yapmış oldukları çalışmalarında, malignitesi olan grupta tromboza yatkınlığın daha yüksek olduğunu ve yine bu hasta grubunda masif PE oranının daha yüksek olup, prognozun daha kötü seyrettiğini tespit etmişlerdir (159). Alotaibi ve ark. sekiz yıl süresince Kanada, Alberta'da meydana gelen tüm PE vakalarını belirleyerek PE'li 8641 hastayı dahil ettikleri büyük kohortta, hastaların %19,9'unda kanserle ilişkili tromboz olduğunu ve kanser hastalarındaki sağkalım oranlarının, kanseri olmayan PE'li hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu gözlemişlerdir (157). Hakgör ve ark. yaptıkları çalışmada, akut PE tanılı 872 hastayı incelemiş, bunların %14,8'inde malignite olduğunu saptamışlar ve malignite varlığının, 60 günlük mortalite ve PE ile ilişkili yeniden hastaneye yatış oranını 2,4 kat arttırdığını göstermişlerdir (160). Çalışmamızda malignitesi olan hastalarda son altı ay içinde hastaneye yatma oranı, PE nedeni ile hastaneye yatış süresi ortalaması, hastane içi mortalite oranları, malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,020$, $p=0,006$) bulunmuş olup, bulgularımız literatür ile uyumludur.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, kanseri olan PE'li grup ve kanseri olmayan PE'li grupta, kadın ve erkek hasta sayısının benzer olduğu, malignitesi olan hasta grubunda her iki cinsiyette de yaş ortalamasının 60 yaş üzeri olduğu tespit edildi.

Kanseri olan PE'li grupta sigara kullanımı, kanseri olmayanlara oranla anlamlı yüksek bulunmuş olup, sigara kullanımının PE üzerine bağımsız risk faktörü olduğu ve PE prognozunu kötüleştirdiği görüldü.

Komorbidite varlığı, kanseri olmayan PE'li grupta daha fazlaydı ve sıklık sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve DVT olmak üzere, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, astım, kalp yetmezliği tanıları mevcuttu. Her iki hasta grubunda da VTE varlığının prognozu kötüleştirdiği bulundu.

Kanseri olan PE'li hasta grubunda, VTE ile en güçlü ilişkili histopatolojik alt tipin adenokarsinom olduğu saptandı.

Akut inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan CRP yüksekliğinin, VTE tanısıyla ilişkili, aynı zamanda PE tanısı konulanlarda, kötü prognoz ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu görüldü.

Kanseri olan PE'li hasta grubunda hastane yatış sıklığı, hastane yatış süresi ve hastane içi mortalite sayısı kanseri olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksekti.

Hastaların CRP düzeyi, PE klinik sınıflaması ve enfeksiyon varlığının sağkalım üzerine etkilerini belirlemek için oluşturulan modele göre; CRP düzeyinin 1 birim yükselmesinin 1,003 kat, enfeksiyon eşlik eden hastalarda enfeksiyon eşlik etmeyen hastalara göre 2,973 kat, nonmasif PE olan hastalara göre; submasif PE olan hastalarda 4,668 kat, masif PE olan hastalarda ise 9,997 kat daha sağ kalımı azalttığı görüldü.

Literatürde, pulmoner tromboembolide mortalite ile ilişkili pek çok risk faktörü daha önce tanımlanmıştır. Yaptığımız çalışmada, kanseri olan PE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranını kanseri olmayan PE'li hastalara kıyasla daha yüksek saptadık. Bu nedenle kanser varlığının pulmoner tromboembolide mortalite riskini arttıran faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KISITLILIK

Çalışmanın retrospektif olması sebebiyle veri eksikliği/kaybı söz konusuydu.

Pulmoner emboli ICD kodu tüm hastalara girilmemiş olması sebebi ile hasta taramasında ICD kodu kullanılamadı.

Kanserli grupta bazı hastaların dış merkez hastanelerinde takip edilmesi sebebi ile kanser evrelemesine ait bilgilerine ulaşamadığından evrelemeye yönelik veriler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların bir kısmında pro-BNP çalışılmamış olduğundan, buna yönelik bir yorum yapılamadı.

Hastane yatışı süresince PE'li hastaların büyük çoğunluğunda transtorasik ekokardiyografi yapılmamıştı bu sebeple transtorasik ekokardiyografi verilerinde kısıtlılık mevcuttu.

PE'li hastaların Acil Servis başvurusunda, yatak başı ekokardiyografi yapılırken yalnızca sağ boşlukların değerlendirilmesi nedeniyle çoğu hastada PAB değerine ulaşamadı.

Hastane yatışı süresince PE'li hastaların büyük çoğunluğunda, venöz doppler ultrasonografi yapılmaması sebebi ile DVT verilerine ulaşmada kısıtlılık mevcuttu.

Hastaların ölüm nedenleri tek tek değerlendirilemedi ve bu sebeple tüm nedenlere bağlı ölüm olarak ele alındı.

Mortalite üzerine etkiyen PE tedavi komplikasyonları, çalışmamızda incelenmedi.

8. ÖZET

Amaç: VTE, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, önlenabilir bir hastalıktır. Kanserin tromboza yatkınlıkta önemli rol oynadığı bilinmekte olup, çalışmamızda, kanser-emboli birlikteliğinin mortalite üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'ten Göğüs Hastalıkları'na danışılmış olan 12.008 acil konsültasyonu ve 2636 Tıbbi Onkoloji Klinik konsültasyonu taranarak hasta bilgilerine, hastane elektronik hasta kayıt sistemi MİAMED üzerinden retrospektif olarak ulaşılmıştır.

Çalışma popülasyonunu, 1 Ocak 2018 ile 31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servis'e başvuran, PE tespit edilerek Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilmiş olup ayaktan tedavi edilen ya da servise yatırılmış tüm 18 yaş ve üzeri PE hastaları ile Tıbbi Onkoloji/Hematoloji Kliniği'nde yatarak takip edilirken PE tespit edilip Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilmiş olan tüm 18 yaş ve üzeri PE hastaları oluşturmaktadır.

Çalışmaya alınan malignitesi olan ve malignitesi olmayan PE'li hastalar yaş, cinsiyet, sigara içimi, tanı anında ki troponin, pro-BNP, trombosit değerleri, derin ven trombozu varlığı, komorbidite varlığı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış oranı, kanseri olan hasta grubunda kanserin alt tipi ve tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite açısından karşılaştırılmıştır.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1.-3. Çeyreklik) kullanılarak gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi

ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağ kalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca Göğüs Hastalıkları'na konsülte edilen 12.008 Acil Servis hastası ve 2636 Tıbbi Onkoloji Klinik hastası olmak üzere toplam 14.644 hastanın dosya bilgilerine ulaşılarak incelendi. PE tanısı konulmuş 368 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Bunların 67'si ayaktan takip edilirken, 301 hasta hastanede yatış ile takip edilmişti. Hastaların yaş ortalaması $63,38\pm15,55$ idi. PE'li hastalarının %18,2'sinin ($n=51$) aktif sigara içicisi olduğu ve ortalama $38,94\pm31,91$ yıldır sigara içtikleri tespit edildi. PE tanılı hastaların %53,5'inde ($n=197$) malignite mevcut olup, en sık akciğer kanseri (%20.7, $n=76$) ve kolon kanseri (%5.4, $n=20$) olduğu görüldü. Hastaların %42,9'u ($n=158$) KT/RT almaktaydı. Malignitesi olan hastalarda sigara içimi, son altı ay içinde hastaneye yatış sıklığı ve PE nedeni ile hastaneye yatış süresi malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,020$). Malignitesi olmayan hastalarda ek hastalık varlığı, malignitesi olan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Malignitesi olan hastaların CRP düzeyi, malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulunurken; platelet düzeyleri, malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,013$). Lökosit, troponin ve pro-BNP değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Malignitesi olan hastalarda eşlik eden enfeksiyon ve hastane içi mortalite oranları, malignitesi olmayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,006$). Çalışmamızda tüm kanser gruplarında, en sık histopatolojik alt tipin adenokarsinom (%27,41) olduğu görüldü. Hastaların CRP düzeyi, PE klinik sınıflaması ve enfeksiyon varlığının sağkalım üzerine etkilerini belirlemek için oluşturulan modele göre; CRP düzeyinin 1 birim yükselmesinin 1,003 kat (%95 GA=1,000-1,005, $p=0,036$), enfeksiyon eşlik eden hastalarda enfeksiyon eşlik etmeyen hastalara göre 2,973 kat (%95 GA=1,293-6,840, $p=0,010$), nonmasif PE olan hastalara göre; submasif PE olan hastalarda 4,668 kat

(%95 GA=2,258-9,653, $p<0,001$), masif PE olan hastalarda ise 9,997 kat (%95 GA=4,991-20,025, $p<0,001$) daha sağ kalımı azalttığı görüldü.

Sonuç: Literatürde, pulmoner tromboembolide mortalite ile ilişkili pek çok risk faktörü daha önce tanımlanmıştır. Yaptığımız çalışmada, kanseri olan PE'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranını kanseri olmayan PE'li hastalara kıyasla daha yüksek saptadık. Bu nedenle kanser varlığının pulmoner tromboembolide mortalite riskini arttıran faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pulmoner emboli, kanser, mortalite

9. ABSTRACT

Objective: Venous thromboembolism (VTE) is a high-mortality, high-morbidity, recurrent, and preventable condition. It is well-established that cancer plays a significant role in the predisposition to thrombosis. The aim of this study was to investigate the impact of the coexistence of cancer and embolism on mortality.

Materials and Methods: A retrospective review of patient data was conducted through the hospital's electronic medical record system (MIAMED) by screening 12,008 emergency consultations and 2,636 medical oncology clinic consultations referred to the Department of Pulmonology between January 1, 2018, and July 31, 2024.

The study population consisted of all patients aged 18 years and older who were diagnosed with pulmonary embolism (PE) and referred to the Department of Pulmonology from the Emergency Department of Akdeniz University Hospital between January 1, 2018, and July 31, 2024. This included both outpatient cases and those admitted to the hospital, as well as patients with PE who were hospitalized under the Medical Oncology/Hematology Clinic and referred to Pulmonology.

Patients with PE, both with and without malignancy, were compared based on variables such as age, sex, smoking status, troponin and pro-BNP levels at the time of diagnosis, platelet counts, presence of deep vein thrombosis, comorbidities, length of hospital stay, ICU admission rate, cancer subtype in the cancer patient group, and in-hospital mortality from all causes.

Descriptive analyses were performed, with frequency data presented as count (n) and percentage (%), and numerical data expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (1st-3rd quartile). For comparison of categorical variables, the Chi-square (χ^2) test and Fisher's exact test were employed. The normality of numerical data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed numerical data, the Independent Samples T-test was used, while non-normally distributed data were analyzed using the Mann-Whitney U test. Univariate

survival analysis was performed using the log-rank test. In multivariate analysis, independent factors predicting survival were identified using a backward selection method with Cox regression analysis, based on factors identified in previous analyses. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier survival analysis. Clinically significant parameters with similar effects on survival were selected for the model from among the correlated parameters. The model fit and the assumption of proportional hazards were assessed using residual (Schoenfeld and Martingale) analyses. A statistical significance level of $p < 0.05$ was considered for all tests.

Results: A total of 14,644 patient records were reviewed during the study period, including 12,008 emergency department patients and 2,636 medical oncology clinic patients referred to the Department of Pulmonology. Among them, 368 patients diagnosed with pulmonary embolism (PE) were selected as the study group. Of these, 67 were followed up on an outpatient basis, while 301 were hospitalized. The mean age of the patients was 63.38 ± 15.55 years. It was found that 18.2% ($n=51$) of the PE patients were active smokers, with an average smoking history of 38.94 ± 31.91 years. Malignancy was present in 53.5% ($n=197$) of the PE patients, with the most common types being lung cancer (20.7%, $n=76$) and colon cancer (5.4%, $n=20$). Additionally, 42.9% ($n=158$) of the patients were receiving chemotherapy/radiotherapy.

In patients with malignancy, smoking history, frequency of hospital admissions in the last six months, and hospitalization duration due to PE were found to be significantly higher compared to patients without malignancy ($p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.020$, respectively). The presence of comorbidities was significantly higher in patients without malignancy compared to those with malignancy ($p<0.001$). CRP levels were significantly higher in patients with malignancy, whereas platelet counts were significantly lower in this group compared to patients without malignancy ($p=0.006$, $p=0.013$, respectively). No significant differences were found between the two groups in terms of leukocyte, troponin, or pro-BNP levels. Infection and in-hospital mortality rates were significantly higher in patients with malignancy compared to those without malignancy ($p=0.002$, $p=0.006$,

respectively). In our study, the most common histopathological subtype across all cancer groups was adenocarcinoma (27.41%).

According to the model designed to evaluate the effects of CRP levels, PE clinical classification, and the presence of infection on survival, the following findings were observed: A 1-unit increase in CRP level was associated with a 1.003-fold reduction in survival (95% CI = 1.000–1.005, $p=0.036$). Patients with accompanying infection had a 2.973-fold higher risk of reduced survival compared to those without infection (95% CI = 1.293–6.840, $p=0.010$). Patients with submassive PE had a 4.668-fold higher risk compared to those with non-massive PE (95% CI = 2.258–9.653, $p<0.001$), and those with massive PE had a 9.997-fold higher risk of reduced survival compared to non-massive PE patients (95% CI = 4.991–20.025, $p<0.001$).

Conclusion: Several risk factors associated with mortality in pulmonary thromboembolism have been previously identified in the literature. In our study, we found that the all-cause mortality rate was higher in PE patients with cancer compared to those without cancer. Therefore, we suggest that the presence of cancer may be one of the factors that increase the mortality risk in pulmonary thromboembolism.

Keywords: Pulmonary embolism, cancer, mortalite

10. KAYNAKLAR

1. TÜRK TORAKS DERNEĞİ PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2021. [cited 2024 Oct 27]; Available from: www.optimusyayincilik.com
2. (US) O of the SG, National Heart L and BI (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. 2008 [cited 2024 Nov 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2014 Nov [cited 2024 Nov 1];34(11):2363–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.114.304488>
4. 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;82(4):341–7.
5. Kempny A, McCabe C, Dimopoulos K, Price LC, Wilde M, Limbrey R, et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. Int J Cardiol [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2024 Nov 1];277:229–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448018/>
6. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. Thromb Haemost [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 1];119(2):319–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593086/>
7. Mahé I, Chidiac J, Bertolotti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. Am J Med [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Nov 1];130(3):337–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884650/>

8. Konstantinides S V., Meyer G, Galié N, Simon R Gibbs J, Aboyans V, Ageno 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. 54, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
9. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 1971 Sep 1 [cited 2024 Nov 1];28(3):288–94. Available from: <http://www.ajconline.org/article/0002914971901160/fulltext>
10. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. Left-to-Right Delay in Peak Shortening Is Related to Right Ventricular Overload and Left Ventricular Underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 19;51(7):750–7.
11. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2024 Nov 1];97(6):473–8. Available from: <https://heart.bmj.com/content/97/6/473>
12. 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* [Internet]. 1991 Sep 1 [cited 2024 Nov 1];100(3):598–603. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216327738/fulltext>
13. Jandík J, Endrys J, Řehulová E, Mráz J, Sedláček J, Geest H De. Bronchial arteries in experimental pulmonary infarction: angiographic and morphometric study. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1993 Jun 1 [cited 2024 Nov 1];27(6):1076–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/27.6.1076>
14. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* [Internet]. 1995 Oct 1

- [cited 2024 Nov 1];108(4):978–81. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236921544810X/fulltext>
15. 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* [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2024 Nov 1];39(47):4186–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy631>
 16. 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* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2024 Nov 1];375(16):1524–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602172>
 17. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2024 Nov 1];44(5):503–10. Available from: <http://www.annemergmed.com/article/S0196064404003385/fulltext>
 18. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165–71.
 19. 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 17;135(2):98–107.
 20. B U “ L L E R HR. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;5:296–304.
 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* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited

- 2024 Nov 1];4(4):353–8. Available from:
<https://dx.doi.org/10.1177/2048872614527837>
22. 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* [Internet]. 1991 [cited 2024 Nov 3];100(3):598–603. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1909617/>
 23. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2024 Nov 3];40(12):580–94. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574273/>
 24. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 Apr 8 [cited 2024 Nov 3];162(7):747–56. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926847/>
 25. Kruip MJHA, Leclercq MGL, Van Der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2024 Nov 3];138(12). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12809450/>
 26. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Bermingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: A meta-analysis. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2002 [cited 2024 Nov 3];40(2):133–44. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140491/>
 27. 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* [Internet]. 1997 [cited 2024 Nov 3];205(2):447–52. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9356627/>

28. Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2024 Nov 3];116(2):84–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715321/>
29. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Nov 3];354(22):2317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738268/>
30. 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* [Internet]. 2004 May 19 [cited 2024 Nov 3];291(19):2328–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150204/>
31. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* [Internet]. 1990 May 23 [cited 2024 Nov 3];263(20):2753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2332918/>
32. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux PY, Alatri A, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Nov 3];46(12):2429–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410539/>
33. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Nov 3];36(3):505–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172269/>
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. *J Nucl Med* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2024 Nov 3];55(8):1273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876205/>
35. Palmowski K, Oltmanns U, Kreuter M, Mottaghy FM, Palmowski M, Behrendt FF. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration* [Internet]. 2014 Nov 7 [cited 2024 Nov 3];88(4):291–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196553/>
 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* [Internet]. 2005 Oct 3 [cited 2024 Nov 3];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16202135/>
 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* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Nov 3];95(6):963–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16732375/>
 38. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Dec 15 [cited 2024 Nov 3];129(12):1044–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867760/>
 39. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 3];371(9621):1343–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424324/>
 40. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 3];16(4):297–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11685095/>

41. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Apr 6 [cited 2024 Nov 3];152(7):434–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368649/>
42. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Nov 3];29(9):907–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427291/>
43. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2024 Nov 3];90(5):507–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208411/>
44. 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. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Nov 3];63(1):16–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075286/>
45. 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* [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 3];133(2):358–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17951624/>
46. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Nov 3];30(7):714–723.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495379/>

47. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Nov 3];21(2):240–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809126/>
48. 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* [Internet]. 2000 [cited 2024 Nov 3];217(2):447–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11058644/>
49. Pontana F, Faivre JB, Remy-Jardin M, Flohr T, Schmidt B, Tacelli N, et al. Lung perfusion with dual-energy multidetector-row CT (MDCT): feasibility for the evaluation of acute pulmonary embolism in 117 consecutive patients. *Acad Radiol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Nov 3];15(12):1494–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19000866/>
50. Elster AD. Introduction to Dual-Energy Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Nov 3];42(6):823. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407248/>
51. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Bartolucci M, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 3];145(5):950–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092475/>
52. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 Nov 3];8(6):957–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319967/>
53. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Nov 3];100(5):943–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18989542/>

54. 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. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2024 Nov 3];378(9785):41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703676/>
55. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Oct 15 [cited 2024 Nov 3];172(8):1041–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020800/>
56. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Nov 3];9(10):2115–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21848693/>
57. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* [Internet]. 1997 [cited 2024 Nov 3];77(4):346–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9155614/>
58. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* [Internet]. 1999 Apr 24 [cited 2024 Nov 3];353(9162):1386–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10227218/>
59. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2024 Nov 3];177(9):1018–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18263797/>
60. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary

- embolism. Eur Heart J [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 Nov 3];28(2):224–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17127709/>
61. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. BMJ [Internet]. 2003 Feb 8 [cited 2024 Dec 22];326(7384):312–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574045/>
62. Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi K, Hastalıkları Anabilim Dalı G, Özet T, Adresi Y, Özsu S. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonun prognostik rolü Savaş ÖZSU, Tevfik ÖZLÜ. Tuberk Toraks. 2012;60(1):86–91.
63. 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 [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2024 Nov 3];370(15):1402–11. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302097>
64. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J [Internet]. 2018 Apr 21 [cited 2024 Nov 3];39(16):1330–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562325/>
65. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. Zeitschrift fur Gefassmedizin [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2024 Nov 3];10(3):25–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1302507>
66. HR B, MH P, AW L, H D, BF J, E M, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Nov 3];366(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22449293/>
67. Konstantinides S V., Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2016 Mar 1

- [cited 2024 Nov 3];67(8):976–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916489/>
68. Moriarty JM, Steinberger JD, Bansal AK. Inferior Vena Cava Filters: When to Place and When to Remove. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Nov 3];38(1):084–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208202/>
 69. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies CWH, Donaldson J, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). *Thorax* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Nov 3];73(Suppl 2):ii1–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898978/>
 70. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Feb 3 [cited 2024 Nov 3];140(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757615/>
 71. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Oct 30 [cited 2024 Nov 3];315(18):1109–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3531862/>
 72. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Feb 6 [cited 2024 Nov 3];134(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11177331/>
 73. HR B, BL D, H D, A G, M G, F P, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Oct 30 [cited 2024 Nov 3];349(18):1695–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585937/>

74. TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. Clin Chest Med [Internet]. 2010 Dec [cited 2024 Nov 3];31(4):707–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21047577/>
75. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Nov 3];16(4):431–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17371192/>
76. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Controversies in Outpatient Management of Acute Pulmonary Embolism. J Emerg Med [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Nov 3];52(5):668–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007362/>
77. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med [Internet]. 2014 Jan [cited 2024 Nov 3];275(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112453/>
78. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. Clin Chest Med [Internet]. 2003 [cited 2024 Nov 3];24(1):73–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12688249/>
79. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. American Journal of Cardiology [Internet]. 1997 Jul 15 [cited 2024 Nov 3];80(2):184–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9230156/>
80. 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. Thorax [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Nov 3];58(6):470–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775856/>
81. 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 [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 3];133(6 Suppl):454S-545S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574272/>
82. 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 [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Nov 3];149(2):315–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867832/>
 83. 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 [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 3];94(6):1233–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8822974/>
 84. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet [Internet]. 1993 Feb 27 [cited 2024 Nov 3];341(8844):507–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094768/>
 85. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. Chest [Internet]. 2006 [cited 2024 Nov 3];129(4):1043–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16608956/>
 86. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 23];133(3):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412030/>
 87. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 3];29(18):2276–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757870/>

88. C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 3];141(2 Suppl):e419S-e496S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/>
89. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, Mestres CA, Smith JA, Choong CKC. Acute pulmonary embolectomy. Eur J Cardiothorac Surg [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Nov 3];43(6):1087–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220935/>
90. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. Am J Cardiol [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2024 Nov 3];99(3):421–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261411/>
91. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: From Trendelenburg’s procedure to the contemporary surgical approach. Surg Today [Internet]. 2011 Jan 30 [cited 2024 Nov 3];41(1):1–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-010-4416-8>
92. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2024 Nov 4];100(10):3484–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393647/>
93. 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 [Internet]. 2000 Mar 27 [cited 2024 Nov 15];160(6):809–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737280/>
94. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 [cited

2024 Nov 4];141(2 Suppl):e419S-e496S. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/>

95. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Nov 4];9(6):1119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382171/>
96. Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Current Oncology* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 15];21(3):e504. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4059814/>
97. Donnellan E, Kevane B, Healey Bird BR, Ni Ainle F. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 15];21(3):134–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940094/>
98. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2024 Nov 15];293(6):715–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200333>
99. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* [Internet]. 2005 May [cited 2024 Nov 15];16(5):696–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15802275/>
100. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec 21 [cited 2024 Nov 15];343(25):1846–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11117976/>
101. RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern*

- Med [Internet]. 2000 Jul 24 [cited 2024 Nov 15];160(14):2199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904464/>
102. Liew NC, Alemany G V., Angchaisuksiri P, Bang SM, Choi G, De Silva DA, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Nov 15];36(1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27606807/>
 103. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 17];125(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8644983/>
 104. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 17];141(2 Suppl):e419S–e496S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315268/>
 105. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2024 Nov 17];379(9828):1835–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22494827/>
 106. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 17];28(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24360911/>
 107. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 10 [cited 2024 Nov 17];349(2):146–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853587/>
 108. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* [Internet]. 2015

- Sep 1 [cited 2024 Nov 17];136(3):582–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210891/>
109. 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 [Internet]. 2008 [cited 2024 Nov 17];133(6 Suppl):454S–545S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574272/>
 110. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Nov 17];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906452/>
 111. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology [Internet]. 2012 Dec 8 [cited 2024 Nov 17];2012(1):626–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.626.3798655>
 112. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. Intern Emerg Med [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Nov 17];7(3):291–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547369/>
 113. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Nov 17];17(2):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672686/>
 114. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2024 Nov 17];373(8):697–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095467/>

115. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 Nov 17];125(6):518–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451960/>
116. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 10 [cited 2024 Nov 17];29(17):2405–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555690/>
117. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2024 Nov 17];122(10):1712–23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
118. Grandoni F, Alberio L. Direct Oral Anticoagulant Drugs: On the Treatment of Cancer-Related Venous Thromboembolism and their Potential Anti-Neoplastic Effect. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Nov 17];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621261/>
119. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 Nov 17];9 Suppl 1(1 S):316–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781268/>
120. Flanders SA, Greene MT, Grant P, Kaatz S, Paje D, Lee B, et al. Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism : a cohort study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2024 Nov 17];174(10):1577–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133488/>
121. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* [Internet]. 2013 Feb 1

- [cited 2024 Nov 17];119(3):648–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22893596/>
122. Bao Y, Gao B, Yan P, Tian L, Yang K. The effectiveness and safety of thromboprophylaxis in cancer patients based on Khorana score: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Nov 17];22(11):1992–2001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246324/>
 123. Liu M, Wang G, Li Y, Wang H, Liu H, Guo N, et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 17];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215058/>
 124. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Nov 17];27(3):270–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963028/>
 125. Hasenberg U, Paul T, Feuersenger A, Goyen M, Kröger K. Cancer patients and characteristics of pulmonary embolism. *Eur J Radiol*. 2009 Mar 1;69(3):478–82.
 126. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1–7.
 127. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The Clinical Course of Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 May 7 [cited 2024 Dec 20];326(19):1240–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199205073261902>
 128. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2024 Dec 22];293(6):715–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200333>

129. 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 [Internet]. 2000 Mar 27 [cited 2024 Dec 20];160(6):809–15. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/485266>
130. Sawant SP, Banumathy S, Daddi A, Dhir AA. Pulmonary embolism in cancer patients. Indian J Cancer [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Dec 20];49(1):119–24. Available from: https://journals.lww.com/indianjancer/fulltext/2012/49010/pulmonary_embolism_in_cancer_patients.20.aspx
131. K, Tao Y, Xia L, Wang S, Gao Q, Wang D, et al. Epidemiology of pulmonary embolism in China, 2021: a nationwide hospital-based study. Lancet Reg Health West Pac. 2025 Jan 1;54:101258.
132. Hakgor A, Kultursay B, Keskin B, Sekban A, Tokgoz HC, Tanyeri S, et al. Baseline characteristics, management patterns and outcome in patients with pulmonary embolism and malignancy: Insights from a single-centre study. Int J Cardiol. 2025 Jan 15;419:132719.
133. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Med [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Jan 4];10(9):e1001515. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001515>
134. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. Am J Med [Internet]. 1983 [cited 2024 Dec 31];74(6):1023–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6859053/>
135. Klok FA, Mos ICM, Tamsma JT, Van Kralingen KW, Huisman M V. Smoking patterns in patients following a pulmonary embolism. European Respiratory Journal [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2024 Dec 31];33(4):942–3. Available from: <https://publications.ersnet.org/content/erj/33/4/942>

136. Prof H, Bilir N, Üniversitesi H, Fakültesi T, Sağlığı H, Dalı A. SİĞARA VE KANSER. [cited 2025 Jan 4]; Available from: www.klasmat.web.tr
137. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med [Internet]. 2004 May 10 [cited 2025 Jan 5];164(9):963–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15136304/>
138. Haas S. Venous thromboembolism in medical patients--the scope of the problem. Semin Thromb Hemost [Internet]. 2003 Dec [cited 2025 Jan 5];29 Suppl 1(SUPPL. 1):17–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730474/>
139. Arslan S, Karadayı Ş, Özşahin SL, Şahin E, Akkurt İ, Üniversitesi C, et al. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Akciğer kanserli hastalarda venöz tromboembolizm riski Venous thromboembolism risk in patients with lung cancer. Derg. 2010;18(4):305–9.
140. Chen B, Wang W, Zang W, Hu J, Li H, Wang C, et al. Analysis of Clinical Characteristics in 1940 Patients with Acute Pulmonary Embolism. Respir Med [Internet]. 2024 Dec 24 [cited 2024 Dec 31];107920. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611124003950>
141. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. Haematologica [Internet]. 2023 Feb [cited 2024 Dec 31];93(2):273–8. Available from: <https://irinsubria.uninsubria.it/handle/11383/9609>
142. Kröger K, Fischer A, Hinrichs A, Gocke C, Rudofsky G. Patients with a Malignant Tumor Have More Extended Thrombosis Than Patients Without. <http://dx.doi.org/10.1177/000331979804901108> [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2024 Dec 31];49(11):923–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000331979804901108>
143. Umut S, Bartu S, Yardımcıları SE, Zeynep AE, Önen P, Polatlı M, et al. Editörler Editors. [cited 2025 Jan 4]; Available from: www.toraks.org.tr

144. Gülfer Okumuş Gül Öngen ON, Müsellim B, Arseven İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi O, Hastalıkları Anabilim Dalı Numan Ekim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi G, Hastalıkları Anabilim Dalı Benan Müsellim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi G, Hastalıkları Anabilim Dalı İ Kıvılcım Oğuzülgen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi G, et al. HAZIRLAYANLAR EDITÖR KURULU A-I. 567:42.
145. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine [Internet]. 2000 Dec 21 [cited 2025 Jan 1];343(25):1846–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200012213432504>
146. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine [Internet]. 1999 Sep [cited 2025 Jan 1];78(5):285–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10499070/>
147. Weitz JI, Haas S, Ageno W, Angchaisuksiri P, Bounameaux H, Nielsen JD, et al. Global Anticoagulant Registry in the Field - Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). Rationale and design. Thromb Haemost [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jan 1];116(6):1172–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656711/>
148. Lee AYY, Levine MN. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. Circulation [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2025 Jan 1];107(SUPPL. 23). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
149. C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Jan 4];116(4):427–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17606843/>
150. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism.

- Circulation [Internet]. 2005 Sep 13 [cited 2025 Jan 4];112(11):1573–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552216>
151. Jo JY, Lee MY, Lee JW, Rho BH, Choi W Il. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients. BMC Pulm Med [Internet]. 2013 Dec 10 [cited 2025 Jan 1];13(1):1–8. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/1471-2466-13-74>
 152. Siemes C, Berendes P, van der Straaten F, Cleophas T, Levin MD. The Value of D-Dimer in Patients with Increased C-Reactive Protein Suspected of Pulmonary Embolism. Blood. 2009 Nov 20;114(22):5056.
 153. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism: A prospective investigation in the ARIC cohort. Thromb Haemost [Internet]. 2009 Oct [cited 2025 Jan 4];102(4):615–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH09-04-0274>
 154. Abul Y, Karakurt S, Ozben B, Toprak A, Celikel T. C-Reactive Protein in Acute Pulmonary Embolism. <https://doi.org/10.2310/JIM0b013e31820017f2> [Internet]. 2023 May 10 [cited 2025 Jan 1];59(1):8–14. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/JIM.0b013e31820017f2>
 155. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Kelercioglu N, Meral M, Gorguner AM, et al. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism. Clin Respir J [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jan 1];10(2):163–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/crj.12196>
 156. Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, Fareed J, Darki A. Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jan 1];27. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10760296211052292>
 157. Alotaibi G, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Short- and long-term mortality after pulmonary embolism in patients with and without cancer. Vascular Medicine (United Kingdom) [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jan

3];23(3):261–6. Available from:

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1358863X18754692>

- 158.** Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1–7.
- 159.** Kröger K, Fischer A, Hinrichs A, Gocke C, Rudofsky G. Patients with a Malignant Tumor Have More Extended Thrombosis Than Patients Without. <http://dx.doi.org/10.1177/000331979804901108> [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2025 Jan 2];49(11):923–8. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000331979804901108>
- 160.** Hakgor A, Kultursay B, Keskin B, Sekban A, Tokgoz HC, Tanyeri S, et al. Baseline characteristics, management patterns and outcome in patients with pulmonary embolism and malignancy: Insights from a single-centre study. *Int J Cardiol.* 2025 Jan 15;419:132719.





