



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**YENİ GELİŞEN PULMONER TROMBOEMBOLİYE
SAHİP KANSER TANILI HASTALARDA SAĞ KALP
DİSFONKSİYONU ve NT-proBNP DÜZEYİNİN
SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Feray BALKAN ERGÜ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**YENİ GELİŞEN PULMONER TROMBOEMBOLİYE
SAHİP KANSER TANILI HASTALARDA SAĞ KALP
DİSFONKSİYONU ve NT-proBNP DÜZEYİNİN
SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Feray BALKAN ERGÜ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL**

**Bu proje Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu TTU 2019-11357 nolu
proje ile desteklenmektedir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐunu esnasında bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Nezihat Rana DİŞEL'e, asistanlık eğitimimde büyük katkıları ve desteği olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet SEBE'ye, Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e ve Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıllık eğitimim süresince bir arada çalıştığım acil servis hemŐire ve personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Canım ailemin tüm emekleri için çok teşekkür ederim. Her zaman iyi ki varsınız.

Dr. Feray BALKAN ERĐÜ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2. Patogenez	7
2.2.1. Kanser Hastalarında VTE ve PTE Riskini Artıran Nedenler	7
2.2.2. Kanser Hastalarında VTE ve PTE Gelişiminin Fizyopatolojisi	9
2.2.3. Kanserde Hemostaz Değişimlerinin Oluşumunda Rol Oynayan Molekül ve Mekanizmalar	10
2.3. Klinik	13
2.3.1. Pulmoner Embolinin Klinik Bulguları.....	13
2.4. Tanı	15
2.4.1. Kanserli Hastalarda VTE Riskinin Değerlendirilmesi.....	19
2.4.2. Tanıda Kullanılan Testler	20
2.5. Ayırıcı Tanı.....	32
2.6. Tedavi	33
2.6.1. Genel Destek Tedavisi	33
2.6.2. K Vitamini Antagonistleri	36

2.6.3. Trombolitik Tedavi	37
2.6.4. Vena Kava Filtresi	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER.....	88
9. ÖZGEÇMİŞ	89

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Orjinal ve basitleştirilmiş pulmoneremboli şiddet indeksi (PESI)	5
Tablo 2. PESI'ye göre risk sınıflaması	5
Tablo 3. Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri	8
Tablo 4. Kanser hastalarında görülebilen hemostatik bozukluklar	10
Tablo 5. Pulmoner tromboembolide en sık görülen semptom ve bulgular	15
Tablo 6. WELLS klinik olasılık skorlaması.....	15
Tablo 7. Kanserde VTE risk faktörleri.....	20
Tablo 8. D-dimer yüksek saptanan durumlar	21
Tablo 9. D dimer düzeyini yanlış pozitif ve yanlış negatif yapan durumlar	22
Tablo 10. Laktat yüksekliğinin nedenleri	25
Tablo 11. Pulmoner tromboemboli hastalarında görülebilen EKG bulguları	27
Tablo 12. EKO'da saptanabilecek bulgular	29
Tablo 13. Vücut ağırlıklarına göre heparin uygulaması	35
Tablo 14. Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı	35
Tablo 15. Heparin tedavisi kontrendikasyonları.....	35
Tablo 16. DMAH'ler ve tedavi dozları.....	36
Tablo 17. Trombolitik tedavi ilaç dozları	38
Tablo 18. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları	39
Tablo 19. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.....	40
Tablo 20. Modifiye genevra (cenevre) skorlaması	41
Tablo 19. Hastaların cinsiyet dağılımlarının incelenmesi.....	46
Tablo 20. Hastaların yaş bulgularının incelenmesi.....	46
Tablo 21. Hastaların mortalite bulguları ile yaş grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	46
Tablo 22. Hastaların son durumlarının incelenmesi.....	47
Tablo 23. Hastalarda PESİ'yi oluşturan parametrelerin incelenmesi	47
Tablo 23. Çalışmada yer alan hastaların mortalite bulguları ile pesi sınıflaması arasındaki farklılıklar	48
Tablo 24. Hastaların tanı almış kanser tiplerinin incelenmesi.....	48
Tablo 25. Hastaların D-dimer, Laktat, Kan gazı Ph'ı, NT-proBNP ve Troponin değerlerinin incelenmesi.....	49
Tablo 26. Hastaların d-dimer, laktat, kan gazı, NT-pro BNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	49
Tablo 27. Hastaların Laktat gruplarında D-dimer, kan gazı, NT-proBNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	50
Tablo 28. Hastaların kan ph'sı gruplarında D-dimer, laktat, kan gazı ph'ı, NT-pro BNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	50
Tablo 29. Mortalite üzerine etkili faktörlerin univariate ve multiple lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	51
Tablo 30. Mortaliteyi ayırt etmede D-dimer, kan gazı, laktat, NT-pro BNP ve troponin değerlerine göre ROC analizi sonuçları.....	52
Tablo 31. Hastaların mortaliteleri ile Eko bulgularının ilişkisi	56
Tablo 32. Belirlenen eşik değeri ile hastaların mortalite bulgularıyla arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	57
Tablo 33. Malignitede PESİ ile mortalite bulguları arasındaki ilişki.....	57
Tablo 34. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile malignite PESI puanı grupları arasındaki dağılımın incelenmesi	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kanserle ilişkili hücresel-moleküler mekanizmalar	11
Şekil 2. Kanserli hastalarda DVT tanı algoritması	17
Şekil 3. Pulmoner tromboemboli şüphesi olan olgularda tanı algoritması	18
Şekil 4. NT-proBNP ve BNP'nin oluşumu	23
Şekil 5. EKG'de SIQ3T3 bulgusu	27
Şekil 6. Pulmoner tromboembolide akciğer grafisi.....	28
Şekil 7. Mortalitenin D-dimer değişkenine göre ROC analizi sonucu.....	52
Şekil 8. Mortalitenin kan gazı değişkenine göre ROC analizi sonucu.....	53
Şekil 9. Mortalitenin laktat değişkenine göre ROC analizi sonucu	53
Şekil 10. Mortalitenin NT-proBNP değişkenine göre ROC analizi sonucu	54
Şekil 11. Mortalitenin troponin değişkenine göre ROC analizi sonucu	54
Şekil 12. Hastaların EKO bulgularının incelenmesi	55
Şekil 13. Hastaların Eko bulgularının incelenmesi	56
Şekil 14. Hastaların ortalama sağkalımı ile pulmoner puanı arasındaki ilişki.....	58

KISALTMALAR DİZİNİ

ACP	: American College of Physician
AKG	: Arter Kan Gazı
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografisi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran)
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVA	: Sodyum Warfarin
LV	: Sol Ventrikül
MDBT	: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi VII
NT-proBNP	: N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid
OKS	: Oral Kontraseptif
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PEEP	: Pozitif ve End Expiratory Pressure (Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç)
PESİ	: Pulmoner Emboli Severity Index (Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi)
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
rt-PA	: Rekombinant Doku Plazminojen aktivatörü
RV	: Sağ Ventrikül
SH	: Standart Heparin
SK	: Streptokinaz

sPEİ	: Simplified pulmoner Emboli Severity İndex (Basitleştirilmiş Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi)
SVD	: Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
UK	: Ürokinaz
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vena Kava İnferior
YOAK	: Yeni Nesil Oral Antikoagulan



ÖZET

Yeni Gelişen Pulmoner Tromboemboliye Sahip Kanser Tanılı Hastalarda Sağ Kalp Disfonksiyonu ve NT-proBNP Düzeyinin Sağkalımla İlişkisi

Amaç: Pulmoneremboli şiddet indeksi (PESI) pulmoner tromboemboli (PTE) hastalarında prognoz tahmininde kullanılmaktadır. Skorlamada kullanılan maddelerden biri olan ‘öyküde kanser tanısı olmak’, bilinç bozukluğuna sahip olmaktan sonra en yüksek puanı alan bileşendir ve prognoz açısından kötü prognoz puanına ulaşacak şekilde hastanın skorlamasını etkilemektedir. Buradan yola çıkarak; PTE tanısı alan kanser hastalarında klinik bulgular, EKG, EKO (sağ ventrikül fonksiyonları açısından), laktat, kan gazı, troponin, d-dimer ve NT-proBNP düzeylerinin prognoza etkisini araştırmayı amaçlamaktayız. Bu çalışmanın amacı kanser hastalarında PESI skorunun prognostik değeri ile klinik ve laboratuvar belirteçlerini karşılaştırmak ve PESI için kanser hastalarına özel ek skorlama tanımlayabilmektir.

Materyal ve Metod: Bu prospektif ve kesitsel klinik çalışmaya 1 Ocak 2019 - 30 Haziran 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisi’ne başvuran ve yeni PTE tanısı alan tüm kanser tanılı 18 yaşından büyük hastalardan, çalışmaya katılmaya yazılı onam verenler dahil edildi. Hastalardan rutin testlere (hemogram, troponin T dahil biyokimya, kangazı) ek olarak, tanı aşamasında istenmediyse d-dimer, laktat ve NT-proBNP ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografileri (EKO), aldıkları tedavi, yatış durumu, yatış süresi ve acil serviste geçen ilk 1 saat, 24. saat, 1. ay ve 1-3. ay mortaliteleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 53 yeni gelişen pulmoner tromboemboliye sahip kanser tanılı hasta alındı. Hastaların 28’i erkek (% 52,8) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 62,80±12,89 yıl, (n= 16), % 30,2’sinin 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi. Hastalardan 13’ü (% 24,5) eksitus oldu. Eksitus olan hastalardan 3’ü (% 23,0) ilk 24 saatte, 7’si (% 53,9) 1. ay, 3’ü (% 23,1) ise 1-3. ay içerisinde eksitus oldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grupları (p=0,259) ve yaş ortalamaları (p=0,052) ile mortalite bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Çalışmadaki hastaların en sık (n=21, % 39.6) akciğer kanseri tanılı olduğu görüldü. Otuzüç (% 62,3) hastada kalp yetmezliği, 25 (% 47,2) hastada kronik akciğer hastalığı, 47 (% 88,7) hastada ise bilinç bozukluğu mevcuttu. Hastaların 31’inde (% 58,5) nabız 110/dakika üzerinde, 40’ında (% 75,5) sistolik kan basıncı 100 mmHg’nin altında, 31’inde (% 58,5) solunum sayısı 30/dakikanın üzerinde ve 34’ünde (% 64,2) oksijen saturasyonunun ise % 90’ın altında olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın PESI risk sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde; 8 hastanın (% 15,1) sınıf 2, 23 hastanın (% 43,4) sınıf 3, 12 hastanın (% 22,6) sınıf 4, 10 hastanın (% 18,9) ise sınıf 5 de yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur.

D-dimer için hesaplanan cut-off değeri 24,28 pg/dl, sensitivitesi % 76,92, spesifitesi % 82,5 ve AUC değeri 0,764 olup, D-dimer değişkeninin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,003). Kan pH değeri için hesaplanan cut-off değeri 7,3, sensitivitesi % 69,23, spesifitesi % 85,0 ve AUC değeri 0,758 olup, kan pH değerinin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,004). Laktatın cut-off değeri 3 mmol/l, sensitivitesi % 46,15, spesifitesi 77,5, (p=0,242), AUC değeri 0.615 bulundu. Çalışmamızda artmış laktat düzeyinin yani 3 ve üzerinde olmasının ölüm oranını artırdığı ancak bunun istatistiksel anlamlı olmadığı bulundu. TroponinT'nin cut-off değeri 47,49, sensitivitesi % 69,23, spesifitesi % 68,42 AUC değeri 0,638 (p=0,140) ile istatistiksel olarak mortaliteyi ayırt etmede anlamlı bulunmadı. Nt-proBNP için hesaplanan cut-off değeri > 1340 pg/dl, sensitivitesi 92,31, spesifitesi 70,0 ve AUC değeri 0,723 olup, Nt-pro BNP değişkeninin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).

Hastaların EKG'leri incelendiğinde % 8'inin normokardik sinüs, % 16'sının sinüs taşikardisi, % 14'ünün s1q3t3, % 4'ünün sağ dal bloğu, % 4'ünün yüksek hızlı atrial fibrilasyon, % 7'sinin de T negatifliği olduğu görüldü. Hastaların % 20'sinin taşikardik olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: PESI'ye göre yüksek riskli grupta yer alan hastaların D-dimeri 24,28 pg/dl üzerinde ise '1 puan', kan pH değeri 7,3 ve altı olanlara '1 puan', Nt-proBNP değeri 1340 pg/dl üzeri görülenlere '1 puan' EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu olanlara '1 puan' atanarak yeni bir mortalite hesaplandı. Bu hesaplama mPESI adı verildi. Hastaların toplam sağkalım oranı ile gruplar arasındaki farklılıkları incelendiğinde; mPESI puanı 2 ve altında olan hastaların, 3 ve üzerinde olan hastalara göre ortalama toplam sağkalım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu bulundu (p<0,05). mPESI 2 ve altında olan hastaların 1 aylık sağkalım oranları % 97,3, 3 aylık sağkalım oranları % 97,3 olarak bulunurken, mPESI puanı 3 ve üzerinde olan hastalarda 1 aylık sağkalım oranı % 33,3, 1-3 aylık sağkalım oranı ise % 16,7 olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Pulmoner tromboemboli, PESI, mPESI, Sağ kalp yetmezliği, D-dimer, NT-proBNP, Laktat, Troponin, Kan gazı, pH

ABSTRACT

The Relationship of Right Heart Dysfunction and NT-proBNP Levels with Survival in Cancer Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Thromboembolism

Purpose: Pulmonary embolism severity index (PESI) has been used to predict prognosis in patients with pulmonary thromboembolism (PTE). The component of “being diagnosed with cancer” is one of the items used in scoring and scored highest after the component of “having an impaired consciousness”. In addition, its impact results in a poor prognosis score. From this point of view, we aimed to investigate the effects of clinical findings, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) (in regards to right ventricular functions), lactate, blood gas analyze, troponin, d-dimer and NT-proBNP levels on prognosis in cancer patients diagnosed with PTE. The purpose of this study was to compare the prognostic values of PESI score and clinical and laboratory markers in cancer patients and to be able to identify additional scoring specific to cancer patients for PESI.

Materials and Methods: This prospective and cross-sectional clinical study was conducted in the Department of Emergency Medicine of Cukurova University Medical School between January 1, 2019 and June 30, with all cancer patients older than 18 who had admitted to the Emergency Service and who had given written consent to participate. In addition to the routine tests (hemogram, biochemistry including troponin T, blood gas analyses) which were performed initially for diagnosing, D-dimer, lactate and NT-proBNP were also assayed. The demographic data and laboratory findings, ECG and ECHO results of the patients were evaluated as well as the treatment they had received, their hospitalization status, length of stay, and mortality within the 1st hour, 24th hour, 1st month and 1-3 months were all evaluated.

Findings: 53 cancer patients who had newly developed pulmonary thromboembolism were included in the study. 28 (52.8%) of the patients were males. The mean age of the patients was 62.80 ± 12.89 years, 30.2% of whom (n=16) were between 70 and 79 years old. Thirteen (24.5%) patients died. Three (23.0%) (n=3) patients died in the first 24 hours, seven (53.9%) died in the first month, and three (23.1%) patients died between 1-3 months. The differences between the age groups (p=0.259) and mean age (p=0.052) of the patients and mortality findings were not statistically significant (p>0.05). Lung cancer with 21 (39.6%) patients was the most common cancer in the study. Thirty-three (62.3%) of the patients had heart failure, 25 (47.2%) patients had chronic lung disease and 47 (88.7%) patients had impaired consciousness. Thirty-one (58.5%) patients had a pulse rate over 110/minute, 40 (75.5%) patients' systolic blood pressures were lower than 100 mmHg, 31 patients' respiratory rate were above 30/minute and 34 (64.2%) patients had oxygen desaturation (below 90%). According to PESI scores, eight (15.1%) of the patients were in Class 2, 23 (43.4%) were in Class 3, 12 (22.6%) were in Class 4, and 10 (18.9%) were in Class 5 as the highest-risk group.

The cut-off value calculated for D-dimer was 24.28 pg/dl, with a sensitivity of 76.92%, specificity of 82.5%, the AUC value was 0.764. The efficiency of the D-dimer variable in distinguishing mortality was found to be statistically significant ($p=0.003$). The cut-off value calculated for blood pH was 7.3, with a sensitivity of 69.23%, specificity of 85.0% and the AUC value was 0.758. The efficiency of blood pH value in distinguishing mortality was statistically significant ($p=0.004$). The cut-off value for lactate was 3, with a sensitivity of 46.15% and specificity of 77.5, and the AUC value was 0.615. It was found that lactate levels 3 and above, increased the mortality rate but not statistically significant ($p=0.242$). The cut-off value of Troponin T was 47.49, with a sensitivity of 69.23%, specificity of 68.42% and the AUC value was 0.638. The efficiency of Troponin T in distinguishing mortality was not found to be statistically significant ($p=0.140$). The cut-off value which was calculated for Nt-proBNP was >1340 , its sensitivity was 92.31, its specificity was 70.0 and the AUC value was 0.723. The efficiency of Nt-pro BNP variable in distinguishing mortality was found to be statistically significant ($p=0.002$). When the ECGs of the patients were evaluated, 8% of them were normocardic sinus, 16% had sinus tachycardia, 14% had s1q3t3, 4% had right bundle branch block, 4% had high rate atrial fibrillation, and 7% had negative T waves. Twenty percent 20% of the patients had tachycardia.

Discussion and Conclusion: According to the cut-off values, '1 point' was assigned when D-dimer was above 24.28 pg/dl, '1 point' was assigned to those with blood pH was 7.3 and below, '1 point' was assigned to those with Nt-proBNP value above 1340 pg/dl, '1 point' was assigned to those with right ventricular dysfunction on ECHO and a new mortality score was calculated for the patients in the high risk group classified with PESI. This score was named as mPESI indicating PESI in malignancy. It was found that the mean overall survival rate of patients with mPESI scores of 2 and below was statistically and significantly higher than of the patients with mPESI scores of 3 and above ($p<0.05$). It was also found that patients with mPESI scores of 2 and below had 1-month survival rate of 97.3% and 3-months survival rate of 97.3%, On the other hand, the patients with mPESI scores of 3 and above had 1-month survival rate of 33.3% and 3-months survival rate of 16.7%.

Keywords: Cancer, Pulmonary thromboembolism, PESI, mPESI, Right heart dysfunction, D-dimer, NT-proBNP, Lactate, Troponin, Blood gase, pH

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE) toplumda 23-269/100,000 sıklıkta görülür.¹⁻⁹ Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulmadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık görülme sıklığının bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Pulmoner tromboemboli riski 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakilere göre yaklaşık 10 kat artmıştır.^{1,310} Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık % 25-30 iken, tedavi edilenlerin mortalitesi % 2-8'e kadar düşer.¹⁻⁹ Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir. Majör cerrahi girişim, tromboemboliye neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde cerrahi girişim geçirmek riski 4-22 kat artırır.¹¹ Kısa süreli immobilizasyon bile PTE riskini artırır.¹² Cerrahi servislerinde yatan hastaların % 40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların % 20'sinde venöz tromboemboli (VTE) gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir.¹³

Ciddi bir sağlık sorunu olan pulmoner tromboembolinin tanı aşamasında kullanılan birçok klinik bulgu, öykü, laboratuvar ve görüntüleme verileri, prognozu belirlemek için oluşturulan skorlama sistemlerinde de kullanılmaktadır. Bu prognostik skorlama sistemlerinden biri olan Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI), hem mortalite açısından prognoz tahmininde hem de tedavi stratejisi belirlemek için kullanılır. Pulmoner tromboemboli tanısında, klinik olasılık değerlendirilmesi için kullanılan Wells ve revize Geneva kurallarında yer alan 'kansere sahip olmak' durumu, PESI hesaplamalarında da prognoz açısından yüksek puan alan bir bileşendir. Bu durumda hastanın kanser tanılı olması otomatik olarak PESI skorunu yükseltir.

Tüm topluma bakıldığında kanser tanılı olmanın hastalık görülme, mortalite ve morbidite için riski artıracığı kabul edilebilir ancak kanserli hastalar içinde prognoz tahmininde kullanılacaksa, PESI kanser hastalarını kendi içinde sınıflamaya yetmeyecektir. Örneğin yaş ve cinsiyet gibi kanseri rölatif etkileyen parametreler de, skorlama yaparken prognozu olduğundan kötü gösterecek yüksek puanlara sebep olabilir. Bu durumda beraberinde değerlendirmeye alınan ve kansere sahip olmadan etkilenen bazı parametreler, klinisyen için prognozu kötü, tedavisi zor, mortalitesi yüksek şekilde yorumlayabileceği bir skora dönüşebilir. Böylece yatış yeri ve önceliği, tedavi seçimleri gibi klinik kararlar etkilenebilir.

Bu çalışma, hastaların PESI skorundaki kanser tanısına sahip olma parametresine bakılmaksızın, sağ kalp fonksiyonlarının pulmoner tromboemboliye bağlı klinik ciddiyeti belirleme açısından prognostik etkisinin olup olmayacağı, akciğer ve doku perfüzyonlarını gösteren yaygın ölçülebilir parametrelerin yine bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak üzere planlanmıştır. Amacımız PTE tanısı alan kanser hastalarında klinik bulgular, Elektrokardiografi ve Ekokardiyografik bulgular ile laktat, kan gazı, D-dimer ve NT-proBNP düzeylerinin prognoza etkisini araştırırken, kanser hastalarında PESI skorunun prognostik değerini hangilerinin etkilediğini, sağ kalp yetmezliğini gösteren parametrelerin prognostik olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Böylece kanser hastalarına özel bir ek madde tanımlanabilir mi sorusunun yanıtı aranacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Pulmoner tromboemboli, pulmoner arter ya da dallarından birinin herhangi bir trombüs tarafından kısmi ya da tam olarak tıkanmasıdır.¹

PTE de risk faktörleri geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir. Bunların içinde; artmış yaş, total vücut immobilitesi, 48-72 saatten uzun yatak istirahati, geçirilmiş cerrahi operasyon, trombofiliye eğilim gösteren maligniteler, gebelik, dışarıdan östrojen kullanımı, antifosfolipid sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve homosistein artışı gibi durumlar, obezite (BMI>35kg/), kalıcı kateter kullanımı, kalp yetmezliği, sigara, uzun süreli seyahat ve geçirilmiş serebrovasküler olaylar sayılabilmektedir.⁷

Kanser birçok yoldan tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Malign hücrelerden doku faktörü salgılanması, diğer proinflamatuvar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması (kazanılmış aktive protein C direnci gibi), azalmış fibrinolizis ve tümör hücreleri ile trombosit, monosit ve makrofajlar arasında artmış adhesiv etkileşimler tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadır. Kanser cerrahisi, immobilizasyon, tümörün direk vasküler invazyonu, tümör kitlesi ya da lenfadenopatilerin vasküler yapılara dıştan basısı tromboz gelişmesine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir. Kanser hastalarında tromboz riski genel popülasyona göre 4 kat, kemoterapi uygulananlarda yaklaşık 7 kat yüksek bildirilmiştir.²

Pulmoneremboli şiddet indeksi (PESI) pulmoner tromboemboli (PTE) hastalarında prognoz tahmininde kullanılmaktadır. Skorlamada yaş, erkek cinsiyet, kanser, kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığına sahip olmak, yüksek kalp ve solunum hızı, düşük oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı ve sistolik kan basıncı ile bilinç durumunda bozulmadan oluşan maddeler 10 ve 60 puan arasında puanlanarak, toplam elde edilen puana göre morbidite ve mortalite tahmini yapılmaya çalışılmaktadır. Kullanılan bu maddelerden biri olan 'öyküde kanser tanısı olmak' bilinç bozukluğuna sahip olmaktan sonra en yüksek puanı alan bileşendir. Basitleştirilmiş PESI'de ise kanser öyküsünün olması, kalp yetersizliği ya da kronik akciğer hastalıklarından birine sahip olması, nabzının ≥ 110 ve üzerinde olması, sistolik kan basıncının < 100 mm hg'ın altında olması ve O₂ saturasyonun < 90 'nın altında olmasından her birine 1'er puan atanır sPESI 'de 0 alanlar, ≥ 1 ve üzerinde alalar ise yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

Kanser zaten PTE risk tahmini için kullanılan Wells skorlamasında da yer alan bir maddedir. Yani pulmoner tromboemboli düşünülen hastanın tanı aşamasında kanser olması tanısız basamakların planlamasında kullanılırken, prognoz açısından kötü prognoz puanına ulaşacak şekilde hastanın skorlamasını etkilemektedir.³

Ancak yeni gelişen kalp yetmezliği, trombüs yükü ya da doku perfüzyonunu gösterebilecek birtakım markerlar ve görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanı için ya da PTE tanısında (Wells skoruna göre endike oldukları durumlarda) farklı kombinasyonlarla kullanılsa da, prognostik olarak kullanılmamaktadır.

Günlük pratikte acil serviste PTE tanısı koyarken hem tanısız hem dışlama amaçlı pek çok modalite kullanılmakta (öykü ve fizik bakımı takiben troponin, d-dimer, kangazı, NTproBNP, laktat, EKG, EKO, PA akciğer grafisi, dinamik toraks BT) ancak bunların prognoz tahminindeki değerleri bilinmemektedir.

D-dimer, içerden salınan fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür.^{4,5} D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür ve kanserlilerde d-dimer düzeyi yüksek bulunabilir.^{6,7} D-dimerin negatifliği, özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta hastalarda PTE'nin dışlanmasında kullanılabilir ama D-dimerin yüksek bulunması her zaman PTE tanısını doğrulamaz. D-dimeri yükselten birçok neden vardır.

Pulmoner tromboembolizm olguların yaklaşık % 30-40'ında sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır. Sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ atriyumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PTE'li hastaların ekokardiyografilerinde gözlenebilecek değişikliklerdir. Beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ventrikül kaslarındaki hücrelerden yüksek ventrikül dolma basıncı olduğunda salınırlar. Dolayısıyla sağ ventrikül kas liflerinde gerilme ve miyokardial hipoksemi olduğunda, seruma salgılanan BNP ve NT-proBNP miktarları artabilir. Beyin natriüretik peptid yüksekliğinin, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.

Pulmoner tromboemboli tanı ve tedavi kılavuzunda bahsedildiği gibi prognostik değerlendirmede çeşitli klinik skorlamalar kullanılmaktadır. Bu skorlamalar; özellikle

bir aylık erken mortalite, nüks ve ölümcül olmayan majör kanama gibi klinik seyri tahmin etmede yardımcı olurlar. Bunların en günceli Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESİ)'dir.

Tablo 1. Orjinal ve basitleştirilmiş pulmoneremboli şiddet indeksi (PESİ)³

Değişken	Skor	
	Orjinal PESİ	Basitleştirilmiş PESİ
Yaş	Yaş /Yıl	1 (Yaş>80)
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser öyküsü	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	
		1
Kr. Akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Nabız \geq 110/dakika	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı \geq 30/dakika	+20	
Vücut ısı $<$ 36°C	+20	
Bilinç durumu değişikliği	+60	
Arteriyel O ₂ saturasyonu <% 90	+20	1
*Kronik kardiyopulmoner hastalık (birinin varlığına 1 puan alır)		
	PESİ	sPESİ
Düşük Risk	Yüksek Risk	
Sınıf I: \leq 65	Sınıf III: 86-105	Düşük risk: 0
Sınıf II: 66-85	Sınıf IV: 106-125	Yüksek risk: \geq 1
	Sınıf V: >125	
sPESİ: Basitleştirilmiş PESİ		

*Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboemboli tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2015

Pulmoner tromboemboli şiddet indeksi skorlamasında 30 günlük mortalite açısından sınıf I-çok düşük (<65) ve sınıf II-düşük riskli (66-85) hastalar ayaktan tedavi edilebilecek olan hasta grubunu gösterir, ve beklenen mortalite 30 gün içinde <% 2 ve 90 gün içinde <% 1,1'dir. PESİ skorunun yüksek olması 30 günlük mortalite riskinin yüksek olduğunu gösterir. Tablo 2'de sınıflaması belirtilmiştir.

Tablo 2. PESİ'ye göre risk sınıflaması

PESİ skoru	Sınıf	Risk Grubu	30 günlük mortalite riski
0-65	I	Çok düşük	% 0,0-1,6
76-85	II	Düşük	% 1,7-3,5
86-105	III	Orta	% 3,2-7,1
106-125	IV	Yüksek	% 4,0-11,4
\geq 125	V	Çok yüksek	% 10-24,5

PESİ skorlamasında her bir parametre ayrı ayrı puanlanıp toplanır. Erkek cinsiyet, kalp yetersizliği öyküsü, kronik akciğer hastalığı öyküsü +10 puan, nabzın >110/dk, solunum sayısının >30/dk, vücut sıcaklığının <36°C ve arteriyel O₂ saturasyonunun <%

90 olması +20 puan, kanser öyküsü ve sistolik kan basıncının<100 mmHg olması +30 puan alır. Bilinç durum değişikliği ise +60 puan alır. Toplama yaş da eklenerek skora ulaşılır.

Özellikle 55 yaşından büyük hastalar aynı hafif klinikte de olsalar, PESI skorlaması ile kanser öyküsünün olması durumunda eklenen 30 puanla kanser olmayan hastadan daha riskli sınıfına dahil olmaktadır.^{8,9} Hastaların klinik durumları, perfüzyon ve kardiyak etkilenimleri gözardı edilmektedir.

2.1. Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) yıllık insidansı 23-269/100.000 arasındadır.¹⁴⁻²² Buna karşılık, klinik olarak sesiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Venöz tromboemboli riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 kat yükselir.^{14,16,23} Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurgan yaş gurubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir.^{24,25} Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir.^{26,27} Venöz tromboemboli olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır.^{28,29}

Kanserli olguların yaklaşık % 4-28'sinde VTE gelişmekte ve VTE kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır.³⁰⁻³² Kanserde bildirilen VTE sıklıkları genellikle semptomatik VTE ile ilişkilidir ve tanısız işlemler sırasında rastlantısal olarak saptanmış semptomatik olguları içermemektedir. İhmal edilmekte olan rastlantısal VTE sıklığı hiç de yadsınamayacak ölçülerde olup, asemptomatik VTE sıklığı % 2,5-10,7 arasındadır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^{33,34} Kanserli olgularda VTE gelişme riski, kanseri olmayan olgulardan 4-8 kat daha fazla sıklıktadır.^{35,36} Kanser nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ise kanserli olmayan olgulardan 2 kat daha fazla VTE görüldüğü bildirilmiştir.³⁷ Kanserle ilişkili artmış VTE riski, aynı zamanda VTE'nin artmış nüks olasılığına da işaret etmektedir. VTE olan kanser hastaların sağkalımı trombozu olmayanlara göre daha kötüdür.³⁸

Toplumda saptanan yeni VTE olgularının yaklaşık % 20'sinin hazırlayıcı nedeni aktifkanser hastalığıdır. Beyin, pankreas, over, kolon, mide, akciğer, böbrek

kanserlerinde ve özellikle de uzak metastazı olan hastalarda yüksek oranda görülmektedir.

Hematolojik onkolojik olgularda da tromboz beklenenden, bilinenden daha yüksek sıklıkta görülmekte, insidansı % 2,1 ile % 58 arasında değişmektedir.³⁹ Hematolojik onkolojik tablolar içinde lenfomalar, akut lösemiler ile multipl myelomada gerek hastalık fizyopatolojisine ve gerekse tedavi ajanlarında bağlı olarak yüksek sıklıkta saptanmaktadır.¹¹⁻³⁷⁻³⁹

VTE'nin görülme sıklığı kanser hastalığının süresi, evresi, tanıdan sonraki akut dönem ve kanser tedavisi ile de ilişkilidir.³⁹ VTE, en sık olarak tanıdan sonraki ilk dönemde görülmekte, VTE'den ölüm ise kanser tanısından sonraki ilk bir yıl içinde olmaktadır.^{12,13,39} Kanserli hastalar kanserli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 3-5 kat artmış postoperatif tromboz riskine sahiptir.⁴⁰ Hastanede yatan hastalardaki VTE olaylarının üçte biri, taburcu olduktan sonra görülmektedir.⁴¹ VTE tanısıyla hastaneye yatırılan kanser hastalarının % 94'ü 6 ay içinde kaybedilmekte (kanseri olmayan VTE'li olgularda ölüm % 29),⁴² VTE tanısı konan olguların ancak % 12'si bir yıldan uzun süre hayatta kalmaktadır.⁴³

2.2. Patogenez

Pulmoner tromboemboli olgularının % 75'inden fazlası derin bacak venlerinde oluşan trombüslere bağlı gelişmektedir.⁴⁴ Bu olguların da % 75'inde proksimal venler etkilenmiştir.⁴⁵ Sık gözlenmeyen fakat diğer önemli bir kaynağını da özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiller ve subklavyen venler ile sağ kalp kapak ve boşlukları da emboli kaynağı olabilmektedir.⁴⁶ Proksimale yerleşen trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşımaktadırlar.^{46,47}

Daha önce kalp ve solunum sistemi ile ilgili hastalığı olmayanlarda PTE'nin klinik ve patofizyolojik özellikleri embolinin boyutu ile ilişkilidir. PE'de oluşan anjiyografik obstrüksiyon ile ortalama pulmoner arter basıncı (PAB), sağ atrium basıncı, parsiyel oksijen basıncı ve nabız ile arasında yakın ilişki vardır.⁴⁸

2.2.1. Kanser Hastalarında VTE ve PTE Riskini Artıran Nedenler

Kanser hastalarında VTE'ye gelişimine katkı sağlayan pek çok etmen bulunmaktadır. İleri yaş, hareketsizlik, tromboz öyküsü, obezite gibi VTE için genel

risk faktörlerine ek olarak; kanserin bölge ve evresi, kanser sebebiyle hastaneye yatırılma, cerrahi girişimler, kemo-immünoterapi, hormonoterapi, radyoterapi, anti-anjiyojenik tedavi, eritropoiezi uyaran ilaçlar, kan transfüzyonu ve santral venöz kateterizasyon gibi kanserle ilişkili faktörler de VTE gelişimine yol açabilmektedir.^{39,49}

İmmünosupresif tedavi ve/veya sitotoksik kemoterapi alan hastalarda VTE riski daha da artmaktadır.³⁷ Kemoterapi uygulamasının VTE riskini 6, VTE'nin tekrarlama riskini ise 2kat arttırdığı bilinmektedir.^{35,50,51} VTE sıklığının farklı tedavi rejimleriyle arttığı çok sayıda çalışma ve meta-analizle gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴ VTE görülme riski, kemoterapi uygulanmasının ilk yılı içinde daha yüksektir (% 12,6'ya karşın % 1,4). Kemoterapi alan hastaların yıllık VTE insidansının yaklaşık % 11 olduğu bildirilmiştir. Burisk uygulanan tedaviye göre yılda % 20'ye kadar çıkabilmektedir. Ayrıca, kemoterapiyle birlikte uygulanan diğer tedaviler de VTE risk artışına katkıda bulunmaktadır.⁵⁵ PTE'i için risk faktörleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Pulmoner tromboemboli için risk faktörleri^{44,45,47}

Trombofili	<ul style="list-style-type: none"> • Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin gen mutasyonu • Hiperhomosisteinemi • Antifosfolipid antikor sendromu • Antitrombin III, Protein C ya da S eksikliği • Faktör VIII ya da XI' in yüksek konsantrasyonu • Lipoprotein (a)'nın yüksekliği
Medikal hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Önceden geçirilmiş PTE ya da DVT • Kanser • Konjestif kalp yetmezliği • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Diabetes mellitus • İnflamatuvar barsak hastalığı • Antipsikotik ilaç kullanımı • Kronik santral venöz katater • Kalıcı kalp pili • İnternal kardiyak defibrilatör
Cerrahi	<ul style="list-style-type: none"> • Travma • Ortopedik cerrahi, özellikle total kalça replasmanı • Genel cerrahi, özellikle kanser için • Jinekolojik ve ürolojik cerrahi • Nörocerrahi, özellikle beyin tümörleri için kraniyotomi
Kadınlara ait sağlık sorunları	<ul style="list-style-type: none"> • Oral kontraseptifler • Gebelik • Hormon replasman tedavisi
Doğal nedenler	<ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş
Çevresel faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun süren hava yolculuğu • Obezite • Sigara • Hipertansiyon • İmmobilite

Tablo 3'ün devamı

Trombotik olmayan etkenler	<ul style="list-style-type: none">• Hava• Amniotik sıvı• Kemik parçaları, kemik iliği• Yağ• Sement• Partiküller (intravenöz saç, talk gibi)
-----------------------------------	---

2.2.2. Kanser Hastalarında VTE ve PTE Gelişiminin Fizyopatolojisi

Hem solid hem de hematolojik kanserlerin hemostatik sistemi bozarak kanamadan trombotik tablolara kadar birbirinden oldukça farklı tablolara yol açabildiği bilinmektedir.¹²

Kanser hastalarındaki protrombotik durum, Virchow üçlüsünde yer alan üç faktörün etkileşimleri ile ortaya çıkmaktadır. Hareketsizlik ve tümör basısı staza neden olabilmekte; kanser hücreleri ve bazı kemoterapi ilaçları (anjyogenez inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, hormon tedavileri) ve ilaçların uygulanabilmesi için takılan kanüller vasküler hasarla sonuçlanmakta; kanser hücresinden prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabiliteye yol açmaktadır.⁵⁶ Kanser kemoterapisi (özellikle kemik iliği naklinde kullanılan yüksek doz tedaviler, bevasizumab, 5-florourasil, talidomid ve yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen) VTE için risk yaratmaktadır. Ayrıca kemoterapi alan serviks kanseri hastalarına eritropoetin uygulanması da tromboembolik olayların sıklığını arttırabilir.^{11,57}

Sonuç olarak kanser hücresi, konak hücresi ve tedavi uygulamaları arasındaki etkileşimler pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna yol açmakta ve bu etkileşimler sonucunda anormal laboratuvar sonuçlarından masif trombotik ataklara kadar değişen farklı klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir.³⁹

Kanser hücresinin neden olduğu prokoagülan aktivite artışı, çevresindeki sağlıklı hücreler tarafından da desteklenmektedir. Prokoagülan aktiviteye bağlı trombin artışı neo-anjyogeneze ve tümör büyümesine yol açmakta, metastaz oluşumunu kolaylaştırmakta ve trombohemorajik komplikasyonlara neden olmaktadır.³⁹

Tümör hücreleri; prokoagülan özellikte moleküller salgılayarak, inflamatuvar sitokinler sentezleyerek ve doku faktörü taşıyan mikropartiküllerin oluşumuna neden olarak pıhtılaşmayı aktive etmektedir. Kanser hastalarında protrombin fragman 1 ve 2, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin kompleksi ve D-dimer, aktive protein C direnci

varlığı ve mikropartikül oluşum artışı gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktivasyon belirteçleri, hemen daima yüksektir.^{39,58}

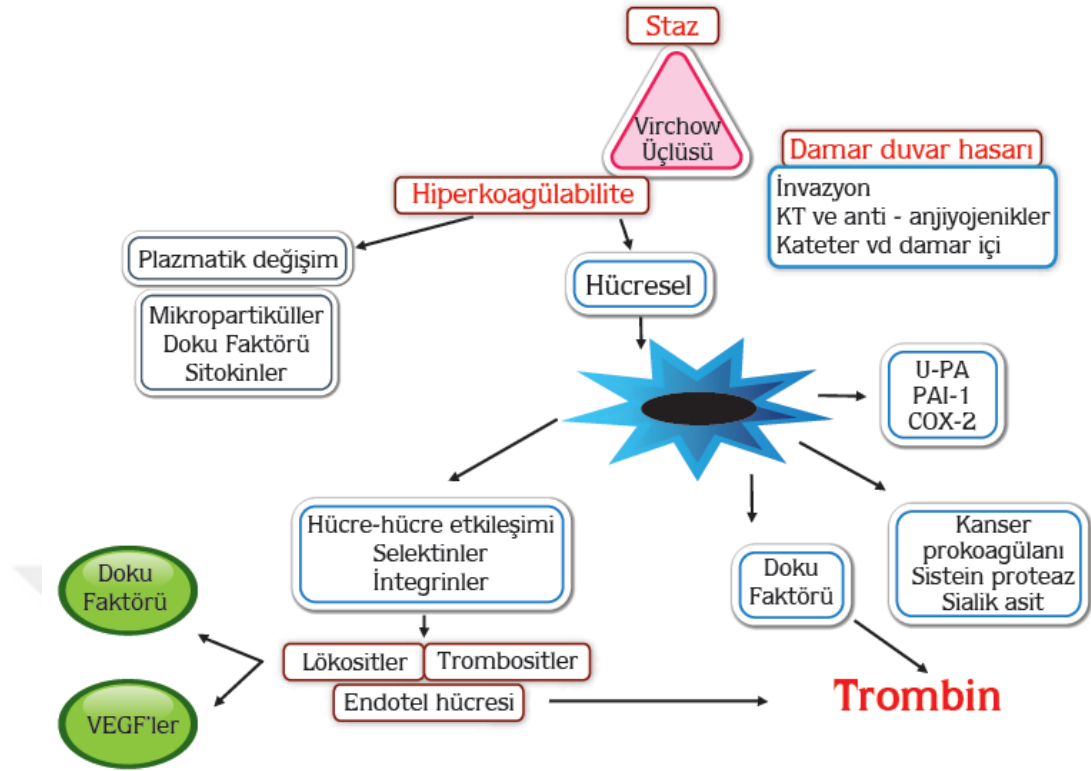
Kanser hastalarında hem arteriyel hem de venöz trombozlar görülmesine rağmen, venöz tromboemboli daha çok dikkat çekmiş ve daha fazla araştırılmıştır. En sık görülen venöz tromboembolik komplikasyon derin ventrombozudur. Kanser hastalarında görülen venöz trombotik olaylar Tablo 4’de yer almaktadır.⁴⁴ Derin Ventronbozu (DVT) genellikle alt ekstremitelerde görülür, atipik lokalizasyonlarda (üst ekstremitede, boyun venleri gibi) saptanan DVT’lerde mutlaka kanser taraması yapılmalıdır.

Tablo 4. Kanser hastalarında görülebilen hemostatik bozukluklar⁴⁴

Derin ventrombozu
Pulmoner tromboemboli
Serebral sinüs ventrombozu
Gezici yüzeysel tromboflebit
Üst uzuv trombozu
Karın içi tromboz
Vena kava süperior sendromu
Miyeloproliferatif neoplazmaları bulunan hastalarda görülen mikrodolaşım bozuklukları
Eritromelalji, geçici iskemik atak, geçici görme veya işitme kayıpları, tekrarlayıcı baş ağrıları ve periferik parestezi
Trombotik mikroanjyopati (TMA)
Veno-oklüsif hastalık (VOH)

2.2.3. Kanserde Hemostaz Değişimlerinin Oluşumunda Rol Oynayan Molekül ve Mekanizmalar

Kanserde hemostaz değişimlerine pek çok molekül ve mekanizma katılmaktadır. Şekil 1’de kanserle ilişkili hüresel-moleküler mekanizmalar gösterilmektedir.



Şekil 1. Kanserle ilişkili hüresel-moleküler mekanizmalar³⁹⁻⁵⁶

Doku Faktörü (DF) ve Doku Faktörü Taşıyan Mikropartiküller: Transmembran bir glikoprotein olan doku faktörü, kanser hastalarındaki prokoagülan aktivitede en önemli etmen olarak kabul edilmektedir. Faktör (F) VII ile birleşerek dış yolak aracılı pıhtılaşmada kofaktör görev alır ve pıhtılaşmanın aktive olmasına yardımcı olur.^{39,56}

Pankreas kanseri, sarkom, melanom, nöroblastom, lenfoma, kolorektal kanser ve over kanseri gibi kanser tiplerinde doku faktörü salınımının arttığı gösterilmiştir.¹¹ Kanser hastalarında doku faktörü taşıyan mikropartiküllerin artmasının VTE riskiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁷ Mikropartiküllertenaz kompleks oluşumunu artırarak ortak yolağı aktive etmektedirler.³⁹ Gerçekten de doku faktörü taşıyan mikropartiküller VTE'si olan kanserhastalarının % 60'ında yüksek bulunurken, VTE olmayanların sadece % 27'sinde yüksek olduğu saptanmıştır.^{11,56-58}

Kanser Prokoagülanı (KP): Sadece malign tümörler ve amniyotik doku tarafından salınan bir sistein proteazdır.⁵⁵ DF ve FVII'nin etkilerinden bağımsız olarak pıhtılaşmayı aktive eder.^{39,56}

Müsin üreten tümörler:(GİS tümörleri gibi) direkt FX'i aktive ederek pıhtılaşmayı uyarırlar.

Fibrinolitik Sistem: Tümör hücreleri konak hücreleriyle etkileşerek fibrinolitik sistem reseptörlerini (ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü-uPAR; anneksin II), aktivatörlerini (doku plazminojen aktivatör-tPA; ürokinaz plazminojen aktivatör-uPA) ve inhibitörlerini (plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2; PAI-1 ve PAI-2) artırmaktadır.^{39,59}

Proinflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör- α , interlökin 1 β), pro-anjiyojenik faktörler (vasküler endotelial büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörü) ve fibroblast büyüme faktörleri: Tümör hücreleri salgıladıkları bu faktörlerle, endotel hücrelerinin prokoagülan özelliğini arttırarak hiperkoagülabileteye yatkınlık oluşturabilmektedir. Endotel hücrelerini aktive ederek endotel hücrelerinde doku faktörü ve PAI-1 salınımının artışına, hücrelerin endotele adezyonlarının kolaylaşmasına ve trombomodulin salınımının azalmasına yol açmaktadırlar.^{44,60}

Heparanaz salınımı: Tümör hücrelerinin içerdiği heparanaz enzimi, ekstrasellüler matriksteki heparan sülfatı parçalayan ve tümör hücrelerinin yayılımını ve metastaz oluşumunu kolaylaştıran, ayrıca hücre yüzeyinde doku faktörü salınımının artmasına yol açan bir enzimdir.^{44,59}

Moleküler genetik değişimler ve Doku Faktörü ifadesinde artış: Onkogeniz sürecinde ortaya çıkan bazı onkogen ve tümör supresör gen özelliğindeki bazı moleküler, doku faktörü salınımını arttırmaları ve tümör hücrelerinin fenotipik özelliğini değiştirirler. Bunların arasında MET onkogeninin aktivasyonu, PTEN tümör supresyon geninin inaktivasyonu, K-ras ve p53 mutasyonları yer almaktadır.^{39,61,62}

NET (neutrophil extracellular trap) oluşumu: Hücresel DNA içeriklerinin (özellikle nötrofil DNA'sının) hücre dışına salınarak yabancı molekülleri yakalamasının da tromboz oluşumuna katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu olay NETosis olarak tanımlanmaktadır. NETosis pıhtılaşmayı aktive ederek hiperkoagülabileteye, inflamasyona, tümör büyümesine, tümörün yayılmasına ve yeni damar oluşumuna katkıda bulunabilmektedir.^{39,63}

2.3. Klinik

2.3.1. Pulmoner Tromboembolinin Klinik Bulguları

Klinik bulgular embolinin boyutuna, lokalizasyonuna, sayısına, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolusyon hızına, tekrarlayıcı olup olmadığına ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervinde oluşturduğu etkiye göre değişebilir.

Klinik semptomları; açıklanamayan dispne, batıcı veya atipik göğüs ağrısı, hemoptizi, çarpıntı, senkop, presenkop, anksiyete, öksürük, bacakta şişme, kızarıklık, ağrı şikayetleri olabilir. Fizik muayene bulguları ise; takipne, taşikardi, P2 sesinde şiddetlenme, inspiryum sonu raller, konfüzyon, wheezing, ateş, plevral frotman, siyanoz, hipotansiyon ve şok şeklinde olabilir. Olguların % 90'ında nefes darlığı, göğüs ağrısı veya bayılmanın biri veya birkaçı bulunur.^{47,64} Önceden bilinen kalp ve akciğer hastalığı olmayan PTE'li olgularda % 97 oranında nefes darlığı, taşikardi veya göğüs ağrısı izlenmektedir.⁶⁵ Plörotik göğüs ağrısı, nefes darlığı ile birlikte veya tek başına PTE' ninen sık klinik bulgusudur. Bu ağrı distal vasküler yapılarda bulunan embolinin plevral irritasyonuna ve pulmoner infarkta bağlıdır. İzole nefes darlığı sıklıkla santral arterlerdeki embolilerde görülür. Pulmoner tromboembolide görülen en sık bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir.

Nefes darlığı ile birlikte substernal anjina benzeri ağrı bulunması sağ ventriküler iskemiye gösterir. Bilinen kalp ve akciğer hastalığı bulunanlarda PTE durumunda progresif seyirli nefes darlığı tek bulgu olabilir. Ciddi hemodinamik bozukluğa neden olan santral PTE'li olgularda bayılma ve şok meydana gelebilir. Bu klinik bulguların duyarlılıkları ve özgüllükleri düşüktür.^{45,66} Ancak klinik bulgular, özellikle en sık karşımıza çıkan tablo olan submasif embolide yetersiz kalmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi, plevra ağrısı, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar sadece PTE'ye spesifik değildir. Dolayısı ile tek başına klinik yaklaşım PTE tanısı için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır.⁴⁵

Pulmoner tromboembolinin sınıflandırılmasında farklılıklar olsa da klinik olarak üç grupta incelenebilir:

i. Masif PE: PTE'nin ağır formu olup hastalarda tedaviye dirençli hipotansiyon ve hipoksemi mevcuttur. Genel olarak bu etkilerin oluşması için pulmoner arteriyel dolaşımın % 40-50'sinden fazlasının tıkanması gerekir.⁶⁶ Masif PTE'ye bağlı şok ve/veya hipotansiyon; yeni başlamış aritmi, sepsis veya hipovolemi olmaksızın sistemik

kan basıncının <90 mmHg olması olarak tanımlanır.²⁴ Pulmoner arter kan akımında önemli ölçüde engelleme olması sebebiyle sağ ventrikül ard yükü ve pulmoner arter sistolik kan basıncı artar. Pulmoner arterdeki pıhtı eritilemediğinde uzun sürede pulmoner hipertansiyon gelişir. Ayrıca hastalarda senkop, ağır dispne, akut kor pulmonale, kardiyojenik şok, yaygın intravasküler koagülasyon görülebilir.^{45,47,64-66} Pulmoner ve kardiyak hastalığı olan hastalarda daha düşük pulmoner arter oklüzyonlarında bile masif PTE semptomları görülebilir. Masif PTE, tüm PE olgularının % 5'inde görülür ve mortalitesi % 40 civarındadır.⁵⁴ Masif PTE'de görülen EKO bulguları sağ ventrikülde dilatasyon, hipokinezi, interventriküler semptomun sol sifiti ve triküspit yetmezliğidir.⁶⁶

ii. Submasif PE: Daha hafif bir klinik olan submasif PTE, oksijen tedavisi ile düzeltilebilen hipoksemi ve normal sistemik hemodinami şeklinde görülür. Eğer zamanında tanı konur ve tedavisi yapılırsa mortalitesi % 2 civarındadır. Teşhis ve tedavideki yetersizlik durumunda ise mortalite 10 kat artmaktadır.⁶⁵ Masif PTE kliniğine uymayan hastalar submasif PTE olarak tanımlanır. Ayrıca bu grup hastalar EKO'daki sağ ventrikül hipokinezisi bulgularına göre alt gruplar halinde de incelenebilir.⁴⁷ Submasif PTE grubunda normal sistemik basınç olmasına rağmen aynı zamanda orta derecede veya şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu (SVD) saptanabilir. Eğer tedavi edilmezse bu durum sağ ventrikül infarktüsüne ilerleyerek, hipotansiyon ve ölümle sonuçlanabilir. Bu durumdaki hastalar için basit antikoagülan tedaviden ziyade daha agresif tedaviler düşünülmelidir.⁶⁵

iii. Düşük Risk PE: Normal sistemik arteryal tansiyon ve normal sağ ventrikül fonksiyonu mevcuttur. Yapılan bir çalışmada PTE belirlenen hastaların % 13'ünde başvuru anında nabzın sistolik kan basıncına oranı olarak tanımlanan şok indeksi'nin 1 ve üstünde olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada PTE olduğu kanıtlanmış ve EKO'su yapılan hastaların % 62'sinde SVD olduğu bildirilmiştir.⁴⁷ Yapılan başka bir çalışmada da PTE olduğu kanıtlanan hastaların % 13'ünün şok ya da kardiyak arrest ile % 9'unun şok olmaksızın hipotansif olarak başvurduğu bildirilmiştir. Normotansif SVD'si olan hastaların % 10'unda sonradan PTE'ye bağlı şok geliştiği ve bunlarında yarısının öldüğü belirtilmektedir.⁶⁷

Tablo 5. Pulmoner tromboembolide en sık görülen semptom ve bulgular

Semptom (%)	Bulgular (%)
Dispne (78)	Takipne (73)
Plöretik göğüs ağrısı (59)	Wheezing (55)
Öksürük (43)	Bacaklarda ödem (31)
Bacak ağrısı (27)	Taşikardi (30)
Hemoptizi (16)	2. kalp sesinin yüksek pulmoner komponenti (23)
Palpitasyon (13)	Hırıltı solunum (11)
Anjina benzeri ağrı (6)	Aşırı terleme (10)
	Ateş (7)

2.4. Tanı

Klasik alt ekstremitte DVT (Derin ven trombozu) semptomları, kanserli olmayan hastalarla aynı şekilde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve yüzeysel venlerde şişmedir. Pulmoner tromboemboliye ait klasik semptomlar ise nefes darlığı, göğüs ağrısı, takipne, senkop ve hipoksidir,⁵⁶ hemoptizi nadir olup ancak pulmoner infarktüs olgularında görülür. Ancak VTE'si olan kanser hastalarının büyük bir kısmında semptomlar silik olabilir veya altta yatan malign hastalığa ait belirtiler tarafından maskelenebilir.⁵² Klinik tablo stabil hemodinamiden kardiyojenik şoka kadar değişebilir.^{52,56}

Klinik şüphesi olan hastalarda wells skorlaması kullanılabilir. Wells skorlamasına göre hastanın önceden bilinen DVT veya PTE hikayesinin olması, nabzının 100 üzerinde olması, son bir ayda 3 günden uzun immobilizasyon veya cerrahi hikayesinden birinin olması halinde her biri 1,5 puan alır. Aktif kanser hastası olması, hemoptizisinin olması 1 puan alır. Daha da önemlisi hastada DVT semptom ve bulguların varlığı ve PTE'den daha olası bir tanının olmaması 3 puan alır. Toplamda 2'nin altında kalan alanlar düşük olasılıklı, 2 ve 6 arası orta risk, 7 ve üzeri yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

Tablo 6. WELLS klinik olasılık skorlaması

Bulgu	Puan
Aktif kanser	1
Hemoptizi	1
Önceden bilinen DVT veya PTE hikayesi	1,5
Nabız >100/dk	1,5
Son bir ayda 3 günden uzun immobilizasyon veya cerrahi hikayesi	1,5
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3
PTE'den daha olası bir tanının yokluğu	3

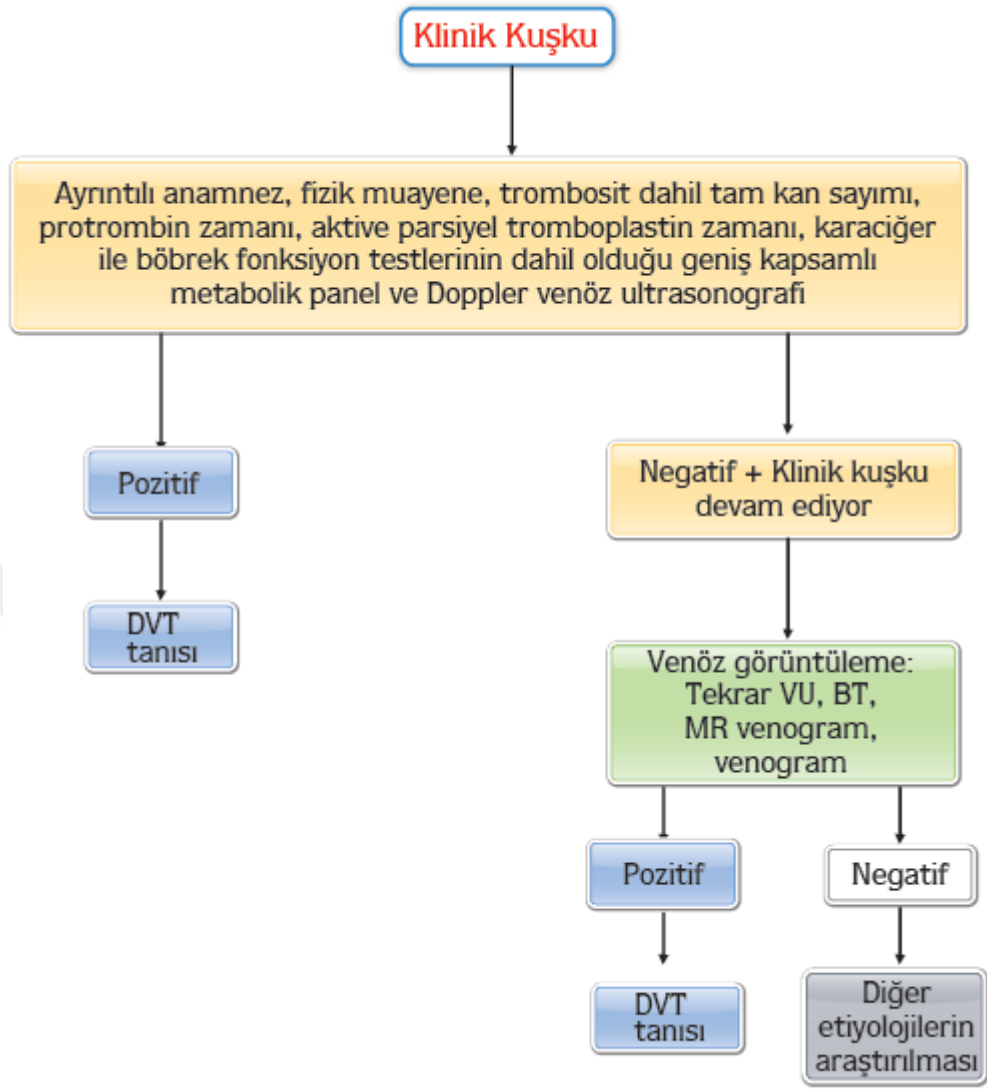
Tablo 6'nın devamı

Klinik olasılık	Puan	PTE olasılığı (%)
Düşük	< 2	2-6
Orta	2-6	17-24
Yüksek	≥ 7	54-78
PTE klinik olasılığı zayıf	≤ 4	8-13
PTE klinik olasılığı kuvvetli	> 4	37-56

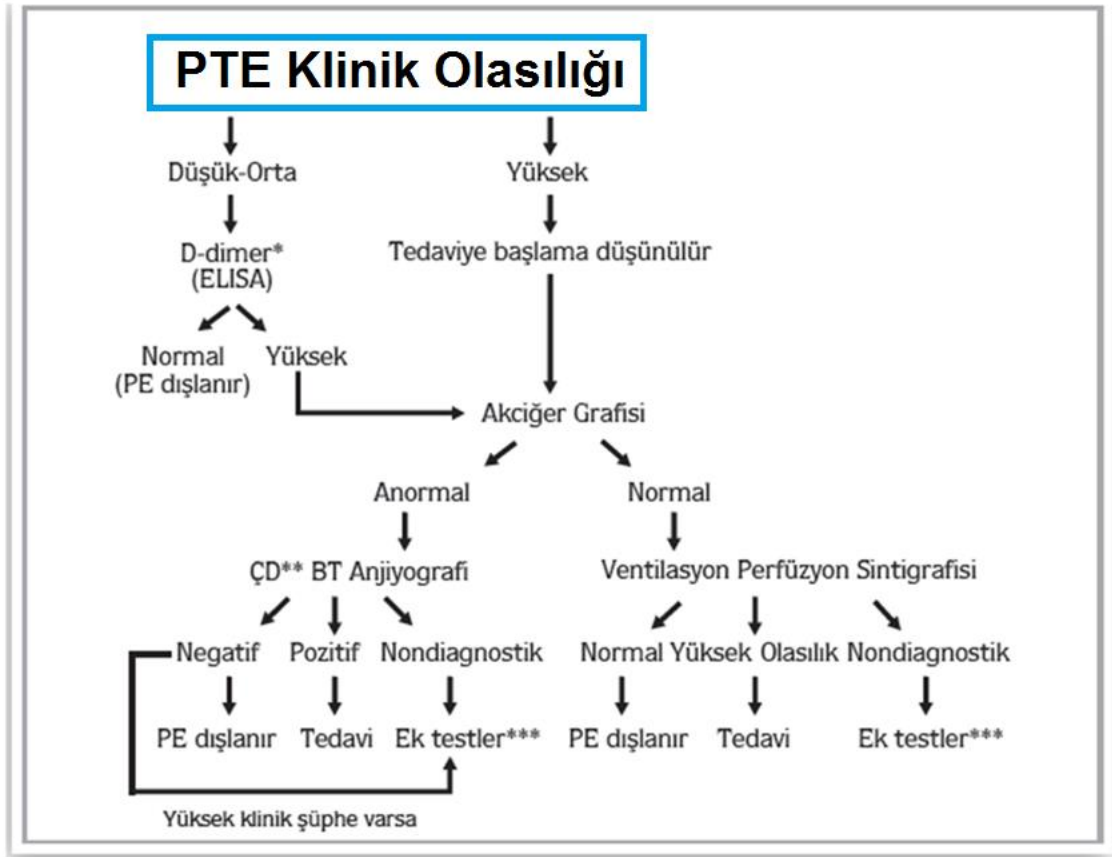
Wells kriterleri gibi klinik öngörü modellerinin VTE tanısında genel olarak yararlı olduğunun gösterilmiş olmasına karşın, kanser hastalarındaki yararlılığı net değildir.^{52,56}

Wells kriterleri ve D-dimer testinin kanserli hastalardaki etkinliklerini değerlendiren bir çalışmada testle VTE olasılığı elenen hastalarda sonradan VTE gelişme sıklığı kanseri olmayanlardan 4 kat yüksek bulunmuş (% 2'ye % 0,5) ve D-dimer testi yanlış pozitifliği 3 kat yüksek olmuştur.⁶⁸ Kanserli hastaların D-dimer düzeyleri de intravasküler cihazlar ve tümörün koagülasyon aktivasyonu sonucunda yükselebileceği için kanser olmayan hastalardaki kadar güvenilir değildir.⁵⁶ Bu nedenle kanserli hastalarda DVT tanısı için D-dimer testi yapılması önerilmemektedir.

DVT kuşkusu olan kanserli hastalarda tanıya yönelik olarak yapılacaklar; detaylı öykü alınması, fizik muayene, trombosit dahil tam kan sayımı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, karaciğer ile böbrek fonksiyon testlerinin dahil olduğu geniş kapsamlı metabolik panel ve Doppler venöz ultrasonografiyi içerir.⁵² Doppler ultrasonografi, hem venöz kompresyon derecesini hem de venöz kan akımı görüntülemesine olanak tanıdığı için tercih edilen görüntüleme yöntemidir.^{52,56} Ayrıca femoral ve popliteal venlerdeki semptomatik DVT'nin tanısında doğruluk, non-invazif olma, intravenöz kontrast gerekmemesi, yatak başında uygulanabilmesi ve düşük maliyetli olması gibi ek avantajları bulunmaktadır.⁵⁹⁻⁷⁵ Dezavantajları ise büyük pelvik ve iliyak venler gibi daha santral venlerin görüntülenememesi; distal Altekstremite DVT'si ve asemptomatik DVT tanılarındaki düşük duyarlılığı; ağrılı durumlar, bandaj ve atel varlığında uygulama kısıtlılığı; yapan kişinin deneyimine bağımlı olmasıdır. İndirekt BT venografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri spesifik durumlarda ve ultrasonografi ile tanı konamadığında uygulanır.^{52,69,70} Şekil 2'de kanserli hastalarda DVT tanı algoritması, Şekil 3'te ise PTE şüphesi olan olgulara yönelik tanı algoritması görülmektedir.



Şekil 2. Kanserli hastalarda DVT tanı algoritması⁵²



* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılık testleri (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Çoklu detektörlü

**** Alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi
Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu'nda alınmıştır.

Şekil 3. Pulmoner tromboemboli şüphesi olan olgularda tanı algoritması⁶⁴

Kanserli hastalarda PTE kuşkusuna varsa tanı amacıyla; ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve kan testleri ve görüntüleme yöntemi olarak pulmoner venlerin direkt görüntülenmesine olanak tanıyan kontrastlı bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılır. Konvansiyonel anjiyografi de alternatif ve kesin tanı yöntemi olmakla birlikte günümüzde yerini BT anjiyografiye bırakmıştır. BTA'nın avantajları; mediastinal ve parenkimal yapıların doğru görüntülenmesi, pulmoner damarlardaki embolilerin saptanabilmesi, DVT tanısında kullanılabilen indirekt BT venografi ile birlikte yapılabilmesi, sağ ventrikül genişlemesini göstermesini içerir. Dezavantajları ise radyasyon alınması ve yüksek miktarda IV kontrast madde gerektirmesidir.^{52,68,69} Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve bu nedenle kontrast madde verilemeyecek hastalarda alternatif görüntüleme yöntemi akciğerin ventilasyon perfüzyon sintigrafisidir.⁵²

Akciğer grafisi PTE tanısı için spesifik olmamakla birlikte komorbiditelerin saptanmasını ve benzer semptomlar oluşturan hastalıkların ayırt edilmesini kolaylaştırır; ayrıca ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin yorumlanmasında yarar sağlar. PTE tanısını destekleyen, oligemik alanlar, diyafram yükselmesi, çizgisel atelektaziler, minimal plevra sıvısı, konsolidasyon alanları gibi radyolojik bulgular saptanabilir. EKG, bulunan kalp hastalıkları ve PTE ile ilişkili değişiklikler hakkında bilgi verir. PTE'de EKG'de sağ ventrikül yüklenmesi olabilir, ayrıca masif PTE'de prekordiyal derivasyonlarda T negatifliği oluşabilmektedir.^{52,71}

2.4.1. Kanserli Hastalarda VTE Riskinin Değerlendirilmesi

VTE gelişiminin engellenmesi için en akılcı yaklaşım, kanser tanısı aşamasında, VTE için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve ona yönelik önlemler alınmasıdır.^{11,39} VTE oluşumunda hasta, kanser tipi, kanser tedavisi ve biyolojik belirteçlerle ilişkili faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.^{11,39} Tablo 7'de kanserde VTE gelişiminde rol alan risk faktörleri yer almaktadır.

Hasta ile ilişkili olan faktörler: Yaş, kadın cinsiyet, şişmanlık (vücut kitle indeksi >35Kg/m²), eşlik eden hastalıkların varlığı, yatak istirahati, özgeçmişte ve ailede VTE öyküsü gibi genel risk faktörleri kanserli hastalar için de geçerlidir.^{38,39,44} Tümörle ilişkili olan faktörler: Tümörün organ yerleşimi, evresi ve histolojik tipinin agresif olması VTE risk düzeyini etkiler. Mide, pankreas, akciğer, beyin, mesane, testis kanserleri, jinekolojik kanserler ve hematolojik maligniteler VTE riski yüksek olan kanserler olarak kabul edilir.^{39,44}

Tedavi ile ilişkili faktörler: Kanser hastalarında gerçekleştirilen büyük cerrahi girişimler, hastaneye yatırılma ve kemoterapi gibi tedaviler VTE riskini artırmaktadır.³⁹ Kemoterapi VTE gelişimi açısından ciddi bir risk faktörüdür, kemoterapi yapılan kanser hastalarında VTE riski 6 kattan fazla artarken, VTE nüksü riskinin de 4 kat yüksek olduğu bilinmektedir.⁴³ Özellikle platin bazlı tedaviler VTE riskinde artışa neden olmaktadır. Hormonal tedaviler, hedefe yönelik tedaviler (özellikle anjiyogenez inhibitörleri) ve immüno modülatör tedaviler de VTE riskini artırmaktadır. Bunlara ek olarak eritrosit vetrombosit transfüzyonları gibi adjuvan önlemler ve santral venöz kateterizasyon da tromboz oluşumunda rol oynar.^{39,43,44} Biyolojik belirteçler ile ilişkili faktörler: Kan hücrelerinin sayısı, kan ve endotel hücrelerinin inflamasyonla

aktivasyonu ve koagülasyon/fibrinolitik sistemin uyarılması sonucunda açığa çıkan biyolojik belirteçler; tromboz riskini öngörme açısından çok önemli olduğu için risk değerlendirme skorlamalarında yer almaktadır. Bunların arasında 21 kemoterapi öncesi trombosit ve lökosit sayılarını yükselmesi, trombosit aktivasyon belirteci olan P-selektin, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, tümör hücrelerince salınan ve dolaşımda bulunan Doku Faktörü, C-reaktif protein yer almaktadır.³⁹

Tablo 7. Kanserde VTE risk faktörleri^{39,56}

Hasta özellikleriyle ilişkili	Kanser ile ilişkili	Tedaviyle ilgili	Biyobelirteçlerle ilgili
İleri yaş	Kanserin anatomik bölgesi: Beyin, pankreas, böbrek, mide, akciğer, jinekolojik	Hastaneyi yatış	Hemoglobin
Cinsiyet (Kadınlarda daha sık)	Kanserin evresi: İleri evre ve tanıdan sonraki ilk dönem	Cerrahi girişim	Kemoterapiden önce yüksek trombosit sayısı >350.000/mm ³
Eşlik eden hastalıklar ve klinik tablolar: Hareketsizlik, şişmanlık, VTE öyküsü, ateroskleroz, inflamasyon, Diabetes mellitus, sepsis...		Kemoterapi, hormonal tedavi, immünomodülatör tedavi, antianjiyojenik tedavi	Kemoterapiden önce yüksek lökosit sayısı >11.000/mm ³
Siyahi ırk		Radyoterapi	Yüksek D-dimer düzeyi
Kalıtımsal trombotik mutasyonlar		Eritropoezi uyaran faktörlerin kullanımı	Tümör hücrelerininDF salınımı ve dolaşımdaki DF düzeyinin yüksek olması
		Kan transfüzyonları	Yüksek protrombin fragman 1 ile 2 düzeyleri
		Santral venöz kateter	Yüksek eriyik P-selektin düzeyi
			Yüksek C-reaktif protein düzeyi
			Yüksek FVIII düzeyi
			Trombin oluşum potansiyelinin yüksekliği

Kanser hastalarında VTE risk faktörlerinin etkileşimi ve göreceli etkileri oldukça karmaşık olduğu için tedavi öncesinde risk değerlendirmesi yapılması güçtür.⁶⁴

2.4.2. Tanıda Kullanılan Testler

a. D-DİMER: Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür, tromboz sonrasında fibrinolizis ile seviyesi artar. D-dimer tanı koymaktan çok PTE’de dışlama kriteri olarak kullanılır.

D-dimer'in negatif prediktif değeri yüksektir. Düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda, D-dimer testinin sonrası ileri tetkik yapılmadan PTE ekarte edilebilir.^{64,72,73}

Yapılan çalışmalarda negatif test sonuçları baz alınarak tedavi verilmeyen hastaların 3 aylık tromboemboli riski < % 1 saptanmış ve bu bulgular bir meta-analizle doğrulanmıştır. Ancak normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PTE'yi dışlatamaz, bakılması da önerilmez.⁷⁴⁻⁷⁷ D-dimer semptomatik VTE sonrası, 3 gün yüksek düzeyde kalır.⁷⁸ D-dimerin ortalama yarılanma ömrü ortalama 4-6 saat olup, böbrekler ve retikulo endotelial sistem vasıtasıyla atılır. D-Dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür. Cerrahi girişim, travma, tedavi sırasında yapılan girişimsel işlemler hatta damar yolu uygulamaları, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır enfeksiyonlar, SLE, gebelik gibi durumlarda da D-dimer düzeyi yüksek bulunabilir.

Testin duyarlılığı kullanılan ölçüm tekniğine bağlı olarak değişebildiğinden klinik olasılık skoru ve D-Dimerin beraber yorumlanması önerilmektedir. D-dimerin ELISA yöntemi Latex gibi diğer yöntemlerden daha güvenilirdir.^{72,79} Hastanede yatarak tedavi alan, yaşlı ve komorbid hastalıkları bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 8. D-dimer yüksek saptanan durumlar⁶

-
- ✓ Arteriyel tromboembolik hastalıklar
 - ✓ Myokard enfarktüsü
 - ✓ Strok
 - ✓ Akut ekstremitte iskemisi
 - ✓ Atriyal fibrilasyon
 - ✓ İntrakardiyak trombüs
 - ✓ Venöz tromboembolik hastalıklar
 - ✓ Derin ventrombozu
 - ✓ Pulmoner tromboemboli
 - ✓ Dissemine intravaskül koagülasyon
 - ✓ Preeklampsi veya eklampsi
 - ✓ Anormal fibrinolizis; trombolitik ajan kullanımı
 - ✓ Kardiyovasküler hastalık, kojestif kalp yetmezliği
 - ✓ Ciddi enfeksiyon/sepsis/inflamasyon
 - ✓ Cerrahi/travma
 - ✓ Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
 - ✓ Orak hücreli anemivazo-oklüziv atak
 - ✓ Ciddi karaciğer hastalığı
 - ✓ Malignite
 - ✓ Böbrek hastalığı
 - ✓ Nefrotik sendrom
 - ✓ Cerrahi/travma
 - ✓ Akut böbrek yetmezliği
 - ✓ Kronik böbrek yetmezliği ve altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı
 - ✓ Normal gebelik
-

D-dimer testinin özgüllüğü yaşla birlikte azalmakta 80 yaşın üzerinde % 10'a kadar düşmektedir. Güncel çalışmalar ilerleyen yaşlarda D-Dimer testinin performansını arttırmak için yaş ayarlaması yapılmış sınır değerleriyle kullanılmasını önermektedirler.⁸⁰⁻⁸³ Fuchs ve arkadaşları yaşa uyarlanmış D-Dimer değerlerinin PTE tanısına katkısı araştırmıştır.⁸⁰⁻⁸³ Referans aralığı 0-500 µg/L olan D-Dimer testi sonucu yüksek olarak tespit edilen 654 hastanın 208'i yaşa uyarlanmış D-Dimer değerlerine göre normal değerler aralığında yer almış ve bu hastaların 1 tanesinde PTE saptanmıştır. Geri kalan 446 D-Dimer yüksek hastanın ise 28'inde PTE saptanmıştır. Bu sonuçlar yaşa uyarlanmış D-Dimer değerlerinin düşük ve orta riskli PTE'nin dışlanmasında ve gereksiz radyolojik incelemelerin önüne geçilmesinde önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Yapılan bir metaanalizde yaş ayarlaması yapılmış sınır değerlerinin (50 yaş üstü için yaş x10 µg/L) % 97'nin üzerinde duyarlılık oranını korurken, özgüllük değerlerinde % 34-46 oranında artış sağladığı göstermiştir.⁸⁰⁻⁸³

Tablo 9. D dimer düzeyini yanlış pozitif ve yanlış negatif yapan durumlar⁵⁶

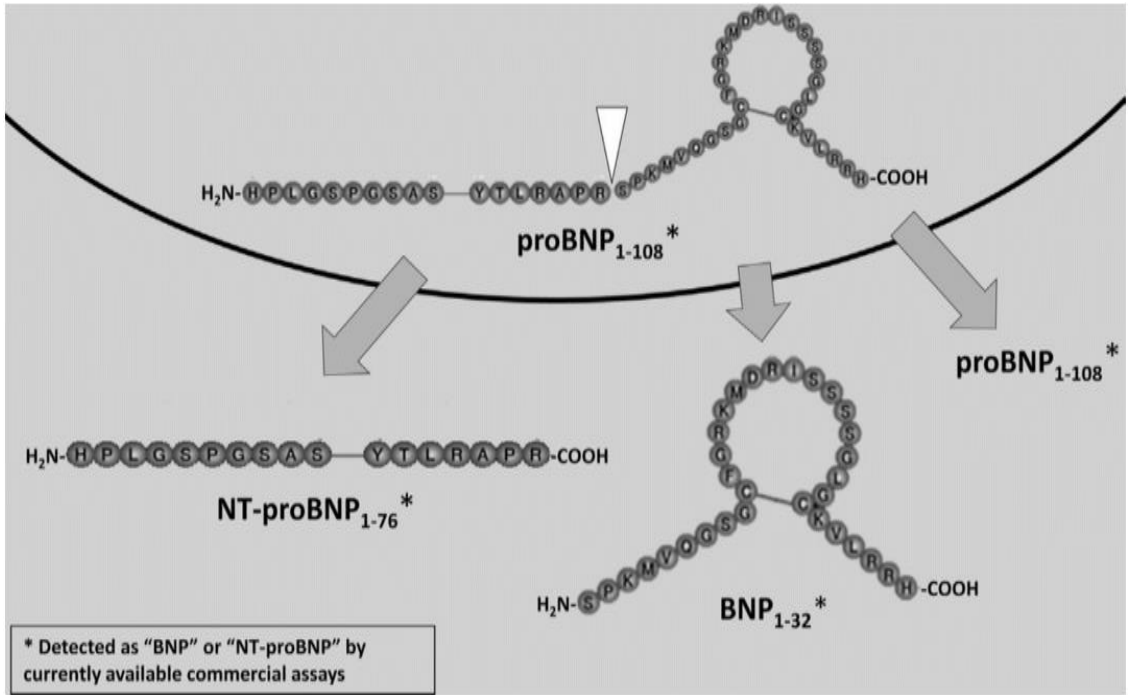
Yanlış pozitif yapabilecek nedenler	Yanlış negatif yapabilecek nedenler
Yaş >70	Warfarin tedavisi
Gebelik	5 günden uzun süren semptomlar
Aktif malignite ya da metastaz	Küçük pıhtıların varlığı
Geçmiş hafta içinde geçirilmiş cerrahi	İzole küçük pulmoner enfarkt
Karaciğer hastalığı	İzole baldır veni trombozu
Romatoid artrit	
Enfeksiyonlar	
Travma	

b. BNP ve NT-proBNP: Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüphesi yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur.⁸⁴ Elektron mikroskobu atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir.⁸⁵

Atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığı gösterilerek beyin natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir. Takip eden araştırmalarda BNP'in kardiyak miyositlerce sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir.⁸⁶

Dört Natriüretik Peptid molekülü tanımlanmış ve A-D olarak adlandırılmıştır. Ticari olarak Kemilünisans ve immünoassay yöntemleriyle geliştirilen Tip-B (B tip NP veya Brain Natriüretik Peptid)'dir. BNP, ilk olarak kalp duvarındaki kaslardan hücre

içine büyük bir molekül olarak salgılanır. Hücre içinde bu büyük molekül ikiye parçalanır. Parçalardan biri Pro-BNP'dir. Kalp gerildiği zaman miyokard hücresindeki Pro-BNP kana verilir. Sonuçta; NT-Pro-BNP ve BNP olarak 2 farklı yapıya ayrılır.⁸⁷ Kalbin ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile miyosit içinde sentez edilen preproBNPki bu 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Prekürsör molekülü olan pro-BNP, inaktif N-terminal-pro-BNP (NT-proBNP) ve biyolojik aktif olan BNP'ye bölünür.



Şekil 4. NT-proBNP ve BNP'nin oluşumu⁸⁷

Klinik çalışmalarda BNP ve NT-proBNP ölçümleri arasında çok az bir fark olduğu iki molekül arasındaki asıl farkın stabilite olduğu ve NT-proBNP'nin daha stabil özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir.⁸⁸

Natriüretik peptid (NP) ailesinden BNP; basınç artışına cevap olarak ventriküllerden salınması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarda uzun zamandır çeşitli kullanım alanları bulmuştur; BNP ölçümü için şu anda başlıca endikasyon olan kardiyak dispne tanısında; yüksek riskli popülasyonda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu tespit etmede; kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemede; kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığında prognozu belirlemede kullanılabilir.⁸⁹

Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar. Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. Merkezi ve periferik sempatiko-inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltır ve renin anjiotensin aldesteron sistemini inhibe ederler. BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur. Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidten farklı olarak BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Yapılan çalışmalarda; sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretikpeptid yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir.

BNP düzeyleri uzun dönem prognozun öngörülmesinde de değerlidir.⁹⁰

c. Troponin=Troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir.⁹¹ Troponin kompleksi farklı 3 proteinden oluşur.⁹²

Troponin C (kalsiyum bağlayıcı protein),

Troponin T (tropomiyozinbağlayan protein)

Troponin I (inhibitör protein) aktin ve miyozin arasındaki kalsiyum bağımlı olayları düzenlerler.

cTn-C ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, cTn-C'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Buna karşın cTn-I ve cTn-T iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildiği için kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir.^{93,94} Bazı hastalarda troponin yükselmesi 6-12 saat gecikebilir. PTE'ye bağlı troponin artışı 40 saat içinde normal seviyeye gelir.⁹⁵

Akut PTE sonrasında sağ ventrikül gerilimi olan hastalarda kardiyak miyosit hasarı sonucu troponin T ve I seviyeleri yükselebilir. Serum troponin değerinin artması sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösterir. Troponin hemodinamisi stabil hastalarda da SVD ile ilgili olarak tespit edilebilir ve artmış Troponin seviyesi SVD'nun erken ve güvenilir bir göstergesi olabilir.^{96,97} Pıhtı yükü fazla olan hastalarda troponin pozitifliği

daha sık görülür ve prognoz daha kötüdür. Troponinin negatif olması PTE'yi ekarte ettirmez.⁹⁸ Birçok çalışmada troponin seviyesinde artış erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^{27,99,100}

d. Laktat: Tüm dokularda (iskelet kası, beyin, eritrositler, böbrekler) üretilen laktat, özellikle karaciğer metabolizmasıyla ve pirüvata geri dönüştürülmesiyle hem arteriyel hemde venöz kanda 1mmol/L altında tutulur.¹⁰¹⁻¹⁰³

Laktat, doku hipoksemisini yansıtan bir belirteçtir. Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığından, ATP glikoliz yolu ile piruvatın laktata dönüşümü ile üretilir. Anaerobik glikoliz sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe ve laktik asit birikimine neden olmaktadır. Laktat üretimi hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda artmaktadır. Plazma laktat seviyesi genellikle sepsis ve travmalı hastalarda risk belirlenmesinde kullanılmaktadır. Laktatın genel durumu kritik olan kardiyak arrest, sepsis ve travmalı hastalarda ölüm riskini gösteren bir belirteç olduğu bilinmektedir.^{104,105}

Klinik uygulamalarda LAKTAT seviyeleri hastalık şiddeti için ve tedavi döneminde cevabı göstermek için kullanılır. Prognostik araç olarak ilk kez 1964'de Broder ve Weil tarafından >4 mmol/L laktatın şoklu hastalarda kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁶

Karaciğerde hızla metabolize edilir, böbreklerden (% 10-20) ve daha az miktarda da iskelet kasından temizlenir.

Doku oksijenlenmesinin bozulduğunda, doku oksijen ihtiyacının arttığı ya da oksijen kullanımının yetersiz olduğu durumlarda laktat düzeyi artar. Laktat düzeyini artıran durumlar Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Laktat yüksekliğinin nedenleri¹²¹

1. Dokulara yetersiz oksijen gitmesi:

- ✓ Travmaya ya da kanamaya bağlı volüm kaybı
- ✓ Aşırı dehidratasyon durumları
- ✓ Septik şok
- ✓ Ciddi anemiler
- ✓ Ciddi hipoksemi

2. Dokuların oksijen ihtiyacının artması

- ✓ Hipertermi
- ✓ Titreme
- ✓ Epilepsi
- ✓ Aşırı egzersiz

Tablo 10'un devamı

3. Dokuların oksijen kullanımının yetersizliği

- ✓ SIRS
- ✓ Diabetes Mellitus
- ✓ Total Parenteral Nutrisyon, Tiamin eksikliği,
- ✓ HIV
- ✓ Metformin, salisilat, antiretroviral ajanlar, INH, propofol ve siyanid gibi ilaçların kullanımı

Laktat düzeylerinde artış akut PTE hastalarında ölüm tahmininde prognostik değere sahip olabilir.

e. Kan Gazı: Asit baz dengesinin ve solunum dengelerinin tayini için arteriyel kanda oksijen ile karbondioksit parsiyel basınçlarının, oksijen satürasyonunun (SaO₂), pH ve bikarbonat değerlerinin ölçümü arter kan gazı analizi (AKG) ile yapılır.¹⁰⁷

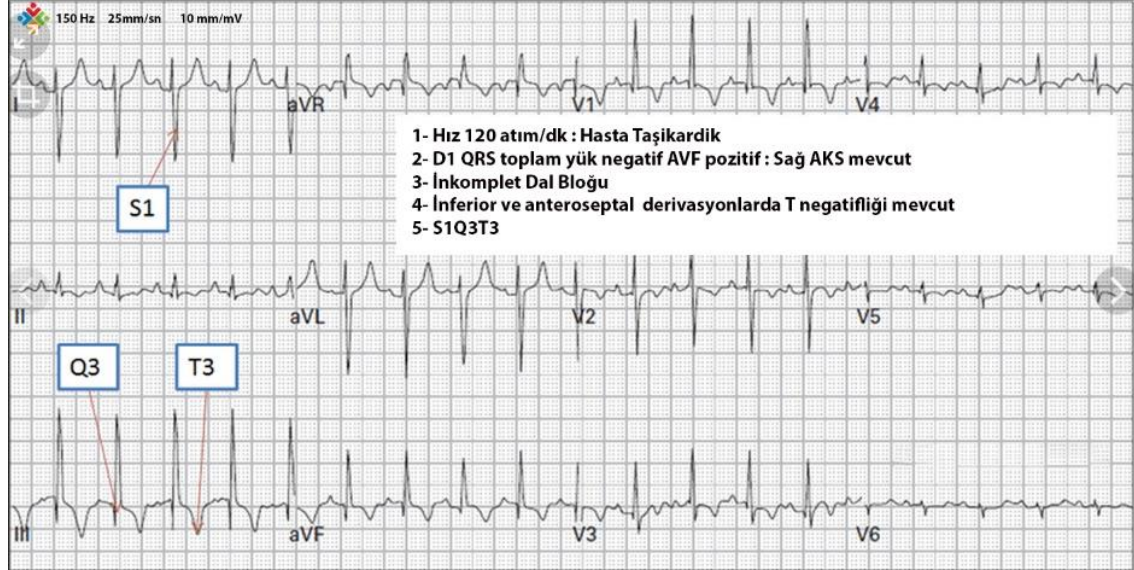
Arter kan gazı analizi hastanın metabolik ve respiratuar fizyolojisi hakkında güvenilir bilgiler veren önemli bir laboratuvar yöntemidir.

Pulmoner tromboemboli saptanan hastaların arter kan gazı analizinde ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) düzeyi hastanın embolisinin büyüklüğüne ve akciğer tarafından kompanse edilebilmesine göre değişkenlik gösterebilir. Hipoksemi sık olması beklenirken PTE hastalarının % 40'ında normal arteriyel oksijen satürasyonu ve % 20'sinde normal alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti mevcuttur.⁽¹⁰⁸⁾ Karbondioksitin parsiyel basıncı (PaCO₂) genellikle düşüktür. Hipoksiyi düzeltmek için hiperventilasyona bağlı, başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz tespit edilir.

Oda havasında parmak ucu saturasyonu <95% olan PTE tanılı hastaların solunum yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm gibi hastane içi komplikasyon riski artmıştır.¹⁰⁹ Arteriyel oksijen saturasyonu normal olan hastaların mortalitesi hipoksemik olan hastalara göre daha düşüktür Arter kan gazı, PTE şiddetinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabı izlemede kullanılır.¹¹⁰

f. EKG (Elektrokardiyografi): EKG bulguları spesifik değildir. Ayırıcı tanıda yardımcıdır. Elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler sağ ventrikül gerilmesinin göstergesidir, V1-V4 derivasyonlarında T dalga inversiyonu, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni (D1'de derin S dalgası, D3'de ise Q dalgası ve T negatifliği) (McGinn-White işareti), inkomplet veya komplet sağ dal bloğu başlıca EKG bulgularıdır ve bu bulgular sıklıkla daha ciddi PTE vakalarında görülür. Hafif vakalarda ise tek EKG bulgusu sinüs taşikardisi olabilir. Sağ ventrikül yüklenme bulguları: V1-V3 ya da V4'e

kadar T dalgasında negatifleşme, V5’de S dalgası, Sağ dal bloğu, V4-6’da ST çökmesi, V1, AVR ve DIII’de ST yükselmesi görülebilir.⁷²



Şekil 5. EKG’de S1Q3T3 bulgusu

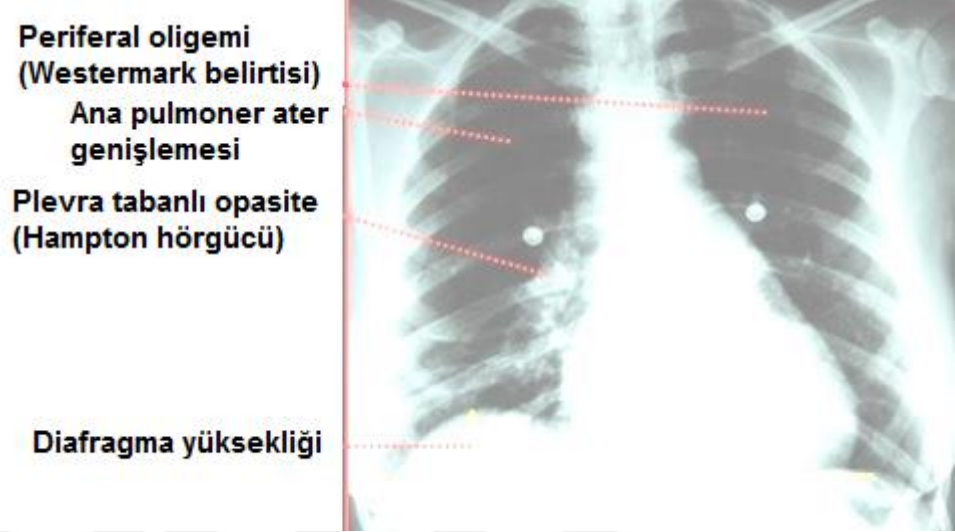
Tablo 11. Pulmoner tromboemboli hastalarında görülebilen EKG bulguları¹¹¹

- Sinüs taşikardisi
- Akut Kor pulmonale paterni (S1Q3T3)
- DIII ve AVF’de Q dalgası
- V1’de QR
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları :
- V1-V3 ya da V4’e kadar T dalgasında negatifleşme
- V5’de S dalgası
- Sağ dal bloğu
- V4-6’da ST çökmesi
- V1, AVR ve DIII’de ST yükselmesi
- T negatifliği
- ST depresyonu

Akciğer Grafisi: Acil servise nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran olgularda sıklıkla kullanılan ilk radyolojik yöntemdir.

Akciğer grafisi tek başına PTE tanısı koyma veya ekarte etmede kullanılamaz. Akciğergrafisinin çekilmesinin amacı benzer semptomlara neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesidir. Açıklanamayan dispne ve hipoksemi ile başvuran ve akciğer grafisi normal olan hastalar PTE açısından ileri tetkik edilmelidir. PTE olan hastaların akciğer grafilerinde plevraalfüzyon ve çizgisel (subsegmental) atelettazi çok sık görülür.^{112,113}

Pulmoner enfarktı gösteren plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü)'de PTE'lerde görülebilir.



Şekil 6. Pulmoner tromboembolide akciğer grafisi

Ekokardiyografi (EKO): Kardiyak patolojiler ve kardiyak etkilenme açısından kullanılan bir tetkiktir. Bu yöntem, emboli tanısında çok sık kullanılmakla birlikte hızlı ve taşınabilir olması nedeniyle PTE şüphesi olup stabil olmayan ve yatağa bağımlı hastalarda akut sağ kalp yetmezliğini ve sağ kalp odacıklarındaki trombüsü direkt olarak gösterebileceği için ilk aşamada tercih edilebilir. PTE hastalarında % 30-40 sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilir.^{114,115}

Transözefagiyal EKO transtorasik EKO'ya göre sağ kalp disfonksiyonunu ve sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombüsleri daha iyi gösterir. EKO'da diyastol sonu sağ ventrikül/sol ventrikül oranında artış olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. EKO'nin negatif prediktif değeri % 40-50 olduğundan negatif ekokardiyografi PTE olmadığını ifade etmez. Ancak ekokardiyografi normotansif olan ve yüksek PTE riski taşımayan hastaların standart tanısal değerlendirmesinde algoritmaya göre yeri olmayan bir tetkiktir.¹¹⁶⁻¹¹⁹

EKO ayırıcı tanıda önemlidir: perikardiyal tamponad, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu, ciddi global ya da bölgesel sol ventriküldisfonksiyonu ve hipovolemi gibi şoka neden olabilecek diğer sebeplerin ayırıcı tanısında da fayda sağlar.

Tablo 12. EKO'da saptanabilecek bulgular¹²⁰

✓ Sağ ventrikül hipertrofisi/dilatasyonu/hipokinezi
✓ Sağ atrium ve ventrikülde veya pulmoner arterde trombüs,
✓ Proksimal pulmoner arter dilatasyonu,
✓ Triküspit regürjitan jet velositesinin artması (>2,5 m/sn)
✓ Vena cava inferiorda inspirasyonda kollaps oluşmamasıdır
✓ Sağ ventrülde segmenter duvar hareket bozukluğu
✓ İnterventriküler septumda düzleşme ve paradoks hareket
✓ Pulmoner Arteriel Basıncı >30mmHg artması

VentilasyonPerfüzyon (V/Q)Sintigrafisi: Güvenli bir testtir allerjik reaksiyon riski azdır. Test Teknesyum 99-m ile işaretli albumin makroagregatlarının intravenöz yolla verilmesi ve sonrasında akciğer perfüzyonunu gösterecek şekilde sintigrafik işlemin yapılması esasına dayanır. Perfüzyon çalışmaları ventilasyon prosedürleri ile kombine edilmelidir. Bunun için xenon-133 gazı, teknesyum 99-m ile işaretli aerosoller veya teknesyum 99-m ile işaretli karbon mikropartikülleri kullanılabilir.

PTE de ventilasyon normalden perfüzyon bozulmuştur. Günümüzde BT'nin yayginkullanımı nedeniyle daha az tercih edilmektedir.

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi;

- Göğüs grafisi normal olan genç hastalarda
- Ciddi kontrast alerji öyküsü olanlarda
- Renal yetmezlikli olanlarda
- Multipl miyelom ve paraproteinemisi olan düşük riskli hastalarda,
- Pulmoner BT anjiyografi olanağı olmayan hastanelerde
- Klinik olasılığın yüksek olduğu ancak pulmoner BT anjiyografinin emboliyi saptayamadığı durumlarda kullanılabilir.⁷²

V/Q sintigrafisi sonuçları 4'e ayrılmıştır:^{121,122}

1. Normal sintigrafi
2. Düşük olasılıklı sintigrafi
3. Orta olasılıklı sintigrafi
4. Yüksek olasılıklı sintigrafi

Normal sintigrafi PTE'yi dışlar. Orta ve düşük olasılıklı sintigrafi; non-diyagnostik sintigrafidir ve tek başına PTE tanısı koydurmaz. Yüksek olasılıklı sintigrafi tek başına PTE tanısı koydurur. Sintigrafi sonucu düşük ve orta olasılıklı olanları klinik skorlamayla birlikte değerlendirmek uygundur. V/Q sintigrafisi düşük olasılıklı sonuçlanmış ve bununla birlikte klinik olasılıkta düşükse PTE'yi ekarte ettirir.

Manyetik Rezonans Anjiyografi: Acil şartlarda kullanımının mümkün olmaması ve düşük sensitiviteye sahip olması nedeniyle sık kullanılmamaktadır.

İyonizan radyasyona ve iyot içeren kontrast maddelere maruz kalmadan PTE şüphesi bulunan gebelerde, renal yetmezliği bulunanlarda ve iyotlu kontrast madde allerjisi olan hastalarda güvenli bir şekilde görüntüleme yapılabilmektedir.¹²³ En önemli kısıtlılığı hareket artefaktlarının oluşmasıdır. Diğer tetkiklere göre daha düşük sensitivitesi olması nedeniyle ilk tercih tetkiklerden değildir. PIOPED III çalışmasında MRG'nin % 25 oranında teknik olarak yetersiz olduğu saptanmıştır.¹²⁴⁻¹²⁷

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi: PTE'de tanı ve tedavi takibinde en çok tercih edilen yöntemdir. Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi(MDBT)'ler ile tanısal doğruluk oranı artmıştır. Spiral MDBT tetkiki ile santral ve lobar trombüsleri % 97 gibi tama yakın bir oranda tespit ederken; segmental trombüsleri % 68 ve subsegmental trombüsleri % 25 oranında tespit etmektedir.^{128,129}

MDBT'de solunum parazitleri ve damarların yetersiz kontrastlanma gibi teknik sorunlar oluşabilir. Bir akciğer bölgesinin yeterli düzeyde görüntülenememesi, vena kava superior obstrüksiyonu ya da intrakardiyak-intrapulmoner şantlar nedeni ile pulmoner arterin yeterli düzeyde kontrastlanmaması olabilir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter çevresindeki interstisyel ödem, mukoid tıkaçlar, hiler bölgedeki normal ve anormal lenf nodları emboliyi taklit edebilir.

Günümüz teknolojisinde 64 ve üzerinde dedektör sayısına sahip MDBT cihazları ile geniş görüntüleme alanları çok kısa sürede ve çok ince kesit kalınlığında taranabilmekte, MIP (maksimum intensite projeksiyon), MPR (multipl anarre construction) ve volumerendered teknikleri sayesinde görüntüler üç boyutlu olarak incelenebilmektedir. Bizim kurumumuzda olduğu gibi son günlerde yaygın olarak kullanılan 64 kesitli MDBT segmental ve subsegmental pulmoner arterleri içeren daha küçük akciğer detaylarını göstermesine izin verir.^{130,131}

Well's Kuralına göre düşük ve orta klinik riske sahip kişilerde negatif BT sonucunun negatif prediktif değeri oldukça yüksekken (% 89-96), yüksek klinik riske sahip kişilerde sadece % 60'tır. Zıt olarak orta ve yüksek klinik riske sahip kişilerde pozitif prediktif değeri oldukça yüksek (% 92-96), ancak düşük klinik riske sahip kişilerde % 58 gibi çok daha düşük bir değerdir. Sonuç olarak yüksek klinik riske sahip olmayan kişilerde negatif BT sonucu PTE'yi ekarte ettirmek için yeterlidir, ancak

yüksek klinik riske sahip kişilerde BT sonucu negatif dahi olsa ileri tetkik gerekmektedir.⁷²

BTPA çekimi sırasında kontrast madde verildiği için hastalarda gelişebilecek olan kontrast nefropatisi açısından dikkatli olunmalıdır. Kontrastlı çekim için kreatinin değerlerine dikkat edilmelidir. Böbrek yetmezlikli ve kreatininklirensi 50ml/dakika altındaki hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir ya da hastanın kliniğine göre, şok bulguları olan bir hastada kar zarar hesabı yapıp çekilip çekilmeyeceğine karar verilmelidir.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda MDBT'nin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir.¹³²⁻¹³⁴

BTPA ile tanısı konmuş subsegmental PTE'lerin tanısal değeri ve klinik önemi halen tartışmalıdır. Ayrıca BTPA ile tanısı konan subsegmental PTE'lerin "overdiagnose" yani tanı almalasalarda hastaların mortalite ve morbititeleri üzerinde büyük değişikliklere sebep olmayacağı ileri sürülmektedir. BTPA'nın kullanıma girmesinden sonra PTE insidansında % 80 artış olmasına karşın mortalitede belirgin bir azalma olmamıştır.^{21,135,136} BTPA daha fazla hastaya tanı koymamıza ama tedavi sonucu mortalitenin azalmasına katkısı yüksek oranda bulunmamıştır.

Rastlantısal olarak PTE saptanan vakaların sayısı artmaktadır, tüm toraks BT incelemelerinde % 1-2 oranında görülmektedir. Bu vakaları genellikle kanser hastaları, paroksizmal atrial fibrilasyon veya kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon tanılı hastalar oluşturmaktadır.^{137,138}

PE'de BT bulguları ikiye ayrılır;

- Vasküler değişiklikler
- Parankimal değişiklikler

Primer vasküler bulgu, pulmoner arterlerde (kısmi/tam dolum defekti ve railwaytrack bulgusu gibi) intraluminal dolum defektidir. Akut PTE olgularında BT kesitlerinde en güvenilir bulgu, arter içinde çevresinden kontrast madde geçişi olan santral dolum defektidir. Trombüs arter lümenini tamamen tıkadığında tam dolum defekti görülür. Damar duvarı ile dar açılı yapan ve lümene projekte olan dolum

defektleri de akut emboli lehinedir. Damar duvarı ile devamlılık gösteren ve geniş açı yapan emboliler, trombüs içinde rekanalizasyon, arteriyel ağ ve damar çapında % 5'den fazla küçülme kronik emboli bulgularıdır.^{139,140}

Pulmoner anjiografi: Pulmoner anjiografi altın standart testtir. Trombüs pulmoner arteriyel dalda doluş defekti ile kendini belli eder. İkincil bulgular ise pulmoner arterde ani akım kesintisi ve budanmış gibi görünen damarlara eşlik eden oligemi sahalarıdır. Pulmoner kateter anjiografi (PKA)'nin tanısal etkinliği izole ve subsegmental emboliler için düşüktür. İnvazivdir, komplikasyonları sıktır, hemodinamisi bozuk hastalara uygun değildir ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile benzer tanı yüzdelerinin vardır.^{72,127}

2.5. Ayırıcı Tanı

Akut Pulmoner tromboembolinin Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar:¹⁴¹

- Aort diseksiyonu
- Perikardit
- Akut kalp kapak disfonksiyonu
- Konjestif kalp yetmezliği
- Astım atağı,
- KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) alevlenmesi
- Akut akciğer ödemi
- Pnömoni, ampiyem, bronşektazi
- Kardiyomyopati, miyokardit, perikardit
- Pnömotoraks
- Plörodini
- Akut myokard infarktüsü
- Kot kırığı
- Musküloskeletal ağrı
- Primer veya intratorasik kanser
- Diyafram altı olaylar (akut kolesistit, dalak enfarktı)
- Hiperventilasyon sendromu

2.6. Tedavi

2.6.1. Genel Destek Tedavisi

Solunum Desteği

PTE hastalarında ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu hipoksemi ve solunum yetersizliği gelişebilir.

Oksijen tedavisi gerekli ise oksijen, saturasyon % 92'nin üzerinde olacak şekilde, nazal kanül veya yüz maskesi ile verilmelidir. Oksijen destek tedavisinde amaç pulmoner vasküler direnci azaltmak ve sağ ventrikül iskemisini engellemektir.

Mekanik ventilasyon gereken durumlarda, plato basınç PEEP (ekspirasyon sonu pozitif basınç) minimum düzeyde tutulmalı (30 cmH₂O'un altında olacak şekilde) ve düşük tidal volüm (yaklaşık olarak 6 mL/kg) kullanılmalıdır.⁶⁶

Sıvı Tedavisi

VTE'li olup sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sıvı tedavisi, olası hipovolemiyi düzeltmek için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Agresif sıvı tedavisi üzerine yapılan deneysel çalışmalar bu tedavinin yararsız olduğunu aksine ventrikül fonksiyonunu kötüleştirdiğini ve kalbin kontraktilite kabiliyetini azalttığını göstermiştir. Sınırlı sıvı tedavisi düşük kardiyak indeksi olan ve kan basıncı normal olan hastalarda kardiyak indeksin artmasına yardımcı olabilir.^{142,143}

Vazopresörler

Hemodinamik durum sıvı replasmanına rağmen düzelmez ise, vazopresör ilaçlar başlanır. Çünkü sıvı tedavisini artırmak hastanın ventrikül fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açacaktır. Bu amaçla norepinefrin, dobutamin ve epinefrin kullanılabilir.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Norepinefrin, (+) inotrop etkilidir, koroner perfüzyonu artırır ve sistemik kan basıncını artırır bu nedenle seçilmesi gereken vazopresör ajandır. Dobutamin ve/veya adrenalin ile kombine edilebilir.

Pulmoner Arter Vazodilatörleri

Pulmoner arter basıncını düşürmek için inhale nitrik oksit, sildenafil infüzyonu, inhale prostosiklin ve levosimendan'ın kullanıldığı çalışmaları mevcuttur. Bu ilaçlar

pulmoner vasküler yapıya özgü olmadıkları için sistemik etki ile hipotansiyon yapabilirler.^{142,145,146} Levosimendan üzerine yapılan çalışmalarda ilacın pulmoner arterde vazodilatasyon yaptığını bunun yanında kalbin kontraktilitesini artırarak sistemik hipotansiyonu geriletmediğini göstermektedir.¹⁴⁷

Antikoagülanlar

Akut PTE'si olan hastalarda erken mortaliteyi engellemek, tekrarlayıcı semptomatik ya da ölümcül VTE'yi önlemek amacıyla antikoagülan tedavi önerilir.

Bu ilaçlarda amaç trombüsün büyümesini önlemektir. Tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır. Akut faz tedavisi ilk 5-10 gün boyunca uygulanan parenteral antikoagülasyon.⁷² Bu ilaçlar; heparin (fraksiyone olmamış), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri (KVA = sodyum varfarin) verivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran gibi Yeni Oral Antikoagülan ajanlardır. Kanama riski nedeniyle hastalar yakın takipte tutulmalıdır.

Nüksü ve mortaliteyi azaltmak için PTE'de parenteral antikoagülan tedaviye bir an önce başlanmalıdır. Daha sonra tedaviye genellikle oral KVA veya YOAK'lar ile devam edilir.^{66,74,148}

Standart Heparin (Fraksiyone Olmamış Heparin)

Standart heparin etkisini antitrombin üzerinden gösterir. İntravenöz olarak heparinin yükleme dozu verildikten sonra i.v. infüzyon uygulanması devamı tercih edilir. Sürekli i.v. infüzyonun etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Kanama riski yüksek hastalarda, yarı ömrünün kısa olması ve aktive parsiyeltromboplastin (aPTZ) ile takip edilebilmesi sebebi ile avantajlıdır. aPTZ'nin normal değerleri 25-35 saniye arasındadır. Hastanın bazal aPTZ değerinin veya üst sınır aPTZ değerinin 1,5 katı olacak şekilde aPTZ değeri hedeflenmelidir.⁷⁴

Tablo 13. Vücut ağırlıklarına göre heparin uygulaması

Değişken	Heparin Dozu
Başlangıç heparin dozu	80 IU/kg bolus, sonra 18 IU/kg/saat infüzyon
aPTZ<35 sn (1,2 xkontrol)	80 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 4 IU/kg/saat artırır
aPTZ 35-45 sn (1,2-1,5 x kontrol)	40 IU/kg bolus, sonra infüzyon hızını 2 IU/kg/saat artırır
aPTZ<35 sn (1,5-2,3 xkontrol)	Heparin dozlarında değişiklik yapma
aPTZ<35 sn (2,3-3,0 xkontrol)	İnfüzyon hızını 2IU/kg/saat azalt
aPTZ<35 sn (>3,0 xkontrol)	İnfüzyonu 1 saat durdur, sonra infüzyon hızını 3 IU/kg/saat azalt

* Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboemboli tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2015

Terapötik indeksi dar olup doz iyi ayarlanmalı ve kanama riskine dikkat edilmelidir. Standart heparin uygulanmasıyla % 0-2 arasında major kanama komplikasyonu oluşabilmektedir.¹⁴⁸ Heparinin antagonisti protamin sülfattır. Protamin sülfat, standart heparinin (SH) tamamını, DMAH'ların ise % 30-70'ini nötralize eder. Bir miligram protamin sülfat yaklaşık 100 IU SH'i nötralize eder. Protamin sülfatın en sık görülen yan etkileri hipotansiyon ve bradikardidir. Bu nedenle yavaş uygulanmalıdır. Anafilaksiye de neden olabilir.

Tablo 14. Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı¹⁴⁹

Endikasyon	Yapılması gerekenler
VTE kuşkusu	* Bazal aPTZ, INR (veya PZ) ve hemogram alınır. * Heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır. * Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısında	* Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. * Heparinin füzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. * Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir. * Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar gün aşırı trombosit sayımı yapılır (Son 100 gün içinde heparin almış olanlarda tedaviden önce bazal tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir). * Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*) * En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. * INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğunda SH kesilir. * INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.
*	* Heparin tedavisinin uzatılması önerilen trombüs yükü fazla olan olgularda ve/veya kanama riski yüksek olan olgularda 24 saatten daha geç başlanabilir.

Tablo 15. Heparin tedavisi kontrendikasyonları¹⁴⁹

Göreceli kontrendikasyonlar	Kesin kontrendikasyonlar
Hemorajik diyatez	Heparin sodyuma aşırı duyarlılığı olan hastalarda
Malign hipertansiyon	Dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki
Peptik ülser	kontrol edilemeyen aktif kanamalarda
Göz cerrahisi	İntrakraniyal kanama kuşkusunda
Epidural anestezi	Ağır trombositopeni (<50.000/mm ³) varlığında
Beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olması	Heparine bağlı trombositopeni öyküsü varlığı

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

DMAH'ler standart heparine göre 1000 kat daha fazla faktörXa inhibisyonu yapabilmektedir. DMAH'lerin subkutan uygulanması sonrası eliminasyon yarı ömrü 3-6 saattir ve dozdan bağımsızdır. Kiloya uygun dozda laboratuvar takibine gerek kalmadan uygulanabilmektedir. Profilaksi amacıyla kullanılan dozları ise sabittir.¹⁵⁰

Tablo 16. DMAH'ler ve tedavi dozları¹⁴⁹

DMAH	DOZ
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)
Dalterapin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 mg/gün'ü geçmeyecek)
Nadroparin	85,5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin*	6400 IU/kg/24 saat

*derin ventrombozu tedavisinde

Fondaparinuxs

Fondaparinuxs aktif faktör X'un (FaXa) bir inhibitörüdür. Günde tek doz ve subkutan olarak uygulanması yeterlidir. Laboratuvar tetkiklerine ve doz ayarlanmasına gerek yoktur. Akut PTE'si olan hemodinamisi stabil olgularda fondaparinuxsun intravenöz heparin kadar güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.^{151,152} Heparinin neden olduğu heparine bağlı trombositopeni komplikasyonu varlığında bunun yerine fondaparinuxs antikoagulan olarak kullanılabilir. Kanama riski ise DMAH'lerden daha fazladır. Antidotu yoktur.¹⁵³

Subkutan fondaparinuxs ciddi renal yetmezlikli (kreatinin klerensi <30 ml/dk) hastalarda kanama riskini artırır ve kontrendikedir. Orta düzeyde renal yetmezlikli (kreatinin klerensi 30-50 ml/dk) hastalarda da kanama riski arttığından bu hastalarda % 50'ye varan oranlarda doz azaltması yapılmalıdır.

2.6.2. K Vitamini Antagonistleri

Sodyum varfarin en çok tercih edildir. K vitaminine bağlı olarak sentezlenen pıhtılaşma faktörlerini (faktör II, VII, IX ve X) inhibe ederek etki gösterir. Standart heparin veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye KVA'ların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda KVA'lar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün 10 mg verilmesi, INR değerinin daha çabuk 2 değerinin üzerine ulaşmasını, hastane

yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski olanlar ve yaşlı hastalarda (>75 yaş) varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması önerilir. KVA'lar protein C ve S'i de inhibe ettikleri için tek başına tedaviye başlanmamalıdır.¹⁴⁸

Parenteralantikoagülanlar en az 5 gün ve uluslararası normalizasyon oranı (INR) ard arda 2 gün boyunca 2.0-3.0 olana kadar kullanılmalıdır.¹⁵⁴

Tedavi başlamadan önce bazal INR değeri ölçülür. İlk 2-3 gün takip gerekmez sonra günlük takip yapılır. İstenilen değer aralığına ulaşıldığında; ilk ay haftada 1, sonraki ay onbeş günde 1 ve 3. aydan itibaren ise tedavi sonlanıncaya kadar ayda 1 kez INR ölçümü yapılmalıdır.¹⁴⁹ En sık komplikasyon kanamadır. Teratojendir. Gebelikte kontrendikedir.

Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

YOAK grubu içerisinde yer alan edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban faktör Xa üzerinden direkt inhibitör etki oluştururlar. Dabigatran trombin üzerine direkt/selektif inhibitör etki oluşturur. Rivaroksaban ve apiksaban üzerine yapılan çalışmalarda varfarinle kıyaslandığında büyük kanamalar daha seyrek görülmüştür.¹⁵³ Oral dabigatranın uzun süreli tedavide asgari varfarin kadar etkin olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁵

YOAK avantajları; oral alınabilmesi, kısa yarılanma süresi, çabuk etkinlik, kan düzeyi takibi ihtiyacı olmaması, intrakranial hemoraji riskinin az olması, gıda ve ilaçlarla karşılıklı reaksiyonların seyrek olmasıdır.

YOAK dezavantajları; yarılanma ömrü kısadır doz kaçırıldığında etkinliği ortadan kalkar, kilo fazlalığı, yaşlılık, böbrek yetmezliği, malignite durumlarda doz düzenlenmesi gerekir ve yönetim şemaları yoktur.¹⁵⁶

YOAK'selerden Faktör II inhibitörü dabigatranın (paradaxa) antidotu olarak idarucizumab kullanılır. Faktör Xa inhibitörlerinden Apiksaban, Edoksaban ve Rivaroksabanın antidotu olarak da Andeksanet alfa kullanılmaktadır.¹⁵⁷

2.6.3. Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlar. Akut dönem mortalite riskini azaltır. Nüks ihtimalini değiştirmez.¹⁴¹ Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar, streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA)'dür.

Sepsis, akut ritim bozukluğu, volüm kaybı, kardiyojenik şok gibi başka bir nedene bağlanamayan dirençli tansiyon düşmesi (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya 15 dakikalık takipte ilk kan basıncı değerine göre ≥ 40 mmHg kan basıncı düşüşü) olan masif PTE durumunda trombolitik tedavi yapılması uygundur.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Tedavi major kanama riski taşır. Yaş ve komorbid hastalıklarla beraber bu risk artar.¹⁶⁰

Streptokinaz ucuzdur. Ancak allerjik reaksiyonları ve kan basıncında beklenmeyen düşüşler siktir. İleri derecede kan basıncı düşüklüğü, taşikardi benzeri şok bulgularında etki başlangıcı hızlı olan, rt-PA'nın seçilmelidir. rt-PA'nın hemoraji riski azdır ve trombolitik aktivite infüzyon süresi ile ters orantılı olarak artar.¹⁵³

Standart heparin tedavisi almış ancak tedaviye ara verilmiş olanlarda trombolitik tedavi infüzyonu tamamlandıktan sonra aPTZ beklenen aralıkta ise standart heparin yeniden uygulanmalıdır. Standart heparin öyküsü olmayan hastalarda aPTZ bakılması gerekmez. DMAH 24 saatte bir veya 12 saatte bir defa uygulanmalıdır. Trombolitik uygulamasından önce DMAH uygulanmışsa standart heparin infüzyon tedavisi için gereken süre son yapılan DMAH üzerinden 12 saatte bir uygulama yapılıyorsa 12 saat, 24 saatte bir uygulama yapılıyorsa bir gün olarak kabul edilir.

Hastaların yaklaşık % 90'ı klinik ve ekokardiyografik iyileşme şeklinde 36 saat içinde trombolitik tedaviye olumlu yanıt verir. Belirtiler başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde başlanan tedavide en iyi cevap alınır. Hayatta kalanlarda, tedaviden 1 hafta sonra asıl etkileri görülmeye başlanır.¹⁶¹⁻¹⁶⁴

İlk trombolitik tedavi etkisiz olursa tekrarlayan trombolitikle beraber önemli hemorajilerin % 15 ölümcül sonuçlarının ise % 38 dolaylarında görüldüğünü bildirmiştir.¹⁶¹

Tablo 17. Trombolitik tedavi ilaç dozları

İlaç	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Tedavi süresi
SK	250000 IU, 30dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Gerekmez	50 mg/saat	2 saat

Son yıllarda azaltılmış doz rt-PA (0,6 mg/kg, maksimum 50 mg/15 dkinfüzyon) uygulamasının, standard doz kadar etkin ve aynı zamanda kanama açısından daha güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Bir meta analizde; majör kanamanın, azaltılmış doz uygulanan hastalarda standard doz uygulananlara göre daha az olduğu,

buna karşılık pulmonerembolinüksü ve tüm nedenlere bağı mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.¹⁶⁵

Tablo 18. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları

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

Embolektomi

Yüksek riskli (masif) PTE hastalarında; trombolitik tedavi kontrendikeyse veya yanıt alınmamışsa ya da trombolitik tedaviye yanıt alınacak sürenin beklenmesi mümkün değilse ve hemodinamik bozukluğun ileri düzeyde olduğu çok yüksek riskli hasta grubuysa uygulanmalıdır.

İlk tedavi seçeneği olduğu endikasyonlar; sağ kalp boşluklarında trombüsün saptandığı hastalar ile patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli hastalarıdır.¹⁶⁶

Kontrendike olduğu durumlar: kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastalarında oluşan akut embolik atak, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamaz pulmoner kanama, kardiyopulmoner bypass sırasında heparinizasyona bağı kanama riskinin arttığı durumlar ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere aktif bir kanama odağının varlığıdır.^{167,168}

2.6.4. Vena Kava Filtresi

Akut proksimal alt ekstremitte DVT veya PTE'li hastalarda antikoagulasyon tedavisi önerilmiyorsa veya kontrendike ise VKİ filtrelerinin kullanımı önerilir. Ek olarak tedavi esnasında kanaması olan veya antikoagülan tedaviye rağmen yenilenen olgularda VKİ filtrelerinin kullanımı önerilir. Akut PTE olan hastalarda antikoagülan tedavi ile birlikte vena kava fitresi kullanımı uygun değildir.¹⁶⁹

Uygulanan işleme ait komplikasyonlar gelişebilir; takılma yerinin yanlış olması, takıldığı yerde hematoma veya enfeksiyon, pnömotoraks, hava embolisi, karotid arterde fistül oluşabilir. Kalıcı komplikasyonları ise; DVT ve VKİ tromboz sıklığını artır, vena kava inferiora penetrasyonu, retroperitoneal kanama ve filtrenin migrasyonudur. Filtrede trombus oluşumu ve buna bağlı tekrarlanan PTE ya da filtrede tıkanma gelişebilir. İlk birkaç haftalık süre filtrenin takılması ve çıkarılması için en uygun süredir. Bu çıkarılma işlemi 3-4 aylık süreyi geçmemelidir.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

2.7. Pulmoner Tromboemboli Tanısında Kullanılan Diğer Skorum Sistemleri

Pulmoner Tromboemboli tanısında PESI'den başka Wells(Kanada) ve modifiye Genevre skorlaması yaygın olarak kullanılan, geçerli kılınmış skorum yöntemleridir. Bu klinik skorumlar ile hastalar; düşük, orta, ve yüksek olasılıklı olarak 3 grupta sınıflandırılır.¹⁸ Wells skorum sonucunun 'PTE olası' ve 'PTE olası değil' olarak iki basamaklı sınıflandırılması, değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır.

Tablo 19. Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorumu

Kriterler	Orginal Puanlama	Basit Puanlama
DVT'ye ait klinik bulgu	3	1
PTE'den daha öncelikli düşünölebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3	1
Kalp hızı >100/dakika	1,5	1
Son bir ay içinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1,5	1
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Malignite	1	1

Puanlama: <2: Düşük olasılık, 2-6: Orta olasılık, >6: Yüksek olasılık

Tablo 20. Modifiye genevra (cenevre) skorlaması

Kriterler	Orginal Puanlama	Basit Puanlama
Geçirilmiş DVT veya PTE öyküsü	3	1
Kalp hızı 75-94	3	1
Kalp hızı >94	5	2
Son 1 ay içinde geç. Cerrahi veya kırık	2	1
Hemoptizi	2	1
Malignite	2	1
Tek taraflı alt ekstremitte ağrısı	3	1
Alt ekstremitte venlerde palpasyonla ağrı ve tek taraflı ödem	4	1
Yaş >65	1	1

Orginal Puanlama:0-3: Düşük olasılık, 4-10: Orta olasılık, ≥ 10 : Yüksek olasılık, 0-5 PE riski yok, ≥ 6 var, Basit skorlamada puan 0-2 PE riski yok, ≥ 3 var

Acil polikliniğe PTE kuşkusunu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanılanmış PTE prevalansı % 10, orta olasılıklılarda % 30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda % 67-81 olarak saptanmıştır.¹⁴ Bu bulgular, düşük /orta skorlamasının özellikle D-dimer gibi non-invazif tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PTE'nin dışlanmasında öngörülebileceğini göstermektedir.

Geneva skorlamasının prospektif olarak, sadece ayaktan gelen hastalarda geçerliliği kanıtlanmıştır ve dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir.^{20,21} Wells ve modifiye Geneva klinik skorlamaları cerrahi olgular dışında, malignite, kronik kardiyopulmoner ek hastalığı bulunanlar ve 75 yaş üzerindeki hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilir.

2.8. Prognoz ve Komplikasyonlar

1. Ani kardiyak ölüm
2. Obstruktif şok
3. Nabızsız elektriksel aktivite
4. Atrial ve ventriküler aritmiler
5. Sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon
6. Kor pulmonale
7. Ciddi hipoksemi
8. Sağdan sola intrakardiyak şant
9. Akciğer enfaktı

10. Plevral efüzyon
11. Paradoksal emboli
12. Heparine bağlı trombositopeni
13. Tromboflebit



4. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif ve kesitsel klinik çalışmaya 1 Ocak 2019 - 30 Haziran 2020 tarihleri arasında, ÇÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisi'ne başvuran ve PTE tanısı alan hastalardan çalışmaya katılmaya yazılı onam veren 18 yaşından büyük tüm kanser tanıli hastalar dahil edildi. Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan onaya ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan tanı aşamasında yapılmış olan tetkiklerin (rutin bakılan hemogram, biyokimya, kangazı) yanı sıra tanı aşamasında istenmediyse d-dimer, laktat ve NT-proBNP ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi ve ekokardiyografileri, aldıkları tedavi, yatış durumu, yatış süresi ve acil serviste geçen ilk 1 saat, 24. saat, 1.ay ve 1-3.aymortaliteleri değerlendirildi.

Hastalara ilk değerlendirme ve fizik muayenenin ardından, laboratuvar incelemesi, akciğer grafisi, EKG, EKO, spiral toraks BT ve/veya Spiral BT anjiyografide pulmoner arterlerde dolma defektinin gösterilmesi ile PTE tanısı kondu.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. PTE'nin akut döneminde olan hastalar
2. PTE tanısının spiral BT anjiyografi ile doğrulanmış olması
3. EKO'su yapılarak değerlendirilebilen hastalar
4. Lab değerlerinde tam kan sayımı, Biyokimya, D-dimer, Laktat, kan gazı, NT-proBNP değerlerine bakılabilen hastalar.

Çalışmanın dışlama kriterleri;

1. Yaşı 18'den küçük olan hastalar
2. Başvuru anında EKO yapılamayan hastalar
3. Kronik pıhtılaşma bozuklukları; protein C ve S eksiklikliği olanlar.
4. Tetkik ve tedavileri bitmeden eksitus olan hastalar.
5. Kendi isteği ile tetkik ve tedaviyi reddedip ayrılanlar ya da çalışmadan çıkmayı isteyenler.

Çalışma süresince hastaların yaşı, cinsiyeti ve PTE için risk faktörleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi, EKG, EKO, spiral toraks BT sonuçları kayıt edildi.

PTE tanısı alan ve EKO yapılan hastalardan eşzamanlı olarak 8 ml venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin yarısı plazma elde etmek amacıyla aprotinin+ethylenediaminetetraasetic acid (EDTA) içeren bir tüpe kondu. Kan örneğinin diğer yarısı ise serum elde etmek üzere antikoagülan içermeyen bir tüpe kondu. Örnekler 5 dakika dinlendirildikten sonra 5000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Hastalardan derin hipoksisi olmadığı sürece klinik rutinimizde ilk başvuruda venöz kan gazı alınmakta. Başvuru anında hipoksik ancak O₂ tedavisi ile O₂ saturasyonu % 94 ve üzerine çıkmayanlardan arteriyel kan alıyoruz. Bu çalışma içinde başvuru anında her hasta hipoksik olmadığı için venöz kan gazı alındı.

Hastaların EKO değerlendirilmesi acil servis doktorları ya da hastanemiz kardiyoloji doktorları tarafından FUJİ sonasoti Cihazı ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara spiral BT anjiyografi; Toshiba Akuldion 16 cihazı kullanılarak uygulandı.

Bu çalışmada serum D-dimer, NT-proBNP düzeyi ölçümü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Serum NT-proBNP ölçümü; Roche Diagnostics Elecsys ProBNP E-170 test kiti ile Roche cihazında (Elecsys) electrochemilluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Hastaların EKO bulgularına göre SVD tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi birini test ile kondu.¹¹¹

1. Sağ ventrikül hipokinezi (asimetrik veya gecikmiş kontraksiyon, genellikle sağ ventrikül tabanında)
2. Paradoksal septal sistolik hareket
3. Sağ ventrikülde genişleme (diastol sonu çap >30mm veya apikal 4 boşluk görüntüde, sağ ventrikül diastol sonu çapı/sol ventrikül diastol sonu çapına göre sağ ventrikül yetmezliği tanımlandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'in Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan ikili gruplarda Mann Whitney U, ikiden fazla gruplarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çalışmada hastaların D-Dimer, Kan gazı, Laktat, NT-proBNP ve Troponin değerleri

sağkalım değişkeni baz alınarak sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut-off değeri belirlendi. Hastalardan elde edilen parametrelerinin mortaliteye etkisini belirlemede lojistik regresyon analizine başvuruldu. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 53 yeni gelişen pulmoner tromboemboliye sahip kanser tanımlı hastaların 28'inin erkek (% 52,8), 25'inin (% 47,2) kadın olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların cinsiyet dağılımlarının incelenmesi

Cinsiyet	Frekans (n)	Sayı (%)
Erkek	28	52,8
Kadın	25	47,2

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $62,80 \pm 12,89$ yıl iken, (n=16) % 30,2'sinin 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların yaş bulgularının incelenmesi

Yaş	Frekans (n)	Sayı (%)	
0-49 yaş arası	11	20,8	
50-59 yaş arası	11	20,8	
60-69 yaş arası	11	20,8	
70-79 yaş arası	16	30,2	
80 yaş ve üzeri	4	7,5	
	Ort±ss	Med (Min-Maks)	
Yaş	62,80±12,89	64,50 (38-87)	
Cinsiyet ve Yaş*	Erkek	60,25±11,91	60 (38-85)
	Kadın	65,56±13,58	70 (38-87)

* p<0,05, p=0,140

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grupları (p=0,259) ve yaş ortalamaları (p=0,052) ile mortalite bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 21. Hastaların mortalite bulguları ile yaş grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Yaş grupları	Eksitus (n= 13) n(%)	Yaşıyor (n= 39) n(%)	p
0-49 yaş arası	3 (23,1)	7 (17,9)	0,259
50-59 yaş arası	5 (38,5)	6 (15,4)	
60-69 yaş arası	3 (23,1)	8 (20,5)	
70-79 yaş arası	2 (15,4)	14 (35,9)	
80 yaş ve üzeri	0 (0,0)	4 (10,3)	

Tablo 21'in devamı

Yaş grupları	Eksitus	Yaşiyor	p
	(n= 13) n(%)	(n= 39) n(%)	
Yaş	59 (43-71)	67 (38-87)	0,052
Erkeklerde yaş ortalaması	59 (43-70)	65 (38-85)	0,157
Kadınlarda yaş ortalaması	60 (49-71)	70 (38-87)	0,316

* p<0,05, ki-kare, Mann Whitney U testi

Çalışmada yer alan hastaların (n=13) % 24,5'i eksitus olduğu saptandı. Eksitus olan hastaların ise (n=3) % 23,0'ü ilk 24 saatte, (n=7) % 53,9'u 1. ay, (n=3) % 23,1'i ise 1-3. Ay arası eksitus olduğu belirlendi.

Tablo 22. Hastaların son durumlarının incelenmesi

		Frekans (n)	Sayı (%)
Sonuç	Eksitus	13	24,5
	Yaşiyor	40	75,5
24 Saat	Eksitus	3	5,7
	Yaşiyor	50	94,3
1. Ay	Eksitus	7	13,2
	Yaşiyor	46	86,8
1-3. Ay	Eksitus	3	5,7
	Yaşiyor	50	94,3
Eksitus	24 saat	3	23,0
	1. ay	7	53,9
	3. ay	3	23,1

Çalışmaya dahil edilen hastalarda PESİ'yi oluşturan parametreler incelendiğinde; (n= 33) % 62,3'ünde kalp yetmezliği (n=25), % 47,2'sinde kronik akciğer hastalığı, (n=47) % 88,7'sinde ise bilinç bozukluğu bulgularına rastlanıldı. Hastaların nabız bulguları (n=31) % 58,5'inde 110'un üzerinde, sistolik kan basıncı (n=40) % 75,5'inde 100'un altında, solunum sayısı (n=31) % 58,5'inde 30'un üzerinde, oksijen satürasyonu ise (n=34) % 64,2'sinde 90'ın altında olduğu saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Hastalarda PESİ'yi oluşturan parametrelerin incelenmesi

		Frekans (n)	Sayı (%)
Kalp yetmezliği	Var	33	62,3
Kronik akciğer hastalığı	Var	25	47,2
Bilinç bozukluğu	Var	47	88,7
Nabız	≥ 110	31	58,5
Sistolik kan basıncı	< 100	40	75,5
Solunum sayısı	≥ 30	31	58,5
Oksijen satürasyonu	< 90	34	64,2

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın PESI risk sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde; 8 hastanın (% 15,1) sınıf 2, 23 hastanın (% 43,4) Sınıf 3, 12 hastanın (% 22,6) Sınıf 4, 10 hastanın (% 18,9) ise sınıf 5de yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur. Bu hastaların gruplara göre mortaliteleri incelendiğinde Sınıf 2'deki hastalardan eksitus oldu, Sınıf 3'de 5 (% 38,8), Sınıf 4'de 1 (% 7,7), Sınıf 5'de ise 7 (53,8) hasta eksitus oldu (Tablo 23).

Tablo 23. Çalışmada yer alan hastaların mortalite bulguları ile pesi sınıflaması arasındaki farklılıklar

Pesi Sınıf	Eksitus (n= 13) n(%)	Yaşıyor (n=40) n(%)	Toplam hasta (n: 53) n(%)	p
Sınıf 2	0 (0,0)	8 (20,0)	8 (15,1)	0,001
Sınıf 3	5 (38,5)	18 (45,0)	23 (43,4)	
Sınıf 4	1 (7,7)	11 (27,5)	12 (22,6)	
Sınıf 5	7 (53,8)	3 (7,5)	10 (18,9)	

Hastaların kanser tanılarına bakıldığında 18 farklı doku ve organa ait malignite olduğu bunlardanda en sık akciğer kanserinin olduğu n=21 (% 39,6) görüldü (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların tanı almış kanser tiplerinin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akciğer Kanseri	21	39,6
Beyin Tümör	2	3,8
Endometriyum Kanseri	2	3,8
Hodking lenfoma	2	3,8
Karaciger Kanseri	2	3,8
Kronik Lenfositler Lösemi	1	1,9
Kolon Kanseri	4	7,5
Larinks Kanseri	1	1,9
Leyomiyosarkom	1	1,9
Lösemi	1	1,9
Malign Melenom	1	1,9
Meme Kanseri	4	7,5
Mide Kanseri	1	1,9
Multiple Miyelom	2	3,8
Osteosarkom	2	3,8
Pankreas Kanseri	3	5,7
Prostat Kanseri	2	3,8
Rektum Kanseri	1	1,9

Hastaların kan değerleri incelendiğinde; D-dimerin **Ort±ss** 20,98±23,38, **Med (Min-Maks)** 8,1 (1,2-80,0), Laktatın **Ort±ss** 4,61±14,16, **Med (Min-Maks)** 2,50 (0,8-

12,4), kan gazının **Ort±ss** 7,37±0,09, **Med (Min-Maks)** 7,40 (7,1-7,55), NT-proBNPnin **Ort±ss** 1516,60±1370,47, **Med (Min-Maks)** 1313 (105-5654), Troponin **Ort±ss** 238,89±641,57 **Med (Min-Maks)** 43 (0,07-3391) bulundu (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların D-dimer, Laktat, Kan gazı Ph'ı, NT-proBNP ve Troponin değerlerinin incelenmesi

	Ort±ss	Med (Min-Maks)
D-Dimer	20,98±23,38	8,1 (1,2-80)
Laktat	4,61±14,16	2,50 (0,8-12,4)
Kan ph'ı	7,37±0,09	7,40 (7,1-7,55)
NT-pro BNP	1516,60±1370,47	1313 (105-5654)
Troponin	238,89±641,57	43 (0,07-3391)

Çalışmada yer alan hastaların D-dimer, Laktat ve NT-proBNP değerleri ile mortalite oranları arasında farklılık varken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05). Eksitus olan hastalarda kan ph <7.30'un altında ortalama değeri düşük (p=0,005), Troponin T değerlerinin (p=0,034) ise yaşayan hastalara göre ortalama değerlerinin yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Hastaların laktat düzeyi ile mortalite oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmezken (p>0,05), eksitus olan hastaların kan gazı değerlerinin 7,30 ve altında olması istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların d-dimer, laktat, kan gazı, NT-pro BNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
	Med (Min-maks)	Med (Min-maks)	
D-Dimer	37,4 (2,5-80)	6,15 (1,2-80)	0,001
Laktat	2,55 (1,31-12,4)	2,50 (0,8-5,40)	0,330
Kan gazı	7,3 (7,2-7,46)	7,4 (7,1-7,55)	0,005
NT-pro BNP	1489 (402-4653)	1191,5 (105-5654)	0,016
Troponin	59,1 (0,33-3391)	35,6 (0,07-856)	0,034
	Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
	n(%)	n(%)	
Kan gazı	7,30 ve altı	6 (15,0)	0,000
	7,30 üzeri	34 (85,0)	

* p<0,05, Mann Whitney u testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan laktatı 3 ve altında olanların D-dimer, kan ph'ı, NT-proBNP ve Troponin T değerleri ile mortalite bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Laktatı 3 üzeri olan hastalarda D-Dimer (p=0,059), Kan gazı (p=0,066) ve Troponin T (p=0,556) değerleri ile mortalite bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmezken (p>0,05), eksitus olan hastalarda NT-proBNP (p=0,010) değerinin yaşayan hastaların oranlarından yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 27. Hastaların Laktat gruplarında D-dimer, kan gazı, NT-proBNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Laktat grup	Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
	Med (Min-maks)	Med (Min-maks)	
Laktat <3 ve altı			
D-Dimer	33,8 (2,5-44,21)	7,5 (2,18-80)	0,074
Kan gazı	7,3 (7,2-7,46)	7,4 (7,19-7,55)	0,139
NT-pro BNP	1499 (402-3500)	1237 (105-5654)	0,158
Troponin T	130 (0,33-3071)	31,2 (1,29-856)	0,223
3 üzeri			
D-Dimer	61,96 (2,81-80)	5,34 (1,22-79,49)	0,059
Kan gazı	7,25 (7,25-7,4)	7,4 (7,1-7,51)	0,066
NT-pro BNP	1448 (1381-4653)	530 (130-2460)	0,010
Troponin T	54,05 (8,38-3391)	47,49 (0,07-738)	0,556

Çalışmaya dahil edilen hastaların D-dimer, laktat, kan gazı, NT-proBNP ve troponin değerleri ile mortalite bulgularında; kan ph'sı 7,30 üzeri ile 7,30 ve altında olanlarda gözlenen farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 28. Hastaların kan ph'sı gruplarında D-dimer, laktat, kan gazı ph'ı, NT-pro BNP ve troponin değerleri ile mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

Kan gazı ph'ı grup	Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
	Med (Min-maks)	Med (Min-maks)	
7,30 ve altı			
D-Dimer	42 (2,81-77,30)	9,45 (1,46-80)	0,262
Laktat	3,2 (1,31-12,4)	2,07 (1,24-3,5)	0,238
Kan gazı	7,28 (7,2-7,3)	7,27 (7,1-7,3)	0,802
NT-pro BNP	1444 (402-4653)	488,55 (164-4823)	0,288
Troponin T	59,1 (8,38-3071)	4,90 (0,07-350)	0,125
7,30 üzeri			
D-Dimer	35,6 (2,5-80)	6,1 (1,22-79,49)	0,160
Laktat	1,95 (1,5-3,5)	2,5 (0,8-5,4)	0,905
Kan gazı	7,43 (7,36-7,46)	7,41 (7,33-7,55)	0,810
NT-pro BNP	1692,5 (1489-3500)	1202 (105-5654)	0,057
TroponinT	125 (0,33-3391)	40 (1,29-856)	0,463

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde, D-Dimer (p=0,000), kan gazı (p=0,018), kalp yetmezliği varlığı (p=0,001), kronik akciğer hastalığı varlığı (p=0,001), bilinç bozukluğu varlığı (p=0,000), sistolik kan basıncının <100 (p=0,038) ve solunum sayısının >30 olmasının (p=0,004) mortalite üzerinde etkisinin önemli olduğu görülmüştür (p<0,05). Buna göre; D-Dimer OR=0,934, kan gazı OR=1,883, kalp yetmezliği varlığı OR= 1,736, kronik akciğer hastalığı varlığı OR= 1,810, bilinç bozukluğu varlığı OR=1,755, sistolik kan basıncının <100 OR=1,639 ve solunum sayısının >30 olmasının OR=1,665 olarak bulundu.

Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda laktat değişkeninin artışı OR= 0,957 kat, kan gazının artışı OR= 1,481 kat, kalp yetmezliği varlığı OR=1,034 kat, kronik akciğer hastalığı OR=1,056 kat, bilinç bozukluğu OR=1,041 kat, sistolik kan basıncı < 100 OR=4,041 kat ve solunum sayısının > 30 olması OR=1,075 kat ölüm riskini oluşturduğu tespit edildi (p=0,023) (Tablo 29).

Tablo 29. Mortalite üzerine etkili faktörlerin univariate ve multiple lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

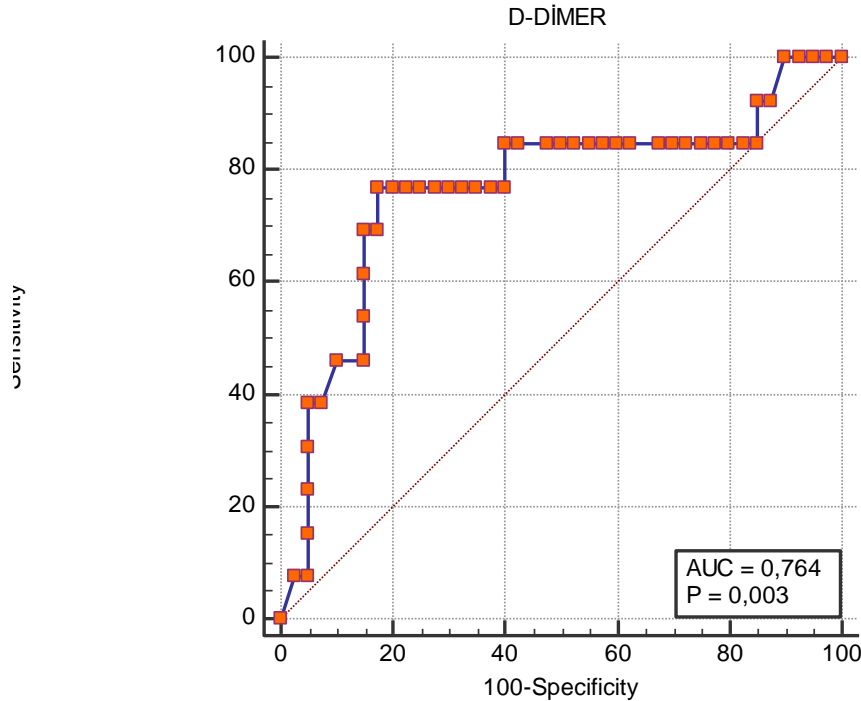
	Univariate			Multiple		
	Olasılık oranı	% 95 Güven aralığı	P	Olasılık oranı	% 95 Güven aralığı	P
D-Dimer	0,934	0,789-1,079	0,000	0,957	0,929-0,986	0,004
Laktat	0,746	0,582-1,087	0,725	1,010	0,950-1,073	0,755
Kan gazı PH'ı	1,883	0,564-3,397	0,018	1,481	1,063-3,408	0,007
NT-pro BNP	0,828	0,649-1,007	0,282	1,000	0,999-1,000	0,275
Troponin T	0,794	0,655-0,916	0,254	0,999	0,998-1,000	0,113
Yaş	1,368	0,629-1,472	0,075	1,047	0,994-1,103	0,081
Kalp yetmezliği olması	1,736	0,741-1,716	0,001	1,034	0,642-1,748	0,001
Kronik akciğer hastalığı olması	1,810	0,757-1,856	0,001	1,056	1,007-1,407	0,008
Bilinç bozukluğu olması	1,755	0,687-1,902	0,000	1,041	1,004-1,400	0,006
Nabız > 110	1,525	0,691-1,687	0,125	0,332	0,079-1,388	0,131
Sistolik kan basıncı < 100	1,639	0,746-1,783	0,038	4,041	1,035-15,770	0,044
Solunum sayısı > 30	1,665	0,687-1,683	0,004	1,075	1,009-1,636	0,017
Oksijen satürasyonu < 90	1,444	0,615-1,533	0,278	2,222	0,528-9,351	0,276

Sağ kalan ve ölen hastaların analizini yapmak için D-dimer, kan gazı, laktat, NT-pro BNP ve Troponin değişkenlerine göre cut-off değerleri hesaplanmıştır. Buna göre D-dimer için hesaplanan cut-off değeri 24,28 pg/dl, sensivitesi % 76,92, spesifitesi % 82,5 ve AUC değeri 0,764 olup, D-dimer değişkenin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,003) (Şekil 7). Hastaların kan gazı ph değeri için hesaplanan cut-off değeri ≤7,3, sensivitesi% 69,23, spesifitesi%

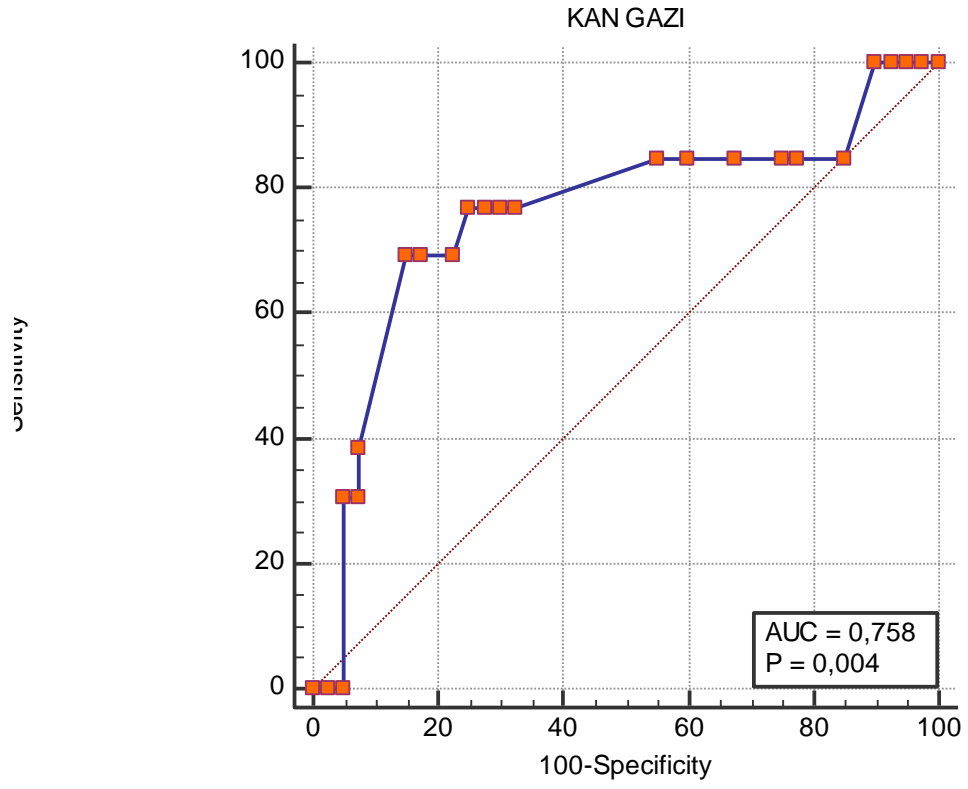
85,0 ve AUC değeri 0,758 olup, Kan gazı pH değerinin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,004) Laktatın Cut-off değeri 3, sensitivitesi % 46,15, spesivitesi % 77,5 ve AUC değeri 0,615, (p=0,242). TroponinT'nin cut-off değeri 47,49, sensitivitesi % 69,23, spesitivitesi % 68,42 AUC değeri 0,638 (p=0,140) ile istatistiksel olarak mortaliteyi ayırt etmede anlamlı bulunmamıştır. Nt-proBNP için hesaplanan cut-off değeri >1340, sensitivitesi 92,31, spesifitesi 70,0 ve AUC değeri 0,723 olup, Nt-pro BNP değişkenin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002) (Tablo 30).

Tablo 30. Mortaliteyi ayırt etmede D-dimer, kan gazı, laktat, NT-pro BNP ve troponin değerlerine göre ROC analizi sonuçları

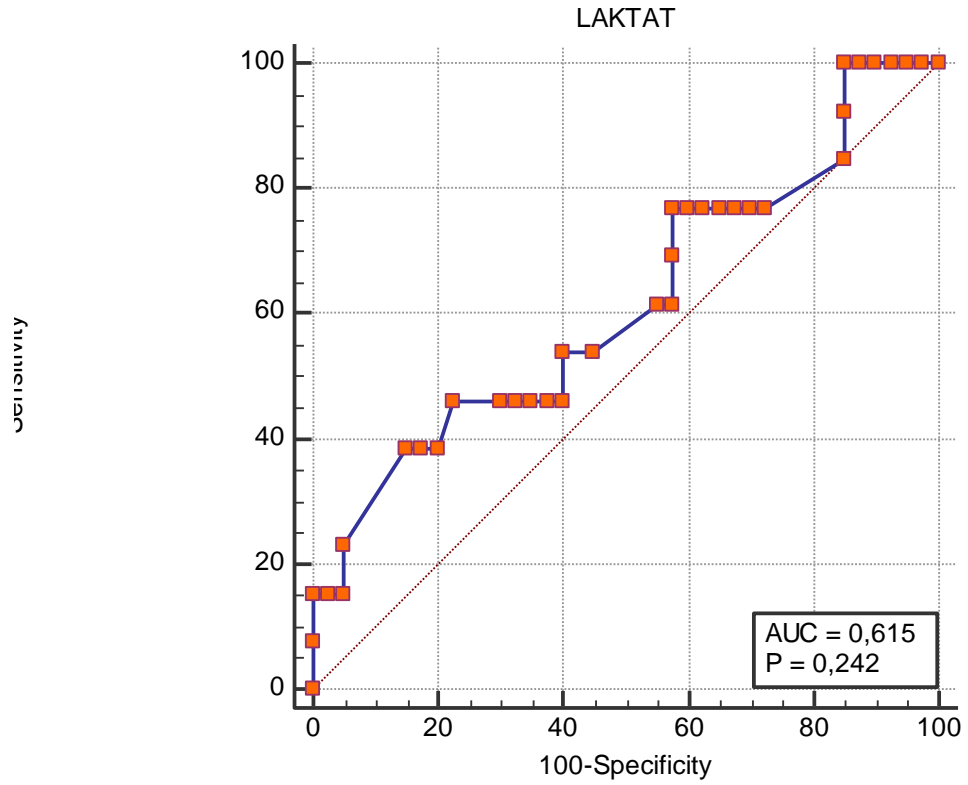
	AUC	% 95 Güven Aralığı	Sensitivity (Sensitivite)	Specificity (Spesitivite)	Cut-off (Eşik Değer)	P
D-Dimer	0,764	0,628-0,870	76,92	82,5	> 24,28	0,003
Kan gazı	0,758	0,620-0,865	69,23	85,0	≤ 7,3	0,004
Laktat	0,615	0,472-0,746	46,15	77,5	> 3	0,242
NT-pro BNP	0,723	0,583-0,837	92,31	70,0	>1340	0,002
Troponin	0,638	0,491-0,768	69,23	68,42	> 47,49	0,140



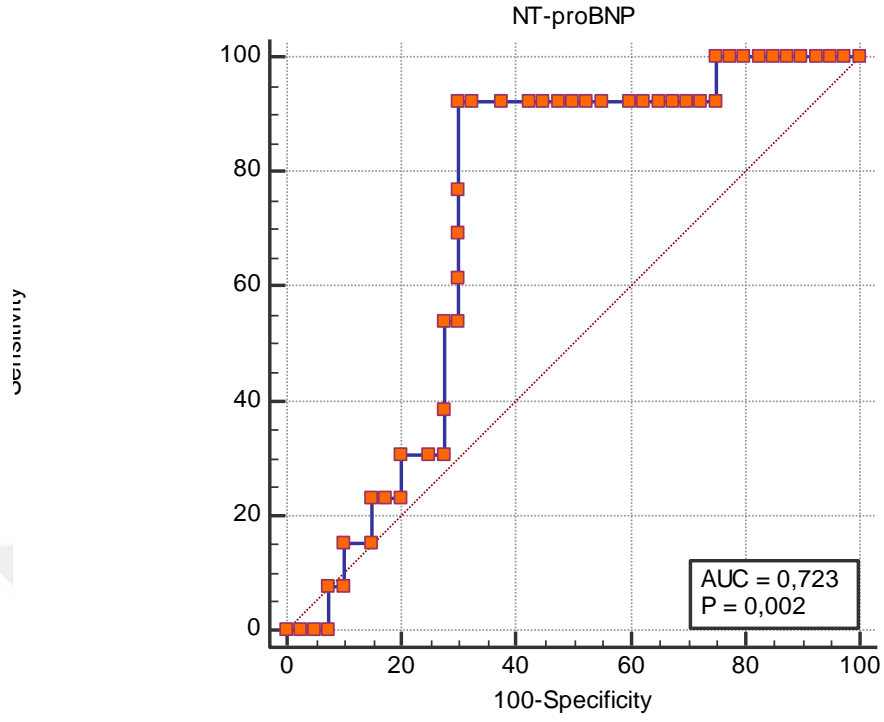
Şekil 7. Mortalitenin D-dimer değişkenine göre ROC analizi sonucu



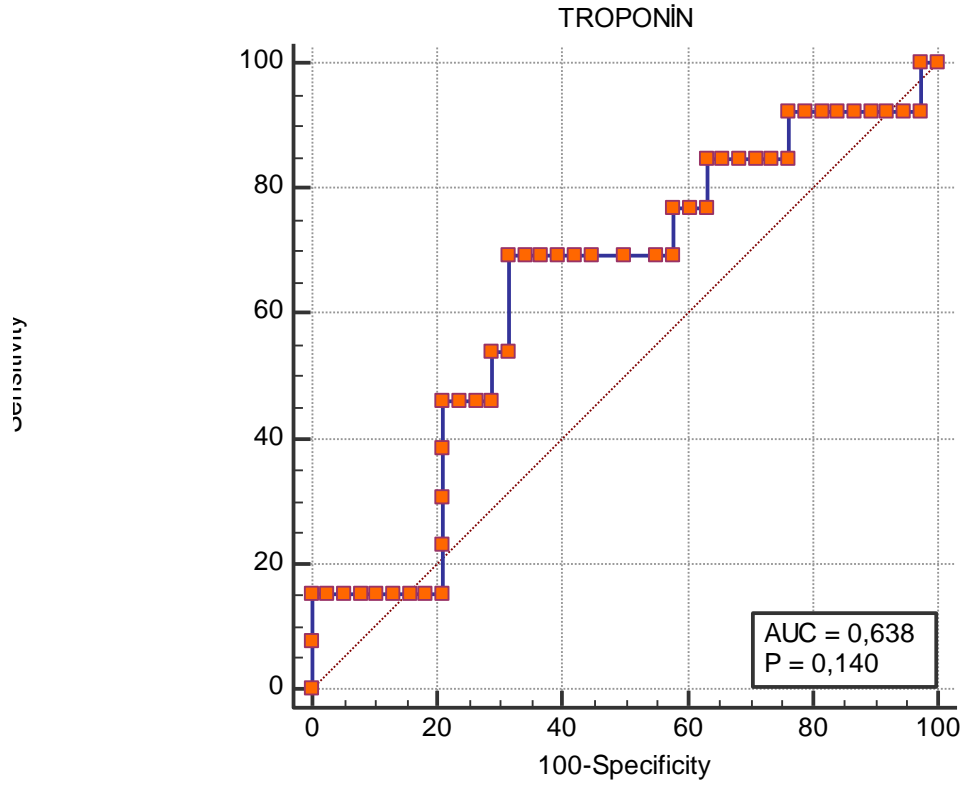
Şekil 8. Mortalitenin kan gazı değişkenine göre ROC analizi sonucu



Şekil 9. Mortalitenin laktat değişkenine göre ROC analizi sonucu

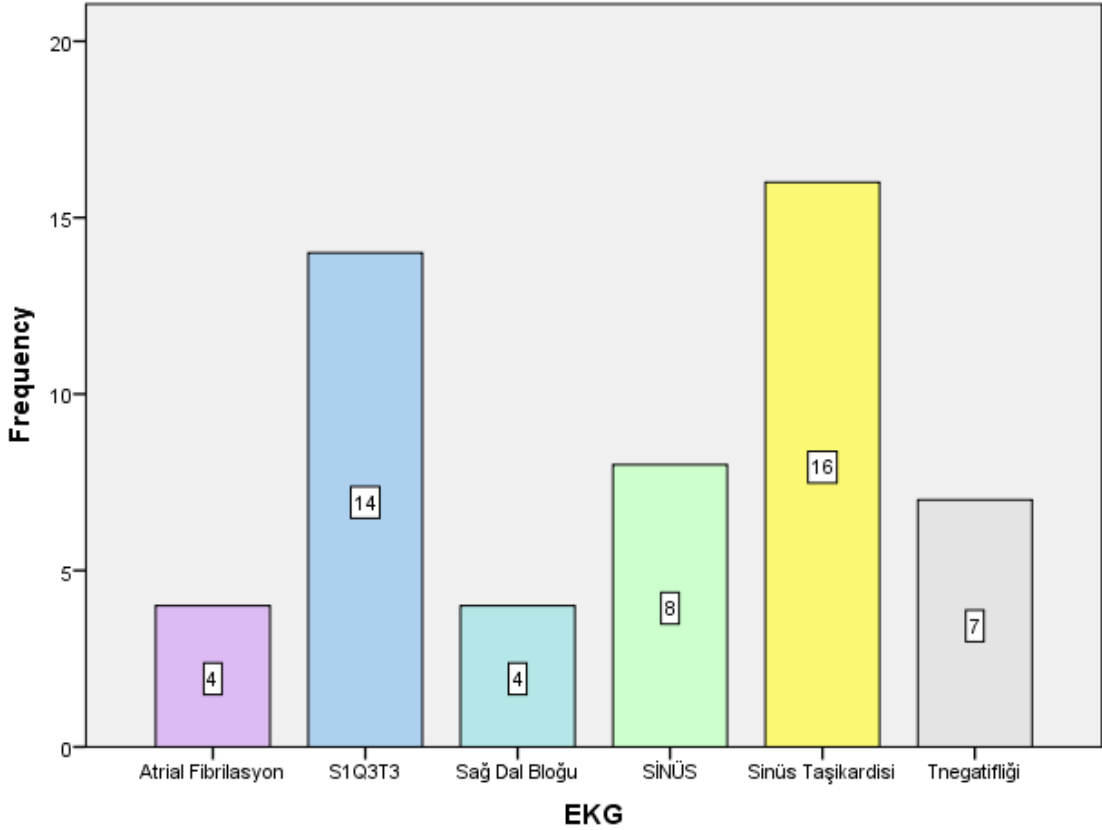


Şekil 10. Mortalitenin NT-proBNP değişkenine göre ROC analizi sonucu



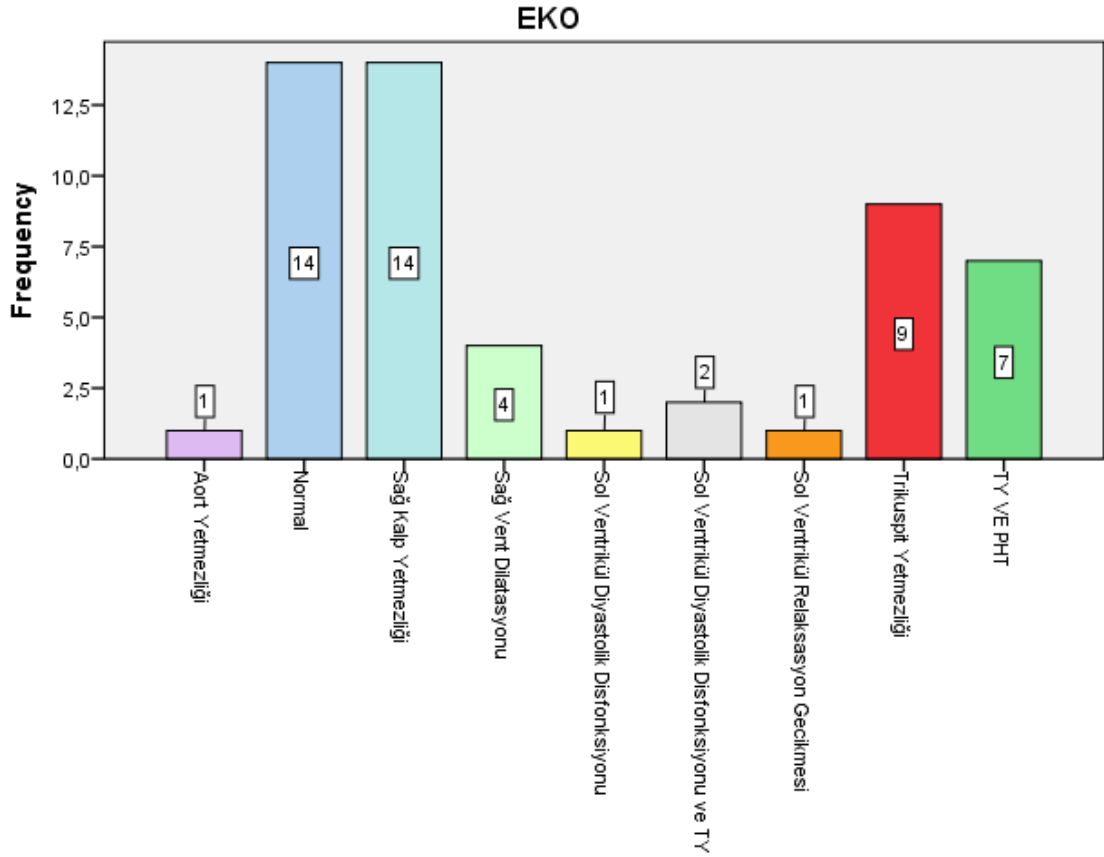
Şekil 11. Mortalitenintroponin değişkenine göre ROC analizi sonucu

Hastaların EKG'leri incelendiğinde % 8'ini normokardik sinüs, % 16'sını sinüs taşikardisi, % 14'ünü S1Q3T3, % 4'ünü sağ dal bloğu, % 4'ünü yüksek hızlı atrial fibrilasyon, % 7'sini de T negatifliği bulguları oluşturdu. Hastaların % 20'sinin taşikardik olduğu görülmüştür (Şekil 12).



Şekil 12. Hastaların EKO bulgularının incelenmesi

Şekil 13'de Hastalardan 14 (% 26,4)'ünde EKO bulgularının normal olduğu gözlenirken, hastalardan 14 (% 26,4)'ünde sağ kalp yetmezliği, 9 (% 17,0)'unda Trikuspid yetmezliği, 7 (% 13,2)'sinde Trikuspid yetmezliği ve Pulmoner Hipertansiyon, 4 (% 7,5)'ünde Sağ Ventrikül dilatasyonu, 2 (% 3,8)'sinde sol ventrikül Diyastolik disfonksiyonu ve Triküspit yetmezliği, aort yetmezliği, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül relaksasyon gecikmesi bulguları birer hastada gözlendi (Şekil 13).



Şekil 13. Hastaların Eko bulgularının incelenmesi

Tablo 31. Hastaların mortaliteleri ile Eko bulgularının ilişkisi

Eko	Eksitus	Yaşiyor	p
	(n= 13)	(n=40)	
	n(%)	n(%)	
Aort Yetmezliği	0 (0,0)	1 (2,5)	0,008
Normal	0 (0,0)	14 (35,0)	
Sağ Kalp Yetmezliği	9 (69,2)	5 (12,5)	
Sağ Vent Dilatasyonu	2 (15,4)	2 (5,0)	
Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu	0 (0,0)	1 (2,5)	
Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve TY	0 (0,0)	2 (5,0)	
Sol Ventrikül Relaksasyon Gecikmesi	0 (0,0)	1 (2,5)	
Trikuspid Yetmezliği	1 (7,7)	8 (20,0)	
Trikuspid yetmezliği ve Pulmoner Hiper Tansiyon	1 (7,7)	6 (15,0)	

* p<0,05, ki-kare

Hastaların cut-off değerlerine göre mortaliteleri karşılaştırıldığında; D-dimer cut-off değeri >24,28 pg/dl'nin üzerinde olanların n=3 (% 23,1)'i, Kan gazı Ph cut-off değeri 7,3 ve altında olanların n=9 (69,2)'si, Nt-proBNP cut-off değeri 1340 üzerinde

olanlardan n=12 (% 92,3)'ü eksitus olmuştur hesaplanan cut-off değerleriyle mortalite sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (Tablo 32).

Tablo 32. Belirlenen eşik değeri ile hastaların mortalite bulgularıyla arasındaki farklılıkların incelenmesi

		Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
		n(%)	n(%)	
D-Dimer cut-off	≤ 24,28	3 (23,1)	32 (80,0)	0,000
	> 24,28	10 (76,9)	8 (20,0)	
Kan gazı pH cut-off	≤ 7,3	9 (69,2)	6 (15,0)	0,000
	> 7,3	4 (30,8)	34 (85,0)	
Nt-proBNP cut-off	≤ 1340	1 (7,7)	28 (70,0)	0,000
	> 1340	12 (92,3)	12 (30,0)	

* p<0,05, Ki-kare, FisherExact testi

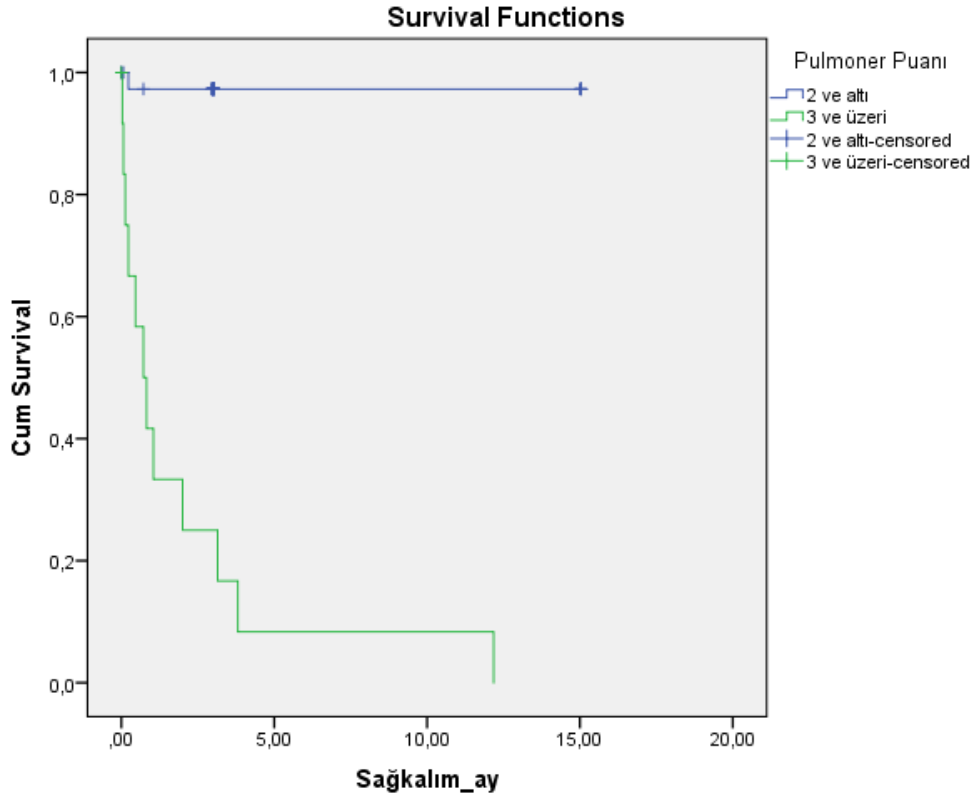
Tablo 33'de çalışmaya dahil edilen hastaların D-dimer, kan gazı pH ölçümü ve Nt-proBNP değerleri ve sağ kalp yetmezliğinin varlığı ile hesaplanan eşik değerlerden mortaliteleri hesaplandı. Bu hesaplama Kanser hastalarında PESI kısaca mPESI adı verildi. mPESI'de; hastaların D-dimer oranı 24,28 üzerinde olanlara '1 puan', kan gazı Ph cut-off değeri 7,3 ve altı olanlara '1 puan', Nt-proBNP cut-off değeri 1340 üzeri görülenlere '1 puan' sağ kalp yetmezliği olanlara '1 puan' atanarak hesaplandı. Tablo 28'de yer alan mPESI ile hastaların mortalite bulguları arasındaki farklılıklar incelendiğinde; eksitus olan hastaların mPESI puanının yaşayan hastalara göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu

Tablo 33 incelendiğinde; çalışmaya dahil edilen hastalardan eksitus olanların mPESI 2 ve 3 görülme sıklığının, yaşayan hastalara göre yüksek olması anlamlı bulundu.

Tablo 33. Malignitede PESİ ile mortalite bulguları arasındaki ilişki

Malignitelerde PESİ mPESİ	Eksitus (n= 13)	Yaşıyor (n= 39)	p
	n(%)	n(%)	
0	0 (0,0)	18 (45,0)	0,000
1	1 (7,7)	19 (47,5)	
2	6 (46,2)	2 (5,0)	
3	6 (46,2)	1 (2,5)	

* p<0,05, ki-kare



Şekil 14. Hastaların ortalama sağkalımı ile pulmoner puanı arasındaki ilişki

Hastaların toplam sağkalım oranı ile gruplar arasındaki farklılıkları incelendiğinde; mPESI puanı 2 ve altında olan hastaların, 3 ve üzerinde olan hastalara göre ortalama toplam sağkalım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). mPESI 2 ve altında olan hastaların 1 aylık sağkalım oranları % 97,3, 3 aylık sağkalım oranları % 97,3 olarak bulunurken, mPESI puanı 3 ve üzerinde olan hastalarda 1 aylık sağkalım oranı % 33,3, 3 aylık sağkalım oranı ise % 16,7 olduğu saptandı (Tablo 34).

Tablo 34. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile malignite PESI puanı grupları arasındaki dağılımın incelenmesi

mPESI	Ortalama				1 aylık sağkalım %	3 aylık sağkalım %	p
	Tahmini Ort.	Std. Hata	% 95 güven Aralığı				
			Alt Limit	Üst Limit			
2 ve altı	14,63	0,39	13,86	15,41	% 97,3	% 97,3	0,000
3 ve üzeri	2,05	0,98	0,11	3,99	% 33,3	% 16,7	

* $p < 0,05$, Kaplan Meier Log Rank testi

5. TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolinin görülme sıklığı hasta yaşı ile ilişkilidir. Stein ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ilerledikçe PTE sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Guintini ve ark.¹⁷² ise 12-44 yaş arasında PTE görülme sıklığının yüz binde 12 iken, 65 yaş üzerinde bu oranın yüz binde 265 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları 62,80±12,89 yıl iken, % 30,2 (n= 16)'sinin 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi. Bizim çalışmamıza göre kanser hastalarında Pulmoner tromboembolinin görülme sıklığının hasta yaşı ile arttığı bulunsa da, mortalitenin yaşla ilişkisi bulunmamıştır. Literatür ile aramızdaki bu farklılık gelişen erken tanı yöntemleri nedeniyle geçmiş yıllara göre daha genç yaşlarda malignite tanısının konulma oranında artışla ilişkilendirildi. Literatürde PTE'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁵ Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde % 52 oranıyla daha sık görülmüştür.

Sorensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tromboembolik olaylarla birlikte görülen en yaygın kanser türleri akciğer, prostat, meme, kolon ve rektumdur.¹⁷³ Kanser hastalarında pulmoner tromboembolinin genel insidans oranları diğer hastalık türlerine göre daha fazladır ve hızla artmaktadır. Levitan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kanser hastalarında VTE insidansının yüksek olduğunu ve akciğer kanserinin de bu kanser türleri içinde üst sıralarda yerleştiğini bildirmektedir.¹⁷⁴ Akciğer kanseri tüm kanserle ilişkili venöz tromboembolilerin % 20'sini oluşturur ve tüm kanser hastalarının ortalamasından daha yüksek bir VTE insidansı ile ilişkilidir.^{175,176} Bizim çalışmamızda da 53 hastanın 21'sini,% 39,6'sını akciğer kanseri tanısı olan hastalar oluşturmaktadır.

PTE tanısında kullanılan D-dimer testinin hastalığın prognozuyla ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmalarda yüksek D-dimer düzeyi ile PTE ağırlığı arasında ilişki olduğu ve prognozu etkileyebileceği, hastalığın ciddi yan etkilerinde artış oluşturabileceği bildirmiştir.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Yılmaz ve ark. çalışmasında masif PTE'si olan grupta, non-masif olan gruba göre D-dimer düzeyi ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu görüldü (p=0,02).¹⁷⁹ Lobo ve ark. ile Jeebun ve ark. yaptıkları çalışmalarda pıhtı yükü ile D-dimer seviyesinin korele olduğunu görülmüştür.^{179,180} Tanebe ve arkadaşlarının çalışmasında ise D-dimer değerleri oluşturdukları PTE ciddiyetine göre tüm gruplarda yüksek çıkmış fakat 30

günlük mortalite ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.¹⁸¹ Bizim çalışmamızda kanser hastalarında D-dimer düzeyleri yüksek bulunmasının, mortaliteyi öngörmeye tek başına değerlendirilmesinin anlamlı olmadığı NT-proBNP, laktat ve kan gazı ph ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

PESI skoru hastaların hospitalize edilip edilmeyecekleri hakkında bir fikir verdiği için klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Fakat ek hastalığı özellikle kanser hastalığı olan hastalarda tek başına mortalite tahmininde seçici değildir. Aujesky ve arkadaşlarının çalışmasında düşük risk grubundaki hasta oranı % 47 olmakla beraber mortalitesi % 1,2, sensitivitesi % 91 (95% CI: 81-97) negatif prediktif değeri % 99 (95% CI: 97-100%) olarak bildirildi ve PESİ'nin düşük risk hasta grubunu güvenli bir şekilde tanımlayabileceği vurgulanmıştır.¹⁸² Nordenholz ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre 168 hastadan 91'inin (% 54,2) düşük risk grubunda olduğu bulunmuştur. PESİ'nin Sensitivitesi % 83 bulunurken sadece 5 (% 3) hastanın öldüğü bildirilmiştir.¹⁸³ Bizim çalışmamızda benzer bir şekilde düşük risk grubunda ölüm oranı % 1,89 bulunmuştur. 3006 hastadan oluşan geniş kapsamlı bir çalışmada PTE hasta grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı % 4,4 bulundu. Bu çalışmada PESİ ve sPESİ benzer sensitivite ve negatif prediktif değere sahipti. PESİ düşük riskli hasta sınıflamasında sPESİ'ye üstün bulunmuştur.¹⁸⁴ ChoiWon-Ho ve ark, Chan M. ve ark, Dentali F.ve ark çalışmasında PESİ sınıfı ile 30 günlük mortalite oranları anlamlı bulunmuş ve prognoz tahmin etmede ve tedavi kararı vermede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Araştırmacılar 21 çalışmanın incelendiği metaanalizde PESİ ve sPESİ'nin benzer doğruluğa sahip olduğu, PESİ'nin kısa vadeli ölüm ve kötü sonuçları öngörmeye daha iyi olduğunu tespit ettiler.¹⁸⁸ Bizim çalışmamıza dahil edilen 53 hastanın PESİ risk sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde; 8 hastanın% 15,1'in sınıf 2, 23 hastanın % 43,4'ün sınıf 3, 12 hastanın % 22,6'nın sınıf 4, 10 hastanın % 18,9'unun ise sınıf 5'de yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur. Hastalarımızın kanser tanısının olması en az bir ek hastalığının varlığı ve genel durumlarının bozuk olması hastalarımızın PESİ skorlamasında yüksek riskli gruba dahil olmasına neden olduğu için mortalitelerini hesaplamada anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda kan gazı ile tespit edilen pH, seviyeleri değerlendirilmiştir. PTE hastalarının % 20'sinde kan gazı değerleri normal olabilir. Çalışmamızda pH değerleri

karşılaştırıldığında 53 hastadan 15'inin yani % 28.3'ünün kan gazı pH<7,30'un altında bulunurken 28 hastanın yani % 71,1'inde pH>7,30'un üstünde bulunmuştur. eksitus olan hastaların kan gazı değerlerinin 7,30 ve altında olması istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu. Hastaların kan gazı değeri için hesaplanan cut-off değeri $\leq 7,3$, sensitivitesi % 69,23, spesifitesi % 85,0 ve AUC değeri 0,758 olup, Kan gazı değişkeninin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,004). pH<7,30'un altında olup asidozu olan hastalarının mortalitelerinin anlamlı bir biçimde arttığı görüldü.

Kandaki laktat düzeyi, kritik hastalarda prognostik belirteç olmaları açısından araştırılmaktadır. Doku düzeyinde hipoperfüzyon ile seyreden şok durumlarında değerli olabilecekleri yönünde veriler mevcuttur. Literatürde benzer çalışmalarda laktat düzeylerinin 2 mmol/L üzerine çıkması artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Laktat seviyelerinde artış PTE tanısı alanların hastane içi mortalitesini artırmaktadır. Liedl G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma artan plazma laktatının kısa süreli mortalite tahmini için önemli olduğunu göstermiştir. Vanni S.ve arkadaşlarının yaptığı 496 hastayı kapsayan bir çalışmada % 63 normal plazma laktat konsantrasyonu (<2 mmol/L) saptanmış ve PTE ile ilişkili komplikasyonları öngörmede % 98,3 negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür(189-192). Hastaların laktat seviyeleri karşılaştırıldığında Cut-off değeri ≥ 3 , sensitivitesi % 46,15, spesitivitesi % 77,5, p=0,242, AUC=0,615 bulunmuştur. Çalışmamızda artmış laktat düzeyiyle ölüm oranının artışı literatürle uyumlu bulunurken farklı olarak bizim hastalarımızda Laktatın 3 ve üzerinde olmasının mortaliteyi artırdığı bulunmuştur.

Pulmoner tromboemboli tanısında EKG yararlı olmasına rağmen, nonspesifik bulguları nedeniyle daha çok akut AMI ve perikardit gibi nedenlerin dışlanmasında kullanılmaktadır. PTE'de görülen en sık EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Bunu atriyal fibrilasyon, sağ dal bloğu, V1-V4'te T (-)'ligi ve S1Q3T3 izlemektedir. Wood ve ark.¹⁹³ PTE'nin EKG bulgularının % 17 oranında normal olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların EKG'leri incelendiğinde % 8'ini normokardik sinüs, % 16'sını sinüs taşikardisi, % 14'ünü S1Q3T3, % 4'ünü sağ dal bloğu, % 4'ünü atrial fibrilasyon, % 7'sini de T negatifliği bulguları oluşturdu. Literatürden farklı olarak hastalarımızda en sık sinüs taşikardisi, 2.en sık S1Q3T3 bulgusu tespit edildi.

Pulmoner tromboembolide klinik durumun değerlendirilmesi ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde sağ ventrikül fonksiyonları önemli yer tutmaktadır. Akut PTE'depulmoner vasküler akımın azalması ve trombüsten kaynaklanan nöro hümoral etkiler sonucunda oluşan bronko kontrüksiyon nedeniyle hipoksi gelişir. Meydana gelen hipoksi pulmoner vazokontrüksiyon oluşturarak PAB'ında ani artışa neden olur. Bu durum ise sağ ventrikül afterload'unda artış, sağ ventrikülde dilatasyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanır.⁶⁶ PTE'ye bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olan sağ ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde ve ayırıcı tanıda yatak başı ekokardiyografi sık kullanılan bir tanı yöntemidir.¹⁹⁴ Bununla birlikte PTE'de sağ ventrikül disfonksiyonun belirlenmesinde EKO'nundışında spiral toraks BT,¹⁹⁵ MRG ve kardiyak kateterizasyon¹⁹⁵ yöntemleri de kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda sağ ventrikül disfonksiyonu tanısı için, hekimler tarafından güvenilen ve en sık kullanılan transtorasik EKO kullanılmıştır.

Klinik riskin belirlenmesinde ve prognozun tayininde EKO'nun yararlı olduğu bilinmektedir.⁴⁶ EKO ile sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sağ ventrikül disfonksiyonu tanısında farklı kriterler kullanılmaktadır. EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemede; sadece sağ ventrikül hipokinezisinin yanı sıra, sağ ventrikül genişlemesini ya da interventriküler septum diskinezisini de değerlendiren araştırmacılar mevcuttur. Riberio ve ark.¹⁹⁶ yaptığı çalışmada 126 hastanın % 55'inde SVD tespit etmişlerdir. Grifoni ve ark.¹¹⁹ ise 209 hasta ile yaptıkları çalışmada normal sistemik arteriyel basınçla birlikte EKO'da % 31 oranında Sağ ventrikül disfonksiyonu izlemişlerdir. Pulmoner tromboemboli de sağ ventrikül disfonksiyonu varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Sağ ventrikül disfonksiyonunun ardından ortaya çıkan hemodinamik bozukluk hastalarda agresif tedavi ihtiyacına işaret etmektedir.¹⁹⁷ Hemodinamisi stabil olmayan ve sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edilen hastalarda erken trombolitik tedavi uygulanmasının ölüm riskini azalttığı, PTE tekrarını ve geç dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimini önlediği çalışmalarda rapor edilmiştir.^{160,198} Bizim çalışmamızda hastalardan 14 (% 26,4)'ünde Eko bulgularının normal olduğu gözlenirken, hastalardan 14 (% 26,4)'ünde sağ kalp yetmezliği, 9 (% 17,0)'unda Trikuspid yetmezliği, 7 (% 13,2)'sinde TY ve PHT, 4 (% 7,5)'ünde Sağ ventrikül Dilatasyonu, 2 (% 3,8)'sinde Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve TY, aort yetmezliği, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül relaksasyon gecikmesi

bulguları birer hastada gözlendi. Sağ kalp yetmezliği olan hastaların mortalitesinin, Eko bulguları normal olan hastalara göre arttığı tespit edildi. Çalışmamızda Literatürle uyumlu olarak sağ kalp yetmezliğinin mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur.

PTE'li 56 hastayı kapsayan Giannitsis ve arkadaşlarının çalışmasında, cTn seviyesi yüksek bulunan hastalarda ölüm, kardiyojenik şok, inotropik ajan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişimi daha yüksek bulunmuştur. Mortalite hızı, cTn negatif gruptaki % 3 ile karşılaştırıldığında cTn pozitif grupta % 44 gibi yüksek bir değer bulunmuştur.¹⁷⁷ Becattini ve ark., Janata ve ark., Liu ve ark, Tanabe ark. yaptıkları çalışmalarda artmış serum troponinleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^{181,199-201} Becattini ve arkadaşları 20 çalışmalık derlemesinde 30 gün içinde ölen hasta grubunda troponin değerlerinin daha yüksek olduğu saptamışlardır.⁹⁹ Bizim çalışmamızda ex olan hastaların troponin değerlerinin ($p=0,034$) ise yaşayan hastalara göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Artmış troponin düzeyinin mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir.

Plazma BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ventrikül duvar gerilimi sonucunda kanda arttığı bilinmektedir. Bu belirteçler ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olarak sol ventrikül yetmezliği tanısında kullanılmaktadır.¹⁸⁴ Ayrıca BNP'nin akut PTE basta olmak üzere sağ ventrikülde volüm ve basınç artışına yol açan durumlarda da arttığı belirlenmiştir.^{202,203} Akut PTE'de plazma BNP düzeylerini inceleyen ilk çalışma 1997 yılında Kurose ve ark.¹⁰³ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada masif PTE tanısı alan bir hastada trombolitik tedavi öncesi ve sonrası BNP düzeyleri ölçülmüş ve es zamanlı olarak ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi plazma BNP düzeyi artmış olan bu hastalarda, tedavi sonrası BNP düzeyleri anlamlı olarak azalmış ve aynı zamanda sağ ventrikül fonksiyonları da düzelmiştir. Akut PTE'de BNP düzeylerindeki artış etkilenen damar yatağının büyüklüğü ile ilişkili olarak özellikle sağ ventrikülde artmış miyokardiyal duvar geriliminin sonucudur. Kardiyomiyosit gerilimine bağlı olarak serbest kalan BNP, ventrikül disfonksiyonu ile ortaya çıkan nörohormonal aktivasyonun duyarlı bir göstergesidir. ProBNP'nin biyolojik aktif parçası olan C terminal peptid yani BNP'nin yanı sıra, inaktif halde bulunan N terminal parçası olan NT-proBNP de plazmada ölçülebilmektedir. Bununla birlikte NT-proBNP düzeyleri plazmada daha belirgin artış göstermektedir.²⁰⁴ Bu nedenle son yıllarda çalışmalar NT-proBNP üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle kanser

hastalarında artmış D-dimer düzeyi ve kullanılan skorlamaların mortalite belirlemede ayırt edici özellikte olmaması çalışmamızı bu hedefe yönlendirmiştir. Bizim çalışmamızda kanser hastalarında yeni gelişen pulmoner tromboembolide NT-proBNP ve PTE'nin klinik şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir.

Pulmoner tromboembolide sık tespit edilen ve sağ ventrikül disfonksiyonu tanısında kullanılan iki bulgu sağ ventrikül genişlemesi (>30 mm) ve pulmoner arteriyel basınç artışıdır. Kruger ve ark.²⁰⁵ akut PTE'li hastalarda sağ ventrikül diyastol sonu basıncı ve BNP düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Nagaya ve ark.²⁰⁶ primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda tedavi öncesi yüksek bulunan BNP ve pulmoner arter basıncının, tedavi sonrası düştüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre kanser hastalarında yeni gelişen pulmoner tromboembolide serum NT-proBNP düzeyleri artmaktadır. Serum NT-proBNP düzeyleri sağ ventrikül fonksiyonları ve PAB ile ilişkilidir.

Pruszczyk ve ark.²⁰⁷ PTE'li hastalarda yaptıkları çalışmada, sağ ventrikül yüklenmesi tespit edilen hastalarda NT-proBNP düzeyinin, sağ ventrikül yüklenmesi olmayan hastalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sağ ventrikül yüklenmesinin tanısı için NT-proBNP'nin cut-off değerinin 200 pg/ml olduğu belirlenmiş, bu değer için % 98 duyarlılık % 55 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.

NT-proBNP düzeyleri düşük olan PTE'li kanser hastalarının klinik riskinin düşük olduğu düşünülebilirken yüksek NT-proBNP düzeyine sahip PTE'li hastalarda ise klinik durumun daha şiddetli olabileceği akla gelmelidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre kanser hastalarında yeni gelişen pulmoner tromboemboli'de NT-proBNP düzeylerinin belirlenmesi klinik şiddetin değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olabilir. Son yıllarda kardiyak belirteçler PTE'nin risk analizinin yanı sıra, klinik takip planının oluşturulmasında da kullanılmaktadır.

Vuilleumier ve ark.²⁰⁸ yaptıkları çalışmada NT-proBNP ile Genava skorunu ilişkilendirmiş ve risk analizi yapmışlardır. Bu çalışmada düşük risk grubundaki hastalarda NT-proBNP'nin düşük düzeyde (NT-proBNP<300 pg/ml) bulunmasının hastalığı dışlamada kullanılabileceği bildirilmiştir. Kucher ve ark.²⁰⁹ kardiyak troponinler ve NT-proBNP'yi semptomatik PTE'li hastaların risk yönetiminin de tamamlayıcı kan testleri olarak tanımlamışlardır. Binder ve ark.¹⁵ yaptıkları çalışmada, PTE'ye bağlı hastane içi ölüm ve major komplikasyonların tayininde NT-proBNP'nin

etkinliğini incelemişlerdir. Bu çalışmada ölüm ve komplikasyon gelişiminin belirlenmesinde NT-proBNP 1000 pg/ml ve üzerinde değerinin bulunması yüksek değere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca NT-proBNP<1000 pg/ml düzeyinin düşük riskli hastaların belirlenmesinde güvenilir olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları kanser hastalarında yeni gelişen pulmoner tromboemboli'de yüksek NT-proBNP veya troponin düzeylerinin tespiti halinde hastaların mortalite ve morbititelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda sağ ventrikül disyonsiyonu (+) Nt-pro BNP için hesaplanan cut-off değeri >1340pg/dl, sensitivitesi 92,31, spesifitesi 70,0 ve AUC değeri 0,723 olup, Nt-pro BNP değişkeninin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,002). Nt-proBNP'si 1340pg/dl ve üzerinde olan hastaların mortalitelerinin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan hastalardan ilk saat eksitus olan olmadı (n=3) % 23,0'ü ilk 24 saate (n=7) % 53,9'ü 1. ayda, (n=3) % 23,1'ü ise 1-3. Ay içerisinde eksitus oldular.

Sonuç PESI'ye göre yüksek riskli grupta yer alan hastaların D-dimer oranı 24,28pg/dl üzerinde ise '1 puan', kan gazı pH değeri 7,3 ve altı olanlara '1 puan', Nt-proBNP değeri 1340pg/dl üzeri görülenlere '1 puan' EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu olanlara '1 puan' atanarak yeni bir mortalite hesaplandı. Bu hesaplama Kanser hastalarında PESI kısaca mPESI (malignitede PESI) adı verildi. mPESI ile hastaların mortalitesi ve toplam sağkalım oranı ile gruplar arasındaki farklılıkları incelendiğinde; mPESI puanı 2 ve altında olan hastaların, 3 ve üzerinde olan hastalara göre ortalama toplam sağkalım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu bulundu (p<0,05). mPESI 2 ve altında olan hastaların 1 aylık sağkalım oranları % 97,3, 3 aylık sağkalım oranları % 97,3 olarak bulunurken, mPESI puanı 3 ve üzerinde olan hastalarda 1 aylık sağkalım oranı % 33,3, 3 aylık sağkalım oranı ise % 16,7 olduğu saptandı. Bu skorlamanın kanser tanılı pulmoner tromboembolili hastalarda ilk 1 aylık süredeki mortalite tahmininde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız 53 hastayla tamamlanmış olup çalışmamız sırasında gelişen COVID-19 pandemisi nedeniyle hedeflenen hasta sayısına ulaşamamıştır.

Çalışmamızda hastaların mesai saatleri dışında gelmesi ya da hastanede yer olmadığı için dış merkeze sevkleri yapılan hastaların EKO'da ölçümleri yapılamadı. Yapılan EKO ölçümlerinin sürekli aynı kişi tarafından yapılmaması çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılığı oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Kanser hastalarında Pulmoner tromboembolinin görülme sıklığının hasta yaşı ile arttığı bulunurken, mortalitenin yaşla ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $62,80 \pm 12,89$ yıl iken, (n= 16) % 30,2'sinin 70 ila 79 yaş arasında olduğu belirlendi. Çalışmada yer alan hastaların (n= 13) % 24,5'i eksitus olduğu saptandı. Eksitus olan hastaların ise (n= 3) % 23,0'ü ilk 24 saatte, (n= 7) % 53,9'u 1. ay, (n=3) % 23,1'i ise 1-3. ay içerisinde eksitus olduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grupları (p=0,259) ve yaş ortalamaları (p=0,052) ile mortalite bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05).
2. Çalışmadaki 53 yeni gelişen pulmoner tromboemboliye sahip kanser tanılı hastaların 28'i erkek (% 52,8), 25'i (% 47,2) kadın olduğu saptandı. Kanser hastalarında tromboemboli görülme sıklığı; erkek hastalarda kadın hastalara göre belirgin düzeyde daha fazla bulundu.
3. Çalışmadaki hastalarda en sık kanser tanısını (n=21)% 39,6'sıyla akciğer kanserli hastalar oluşturdu.
4. Çalışmaya dahil edilen hastalarda PESİ'yi oluşturan parametreler incelendiğinde; (n= 33) % 62,3'ünde kalp yetmezliği, (n= 25) % 47,2'sinde kronik akciğer hastalığı (n= 47), % 88,7'sinde ise bilinç bozukluğu bulgularına rastlanıldı. Hastaların nabız bulguları (n=31) % 58,5'inde 110'un üzerinde, sistolik kan basıncı (n=40) % 75,5'inde 100'un altında, solunum sayısı (n=31) % 58,5'inde 30'un üzerinde, oksijen saturasyonu ise (n= 34) % 64,2'sinde 90'ın altında olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın PESI risk sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde; 8 hastanın(% 15,1) sınıf 2, 23 hastanın (% 43,4) sınıf 3, 12 hastanın (% 22,6) sınıf 4 ,10 hastanın (% 18,9) ise sınıf 5de yüksek riskli grupta yer aldığı bulunmuştur.
5. D-dimer için hesaplanan cut-off değeri 24,28 pg/dl, sensitivitesi % 76,92, spesifitesi % 82,5 ve AUC değeri 0,764 olup, D-dimer değişkeninin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,003) D-dimer düzeyinin artışı PTE hastalarında mortaliteyi artırırken, kanser hastalarında tek başına değerlendirilmesi anlamlı bulunmamıştır.

6. Kan gazı ph değeri için hesaplanan cut-off değeri $\leq 7,3$, sensitivitesi % 69,23, spesifitesi % 85,0 ve AUC değeri 0,758 olup, Kan gazı pH değerinin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,004) pH<7,30'un altında olup asidozu olan hastalarının mortalitelerinin anlamlı bir biçimde arttığı görüldü.
7. Laktatın Cut-off değeri 3, sensitivitesi % 46,15, spesitivesi 77,5, (p=0,242) bulunmuştur Çalışmamızda artmış laktat düzeyinin yani 3 ve üzerinde olmasının ölüm oranını artırdığı bulunmuştur.
8. TroponinT'nin cut-off değeri 47,49, sensitivitesi % 69,23, spesitivitesi % 68,42 AUC değeri 0,638 (p=0,140) ile istatistiksel olarak mortaliteyi ayırt etmede anlamlı bulunmadı.
9. Nt-proBNP için hesaplanan cut-off değeri >1340, sensitivitesi 92,31, spesifitesi 70,0 ve AUC değeri 0,723 olup, Nt-pro BNP değişkenin mortaliteyi ayırt etmedeki etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).
10. Hastaların EKG'leri incelendiğinde % 8'ini normokardik sinüs, % 16sını sinüs taşikardisi, % 14'ünü S1Q3T3, % 4'ünü sağ dal bloğu, % 4'ünü yüksek hızlı atrial fibrilasyon, % 7'sini de T negatifliği bulguları oluşturdu. Hastaların % 20'sinin taşikardik olduğu görülmüştür.
11. Hastaların EKO bulguları incelendiğinde 14 (% 26,4)'ünde EKO bulgularının normal olduğu gözlenirken, hastalardan 14 (% 26,4)'ünde sağ kalp yetmezliği, 9 (% 17,0)'unda Trikuspit Yetmezliği, 7 (% 13,2)'sinde Trikuspit Yetmezliği, ve Pulmoner hipertansiyon, 4 (% 7,5)'inde Sağ Vent Dilatasyonu, 2 (% 3,8)'sinde Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve Trikuspit yetmezliği, aort yetmezliği, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül relaksasyon gecikmesi bulguları birer hastada gözlendi
12. PESI'de yüksek riskli guruptaki hastaların D-dimer oranı 24,28pg/dl üzerinde olanlara '1 puan', kan gazı pH cut-off değeri 7,3 ve altı olanlara '1 puan', Nt-proBNP cut-off değeri 1340pg/dl üzeri görülenlere '1 puan' EKO'da sağ ventrikül disfonksiyonu olanlara '1 puan' atanarak hesaplandı. Bu hesalamaya Kanser hastalarında Pulmoner tromboemboli risk skorlaması kısaca mPESI adı verildi. mPESI ile hastaların mortalite bulguları arasındaki farklılıklar incelendiğinde; Hastaların toplam sağkalım oranı ile gruplar

arasındaki farklılıkları incelendiğinde; mPESI puanı 2 ve altında olan hastaların, 3 ve üzerinde olan hastalara göre ortalama toplam sağkalım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). mPESI 2 ve altında olan hastaların 1 aylık sağkalım oranları % 97,3, 3 aylık sağkalım oranları % 97,3 olarak bulunurken, mPESI puanı 3 ve üzerinde olan hastalarda 1 aylık sağkalım oranı % 33,3, 3 aylık sağkalım oranı ise % 16,7 olduğu saptandı.

Bu Bulgular ışığında önerilerimiz;

1. Geniş katılımlı hasta sayılarıyla çalışma tekrarlandığında daha hassas cut-off değerleri elde edilebilir ve kanser hastalarında başka parametreler çalışılarak farklı skorlama sistemleri geliştirilebilir.
2. Kanser hastaları için PTE’de mortalitelerin tahmininde mPESI kullanılabilir.
3. NT-proBNP acilde kalp yetmezliği ve kanser hastalarında PTE’de hastaların klinik derecelerinin belirlenmesi için rutinde kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Franco RF, Reitsma PH.** Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human Genetics.* **2001;** 109(4):369-84.
2. **Konstantinides S, Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European Heart Journal.* **2012;** 33(24):3014-22.
3. **RAPOR K.** İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve pulmoner emboli: 3 olgu nedeniyle. *Tuberk Toraks.* **2016;** 64(4):310-4.
4. **Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al.** An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* **2006;** 144(11):812-21.
5. **Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al.** D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Annals of Internal Medicine.* **2004;** 140(8):589-602.
6. **Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ.** Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine.* **2002;** 162(7):747-56.
7. **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. *Annals of Emergency Medicine.* **2002;** 40(2):133-44.
8. **Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al.** Prospective validation of the pulmonary embolism severity index. *Thrombosis and Haemostasis.* **2008;** 100(05):943-8.
9. **Jiménez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, et al.** Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* **2007;** 132(1):24-30.
10. **Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Eglhoff M, et al.** Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet.* **2011;** 378(9785):41-8.
11. **Bauer KA, Leung L, Tirnauer J.** Risk and prevention of venous thromboembolism in adults with cancer. UpToDate Waltham, MA. **2016.**

12. **Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E.** Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. **2014**; 8:18991.
13. **Wun T, White RH.** Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Investigation*. **2009**; 27(1):63-74.
14. **Rosendaal F.** Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and Haemostasis*. **1999**; 82(08):610-9.
15. **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. **1998**; 158(6):585-93.
16. **Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR.** Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of Internal Medicine*. **2002**; 162(10):1182-9.
17. **Pomero F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C, Ageno W, Dentali F.** Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: a population-based study. *European Journal of Internal Medicine*. **2013**; 24(7):77-8.
18. **Wong P, Baglin T.** Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. **2012**; 27(2):2-11.
19. **Johansson M, Johansson L, Lind M.** Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population-based study. *Thrombosis Journal*. **2014**; 12(1):6.
20. **Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al.** Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. **2009**; 28(4):401.
21. **Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S.** Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Archives of Internal Medicine*. **2011**; 171(9):831-7.
22. **Holst AG, Prescott E.** Risk Factors for Venous Thromboembolism: Results From the Copenhagen City Heart Study. *Am Heart Assoc*, **2009**.
23. **Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YHK.** Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circulation Journal*. **2011**; 75(8):1998-2004.

24. **Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P.** Gender and the risk of venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; Thieme Medical Publishers, **2011**.
25. **Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, Kröger K, Bufe A.** Pulmonary embolism in young people. *Hämostaseologie*. **2014**; 34(01):88-92.
26. **Dentali F, Manfredini R, Ageno W.** Seasonal variability of venous thromboembolism. Current opinion in pulmonary medicine. **2009**; 15(5):403-7.
27. **Jang MJ, Kim H-J, Bang S-M, Lee J-O, Yhim H-Y, Kim Y-K, et al.** Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: a report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thrombosis Research*. **2012**; 130(4):199-202.
28. **Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K.** Age-and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. **2011**; 124(9):1012-20.
29. **Sørensen HT, Riis A, Diaz L, Andersen EW, Baron J, Andersen P.** Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2011**; 9(2):320-4.
30. **Sallah S, Wan JY, Nguyen NP.** Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thrombosis and Haemostasis Stuttgart*, **2002**; 87(4):575-9.
31. **Otten H-MM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al.** Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Archives of Internal Medicine*. **2004**; 164(2):190-4.
32. **Lee AY, Levine MN.** Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. **2003**; 107(23):17-21.
33. **Douma RA, Kok MG, Verberne LM, Kamphuisen PW, Büller HR.** Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thrombosis Research*. **2010**; 125(6):306-9.
34. **Gary T, Belaj K, Steidl K, Pichler M, Eisner F, Stöger H, et al.** Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *British Journal of Cancer*, **2012**; 107(8):1244-8.

35. **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. *Archives of Internal Medicine.* **2000**; 160(6):809-15.
36. **Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR.** Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama.* **2005**; 293(6):715-22.
37. **Heit JA, Spencer FA, White RH.** The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* **2016**; 41(1):3-14.
38. **Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH.** Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* **2007**; 110(10):2339-46.
39. **Demir AM, Ümit EG.** Kanserle ilişkili tromboz. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular.* **2015**; 8(3):66-74.
40. **Kakkar V, Corrigan T, Fossard D, Sutherland I, Thirwell J.** Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet (London, England).* **1977**; 1(8011):567-9.
41. **Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al.** Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Annals of Surgery.* **2011**; 254(1):131-7.
42. **Okutan O, Ayten Ö.** Venöz tromboembolizm ve kanser. *Tuberk Toraks.* **2014**; 62(4):301-15.
43. **Shrivastava S, Ridker P, Glynn R, Goldhaber S, Moll S, Bounameaux H, et al.** D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2006**; 4(6):1208-14.
44. **Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al.** Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis.* **2004**; 91(01):187-95.
45. **Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism. *The Lancet.* **2004**; 363:1295-305.
46. **Goldhaber SZ.** Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *American College of Physicians,* **2002.**

47. **Torbicki AT, Van Beek E, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A.** Guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Task Force Report.* **2000.**
48. **Kruip MJ, Leclercq MG, Heul Cvd, Prins MH, Bller HR.** Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies: a systematic review. *Annals of Internal Medicine.* **2003;** 138(12):941-51.
49. **Falanga A, Marchetti M, Vignoli A.** Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2013;** 11(2):223-33.
50. **Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al.** Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Archives of Internal Medicine.* **2002;** 162(11):1245-8.
51. **Blom JW, Vanderschoot J, Oostindier M, Osanto S, Van Der Meer F, Rosendaal F.** Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2006;** 4(3):529-35.
52. **Streff M, Holmstrom B, Angelini D.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN, **2015.**
53. **Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al.** Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *Journal of the National Cancer Institute.* **2006;** 98(10):708-14.
54. **Demirağ MK, Türkmen Y.** Meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı venöz tromboemboli. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi,* **2013;** 21(3):654-8.
55. **Haddad TC, Greeno EW.** Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research.* **2006;** 118(5):555-68.
56. **Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al.** Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology.* **2015;** 13(1):204.
57. **Thaler J, Ay C, Mackman N, Bertina R, Kaider A, Marosi C, et al.** Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2012;** 10(7):1363-70.

58. **Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC, et al.** Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clinical Cancer Research*. **2009**; 15(22):6830-40.
59. **Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L.** Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. **2009**; 22(1):49-60.
60. **Falanga A, Russo L, Milesi V.** The coagulopathy of cancer. *Current Opinion in Hematology*. **2014**; 21(5):423-9.
61. **Garnier D, Magnus N, D'Asti E, Hashemi M, Meehan B, Milsom C, et al.** Genetic pathways linking hemostasis and cancer. *Thrombosis Research*. **2012**; 129:22-9.
62. **Regina S, Valentin J-B, Lachot S, Lemarié E, Rollin J, Gruel Y.** Increased tissue factor expression is associated with reduced survival in non-small cell lung cancer and with mutations of TP53 and PTEN. *Clinical Chemistry*. **2009**; 55(10):1834-42.
63. **Demers M, Wagner DD.** Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology*. **2013**; 2(2):229-46.
64. **Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S.** Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*, **2009**; 10(11):1-49.
65. **Schoenfeld C.** Pulmonary embolism. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine: a comprehensive student guide*. New York: McGraw-Hill Co; **2000**.
66. **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). *European Heart Journal*. **2008**; 29(18):2276-315.
67. **Cannon CP, Goldhaber SZ.** Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. **1996**.
68. **Sohne M, Kruip M, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes S, et al.** Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2006**; 4(5):1042-6.
69. **Kanne JP, Lalani TA.** Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*. **2004**; 109(12):15-21.

70. **Gaitini D.** Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. *Journal of Clinical Ultrasound.* **2006**; 34(6):289-97.
71. **Costantini M, Bossone E, Renna R, Sticchi G, Licci E, De Fabrizio G, et al.** Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Italian Heart Journal.* **2004**; 5:214-6.
72. **Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al.** Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2014**; 35(43):3033-69.
73. **Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G.** Management of pulmonary embolism: an update. *Journal of the American College of Cardiology.* **2016**; 67(8):976-90.
74. **Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* **2004**; 126(3):401-28.
75. **Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Heul C, Büller HR.** Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Archives of Internal Medicine.* **2002**; 162(14):1631-5.
76. **Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al.** VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism: a systematic review of management outcome studies. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. **2009**.
77. **Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, 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. *The Lancet.* **2008**; 371(9621):1343-52.
78. **Kline JA, Kahler ZP, Beam DM.** Outpatient treatment of low-risk venous thromboembolism with monotherapy oral anticoagulation: patient quality of life outcomes and clinician acceptance. *Patient preference and adherence.* **2016**; 10:561.
79. **Group BTSSoCCPEGD.** British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* **2003**; 58(6):470-83.
80. **Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A.** Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American Journal of Medicine.* **2000**; 109(5):357-61.

81. **Iemolo F, Sanzaro E, Duro G, Giordano A, Paciaroni M.** The prognostic value of biomarkers in stroke. *Immunity & Ageing.* **2016;** 13(1):19.
82. **Fuchs E, Asakly S, Karban A, Tzoran I.** Age-adjusted cutoff d-dimer level to rule out acute pulmonary embolism: a validation cohort study. *The American Journal of Medicine.* **2016;** 129(8):872-8.
83. **Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al.** Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* **2013;** 346:2492.
84. **Henry JP, Gauer OH, Reeves J.** Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation Research.* **1956;** 4(1):85-90.
85. **Kisch B.** Electron microscopy of the capillary wall. *Experimental Medicine and Surgery.* **1956;** 14(2-3):113.
86. **Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.** A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* **1988;** 332(6159):78-81.
87. **Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al.** Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology.* **1992;** 130(1):229-39.
88. **Chen HH, Burnett Jr JC.** C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* **1998;** 32:22-8.
89. **Munagala VK, Burnett Jr JC, Redfield MM.** The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Current Problems in Cardiology.* **2004;** 29(12):707-69.
90. **Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B.** Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* **1999;** 59(230):132-42.
91. **Lindhout DA, Sykes BD.** Structure and dynamics of the C-domain of human cardiac troponin C in complex with the inhibitory region of human cardiac troponin I. *Journal of Biological Chemistry.* **2003;** 278(29):27024-34.
92. **Duygu E, Kahraman N, Anoğlu Pehlivan S, Öngen Z.** Clinical significance of increased troponin levels in clinical events other than acute coronary syndromes, *Türk Kardiyol Dern Arş.* **2004;** 32:571-80.

93. **Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al.** Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*. **2000**; 102(2):211-7.
94. **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. **1999**; 353(9162):1386-9.
95. **Horlander KT, Leeper KV.** Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. **2003**; 9(5):374-7.
96. **Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al.** Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. **2002**; 106(10):1263-8.
97. **DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV.** Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *The American Journal of Medicine*. **2008**; 121(7):611-7.
98. **Blanco-Molina Á, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al.** Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and Haemostasis*. **2010**; 103(02):306-11.
99. **Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G.** Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation*. **2007**; 116(4):427-33.
100. **Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S.** Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart & Lung*. **2015**; 44(4):327-34.
101. **Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al.** A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Critical Care Medicine*. **2009**; 37(1):96-104.
102. **Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijeski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al.** Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Medicine*. **2009**; 37(5):1670-7.
103. **Kurose M, Yoshimura M, Yasue H.** Raised plasma BNP in a patient with acute pulmonary thromboembolism. *Heart*. **1997**; 78(3):320.

- 104. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. **2001**; 345(19):1368-77.
- 105. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH.** The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*. **2000**; 190(6):656-64.
- 106. Broder G, Weil MH.** Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. **1964**; 143(3613):1457-9.
- 107. Karalezli A.** Arter kan gazları. *Turk Med J*. **2007**; 1:44-50.
- 108. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymon F, Djunaedi H, et al.** Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2000**; 162(6):2105-8.
- 109. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, Cowles DN, Jackson RE, Courtney DM.** Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *The American journal of medicine*. **2003**; 115(3):203-8.
- 110. Kline JA.** Thromboembolism. Tintinalli JE CD, Stapczynski JS, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD., editor. New York: The McGraw-Hill; **2016**:388-99 p.
- 111. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides S.** Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. **2005**; 25(5):843-8.
- 112. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M.** Chest radiographs in acute pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. **2000**; 118(1):33-8.
- 113. Pomp E, Lenselink A, Rosendaal F, Doggen CJM.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2008**; 6(4):632-7.
- 114. Madan A, Schwartz C.** Echocardiographic visualization of acute pulmonary embolus and thrombolysis in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*. **2004**; 22(4):294-300.

- 115. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A.** Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. **2008**; 133(2):358-62.
- 116. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G.** Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. **2005**; 331(7511):259.
- 117. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R.** Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart*. **2001**; 85(6):628-34.
- 118. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, Chlebus M, Miśkiewicz Z, Jedrusik P.** Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *European Heart Journal*. **1995**; 16(4):534-8.
- 119. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al.** Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. **2000**; 101(24):2817-22.
- 120. Kılıçkap M.** Pulmoner tromboemboli'de ekokardiyografi. A. Ş, editor. Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara, **2005**:97-111.
- 121. Worsley DF, Alavi A.** Comprehensive analysis of the results of the PIOPED study. *Journal of Nuclear Medicine*. **1995**; 36(12):2380-7.
- 122. Lapner ST, Kearon C.** Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ*. **2013**; 346.
- 123. Kluetz PG, White CS.** Acute pulmonary embolism: imaging in the emergency department. *Radiologic Clinics*. **2006**; 44(2):259-71.
- 124. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, et al.** Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology*. **1999**; 210(2):353-9.
- 125. Revel M, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al.** Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2012**; 10(5):743-50.

- 126. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen P, Büller HR.** D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2005**; 3(6):1239-42.
- 127. 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). *Annals of internal medicine*. **2010**; 152(7):434-43.
- 128. Yasui T, Tanabe N, Terada J, Yanagawa N, Shimizu H, Matsubara H, et al.** Multidetector-row computed tomography management of acute pulmonary embolism. *Circulation Journal*. **2007**; 71(12):1948-54.
- 129. Collomb D, Paramelle P, Calaque O, Bosson J, Vanzetto G, Barnoud D, et al.** Severity assessment of acute pulmonary embolism: evaluation using helical CT. *European Radiology*. **2003**; 13(7):1508-14.
- 130. Ugurel M, Battal B, Bozlar U, Nural M, Tasar M, Ors F, et al.** Anatomical variations of hepatic arterial system, coeliac trunk and renal arteries: an analysis with multidetector CT angiography. *The British journal of radiology*. **2010**; 83(992):661-7.
- 131. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al.** Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. **2006**; 354(22):2317-27.
- 132. Turkstra F, van Beek EJ, Büller HR.** Observer and Biological Variation of a Rapid Whole Blood D-Dimer Test. *Studies*. **1998**; 14:15.
- 133. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J.** The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine*. **1998**; 129(12):1044-9.
- 134. 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 Medical Imaging*. **2005**; 5(1):6.
- 135. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F.** Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. **2012**; 18(1):20-6.
- 136. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S.** When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. **2013**; 347.

- 137. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, JT M.** Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital out patients. *Clin Radiol.* **2010**; 65(1):1-5.
- 138. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel M, Avillach P, Chatellier G, et al.** Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2012**; 10(10):2032-8.
- 139. Remy-Jardin M, Remy J, Deschildre F, Artaud D, Beregi JP, Hossein-Foucher C, et al.** Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology.* **1996**; 200(3):699-706.
- 140. Goodman LR, Curtin J, Mewissen M, Foley W, Lipchik R, Crain M, et al.** Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis: helical CT versus angiography. *AJR American journal of roentgenology.* **1995**; 164(6):1369-74.
- 141. Riedel M.** Emergency diagnosis of pulmonary embolism. BMJ Publishing Group Ltd, **2001**:6079.
- 142. Kucher N, Goldhaber SZ.** Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* **2005**; 112(2):28-32.
- 143. Ghignone M, Girling L, Prewitt R.** Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* **1984**; 60(2):132-5.
- 144. Layish DT, Tapson VF.** Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest.* **1997**; 111(1):218-24.
- 145. Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ.** Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? *American Journal of Respiratory Medicine.* **2002**; 1(3):167-76.
- 146. Dias-Junior CA, Vieira TF, Moreno Jr H, Evora PR, Tanus-Santos JE.** Sildenafil selectively inhibits acute pulmonary embolism-induced pulmonary hypertension. *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* **2005**; 18(3):181-6.
- 147. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al.** Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Critical care medicine.* **2007**; 35(8):1948-54.

- 148. 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: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. **2012**; 141(2):419-96.
- 149. Kayaalp SO.** Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti. **2005**.
- 150. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J.** Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Annals of internal medicine*. **1993**; 119(2):104-9.
- 151. 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. *Annals of internal medicine*. **2004**; 140(3):175-83.
- 152. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt B.** Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*. **2010**; 19(1):3-12.
- 153. Investigators M.** Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. **2003**; 349(18):1695-702.
- 154. Society RCotBT.** Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. **1992**; 340(8824):873-6.
- 155. OsinOwale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR.** An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*. **2009**; 76(12):724-30.
- 156. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz H-J, et al.** Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. **2004**; 427(6974):537-41.
- 157. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al.** Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. **2013**; 368:709-18.
- 158. Schulman S.** Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of internal medicine*. **2014**; 275(1):1-11.

- 159. 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. *Chest*. **2008**; 133(6):454-545.
- 160. Goldhaber SZ.** Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Archives of Internal Medicine*. **2005**; 165(19):2197-9.
- 161. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W.** Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. **2002**; 347(15):1143-50.
- 162. Long B, Koyfman A.** Current controversies in thrombolytic use in acute pulmonary embolism. *The Journal of emergency medicine*. **2016**; 51(1):37-44.
- 163. Meneveau N, Seronde M-F, Blonde M-C, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al.** Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. **2006**; 129(4):1043-50.
- 164. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ.** Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. **1997**; 80(2):184-8.
- 165. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, et al.** Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thrombosis research*. **2010**; 125(3):82-6.
- 166. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W.** Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. **1998**; 82(8):966-70.
- 167. 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. *Thrombosis research*. **2014**; 133(3):357-63.
- 168. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M.** Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *The American journal of cardiology*. **2013**; 111(2):273-7.
- 169. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al.** Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. **2010**; 137(2):254-62.

- 170. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A.** Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. **2010**; 137(1):164-70.
- 171. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR.** Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *American heart journal*. **1995**; 129(4):826-7.
- 172. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A.** Epidemiology. *Chest*. **1995**; 107(1):3-9.
- 173. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA.** Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. **2000**; 343(25):1846-50.
- 174. Levitan N, Dowlati A, Remick S, Tahsildar H, Sivinski L, 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 (Baltimore)*. **1999**; 78(5):285-91.
- 175. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, Krajewski KM, Andriole K, Van den Abbeele AD, et al.** Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer*. **2011**; 117(16):3860-6.
- 176. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen L, Nielssen B, Ross S, Sandset P.** D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thrombosis research*. **2007**; 120(2):281-8.
- 177. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al.** Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2009**; 7(3):391-8.
- 178. Agterof MJ, van Bladel ER, Schutgens RE, Snijder RJ, Tromp EA, Prins MH, et al.** Risk stratification of patients with pulmonary embolism based on pulse rate and D-dimer concentration. *Thrombosis and haemostasis*. **2009**; 102(10):683-7.
- 179. Lobo J, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al.** D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2009**; 7(11):1795-801.
- 180. Yılmaz S, Topçu F, Şen HS, Abakay Ö, Yılmaz Z.** Pulmoner emboli tanısında Wells klinik skorlaması ile yüksek D-dimer seviyesinin kombinasyonu. *J Clin Exp Invest www.jceionline.org* **2014**; 5(4).

- 181. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K.** Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *Journal of cardiology.* **2015;** 66(6):460-5.
- 182. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al.** Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2005;** 172(8):1041-6.
- 183. Nordenholz K, Ryan J, Atwood B, Heard K.** Pulmonary embolism risk stratification: pulse oximetry and pulmonary embolism severity index. *The Journal of emergency medicine.* **2011;** 40(1):95-102.
- 184. Ruskoaho H.** Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine reviews.* **2003;** 24(3):341-56.
- 185. Vinson DR, Ballard DW, Mark DG, Huang J, Reed ME, Rauchwerger AS, et al.** Risk stratifying emergency department patients with acute pulmonary embolism: does the simplified Pulmonary Embolism Severity Index perform as well as the original? *Thrombosis research.* **2016;** 148:1-8.
- 186. Chan CM, Woods C, Shorr AF.** The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2010;** 8(7):1509-14.
- 187. Dentali F, Riva N, Turato S, Grazioli S, Squizzato A, Steidl L, et al.** Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* **2013;** 11(12):2103-10.
- 188. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS.** The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respiratory research.* **2012;** 13(1):111.
- 189. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Soggi F, et al.** Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals of emergency medicine.* **2013;** 61(3):330-8.
- 190. Vanni S, Soggi F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, et al.** High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In-hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism. *Academic Emergency Medicine.* **2011;** 18(8):830-5.
- 191. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al.** Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax.* **2015;** 70(4):333-8.

- 192. Liedl G, Nazerian P, Pepe G, Caviglioli C, Grifoni S, Vanni S.** Different time course of plasma lactate, troponin I and Nt-proBNP concentrations in patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. **2017**; 156:26-8.
- 193. Wood KE.** Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. **2002**; 121(3):877-905.
- 194. Tapson VF.** Pulmonary embolism-new diagnostic approaches. **1997**; 336:1449-61.
- 195. Hoepfer MM, Tongers J, Leppert A, Baus S, Maier R, Lotz J.** Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. **2001**; 120(2):502-7.
- 196. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L.** Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *American heart journal*. **1997**; 134(3):479-87.
- 197. Lualdi JC, Goldhaber SZ.** Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *American heart journal*. **1995**; 130(6):1276-82.
- 198. Goldhaber SZ, Elliott CG.** Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation*. **2003**; 108(23):2834-8.
- 199. Janata KM, Leitner JM, Holzer-Richling N, Janata A, Laggner AN, Jilma B.** Troponin T predicts in-hospital and 1-year mortality in patients with pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. **2009**; 34(6):1357-63.
- 200. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, et al.** Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest*. **2013**; 144(5):1539-45.
- 201. Liu M, Miao R, Guo X, Zhu L, Zhang H, Hou Q, et al.** Saddle pulmonary embolism: Laboratory and computed tomographic pulmonary angiographic findings to predict short-term mortality. *Heart, Lung and Circulation*. **2017**; 26(2):134-42.
- 202. Bal L, Thierry S, Brocas E, Van de Louw A, Pottecher J, Hours S, et al.** B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. **2006**; 50(3):340-7.

203. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. **2006**; 129(5):1313-21.
204. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. **2003**; 22(4):649-53.
205. Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *American heart journal*. **2004**; 147(1):60-5.
206. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. **2000**; 102(8):865-70.
207. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *Journal of cardiac failure*. **2005**; 11(5):65-9.
208. Vuilleumier N, G. L, JC C. Is NT-proBNP superior to Clinical Scores for risk stratification in non-massive pulmonary embolism? *J Thromb Haemost*. **2012**; 2(1):8.
209. 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*. **2005**; 112(11):1573-9.

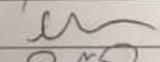

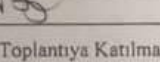
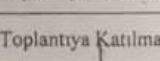
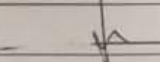
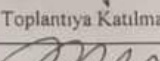
8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
83	7 Aralık 2018

KARAR NO 1- Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. N. Rana Dişel yönetiminde, Araş. Gör. Dr. M. Merve Türker Bitim, Araş. Gör. Dr. Senem Koca, Doç. Dr. Ezgi Özyılmaz, Doktor Öğretim Üyesi Rabia Eker Akıllı'nın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Feray Balkan Ergü tarafından yürütülmesi planlanan "Yeni Gelişen Pulmoner Tromboemboliye Sahip Kansere Tanılı Hastalarda Sağ Kalp Disfonksiyonu ve NT- proBNP Düzeyinin Sağkalımla İlişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Feray BALKAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 09.08.1985 / ADANA
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0553 479 21 46
email : fryblkn@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Atatürk Üniversitesi (Kafkas Üniversitesi)
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA 2016
Erzurum Çat Devlet Hastanesi 2015-2016
Kahramanmaraş Elbistan Devlet Hastanesi 2013-2015
Ağrı Tutak Devlet Hastanesi 2011-2013
Dernek Üyelikleri : Türkiye Acil Tıp Derneği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce