

T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ONKOLOJİK HASTALARDA GÖRÜLEN PULMONER
TROMBOEMBOLİNİN TANI, KLİNİK VE PROGNOZ AÇISINDAN
GENEL POPÜLASYON İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek KARAKUŞ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN

İSTANBUL - MART 2024

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ONKOLOJİK HASTALARDA GÖRÜLEN PULMONER
TROMBOEMBOLİNİN TANI, KLİNİK VE PROGNOZ AÇISINDAN
GENEL POPÜLASYON İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek KARAKUŞ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN

İSTANBUL - MART 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda beni yönlendiren, her konuda yardımcı olan ve bana yol gösteren danıőman hocam Prof. Dr. Hacı Ahmet BİRCAN'a çok teşekkür ederim. Yine Ggs Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecbelerini samimi ve iten duygularla paylaőan hocam Doç. Dr. Fatmanur OKYALTIRIK'a, her zaman destekleri ile yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Hamza OGUN'a, Uzm. Dr. Nuran GÖKBULUT'a ve Uzm. Dr. elik SÜMER'e Őukranlarımı sunarım. Tezime katkılarından dolayı Tıbbi Onkoloji ekibinden Uzm. Dr. Zehra SUCUOĞLU İŐLEYEN'e ayrıca teşekkür ederim. Tezime istatistiksel analiz kısmında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Furkan KIRIK'a ve Dr. Esra KARACA'ya teşekkür ederim. Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan her zaman yanımda olan birçok güzel hatıralar biriktirdiğimiz Dr. Ömer Erkam ENGİN'e teőekkürlerimi iletiyorum. Bu zor süreçte benim her daim yanımda olan, desteği ve cesaretlendirici konuőmalarıyla beni motive eden biricik eőim Emre KARAKUŞ'a ve aileme sonsuz teőekkürler.

Dr. Dilek KARAKUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.2.1. Kanserde pulmoner tromboembolinin epidemiyolojisi.....	3
2.3. PATOGENEZ	4
2.3.1. Kanserde Pulmoner Tromboemboli Patogenezi.....	6
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	10
2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	10
2.4.2. Kazanılmış Risk Faktörleri	11
2.4.3. Kanserde VTE risk faktörleri	12
2.5. KLİNİK BULGULAR	15
2.5.1. Derin Ven Trombozu	15
2.5.2. Pulmoner Tromboembolizm	15
2.6. TANI.....	16
2.6.1. DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Olasılık Değerlendirme	16
2.6.2. PTE Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Olasılık Değerlendirme	18
2.7. TEDAVİ	27
2.7.1 Tedavi öncesi Risk Değerlendirilmesi ve Tedavi Yaklaşımları	27
2.7.2. Kanserli Hastalarda PTE Tedavisi	33
2.8. VTE PROFİLAKSİSİ	34
2.8.1. Medikal Hastalarda VTE Profilaksisi	34
2.8.2. Cerrahi Hastalarda VTE Profilaksisi.....	36
2.8.3. Kanserli Hastalarda VTE Profilaksisi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	65
KAYNAKLAR.....	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. VTE’de Rol Oynayan Predispozan Faktörler.....	11
Tablo 2. DVT için Wells Skorlama Sistemi	17
Tablo 3. PTE için Wells Skorlama Sistemi.....	18
Tablo 4. PTE için Modifiye Geneva Skorlama Sistemi.....	19
Tablo 5. Khorana ve V-CATS VTE Risk Skorları	27
Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI).....	28
Tablo 7. Akut PTE’de Erken Mortalite Riski Sınıflandırması	29
Tablo 8. Bova Skoru	29
Tablo 9. Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları	30
Tablo 10. Hestia Kriterleri.....	32
Tablo 11. VTE’li Kanser Hastalarında Otuz Günlük Mortalitede Rol Oynayan Bağımsız Risk Faktörleri.....	34
Tablo 12. Medikal Hastalarda Padua-VTE Risk Skoru	35
Tablo 13. Medikal Hastalarda IMPROVE-VTE Risk Skoru	35
Tablo 14. Cerrahi Hastalarda Caprini-VTE Risk Skoru	36
Tablo 15. Hastaların Karşılaştırmalı Demografik ve Genel Klinik Özellikleri..	43
Tablo 16. PTE Tanılı Hastaların Gruplara Göre Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 17. Çalışmamıza Alınan Hastalarda Tespit Edilen Malignite Türleri	44
Tablo 18. Malignite Hastalarında Metastaz Görülen Organ ve Dokular	45
Tablo 19. Malignite Hastalarının Tedavileri	46
Tablo 20. Malignite Hastalarının Tedavi Kombinasyonları	46
Tablo 21. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Laboratuvar Değerlerinin Değerlendirilmesi	47
Tablo 22. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Risk Skorlarının Karşılaştırılması....	48
Tablo 23. Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hastaların Dağılımı.....	48
Tablo 24. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Klinik Skorların Karşılaştırılması....	49
Tablo 25. PESI Skoruna Göre Troponin-I ve BNP Değerleri.....	49
Tablo 26. Bova Skoruna Göre Troponin-I ve BNP Değerleri.....	49
Tablo 27. PTE Tanılı Hastaların PESI Skoru ve Mortaliteye Göre Dağılımları	50
Tablo 28 Malignite Tanılı PTE Hastalarının Evrelere Göre PESI ve Bova Skorları	50
Tablo 29. Malignite Tanılı PTE Hastalarının Mortalite İlişkili Klinik Skorları	50
Tablo 30. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografide Emboli Yeri	51
Tablo 31. PTE Tanılı Hasta Gruplarının Ekokardiyografi ve Radyolojik Özellikleri.....	52
Tablo 32. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Tedavi ve Mortalitenin Karşılaştırılması	53
Tablo 33. Malignite Hastalarında Malignite ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması	53
Tablo 34. Malignite Hastalarının ECOG Skoru ve Mortaliteye Göre Dağılımı.	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kanserde PTE Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler	7
Şekil 2. Kanserde Prokoagulan Mekanizmaları.....	9
Şekil 3. Kanserli Hastalarda VTE Risk Faktörleri.....	13
Şekil 4. Stabil Hemodinami Gösteren PTE Şüpheli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) Rehberliğinde Yaklaşım	25
Şekil 5. İnstabil Hemodinami Gösteren PTE Şüpheli Hastalarda Yaklaşım	26



KISALTMALAR

- aPTT** : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST : Aspartat Aminotransferaz
bFGF : Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BNP : B-tipi Natriüretik Peptid
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BTPA : Bilgisayarlı tomografi Pulmoner Anjiyografi
CCI : Charlson Komorbidite İndeksi
COVID-19 : Koronavirüs ilişkili Hastalık
COX-2 : Siklooksijenaz 2
CRP: C-Reaktif Protein
DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DF : Doku Faktörü
DF-MP : Doku Faktörü Taşıyan Mikropartiküller
D-USG : Doppler Ultrasonografi
DVT : Derin Ven Trombozu
ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EKG : Elektrokardiyogram
ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FVL : Faktör V Leiden
G-CSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Büyüme Faktörü
GFR : Glomerül Filtrasyon Hızı
HİT : Heparin İlişkili Trombositopeni
HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
INR : International Normalized Ratio (uluslararası normalleştirilmiş oran)
IL : İnterlökin
IV : İntravenöz
KİT : Kansere İlişkili Tromboz
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KP : Kanser Prokoagülanı
KVA : K Vitamini Antagonisti
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MTHFR : Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

NDS : Nabız Dakika Sayısı
NET : Nötrofil Ekstrasellüler Tuzak
PAB : Pulmoner Arter Basıncı
PAI-1 : Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PERC : Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri
PESI : Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PIOPED : Pulmoner Emboli Tanısı Üzerine Prospektif Araştırma
PTE : Pulmoner Tromboembolizm
PTP : Primer Tromboprofilaksi
PVD : Pulmoner Vasküler Direnç
rt-PA : Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
SC : Subkutan
SH : Standart heparin
SPECT/BT : Tek Foton Emisyonunda Bilgisayarlı Tomografi
sPESI : Basitleştirilmiş Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi
TA : Tansiyon Arteriyel
TAPSE : Triküspit Halkasal Düzlem Sistolik Eksürsyonu
TEE : Transözofageal Ekokardiyografi
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
TTE : Transtorasik Ekokardiyografi
UFH : Anfraksiyone Heparin
uPA : Ürokinaz Plazminojen Aktivatörü
USG : Ultrasonografi
V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKI : Vena Kava İnferyor
VTE : Venöz Tromboembolizm
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

ÖZET

Giriş ve Amaç: Maligniteli hastalarda pulmoner tromboembolizm (PTE), sık gözlenen ve ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Maligniteli hastalarda görülen PTE'nin (Mi-PTE) tanısı, tedavisi ve prognozu genel popülasyonda görülen olgulardan farklıdır. Bu çalışmada, PTE tanılı hastalarda malignite varlığının klinik tablo ve prognoz üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 2020-2023 tarihleri arasında PTE ön tanısı ile tetkik edilen her biri 80 kişilik üç hasta grubunun (PTE, Mi-PTE ve kontrol) semptomları, risk faktörleri, laboratuvar verileri, PTE lokalizasyonu ve klinik skorları (Wells Skoru, Modifiye Geneva Skoru ve malignite hastalarında ek olarak Khorana skoru) dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Prognoz ve mortalite skorları (PESI, Bova, Pompe-C, 30 günlük mortalite ve Modifiye Glasgow Prognostik Skoru) ile mortalite zamanları da kaydedildi.

Bulgular: En sık saptanan malignite, akciğer ve beyin tümörleri idi. Malignite hastalarının %15'i erken evrede, %35'i lokal ileri evrede, %50'si metastatik evrede idi. Olguların 54'ü (%67,5) aktif kemoterapi alıyordu. Hastaların başvuru semptomları her iki grupta benzerdi. Embolinin pulmoner arterde yerleşim yerleri benzer olmakla birlikte pulmoner trunkus yerleşimi Mi-PTE grubunda daha sık görüldü ($p=0,05$). Mi-PTE grubunda nötrofil/lenfosit oranı ($p=0,006$), monosit/lenfosit oranı ($p=0,01$) ve trombosit/lenfosit oranı ($p=0,015$) daha yüksekti. Mi-PTE grubunda PESI skoru daha yüksek ($p<0,01$) olmasına rağmen ekokardiyografide sağ ventriküler disfonksiyonu daha az oranda tespit edilirken ($p=0,031$), Troponin-I ve BNP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Mi-PTE grubunda üç aylık ($p<0,01$) ve bir yıllık mortalite ($p<0,01$) oranı daha yüksek olmasına rağmen 30 günlük mortalite oranları iki grup arasında benzerdi ($p=0,087$).

Sonuç: Sonuçlarımız PTE olgularında malignite varlığının inflamatuvar indeksleri artırdığını ancak klinik seyir ve emboli şiddetinde genel popülasyona göre anlamlı bir fark oluşturmadığını göstermiştir. Malignite olgularında tespit edilen artmış uzun vadeli mortalite, PTE dışında kanserle ilişkili diğer mortalite nedenlerine bağlı olabilir. Malignite hastalarında mevcut PTE risk tahmin ve şiddet değerlendirme skorlarının

yetersiz kaldığı ve maligniteye özgü faktörleri göz önünde bulunduran yeni skorlama sistemlerinin geliştirilmesi gerektiği düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, Kanser, Mortalite, Prognoz, Pulmoner Tromboembolizm, Sağkalım, Tromboz



SUMMARY

Introduction and Aim: Pulmonary thromboembolism (PTE) is a common and potentially fatal complication in patients with malignancy. The diagnosis, treatment, and prognosis PTE in patients with malignancy (Mi-PTE) differ from those in the general population. This study aimed to investigate the impact of malignancy on the clinical presentation and prognosis of patients with PTE.

Materials and Methods: Between 2020 and 2023, three groups of 80 patients each (PTE, Mi-PTE, and control) with a preliminary diagnosis of PTE were retrospectively evaluated at our center. Symptoms, risk factors, laboratory data, PTE localization, and clinical scores (Wells' score, modified Geneva score, and Khorana score for patients with malignancy) were recorded from the patients' files. Prognostic and mortality scores (PESI, Bova, Pompe-C, 30-day mortality, and modified Glasgow Prognostic Score) and mortality times were also recorded.

Results: The most common malignancies were lung and brain tumors. 15% of the patients with malignancy were in the early stage, 35% in the locally advanced stage, and 50% in the metastatic stage. 54 patients (67,5%) were receiving active chemotherapy. The presenting symptoms of the patients were similar in both groups. Although the locations of the embolisms in the pulmonary artery were similar, the incidence of pulmonary trunk location was higher in the Mi-PTE group ($p=0,05$). The neutrophil/lymphocyte ratio ($p=0,006$), monocyte/lymphocyte ratio ($p=0,01$) and platelet/lymphocyte ratio ($p=0,015$) were higher in the Mi-PTE group. The mean PESI score was higher in the Mi-PTE group ($p<0,01$) and right ventricular dysfunction was less frequently detected in echocardiography ($p=0,031$). The mean Troponin-I and BNP levels were also similar in both groups. Although the three-month ($p<0,01$) and one-year mortality ($p<0,01$) rates were higher in the Mi-PTE group, the 30-day mortality rates were similar between the two groups.

Conclusion: Our findings suggest that the presence of malignancy in PTE patients increases inflammatory indices, but does not significantly affect the clinical course and severity of embolism compared to the general population. The increased long-term mortality observed in patients with Mi-PTE may be attributed to other cancer-related mortality causes other than PTE. Existing PTE risk prediction and severity assessment

scores may be inadequate for patients with Mi-PTE. A new scoring system which includes malignancy-specific factors is needed in patients with malignancy.

Keywords: Cancer, Inflammation, Mortality, Prognosis, Pulmonary Thromboembolism, Survival, Thrombosis.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut pulmoner tromboemboli, yaygın ve ölümcül seyredabilen bir venöz tromboembolizm (VTE) şeklidir. Asemptomatik tablodan şok veya ani ölüme kadar değişen çok çeşitli klinik özelliklerine sahiptir. Klinik durumun değişken ve çoğunlukla spesifik olmaması, tanıyı zorlaştırmaktadır. Klinik ve fizik muayenenin tanısız yetersizliği, erken tanı ve uygun tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Bu sorunun çözümü için çeşitli puanlama sistemi ve algoritma geliştirilmiştir [1]. Kanserli kişilerde VTE büyük ölçüde önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen kanserden sonra önde gelen ölüm nedenidir [2]. VTE riski, kanserli bireylerde, tüm yaş kategorilerinde kanserli olmayan kişilere göre daha yüksektir. VTE'li kanser hastalarının ölüm oranı, VTE olmayanlarla karşılaştırıldığında 2-3 kat daha yüksektir [2, 3]. Kanserle ilişkili VTE'nin altında yatan etiyoloji çok yönlüdür. Hastayla, kanserle ve tedaviyle ilişkili faktörlere bağlanabilir. Bu faktörlerin sınıflandırılması ve VTE geliştirme riski taşıyan kanser hastalarının doğru tanımlanması, potansiyel olarak ölümcül komplikasyonları önlemek açısından önemlidir [2, 3]. Kanserde VTE, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkan, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttıran bir komplikasyondur. Temel patofizyolojik mekanizma kanser ve konakçı hücrelerinin etkileşimleri sonucu oluşan hiperkoagülabilitedir. Bu nedenle kanser hastalarında VTE riskini tahmin etmek, önlemek ve tedavi etmek, kanserin asıl tedavisi kadar önemlidir. VTE'li kanser hastalarının önemli bir kısmında semptomlar silik olabilir veya altta yatan malignitenin belirtiler tarafından maskelenebilir. Klinik tablo stabil hemodinamiden kardiyojenik şoka kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Kanser hastalarında, klinik bulguların değişkenliği nedeniyle, mevcut skorlama sistemleri her zaman pulmoner tromboembolizm (PTE) riskini doğru bir şekilde tahmin edemeyebilir. Kanser hastalarında prognoz tahmininde kullanılan standart göstergelerin etkinliği, farklı klinik tablolar ve kanserle ilişkili diğer faktörler tarafından sınırlandırılabilir. Bu nedenle, kanserli hastalarda PTE riskini değerlendirirken, klinik bulguların ve kansere bağlı faktörlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir [4].

Kanser ilişkili VTE'de tedavi yaklaşımında belirsizlikler mevcuttur. Tedavi

seçeneklerini belirlerken kanserin türü, kanama riski, ek hastalıkları, ilaç etkileşimleri gibi birçok faktör söz konusudur. Kanserle ilişikli pulmoner tromboemboli, genel popülasyonda görülen PTE'den farklı klinik özelliklere, tedavi yaklaşımlarına ve prognoza sahiptir. Bu farklar, kanser hastalarında PTE'nin tanısını, tedavisini ve takibini zorlaştırmaktadır.

Kanser ve VTE arasındaki ilişkinin incelenmesinde, mevcut literatürde kanser hastalarını VTE'li ve VTE'siz gruplar olarak karşılaştırma yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem, kanserin VTE'ye olan etkisini net bir şekilde izole etmede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamız ise bu eksikliği gidermek için farklı bir bakış açısı sunmaktadır. Kanser hastalarında PTE'yi genel popülasyondaki PTE ile karşılaştırarak PTE'nin klinik özellikleri, şiddeti, klinik skorları, radyolojik bulguları, tedavi seçenekleri ve prognoz göstergelerindeki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık. Bu sayede, kanserin PTE'nin seyri ve sonuçları üzerindeki etkisini daha net bir şekilde anlayabilmeyi ve kanser hastalarında PTE riskini nleme ve tedaviye yönelik yeni stratejiler geliştirmeye katkıda bulunmayı mit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Pulmoner tromboembolizm (PTE); çoğunlukla proksimal derin bacak venlerinden kaynaklı trombüsün serbest kalarak pulmoner arteriyel sisteme yerleşmesi sonucu, tıkanıklığa bağlı gelişen klinik tablodur. PTE ve derin ven trombozu (DVT) genellikle birlikte görülür, bu sebeple venöz tromboembolizm (VTE) terimi de kullanılmaktadır [5].

2.2. Epidemiyoloji

VTE, DVT ve PTE olmak üzere iki ana klinik tablo ile karşımıza çıkan önemli bir kardiyovasküler sendromdur. Miyokard enfarktüsü ve felçten sonra dünya çapında üçüncü sıklıkta görülür [6, 7]. Epidemiyolojik çalışmalarda PTE'nin yıllık insidansı 39-115/100.000 arasında değişmektedir [8]. PTE vakalarının büyük çoğunluğu 50 yaş üstü bireylerde görülür ve insidans yaşla birlikte artmaktadır. Yaştaki her 10 yıllık artış VTE riskini 1,8-2,8 kat arttırmaktadır [9-12]. Kadınlara özgü risk faktörleri dışında her iki cinsten VTE insidansı, nüks ve mortalite benzerdir [13]. İleri yaş, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere komorbidite varlığında mortalite oranı artmaktadır [14, 15]. Tedavi verilen PTE olgularında nüks oranları %0,6 ile %2,5 arasında değişmektedir [16-19]. Özellikle nüks riski ilk iki yılda en yüksektir [19, 20]. Kalıtsal trombofili ve kanser, VTE nüksünün önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir [21].

2.2.1. Kanserde pulmoner tromboembolinin epidemiyolojisi

Kanser hastalarında hem trombotik hem hemorajik komplikasyon riski yüksektir. VTE, kanser hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biridir [22]. Kanserli olguların yaklaşık %4-15'inde VTE geliştiği bildirilmiştir ve ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır [3, 23]. VTE riski özellikle malignite tanısından sonraki ilk üç ayda pik yapar [24, 25]. Kanserli hastalarda VTE riski genel popülasyondan 4-7,5 kat daha fazladır [24, 26]. Tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının yaklaşık %20'sinde altta yatan nedenin kanser olduğu gösterilmiştir [27-29]. Hastanede yatan kanser hastalarında, kanserli olmayan hastalara göre VTE riskinin 2 kat daha fazla

olduğu belirlenmiştir [4]. Kanser nedeniyle ameliyat olan hastalarda postoperatif DVT riski, kanser dışı nedenlerden ameliyat olanlara göre daha yüksektir [30]. Ayrıca, ilk VTE atağından sonra nüks riski, kanser hastalarında altta yatan malignitesi olmayanlara göre daha yüksektir [30, 31]. Metastatik kanserlerde VTE insidansı daha fazladır. VTE, kanserli hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır [32]. Popülasyon bazlı bir çalışmada, VTE tanısı sırasında malignite saptanan hastaların 1 yıllık sağkalımı %12, VTE'si olmayan hastaların ise %36 idi [33, 34]. VTE'den sonraki ilk 6 aydaki ölüm oranları kanserli hastalarda olmayanlara göre c kat daha fazladır [34, 35].

Venöz tromboembolizm riski kanserin türüne göre değişir. Geniş epidemiyolojik çalışmalar beyin tümörleri, pankreas, mide, over, endometriyum, akciğer, renal adenokarsinomları ve multipl miyelom, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfoma gibi hematolojik maligniteler en yüksek VTE insidansını göstermiştir [25, 27, 36].

Kanser hastalarında birçok VTE risk faktörleri bulunur. İleri yaş, hareketsizlik, obezite gibi VTE için genel risk faktörlerine ek olarak; kanserin anatomik bölgesi ve evresi, cerrahi girişimler, kemoterapi, hormonal tedavi, radyoterapi, kan transfüzyonu ve santral venöz kateterizasyon gibi kanserle ilişkili faktörler de VTE gelişimine katkı sağlar [37].

2.3. PATOGENEZ

PTE çoğunlukla alt ekstremite proksimal venlerinden (iliyak, femoral ve popliteal) kaynaklandığı düşünülmektedir ve proksimal vende DVT olan hastaların %50'den fazlasında başvuru anında PTE vardır [38-40].

VTE patogenezinde önemli rolü olan Virchow triadı; venöz staz, vasküler endotelial hasar ve hiperkoaglabiliteden oluşur. VTE olgularının %75'inde saptanabilen kazanılmış ve/veya kalıtsal risk faktörleri bu mekanizmalardan en az birini tetikler [1, 41]. Travma, malignite, enfeksiyonlar endotel hasarına yol açabilir. İmmobilizasyon, postoperatif durum, kalp yetmezliği, obezite, kronik derin venöz yetmezlik gibi faktörler artan venöz staza bağlı olarak venöz tromboembolizme yatkınlık oluşturur. Hiperkoaglabiliteye yönelik bir dizi genetik yatkınlık bilinmektedir. Antitrombotik aktiviteye sahip proteinlerin (rneğin, antitrombin III, protein C, protein S) eksikliği veya fonksiyon bozukluğu, pıhtılaşma kaskadının bir

parçası olan bazı pıhtılaşma faktörlerinin (özellikle faktör V ve protrombin) anormal varyantları örnek verilebilir [42].

Akciğere ulaşan trombüsler genellikle çok sayıdadır ve alt loblara yerleşir. Trombüslerin yerleşimi, bir dizi patofizyolojik yanıtın tetiklenmesine yol açar.

İnfarktüs: Hastaların yaklaşık %10'unda, küçük trombüsler segmental ve subsegmental damarlara distal olarak yerleşerek pulmoner enfarktüse neden olur. Bu hastalarda, plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi görülme olasılığı daha yüksektir. Bu bulgular, akciğerde ve komşu plevrada yoğun inflamatuvar yanıtla bağlıdır.

Gaz değişiminde Bozulma: PTE'de gaz değişiminin bozulması, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve fonksiyonel intrapulmoner şant oluşumundan kaynaklanır. Vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonu, inflamasyona bağlı sürfaktan disfonksiyonu ve atelektazi ile oluşan fonksiyonel intrapulmoner şant hipoksemiye yol açar. İnflamasyonun ayrıca hipokapni ve solunumsal alkaloz ile sonuçlanan solunum merkezini uyarmaktan sorumlu olduğu düşünülmektedir [1, 43].

Kardiyovasküler değişiklikler: Pulmoner arteriyel yatağın %30-50'den fazlası tromboemboli tarafından tıkanıldığında, pulmoner arter basıncı (PAB) yükselir [44]. Pulmoner arteriyel sistemde trombüs ve hipoksik vazokonstriksiyonun mekanik tıkanmaya yol açması, pulmoner vasküler direnç (PVD) artırır. Artan PVD, sağ ventrikül çıkışını engeller ve sağ ventrikül dilatasyonuna ve intraventriküler septumun düzleşmesine veya bombeleşmesine neden olur. Sağ ventrikülden azalan akış ve sağ ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül ön yükünü azaltarak kalp debisini düşürür. PTE'de hipotansiyon, atım hacmi ve kalp debisinin azalmasından kaynaklanır [1]. Akut basınç aşırı yüklenmesine bağlı sağ ventrikül yetmezliği, şiddetli PTE'de birincil ölüm nedenidir [7].

2.3.1. Kanserde Pulmoner Tromboemboli Patogenezi

Kanserle ilişkili trombozun (KİT) patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. Kanser hücreleri tarafından eksprese edilen biyolojik prokoagülan mekanizmalarla birlikte çok sayıda klinik faktör, kan pıhtılaşmasının aktivasyonuna katılır ve bu hastaların genel tromboz riskine önemli ölçüde katkıda bulunur [46] (Şekil 1). Klinik faktörler, genel risk faktörlerini (ileri yaş, kardiyovasküler hastalıklar, geçirilmiş VTE, enfeksiyonlar, uzun süreli hareketsizlik) ve ayrıca kanser bölgesi ve evresi ve antikanser tedavileri gibi hastalığa özgü faktörleri içerir. Öte yandan, genel popülasyonda tromboz riski taşıyan biyolojik faktörler arasında yüksek lökosit ve trombosit sayıları, kalıtsal trombofili ve ABO kan grubu yer alır. Özellikle, kanserli hastalarda yüksek sayıda trombosit ve nötrofil sıklıkla gözlenir ve birkaç çalışma bunların artmış tromboz riski ve kötü kanser prognozu ile ilişkisini göstermiştir [47, 48]. Pek çok tümör tarafından üretilen ve birçok kanser hastasının dolaşımında bulunan granülosit koloni uyarıcı büyüme faktörünün (G-CSF), nötrofil sayısının artmasına ve aktivasyonlarını indüklemesine katkıda bulunması olasıdır [49].

Kanser hastalarında protrombotik genotiplerin rolü düşünülmüştür [45]. Faktör V Leiden veya G20210A protrombin gen mutasyonunun KİT riski üzerindeki rolünü değerlendiren birçok çalışma yayınlanmıştır [24, 46-48]. Genel olarak, çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen, kanserli ve bu mutasyonlardan herhangi birine sahip hastaların, bu mutasyonları olmayan kanserli hastalardan daha yüksek bir tromboz riski sergileme eğiliminde olduğu görülmektedir. Aslında, son zamanlarda yapılan büyük çalışmalarda hem kanser hem de faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda VTE riski, faktör V Leiden olmayan hastalara kıyasla 2'den 12 kata çıkmıştır [24, 49, 50].

ABO kan grupları ile VTE riski arasındaki ilişki de 1969'dan beri tanımlanmıştır, O olmayan kan grupları (özellikle tip A1 ve B grupları) artan VTE riski ile ilişkilidir. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs8176719, O grubunu belirlemek için gerekli olan ABO genindeki bir yeri temsil eder ve bir vaka-kontrol çalışmasında kansere bağlı VTE riskini değerlendirmek için kullanılmıştır. Kanser hastalarında, O olmayan bir kan grubu, %30 artmış VTE riski ve hatta O kan grubuna sahip kansersiz deneklerle karşılaştırıldığında daha da yüksek risk (12 kat artış) ile ilişkilendirilmiştir [51].



Şekil 1. Kanserde PTE Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler.

Kanserde protrombotik durum Virchow triadındaki faktörlerin tetiklenmesi ile ortaya çıkar [4]. Kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedaviler, antianjiyogenetik ajanlar, kombinasyon rejimleri, kanser cerrahisi, eritropoez uyarıcı ajanların kullanımı ve kan transfüzyonları gibi aktif antikanser tedavileri protrombotik bir etki gösterir. Kemoterapötik ajanlar ve tümör kaynaklı ürünler, vasküler endotele doğrudan zarar vererek endotelial antitrombotik özelliklerin kaybına yol açabilir [52]. Kemoterapi (özellikle kemik iliği naklinde kullanılan yüksek doz tedaviler, bevacizumab, 5-florourasil, talidomid, yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen) VTE riskini arttırdığı bilinmektedir [53]. Ayrıca kemoterapi, doku faktörünün ekspresyonunun artmasını, hücre zarı fosfatidilserin maruziyetinin artmasını ve prokoagülan mikropartiküllerin salınmasını indükleyebilir. Tüm bu mekanizmalar ve ayrıca santral

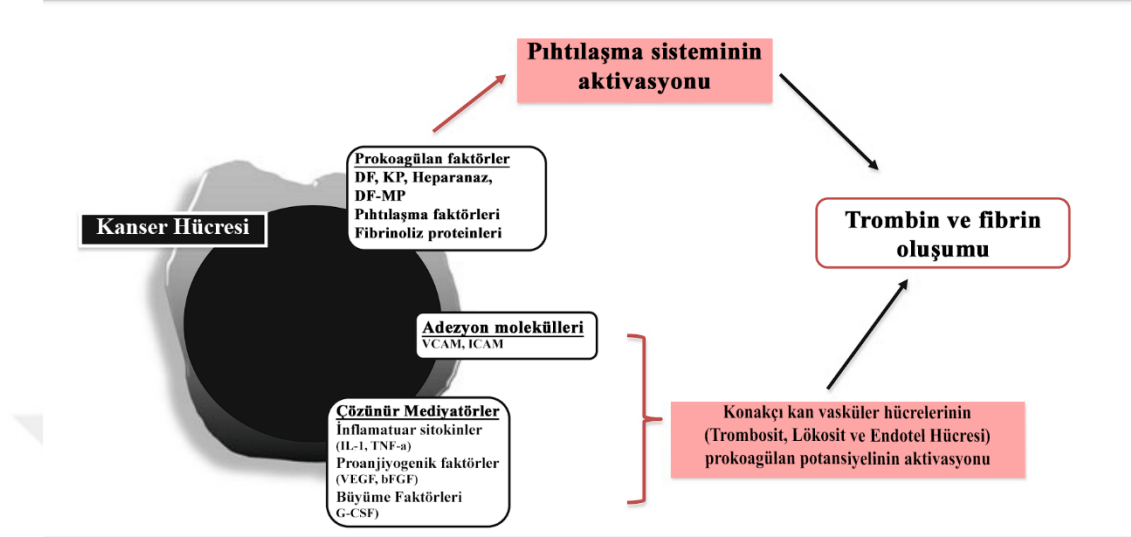
venöz kateterin varlığı, kanser ile ilişkili trombozun patogenezinde rol oynayabilir [25, 54].

Kanser hücreleri; prokoagülan moleküller (doku faktörü [DF], kanser prokoagülanı [KP], heparanaz ve pıhtılaşma faktörleri) salgılayarak, inflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1beta [IL-1 β], Tümör nekroz faktör alfa [TNF- α]) sentezleyerek ve doku faktörü taşıyan mikropartiküllerin (DF-MP) oluşumuna neden olarak pıhtılaşmayı aktive ederler. Bu artan prokoagülan aktivite, trombin üretimini tetikleyerek neoanjiyogenezi ve tümör büyümesini uyarır. Aynı zamanda metastaz ve trombohemorajik komplikasyonlara yol açmaktadır. Kanser hastalarında protrombin fragman 1 ve 2, fibrinopeptid A, trombin-antitrombin kompleksi ve D-dimer gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktivasyon belirteçlerinin yanı sıra aktive protein C direnci varlığı ve mikropartikül oluşumu da yüksek oranda görülür [55].

Ayrıca, biyolojik mekanizmalar KİT patogenezinde rol oynar. Tümör hücreleri konakçı hemostatik sistemi birkaç yolla aktive etme kapasitesi kazanır ve genellikle hücrenel neoplastik transformasyondan sorumlu olan aynı onkogenler tarafından yönlendirilir. Bu süreçle, kanser dokuları farklı prokoagülan proteinleri (DF, KP, faktör VII) eksprese edebilir ve prokoagülan mikropartikülleri üretebilir hale gelir. Ayrıca, trombositleri, lökositleri ve endotel hücrelerini doğrudan hücre-hücre adezyon mekanizmalarıyla veya inflamatuvar sitokinlerin/proanjiyogenik faktörlerin serbest bırakılması yoluyla aktive ederler. Tüm bu fenomenler, KİT patogenezinde katkıda bulunur. Kanser hücreleri tarafından eksprese edilen temel prokoagülan mekanizmalar şunları içerir:

1. Pıhtılaşma sisteminin kanser hücreleri tarafından prokoagülan faktörlerin (DF, KP ve heparanaz, DF-MP, pıhtılaşma faktörleri ve fibrinoliz proteinleri) üretimi ile aktivasyonu
2. Konakçı kan vasküler hücrelerinin (trombositlerin, lökositlerin ve endotel hücrelerinin) prokoagülan potansiyelinin kanser hücreleri tarafından aktivasyonu. Bu mekanizma, spesifik yüzey adezyon reseptörlerinin aracılık ettiği hücre-hücre doğrudan teması ve/veya inflamatuvar sitokinlerin, proanjiyogenik ve büyüme faktörlerin (vasküler endotelial büyüme faktörü [VEGF], temel fibroblast büyüme faktörü [bFGF] ve G-CSF) hem kanser hem de konakçı kan hücreleri tarafından salınmasıyla meydana gelebilir. Trombositlerin, endotel hücrelerinin ve lökositlerin

aktivasyonu, diğer prokoagulan özelliklerin yanı sıra, kan hücresine özgü prokoagulan mikropartiküllerin ve nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) salınmasını sağlar [25] (Şekil 2).



Şekil 2. Kanserde Prokoagulan Mekanizmaları.

Kanser hastalarında prokoagulan aktivitenin temelini doku faktörü oluşturmaktadır. Faktör VII ile birleşerek koagülasyon kaskadının ekstrensek yolağında kofaktör olarak görev alır ve pıhtılaşmanın aktive olmasını sağlar [56]. Kanserinin progresyonunda ve metastazda rol oynar. DF-MP, tenaz kompleks oluşumunu artırır ve ortak yolağı aktive eder. Bu mikropartiküllerin artışı ile kanser hastalarında VTE riski arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür [4]. Tümör hücresinden türetilen DF, kanserde trombin üretiminde merkezi bir rol oynar, ancak aynı zamanda hem malign hücreler hem de konakçı vasküler hücreler tarafından VEGF'nin ekspresyonunu doğrudan etkileyerek tümörün ilerlemesine katkıda bulunur. Bu özellik tümör neovaskülarizasyonunu düzenler ve pıhtılaşmanın aktivasyonu, inflamasyon, tromboz ve tümör büyümesi ile metastaz arasında önemli bir bağlantı sağlar [37].

Kanser prokoagulanı; DF ve Faktör VII'den bağımsız bir mekanizmayla pıhtılaşma sistemini aktive ederek trombin oluşumunu tetikler [56]. Faktör XIIa'ya ihtiyaç duymadan faktör X'u aktive eder [57].

Kanser hücreleri konakçı hücreleriyle etkileşime girerek fibrinolitik sistemi çeşitli yollarla modüle eder. Bu modülasyon, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü

(uPAR) ve anneksin II gibi fibrinolitik sistem reseptörlerinin, doku plazminojen aktivatör (tPA) ve ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) gibi aktivatörlerin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve 2 (PAI-1 ve PAI-2) gibi inhibitörlerin ekspresyonunda ve aktivitesinde artışa yol açmaktadır [58].

Hücre adezyonunda görev alan P-selektin; monosit ve endotel hücrelerinden DF salınımı tetikleyerek VTE riskini artırır. Benzer şekilde, kanserin progresyonunda ve metastazda önemli rol oynayan interlökin-8 (IL-8) de DF salınımını uyararak ve nötrofil migrasyonu başlatarak trombüs oluşumuna katkıda bulunur [25].

Kanser hücreleri, proinflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör- α , interlökin 1 β) ve pro-anjiyogenik faktörler (VEGF ve bFGF) aracılığıyla endotel hücrelerinin prokoagülan özelliğini artırır. Endotel hücrelerinde DF ve PAI-1 ekspresyonunun artmasına, adezyonun kolaylaşmasına ve trombomodulin ekspresyonunun azalmasına yol açar [37, 59].

Kanser hücrelerinin içerdiği heparanaz enzimi, yayılım ve metastazı kolaylaştırır ve hücre yüzeyinde DF ekspresyonunun artmasına neden olur [60, 61].

Hücre DNA'nın (özellikle nötrofil DNA'sının) hücre dışına salınarak yabancı molekülleri yakalaması olarak tanımlanan NETosis hiperkoagülabiliteye, inflamasyona, tümör büyümesine, metastaz ve anjiyogeneze katkıda bulunur [62].

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

En sık saptanan trombofili nedenleri, Faktör V Leiden (FVL) ve protrombin gen mutasyonudur ve bunlar birlikte vakaların %50-60'ını oluşturur. Geriye kalan vakaların çoğunu protein S, protein C ve antitrombin III eksiklikleri oluşturur [63].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık FVL mutasyonu gözlemlenmiştir. FVL mutasyonu taşıyan VTE hastalarında mutasyon sıklığı %5-35 arasında değişmektedir. Homozigot mutasyon %2,6-4,8, heterozigot mutasyon ise %17-30 olarak belirlenmiştir. Protrombin 20210A mutasyonu VTE hastalarında mutasyon sıklığı %5,7-11 olarak saptanmıştır [64-69].

Ailesinde VTE veya trombofili öyküsü bulunan, 50 yaşından önce VTE geçiren, iki veya daha fazla VTE öyküsü olan, atipik yerleşimli VTE gelişen, varfarin tedavisi

sırasında deri nekrozu gelişen, nedeni açıklanamayan tekrarlayan düşük yapan, neonatal tromboz öyküsü olan veya paradoksal emboli (sağdan sola şant) nedeniyle arteriyel iskemi yaşayan hastalarda kalıtsal trombofili risk faktörlerinin araştırılması önerilmektedir [7, 43, 70].

2.4.2. Kazanılmış Risk Faktörleri

Çalışmalarda en sık saptanan kazanılmış risk faktörleri; VTE öyküsü, malignite, travma, cerrahi, immobilizasyon, obezite ve kardiyovasküler hastalıklardır. Geçirilmiş PTE, nüks için en önemli risk faktörlerinden biridir [73, 74]. VTE için risk faktörleri Tablo 1’de verilmiştir [7].

Koronavirüs ilişkili hastalık (COVID-19) enfeksiyonu, trombotik komplikasyonlar riskini önemli ölçüde artırır. Bu artan risk, şiddetli inflamasyon, hipokseminin tetiklediği endotel hasarı ve koagülopati gibi bir dizi faktöre bağlıdır [71]. Özellikle yoğun bakım ihtiyacı gelişen COVID-19 olgularda tromboz riski, diğer nedenlerle yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalara kıyasla oldukça yüksektir [72, 73]. VTE gelişen COVID-19 olgularında mortalite artmaktadır [74]. VTE görülme sıklığı yoğun bakımda takip gerektiren olgularda daha fazla olmak üzere, %20-%36 arasında değişmektedir [75-77].

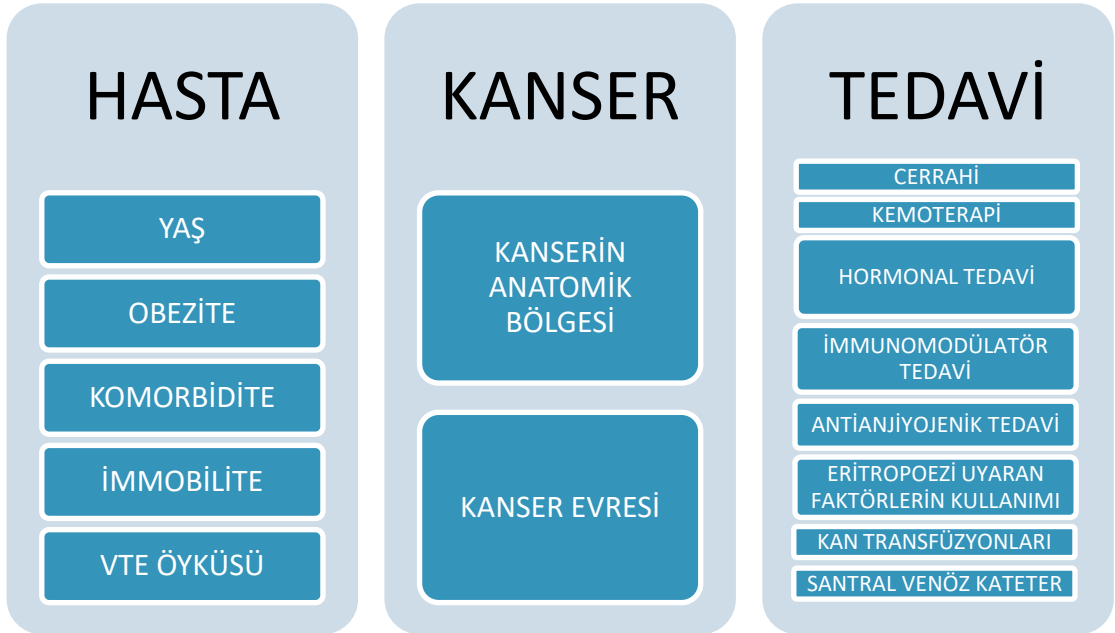
Tablo 1. VTE’de Rol Oynayan Predispozan Faktörler.

Majör risk faktörleri (risk oranı > 10 kat) Alt ekstremitede kırık Kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon/flutter nedeniyle hastanede yatmak (son 3 ayda) Kalça veya diz protezi Majör travma Son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü Geçirilmiş VTE Spinal kord hasarı
Orta risk faktörleri (risk oranı 2-9 kat) Artroskopik diz cerrahisi Otoimmün hastalık Kan transfüzyonu Santral venöz kateter İntravenöz kateterler Kemoterapi Konjestif kalp yetersizliği veya solunum yetersizliği Eritropoez uyarıcı ajanlar Hormon replasman tedavisi İn vitro fertilizasyon

Oral kontraseptif tedavi Postpartum tedavi Enfeksiyon (özellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve HIV) İnflamatuvar bağırsak hastalığı Kanser (metastaz varlığında risk yüksek) Paralitık inme Süperfisiyal ven trombozu Trombofili
Zayıf risk faktörleri (risk oranı <2 kat) Üç günden fazla yatak istirahati Diabetes mellitus Arteriyel hipertansiyon Uzun süreli hareketsiz oturmak (uçak veya araba yolculuğu) İleri yaş Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi) Obezite Gebelik Variköz venler Venöz kateterler
VTE: Venöz tromboembolizm, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

2.4.3. Kanserde VTE risk faktörleri

Kanser hastalarında VTE riskinin değerlendirilmesi, çeşitli risk faktörlerinin karmaşık etkileşimi nedeniyle oldukça zordur. Hastayla ilişkili, kanserle ilişkili ve tedaviyle ilişkili birçok faktörün, kanser hastalarında tromboz riskini arttırdığı bilinmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Kanserli Hastalarda VTE Risk Faktörleri.

2.4.3.1. Hasta ile ilişkili faktörler

Demografik özellikler, komorbid durumlar (akciğer hastalığı, enfeksiyon, böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, obezite), hareketsizlik ve önceki VTE öyküsü dahil olmak üzere hastayla ilişkili risk faktörleri VTE ile ilişkilidir. Özellikle önceden VTE öyküsü olan kanser hastalarında VTE öyküsü olmayan kanser hastalarına kıyasla 6-7 kat artış vardır [57]. Ayrıca tekrarlayan VTE'nin kanser hastalarında daha yaygın olduğu bulunmuştur; örneğin, antikoagülan tedavi alan kanserli ve kansersiz hastalarda 12 aylık kümülatif tekrarlayan VTE vakaları sırasıyla %20,7 ve %6,8 olarak rapor edilmiştir [31]. Eşlik eden hastalıklarla ilgili olarak toplum temelli bir vaka kontrol çalışması, enfeksiyondan sonraki ilk üç ay içinde tahmini VTE görülme oranının 3 kat arttığı bildirilmiştir [78].

2.4.3.2. Kanser ile ilişkili faktörler

Kanser türü ve evresi ile VTE gelişme riski arasında ilişki vardır. Pankreas ve beyin tümörleri yüksek VTE riski ile ilişkilidir. Malignite tipine göre VTE riskinin artması ile ilişkilendirilen diğer kanserler arasında mide, böbrek, endometriyum, akciğer, over, mesane, testis kanserleri ve hematolojik maligniteler yer alır [79, 80]. Ayrıca ileri hastalık evreleri ve uzak metastazlar VTE riskini artırır [81]. Lokal (N0), bölgesel (N1-3) ve uzak metastatik (M1) kanser evrelerinin VTE gelişimi üzerindeki etkisini karşılaştıran Viyana Kanser ve Tromboz Çalışmasından elde edilen veriler, lokal evredeki hastalarla karşılaştırıldığında, bölgesel ve uzak metastatik evrede olan hastalarda VTE riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdi [82].

Bazı kanser türlerinin histolojik alt tipleri VTE riskini artırır. Çalışmalar, küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalar arasında adenokarsinomda skuamöz hücreli karsinoma kıyasla VTE riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [83]. Viyana Kanser ve Tromboz çalışmasında solid tümörü olan hastalar arasında yüksek derecelilerde, düşük derecelilere kıyasla VTE gelişme riski 2 kat artmıştır [84].

2.4.3.3. Kanser tedavisinin etkileri ile ilişkili faktörler

Birçok kanser tedavi stratejisinin (kemoterapi, hormonal tedavi, antianjiyogenik ajanlar, destekleyici tedavi ve santral venöz kateterler) ve cerrahi prosedürlerin VTE komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir [57].

VTE, ameliyat olan hastalar için yaygın bir komplikasyondur; kanser cerrahisi, kanser olmayan hastalarda uygulanan benzer prosedürlerle karşılaştırıldığında postoperatif DVT riskini 2 kat, ölümcül PTE riskini ise 3 kattan fazla artırır [85].

Santral venöz kateter ile VTE arasındaki ilişki, kateterin yerleştirilmesinden sonra venöz staz ve damar hasarının veya kateter ile ilişkili enfeksiyonların sonucu olabilir [86, 87]. Santral venöz kateter, üst ekstremitte DVT gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [88].

Kanser tedavisinde kullanılan birçok ajan, özellikle sistemik tedavi (kemoterapi, protein kinaz inhibitörleri, immünoterapi), östrojenik bileşiklerle hormon tedavisi ve antianjiyogenik ajanlar olmak üzere, VTE geliştirme riskinin artmasıyla da ilişkilidir [89, 90]. Kanser hastalarında kemoterapiye bağlı tromboz gelişme riski 6-7 kat artmaktadır [79]. Platin bazlı bir kemoterapötik ilaç olan sisplatin artmış arteriyel vasküler toksisite ve trombotik potansiyele neden olur. Sisplatin ile kombinasyon kemoterapisi, başka bir platin bazlı ilaç olan oksaliplatin ile kombinasyon tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında, gastroözofageal kanser hastalarında trombotik komplikasyonlarda yaklaşık 2 kat artışa yol açmaktadır [91].

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (meme kanseri için tamoksifen, raloksifen) gibi ekzojen hormonal bileşikler VTE riskinin artmasına yol açar [92, 93]. Hormon replasman tedavisi [93] veya hormonal kontraseptif ajanlar [94] gibi hormonal bileşiklerin kullanımı da VTE gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

İmmünomodülatör ajanların, özellikle de talidomid ve lenalidomid'in kullanımı, multipl miyelomlu hastalarda sırasıyla %12 ve %8'lik bir VTE insidansı ile ilişkilidir [95].

Tümör büyümesinde, invazyonunda ve metastazında anjiyogenezin önemi, kan damarı oluşumunu hedef alan inhibitörlerin kullanılmasına yol açmıştır. Bevacizumab, kanser hücrelerinden salınabilen ve endoteli aktive edebilen dolaşımdaki VEGF'yi hedef alan monoklonal bir antikordur. Bevacizumabın etkisinin, venöz tromboembolik olaylardan ziyade arteriyel tromboembolik olayların riskini artırmada daha büyük bir etkiye sahip olduğu görülmektedir [96].

Eritropoietin ve darbopoetin dahil destekleyici bakım ajanlarının kanser hastalarında VTE riskini ve mortaliteyi arttırdığı görülmektedir [97].

2.5. KLİNİK BULGULAR

2.5.1. Derin Ven Trombozu

Tipik olarak baldırda veya uylukta ağrı, şişlik, hassasiyet gibi semptomlara neden olur. Ancak cerrahi sonrası dönemde DVT sıklıkla asemptomatiktir ve PTE'ye bağlı nefes darlığı bu hastalarda ilk belirti olabilir [98]. DVT'nin atipik yerlerde,örneğin üst ekstremitte veya boyun venlerinde gerçekleştiği durumlarda, kanser riski göz önünde bulundurulmalı ve gerekli tetkikler yapılmalıdır [4].

Fizik muayenede yüzeysel venlerde genişleme, baldır veya uyluk çevresinde çap farkı, tek taraflı ödem, ısı artışı, eritem ve hassasiyet gözlenir. Ayak bileğinin dorsifleksiyonu ile gelişen baldırda ağrısı olması şeklinde tanımlanan Homans belirtisi saptanabilir [99]. DVT saptanan olguların yaklaşık %50'si asemptomatiktir [98]. DVT saptanan olguların yaklaşık üçte birine PTE eşlik eder ve DVT saptanan PTE olgularında mortalite ve nüks riski artar [100, 101].

2.5.2. Pulmoner Tromboembolizm

Pulmoner tromboembolizm klinik olarak yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) ve düşük riskli (nonmasif) olarak üç gruba ayrılır. Yüksek riskli PTE'de hemodinamik instabilite ve akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Hemodinamik instabilite; persistan hipotansiyon, obstrüktif şok ve kardiyak arrest olmak üzere üç formda karşımıza çıkar [7, 43]. Persistan hipotansiyon; sistolik kan basıncı <90 mmHg olması ya da sistolik kan basıncında 15 dakikadan uzun süreli ve yeni başlayan aritmi, hipovolemi ve sepsis ile izah edilemeyen 40 mmHg'dan fazla düşüş olmasını ifade eder. Obstrüktif şok; sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında ya da yeterli sıvı repasmanına rağmen sistolik kan basıncını 90 mmHg ve üzeri tutmak için vazopressör gereksinimi ile birlikte uç organ hipoperfüzyon bulgularının görülmesi olarak tanımlanır. Kardiyak arrest, kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi olan klinik durumdur.

Orta riskli PTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu (hipokinezi ve dilatasyon) bulguları görülür ancak sistemik kan basıncı normaldir. Düşük riskli PTE’de sağ ventrikül fonksiyonları ve sistemik kan basıncı normaldir [43].

PTE, hiçbir semptomun olmamasından şok veya ani ölüme kadar değişen klinik özelliklere sahiptir. Klinik semptom ve bulgular; embolinin boyutuna, lokalizasyonuna ve kardiyopulmoner kapasiteye bağlı olarak değişebilmektedir. Klasik semptomlar arasında dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi ve senkop yer alır. En sık görülen semptom akut başlangıçlı nefes darlığıdır ve bunu plöretik tipte göğüs ağrısı takip eder. Hemoptizi daha nadir görülen bir semptomdur ve pulmoner infarktüs ile ilişkilidir [1]. Senkop, özellikle yüksek riskli PTE’de ortaya çıkan bir semptomdur [42]. VTE’si olan kanser olgularının büyük çoğunluğunda semptomlar belirgin olmayabilir veya kansere ait belirtiler tarafından maskelenebilir [4, 102].

Santral bölgedeki PTE sıklıkla ana pulmoner arter veya lobar dalların bifurkasyonunda yer alır, pulmoner arteriyel yatağın yarısından fazlası tıkanması durumunda hemodinamik instabiliteye neden olur. Dispne ve hipoksemi ön plandadır. Göğüs ağrısı tipik angina şeklinde olabilir.

Olguların %60-70’inde görülen periferik pulmoner arterlerdeki PTE’de plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi daha sıktır. İnfarktüs oluşma olasılığı daha yüksektir [43].

Fizik muayenede en sık görülen bulgular taşikardi ve takipnedir. Oskültasyon tamamen normal olabilir veya solunum seslerinde azalma, lokalize raller veya ronküs duyulabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeni sert, sağ ventriküler S3 duyulabilir [42].

2.6. TANI

Venöz tromboembolinin iki ayrı klinik tablosu olan DVT ve PTE’nin tanı yaklaşımında birlikte bahsedilmesi önemlidir.

2.6.1. DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Olasılık Değerlendirme

DVT’den şüphesinde, tanısal ilerleme kararı vermeden önce klinik olasılık değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede Wells skoru gibi risk skorlama sistemleri önemli rol oynar. (Tablo 2)

Tablo 2. DVT İçin Wells Skorlama Sistemi.

Klinik Parametre	Puan
Aktif kanser varlığı ya da 6 ay içerisinde kanser tedavisi görmek	1
Paralizi, parezi veya yakınlarda alt ekstremitelerde alçılı immobilizasyon	1
3 günden fazla yatak istirahati ya da son 4 hafta içerisinde majör cerrahi geçirmek	1
Derin ven sistemi boyunca lokalize duyarlılık	1
Bacak ve baldırda şişme	1
Asemptomatik bacağı göre baldırda 3 santimetreden fazla çap artışı (tibiyal tuberoz çıkıntının 10 cm altından ölçüm)	1
Semptomatik bacakta tek taraflı gode bırakan ödem	1
Semptomatik bacakta variköz olmayan süperfisiyal venler	1
En az bir tane DVT'den daha yüksek alternatif tanı olasılığı olan tanı varlığı	-2
Değerlendirme: Skor; düşük olasılık ≤ 0 , orta olasılık 1-2, yüksek olasılık ≥ 3	
Modifikasyon: Mevcut kriterlere ek olarak Geçirilmiş DVT varlığına 1 puan verilir. DVT olası değil ≤ 1 puan ve DVT olası ≥ 2 puan	

Düşük ve orta olasılıklı olgularda D-dimer (ELISA) negatif ise DVT dışlanır, pozitif ise doppler ultrasonografisi (D-USG) uygulanır. Yüksek olasılıklı olgularda ise D-dimer sonucuna bakılmaksızın D-USG uygulanması önerilmektedir [99].

D-USG, DVT şüphesi olan hastalarda tercih edilen tanısal testtir. Proksimal semptomatik DVT tanısında D-USG, %90'ın üzerinde duyarlılık ve %95'e yakın özgüllük gösteren yüksek bir tanısal doğruluk oranına sahiptir [103]. Geçmişte yaygın olarak kullanılan DVT tanısı için altın standart olan asendan kontrast venografi artık tanı için nadiren kullanılmaktadır [99].

Wells skorlama sisteminin kanser hastalarındaki yararlılığı belirsizdir. Bir yandan bu modellerin değerlendirilmesi kanserli hastaların yalnızca az bir kısmını kapsamakta, diğeryandan ise malignite nedeniyle zaten 1 puan verilmektedir. Kanser hastalarında santral venöz kateter veya tümörün pıhtılaşma aktivasyonuna bağlı olarak D-dimer düzeyi yükselebilir. Yanlış pozitif D-dimer testlerinin sayısının kanser hastalarında kanser olmayan hastalara kıyasla üç kat daha fazla olduğu kaydedilmiştir [104]. Geniş bir prospektif çalışmada, DVT şüphesi olan kanser hastalarında D-dimer düzeyleri yüksek bulunurken, radyolojik testler VTE tanısını dışlamıştır [105]. Buna göre, mevcut kılavuzların çoğu kanser hastalarında VTE tanısı için D-dimer testini önermez.

2.6.2. PTE Tanısında Kullanılan Yöntemler ve Olasılık Değerlendirme

Semptomlar ve bulguların risk faktörleri ile birleşimi, PTE şüphesi olan hastaların, farklı klinik veya test öncesi olasılık kategorilerine göre sınıflandırılmasına olanak tanır [7]. En sık, Wells skorlaması ve Modifiye Geneva skorlaması sistemi kullanılmaktadır [43].

Tablo 3. PTE için Wells Skorlama Sistemi

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

DVT: Derin Ven Trombozu, **PTE:** Pulmoner Tromboembolizm

Tablo 4. PTE için Modifiye Geneva Skorlama Sistemi

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

DVT: Derin Ven Trombozu, **NDS:** Nabız Dakika Sayısı **PTE:** Pulmoner Tromboembolizm

Her iki skorlama da klinik uyumu artırmak amacıyla basitleştirilmiştir [106, 107]. Basitleştirilmiş formların benzer tanısal performansları olduğu doğrulanmıştır [108, 109]. PTE'nin klinik olasılığını değerlendirmeye yönelik her iki yöntem de hastaların artan PTE insidansına karşılık gelen üç (düşük, orta veya yüksek klinik olasılık) kategoride sınıflandırılmasına olanak tanır. Basitleştirilmiş formları ise iki (PE olası değil veya PE olası) kategoride sınıflandırılır [110, 111].

Düşük/orta klinik olasılık veya PTE olası olmayan düşük riskli PTE hastalarında negatif D-dimer testi (ELISA) saptanırsa PTE dışlanır. Bu durumdaki tedavi verilmeyen hastalarda üç aylık VTE riski %0,14 saptanmıştır [112].

Doğrulanmış PTE prevelansı kullanılan skordan bağımsız olarak risk kategorilerine göre değişmektedir. Düşük olasılıkta %10, orta olasılıkta %30 ve yüksek olasılıkta %65 oranında PTE görülmektedir. Basitleştirilmiş formda ise bu oran PTE olası olmayanda yaklaşık %12 ve PTE olasıda %30'dur [113]. Bu skorların benzer bir teşhis performansı gösterdiği doğrulanmıştır [114].

Nefes darlığı veya göğüs ağrısı olan her hastada PTE açısından tetkik edilmesi, yüksek maliyetlere ve komplikasyonlara yol açabilir. Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PERC), PTE geçirme olasılığı çok düşük olan ve tanısız çalışmanın başlatılmaması gereken hastaların klinik açıdan seçilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bunlar, PTE'nin yokluğuyla önemli ölçüde ilişkili olan sekiz klinik değişkenden oluşur: yaş <50 yıl; nabız <100 atım/dakika; ameliyat öyküsü, VTE geçmişi ve hormon kullanımının olmaması. PERC kriterlerini karşılayan düşük olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanması önerilmiştir [7].

Klinik ve fizik muayene bulguları özgün olmadığından tanı için klinik şüphe gerekir. Akciğer grafisi , başta D-dimer olmak üzere laboratuvar testleri , elektrokardiyogram (EKG) ve arter kan gazı incelemeleri klinik değerlendirmede faydalıdır, ancak tanısız değildir [99].

Rutin Laboratuvar Testleri

Lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), yüksek serum laktat, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) sık görülen laboratuvar bulguları arasında yer alır. Artmış serum kreatinin düzeyleri, akut PTE'de 30 günlük mortalite ile ilişkilidir [43].

Arter Kan Gazları

Normal göğüs radyografisi ortamında açıklanamayan hipoksemi, PTE için klinik şüpheyi artırmalı ve daha ileri değerlendirmeyi hızlandırmalıdır. PTE tanısından şüphelenilen hastalarda arter kan gazında hipoksemi, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti, solunumsal alkaloz ve hipokapni saptanır. Ancak PTE'li hastaların %18'inde arter kan gazı normal olabilir. Tanı anında hipoksemisi veya arteriyel oksijen saturasyonu % 95'in altında olan hastalar, yüksek komplikasyon riskine sahiptir [115].

D-dimer

Akut trombozda fibrin yıkım ürünü olan plazma D-dimer seviyeleri yükselir. D-dimer özgüllüğü düşük, duyarlılığı yüksektir. Kantitatif ELISA veya ELISA'dan türetilen testler en yüksek duyarlılığa (%95'in üzerinde) ve %40 civarında bir özgüllüğe sahiptir. Eşik değeri 500 µg/L'dir. D-dimer özgüllüğü düşük olduğundan PTE'nin doğrulanması için yararlı değildir. VTE haricinde çeşitli klinik tabloda

(malignite, gebelik, cerrahi, travma ve renal hastalıklar gibi) D-dimer yükselir. Negatif D-dimer testi (ELISA), düşük/orta klinik olasılıkla birlikte PTE tanısının dışlanması sağlar. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise D-dimer düzeyinin normal olması PTE'yi dışlamaz [43].

Natriüretik Peptidler ve Kardiyak Troponinler

B-tipi natriüretik peptid (BNP) PTE tanısında sınırlı katkısı vardır. Ancak, yüksek BNP ya da onun öncüsü olan N-terminal proBNP, risk sınıflandırmasında prognostik olarak faydalı olabilir. Yüksek BNP, sağ ventrikül disfonksiyonu ve erken mortalite ile ilişkilidir [116]. Serum troponin I ve T değerleri yüksek riskli ve orta riskli PTE'de akut sağ ventrikül dilatasyonuna bağlı olarak artar. Akut PTE'li hastaların %30-60'ında kardiyak troponinler artmıştır. Bu durum hemodinamisi stabil PTE olgularında erken mortalite ile ilişkilidir [43].

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide (EKG) tespit edilen bulgular, PTE şüpheli hastalarda yaygın olmasına rağmen spesifik değildir. En sık (%70) taşikardi ve spesifik olmayan ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri görülür [112]. Düşük riskli PTE'de EKG genellikle normal olup, hastaların %40'ında var olan sinüs taşikardisi tek bulgu olabilir [43].

Atrial aritmiler, bradikardi (<60 atım/dakika) veya taşikardi (>100 atım/dakika), yeni gelişen sağ dal bloğu, inferiyor Q dalgaları (II, III ve aVF derivasyonları), anterior ST segment değişiklikleri ve T dalgası inversiyonu, S1Q3T3 paterni PTE tanısı alan hastalarda kötü prognozla ilişkili EKG anormallikleridir [117].

Akciğer Grafisi

PTE'de akciğer grafisinde lineer atelektazi, diyafragma elevasyonu, plevral efüzyon ve pulmoner arterde genişleme gibi spesifik olmayan anormallikler yaygındır ancak hastaların %12-22'sinde normal akciğer grafisi görülebilir. PTE'den şüphelenilen çoğu hastada, hastanın semptomlarının alternatif bir nedenini araştırmak için akciğer grafisi yararlı olabilir. Hampton hörgücü ve Westermark işareti nadirdir ancak görüldüğünde PTE şüphesini artırır. Hampton hörgücü akciğer periferinde plevral tabanlı opasitedir. Westermark işareti, akciğer içindeki segmental dağılımda

distal hipoperfüzyonla birlikte pulmoner damarların aniden kesilmesi ve saydamlık artışıdır [118].

Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi

PTE şüphesi olan çoğu hasta için kontrastlı bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi olarak da adlandırılan BTPA, ilk tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir çünkü özellikle tanısal algoritmalara dahil edildiğinde PTE tanısı için duyarlı ve spesifiktir. Bu yöntem kullanılarak alternatif tanılar da keşfedilebilir [117].

BTPA, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) akciğer sintigrafisine kıyasla duyarlılığı daha yüksektir. Önemli bir üstünlüğü subsegmental düzeye kadar pulmoner arter dallarını görüntülerken; akciğer, mediasten, plevra ve göğüs duvarına ait patolojileri de gösterir [118]. Duyarlılık pulmoner embolinin yaygınlığına, klinik olasılığa ve BT dedektör sayısına bağlı değişir [1].

Toplam 4657 hastayı içeren 23 çalışmanın meta-analizi, negatif BTPA sonrası 3 aylık VTE sıklığı %1,4 ve 3 aylık fatal PE sıklığı %0,51 olarak bulunmuştur [119]. Klinik PTE olasılığı düşük veya orta olan hastalarda, negatif BTPA'nın PTE için yüksek bir negatif öngörü değeri vardır (sırasıyla %96 ve %89), bu hastalarda ileri test yapılmasına gerek yoktur. Ancak Yüksek klinik olasılıklı ise negatif öngörü değeri %60'tır. Klinik olasılığı yüksek olup BTPA negatif olgularda, ileri testler ile (V/Q akciğer sintigrafisi, alt ekstremité D-USG, gerekirse pulmoner anjiyografi) araştırılması gerekir [7].

Ventilasyon/Perfüzyon Akciğer Sintigrafisi

V/Q akciğer sintigrafisi, PTE tanısında kullanılan noninvazif bir yöntemdir. Bu yöntem uyumsuz defekt olarak adlandırılan ventilasyon ve perfüzyon dengesizliğini gösterir. V/Q akciğer sintigrafisinin yorumlanması Pulmoner Emboli Tanısı Üzerine Prospektif Araştırma (PIOPED) çalışmasında ve bunların sonraki revizyonunda doğrulanan kriterlere dayanmaktadır [120]. Modifiye PIOPED II kriterlerinde V/Q akciğer sintigrafisi; normal, çok düşük olasılık, yüksek olasılık ve tanısal olmayan olarak sonuçlanmaktadır. Sadece perfüzyon sintigrafisi için sonuçlar; normal, yüksek olasılıklı ve tanısal olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Sonuçlar klinik skorlama ile değerlendirilmelidir [44]. Klinik olasılık düşük ve orta olan hastalarda normal V/Q sintigrafisi yüksek negatif öngörü değeri ile PTE'yi dışlamada geçerli bir kriterdir. Yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisinin ise pozitif prediktif değeri yaklaşık %90'dır. V/Q

sintigrafisinin ana dezavantajı, yüksek oranda tanısal olmayan olarak sonuçlanması ve ayırıcı tanı sağlayamamasıdır [120].

Daha düşük radyasyon ve kontrast madde koruyucu bir işlem olan V/Q akciğer sintigrafisi, klinik olasılığı düşük ve akciğer grafisi normal olan ayakta tedavi gören hastalarda, genç (özellikle kadın) hastalarda, hamilelerde, kontrast madde kaynaklı anafilaksi öyküsü olan hastalar ve ağır renal yetmezliği olan hastalarda ön plana çıkabilir [121].

Pulmoner Anjiyografi

Geçmiş yıllarda, akut PTE'nin tanısı veya dışlanması için pulmoner anjiyografi altın standarttı, ancak daha az invazif olan BTPA'nın benzer tanısal doğruluk sağlaması nedeniyle artık nadiren uygulanmaktadır [122]. Geniş bir prospektif araştırmaya göre, pulmoner anjiyografi işleminin %0,5 ölümcül, %1 ölümcül olmayan majör ve %5 minör komplikasyon riski taşıdığı belirlenmiştir [123].

Ekokardiyografi

Akut PTE, ekokardiyografide görülen sağ ventrikül aşırı yüklenmesine ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Ekokardiyografinin negatif öngörü değeri %40-50 olduğundan, normal olması durumunda PTE dışlanamaz [124]. Ayrıca, akut PTE yokluğunda da, eşlik eden kardiyopulmoner hastalık nedeniyle sağ ventrikül aşırı yüklenmesi veya fonksiyon bozukluğu belirtileri görülebilir [125]. Transtorasik ekokardiyografide (TTE) sağ ventrikül dilatasyonu PTE'li hastaların %25'inde bulunur ve hastalığın risk sınıflandırması için faydalıdır [126].

PTE'li olguların %30-40'ında, sağ ventrikül duvar gerilimini veya aşırı basınç yükünü gösteren ekokardiyografik anormallikler vardır ve veriler, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun boyutu ile akciğer görüntülerindeki perfüzyon defektlerinin derecesi arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Sağ ventrikül bulguları arasında; artmış sağ ventrikül boyutu, sağ ventrikül fonksiyonunda azalma, triküspid yetersizliği, anormal septal duvar hareketi, McConnell işareti (sağ ventrikül apikal kasılması normalken sağ ventrikül serbest duvar hareketinde hipokinezi olması), Triküs pit halkasal düzlem sistolik eksürsyonu (TAPSE) azalması yer alır [118].

Masif PTE ayırıcı tanısında yer alan perikardiyal tamponad, akut kapak fonksiyon bozukluğu, şiddetli global veya fokal sol ventrikül disfonksiyonu veya aort diseksiyonu gibi durumların saptanmasında yararlıdır [127]. Diyastol sonunda sağ

ventrikül/sol ventrikül oranının 0.9 ve üzerinde olması mortalite ile ilişkilidir [128].

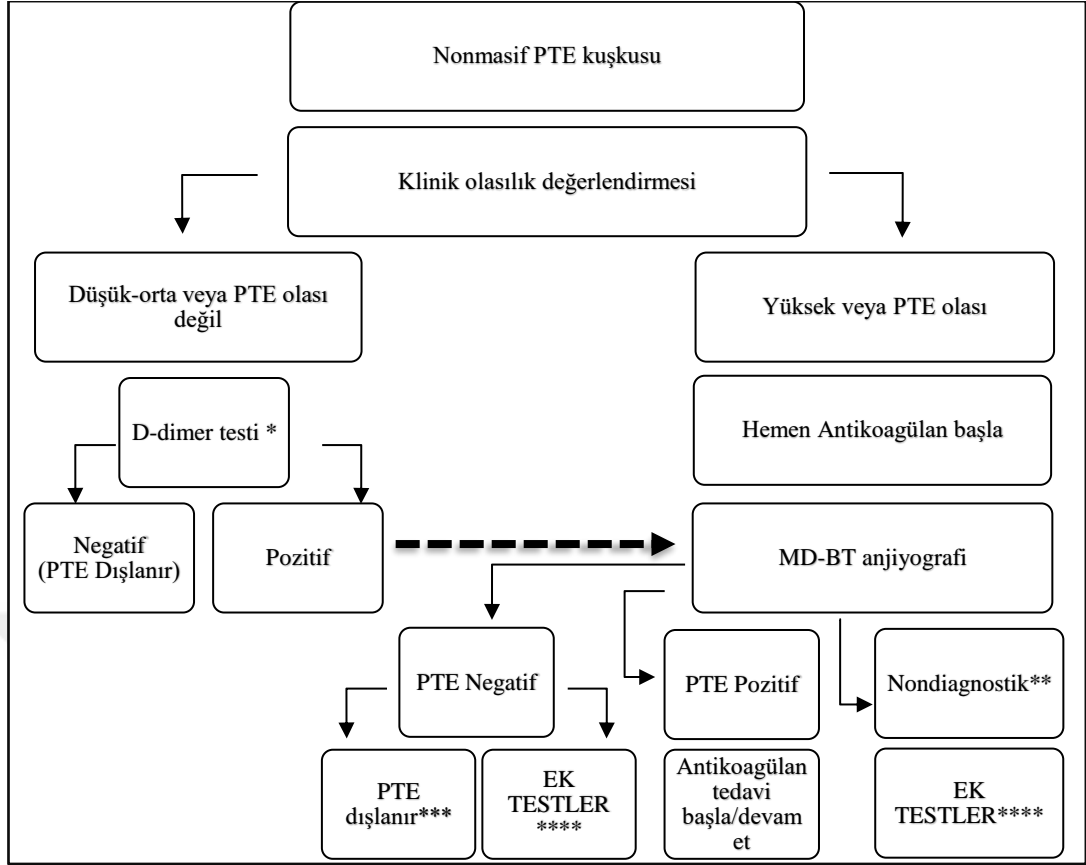
Ekokardiyografi, hemodinamisi instabil yüksek riskli PTE şüphesi olan BTPA çekilemeyen hastalarda birinci seçenek olmalıdır. Bu olgularda, alt ekstremitte venöz D-USG ile birlikte değerlendirilmelidir. Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları görülmez ve venöz D-USG'de DVT saptanmaz ise PTE %96 oranında dışlanır.

Orta riskli PTE'li hastalarda ekokardiyografide sağ ventrikülde dilatasyon saptanması erken mortalite riski ile ilişkilidir ve trombolitik tedavi açısından değerlendirilmesi önerilir [43].

Hemodinamisi Stabil PTE Kuşkuğu Hastalarda Tanısal Yaklaşım

BTPA ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak BTPA'nın kontrendike olduğu, uygulanabilir olmadığı veya sonuçsuz kaldığı durumlarda V/Q akciğer sintigrafisini kullanan algoritmalar uygundur. BTPA'ya dayalı olarak önerilen strateji şekil 4'te gösterilmektedir. Acil servise kabul edilen olgularda, D-dimer istenmesi, klinik olasılığın değerlendirilmesinden sonraki ilk basamaktır ve ayakta tedavi gören hastaların yaklaşık %30'unda PTE dışlanır. Klinik PTE olasılığı yüksek olan hastalarda negatif prediktif değer düşük olması nedeniyle D-dimere bakılmaksızın direkt BTPA çekilmelidir.

Yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu PTE tanısı koymak için yeterlidir. Akciğer grafisi normal olan hastalarda daha yüksek tanısal V/Q sintigrafisi oranı tespit edilir. Tanısal olmayan V/Q sintigrafisi ve düşük klinik PTE olasılığı, doğrulanmış PTE prevalansının düşük olduğunu gösterir ve alt ekstremitte D-USG'de DVT'nin saptanmamasıyla negatif öngörü değeri daha da artar [7].



MD-BT anjiyografi: Multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi

* Yüksek duyarlılığa sahip ELISA gibi testler

** Radyolojik bulguların net olmaması veya farklı tanı olasılıkları arasında ayırım yapılamadığı durumlarda

*** Düşük-orta klinik olasılık veya PTE olası değil ise uygulanır.

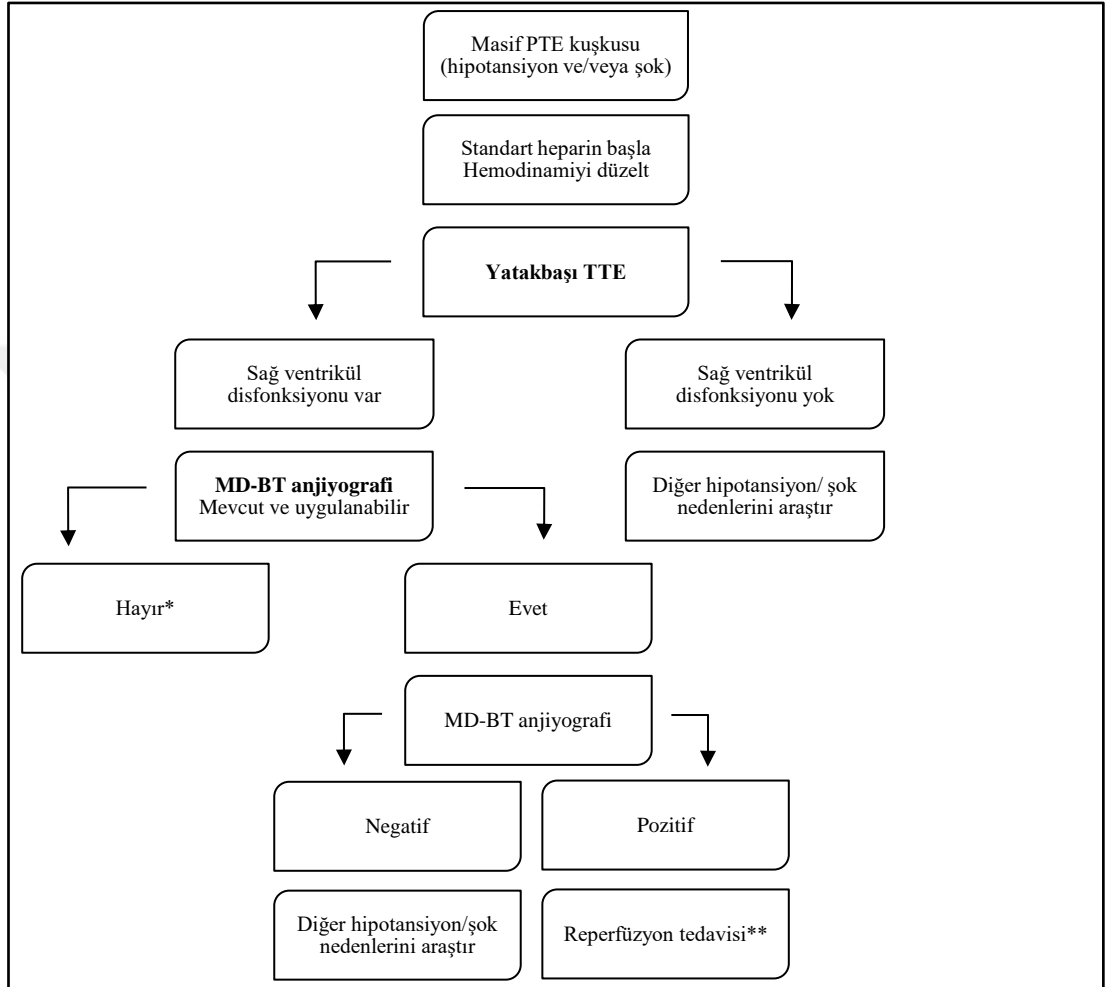
**** V/Q sintigrafisi, alt ekstremitte D-USG, pulmoner anjiyografi.

Şekil 4. Stabil Hemodinami Gösteren PTE Şüpheli Hastalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) Rehberliğinde Yaklaşım.

Hemodinamisi İnstabil PTE Kuşkulu Hastalarda Tanısal Yaklaşım

Önerilen strateji şekil 5'te gösterilmektedir. Yüksek Klinik olasılık mevcuttur ve ayırıcı tanıda kalp tamponadı, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kapak fonksiyon bozukluğu ve hipovolemi yer alır. Bu durumda ilk yapılacak tetkik akut sağ ventrikül disfonksiyonuna dair kanıt sağlayacak olan yatak başı TTE'dir. Özellikle sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda pulmoner arter ve ana dallarındaki trombusün doğrudan görüntülenmesine izin verebilen TEE önemli bir yer alır. TTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastada yatak başı alt ekstremitte D-USG ile DVT'yi tespit

edebilir ve acil reperfüzyon tedavisi başlanabilir. Hasta destekleyici tedavi kullanılarak stabil hale getirilir getirilmez, tanının nihai olarak BT anjiyografi ile doğrulanması aranmalıdır [7].



TTE: Transtorasik ekokardiyografi, MD-BT anjiyografi: Multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografi

* Hemodinamisi instabil hastalarda TTE’de sağ ventrikül disfonksiyonu saptanırsa acil reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır.

** Trombolitik tedavi, embolektomi, perkutan kateter teknikleri ± düşük doz lokal trombolitik

Şekil 5. İnstabil Hemodinami Gösteren PTE Şüpheli Hastalarda Yaklaşım.

2.6.2.1. Kanserde PTE Risk Değerlendirme

Çeşitli çalışmalar, aktif olarak kemoterapi alan ve ayakta tedavi edilen (ambulator) kanser hastalarda VTE'lerin bağımsız öngörücülerini araştırmış ve bu

da en yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi için risk modellerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Khorana modeli, hastaları venöz tromboemboli açısından düşük, orta veya yüksek riske göre sınıflandırmak için belirli hasta özelliklerini ve laboratuvar değerlerini kullanan doğrulanmış bir puanlama sistemidir. Toplam puana göre üç kategoriye ayrılmıştır. Düşük (puan = 0) ve orta (puan = 1-2) risk grubundaki hastaların düşük VTE insidansına sahip olduğu ve büyük olasılıkla tromboprofilaksiden fayda sağlayamayacağıdır. Buna karşılık Khorana ve arkadaşları, yüksek risk grubunda (skor ≥ 3) belirlenen hastaların VTE riskinin daha yüksek olduğunu ve dolayısıyla tromboprofilaktik tedavinin başlatılmasından büyük olasılıkla fayda göreceğini gözlemledi. Bu modelin negatif tahmin değeri %98,5, pozitif tahmin değeri %7,1, duyarlılığı %40 ve özgüllüğü %88 idi [129]. Viyana CAT VTE Risk Değerlendirme Skoru gibi daha sonraki modeller, D dimer ve hücre adezyon molekülü çözünür P-selektin gibi diğer biyobelirteçlerin dahil edilmesinin kişinin tromboz riskini tahmin etme yeteneğini daha da artırabileceğini öne sürdü [130].

Tablo 5. Khorana ve V-CATS VTE Risk Skorları.

Risk faktörü		Puan
Kanser Yerleşimi	Çok yüksek riskli kanser (mide, pankreas)	2
	Yüksek riskli (akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1
Trombosit sayısı $\geq 350.000/\text{mm}^3$		1
Lökosit sayısı $\geq 11.000/\text{mm}^3$		1
Hemoglobin $<10 \text{ g/dl}$ ve/veya eritropoez uyarıcı ilaç kullanımı		1
Beden kitle indeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$		1
V-CATS (Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması) sonucunda eklenen belirteçler		
D-dimer $\geq 1,44 \text{ mcg/ml}$		1
P-selektin $\geq 53,1 \text{ mg/ml}$		1

2.7. TEDAVİ

2.7.1 Tedavi öncesi Risk Değerlendirilmesi ve Tedavi Yaklaşımları

Risk değerlendirmesinde ilk aşama hemodinamik instabilitenin belirlenmesidir. Tanı ve tedavi yaklaşımları bu aşamaya göre şekillenir. Hemodinamisi instabil olan hastalar doğrudan yüksek riskli gruba girer. Akut PTE tanısı konulan hastalar erken mortalite riskine göre yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (non-masif) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma tedavi ve prognozu belirlemede önemli rol oynar [131].

PTE şiddeti ve komorbiditeyi birleştiren klinik skorlar arasında en sık kullanılan

Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI)'dir (tablo 6). PESI'nin basitleştirilmiş bir versiyonu (sPESI) geliştirilmiş ve aynı etkinlikte bulunmuştur [132, 133]. PTE'ye eşlik eden DVT, ilk üç ay içinde ölüm riskini önemli ölçüde arttıran bir faktördür [134]. Hemodinamisi instabil olan hasta direkt yüksek risklidir ve PTE kanıtlandığında reperfüzyon tedavisi uygulanır. Hemodinamisi stabil olan hastalarda PESI skoru ile risk değerlendirilmesi yapılır. Düşük riskli grup PESI Sınıf I-II veya sPESI 0 olan, yüksek riskli grup ise PESI Sınıf III-IV-V veya sPESI 1 ve daha fazla saptanan olgulardır. PESI skorlaması ile yapılan bir çalışmada düşük riskli grupta erken mortalite %0.7 ve %1.2 iken, yüksek riskli grupta sırasıyla %4.8, %13.6 ve %25 olarak saptanmıştır [135]. PTE şiddetinin sınıflandırılması ve erken mortalite riski tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Pulmoner Emboli Ağırlık İndeksi (PESI).

Değişken	Skor	
	Orijinal PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş >80 yıl	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetersizliği öyküsü	+10	1*
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	
Kalp hızı ≥ 110 /dk	+20	1
Sistolik kan basıncı <100 mmHg	+30	1
Solunum hızı ≥ 30 /dk	+20	
Vücut ısısı <36°C	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SaO ₂ <%90	+20	1
* Kronik kardiyovasküler hastalık (birinin varlığında 1 puan alır)		
PESI		sPESI
Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk: 0 Yüksek risk: ≥ 1
Sınıf I: <65 Sınıf II: 66-85	Sınıf III: 86-105 Sınıf IV: 106-125 Sınıf V: > 125	

Tablo 7. Akut PTE’de Erken Mortalite Riski Sınıflandırması.

Risk Belirteçleri				
30 Günlük Mortalite Riski	Hemodinamik instabilite	PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1	Sağ ventrikül disfonksiyonu	Artmış kardiyak troponin seviyeleri
Yüksek	+	+	+	+
Orta	Orta-Yüksek	-	+	+
	Orta-Düşük	-	+	Birisi (+) veya ikisi de (-)
Düşük	-	-	-	Değerlendirme gerekmez istenmiş ise negatif olmalı

PTE: Pulmoner tromboembolizm, **PESI:** Pulmoner embolizm şiddet indeksi, **sPESI:** Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi,
TTE: Transtorasik ekokardiyografi, **BT:** Bilgisayarlı tomografi.

Diğer bir prognostik klinik skor ise Bova skoru’dur. Bova skoru>4 olan olgular yüksek riskli grup olarak sınıflandırılır ve otuz günlük mortalite %15.5 olarak bildirilmiştir [136] (Tablo 8). Klinik parametrelere ek olarak hem sağ ventrikül disfonksiyonu hem de dolaşımda yüksek kardiyak biyobelirteç düzeyleri gösteren orta risk grubundaki hastalar, orta-yüksek riskli grup olarak sınıflandırılır. Bu vakalarda hemodinamik dekompanseasyonun ve dolayısıyla kurtarıcı reperfüzyon tedavisi ihtiyacının erken tespitine izin vermek için yakın izleme önerilir [7].

Tablo 8. Bova Skoru.

Parametre	Puan
SKB 90-100 mmHg	2
Artmış kardiyak troponin	2
Sağ ventrikül disfonksiyonu (TTE veya BTPA ile belirlenmiş)	2
Kalp hızı > 110 atım/dk	1
Düşük risk: 0-2 puan; Orta risk: 3-4 puan; Yüksek risk: >4 puan	

SKB: Sistolik Kan Basıncı.

Yüksek Riskli (Masif) Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Hemodinamik ve solunumsal destek tedavisi ilk basamaktır. Standart heparin (80 IU/kg intravenöz) ile birlikte oksijen, sıvı tedavisi, inotrop ve/veya vazopressörler ve gerekirse entübasyon/mekanik ventilasyon uygulanır. Destek tedavisine rağmen hemodinamik stabilite sağlanamaz veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon (Tablo 9) varsa ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanması planlanmalıdır. Destek tedavisi ile stabil hemodinami sağlanan ve BTPA’da PTE

saptanan hastaya, ECMO uygulanmamışsa veya trombolitik tedaviye kontrendikasyon yoksa reperfüzyon tedavisi (trombolitik tedavi) başlanmalıdır. Streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) trombolitik tedavide kullanılan ilaçlardır.

Tablo 9. Trombolitik Tedavinin Kontrendikasyonları.

Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Aktif kanama varlığı • Kanama diyatezi • Aktif intrakraniyal kanama varlığı/kuşkusu • Hemorajik veya nedeni bilinmeyen inme • Son altı ay içindeki iskemik inme • Santral sinir sistemi tümörleri • İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon/anevrizma • Son üç hafta içindeki majör travma/cerrahi/kafa travması • Son bir ayda gastrointestinal kanama 	<ul style="list-style-type: none"> • Son altı ay içindeki geçici iskemik atak • Gebelik veya postpartum döneminin ilk haftası • Baskı uygulanamayacak girişim yerleri • Travmatik resüsitasyon • Refrakter hipertansiyon (sistolik basınç >180 mmHg) • İlerlemiş karaciğer hastalığı • Enfektif endokardit, diyabetik retinopati • Aktif peptik ülser • Geçirilmiş iç kanama • Oral antikoagülan tedavi

Trombolizin ana endikasyonu, kardiyojenik şok ve/veya başka türlü bir nedenle açıklanamayan kalıcı hipotansiyonla birlikte yüksek riskli PTE'dir. En büyük fayda, semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde tedaviye başlandığında gözlenir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonu varsa cerrahi veya kateter embolektomi önerilir. Trombolitik tedavi ve hemodinamik stabilizasyonun ardından, yüksek riskli PTE'den iyileşen hastalar parenteral antikoagülan tedaviden oral antikoagülasyona geçirilebilir [7].

Orta Riskli (Submasif) Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Hemodinamik bozulma olmayan çoğu akut PTE vakası için parenteral veya oral antikoagülasyon yeterli tedavidir. Bu grupta, ekokardiyografi veya BTPA'da sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu belirtileri olan ve troponin testi pozitif olan (orta-yüksek riskli) hastalar, erken hemodinamik bozulma riski nedeniyle dikkatli

izlenmelidir. Rutin primer reperfüzyon tedavisi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanama komplikasyonları riski nedeniyle önerilmemektedir [137].

Klinik PTE olasılığı yüksek veya orta olan hastalarda tanısal testlerin sonuçları beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Hızlı antikoagülan etki için ağırlığa göre ayarlanmış düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuxs veya i.v. anfraksiyone Heparin (UFH) tercih edilir. PTE'de başlangıç antikoagülasyonunda majör kanama ve heparine bağlı trombositopeni riski daha düşük olduğundan ilk tercih DMAH veya fondaparinuxs tedavisidir [138].

Anfraksiyone heparin antitrombine bağlanarak faktör Xa inhibisyonuna neden olur. UFH'nin kullanımı günümüzde yüksek riskli veya orta-yüksek riskli hastalarla sınırlıdır. Ayrıca ağır renal yetmezliği olan veya ciddi obezitesi olan hastalar için de önerilir [7]. Ağırlığa göre ayarlanmış 80 U/kg bolus enjeksiyon rejimi ve ardından 18 U/kg/saat hızında infüzyon tercih edilmelidir. UFH'nin dozu aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre ayarlanmalıdır [139].

Heparin tedavisinin mutlak kontrendikasyonları arasında heparine karşı alerji, ağır trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyon dışındaki kontrol altına alınamayan aktif kanama ve intrakraniyal kanama şüphesi yer alır [43].

DMAH anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile oluşur ve faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe ederler. Yarılanma ömrü 2-4 kat daha uzundur, antidotu yoktur. Laboratuvar takibi gerekmez. Ülkemizde bulunan DMAH'lar arasında enoksaparin, dalteparin, bemiparin, tiranzapin ve nadroparin sayılabilir. Böbrek yetmezliği olan olgularda, vücut ağırlığı 50 kilogramın altında ya da 100 kg'nin üzerinde olanlarda ve gebelerde plazma antifaktör-Xa düzeyi monitörize edilerek doz ayarlanmalıdır [140].

Fondaparinuxs, aktif faktör Xa'nın selektif inhibitörüdür. Laboratuvar izlemi gerekmez. Trombositopeniye neden olmadığından heparin ilişkili trombositopenide (HİT) antikoagülan olarak tercih edilebilir. DMAH'lara göre kanama riski daha fazladır ve antidotu bulunmamaktadır.

K vitamini antagonistleri (KVA) arasında en yaygını varfarin sodyumdur. K vitamini karaciğerde protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X gibi pıhtılaşma faktörlerinin sentesinde önemli rol oynar. KVA'lar K vitaminin etkisini bloke ederek bu pıhtılaşma faktörlerinin üretimini azaltır. KVA'lar ayrıca protein C ve protein S gibi antikoagülan proteinleri de inhibe ederler bu nedenle antikoagülan

tedaviye doğrudan başlanması önerilmez [43]. KVA'lara mümkün olan en kısa sürede ve tercihen UFH veya DMAH ile aynı günde başlanmalıdır. KVA'lar kullanıldığında, UFH, DMAH veya fondaparinux ile antikoagülasyon, oral antikoagülanla paralel olarak 5 gün boyunca ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değeri art arda 2 gün boyunca 2,0-3,0 olana kadar sürdürülmelidir [141].

Yeni oral antikoagülanlar (YOAK), dabigatran için trombin ve apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban için faktör Xa olan aktive edilmiş bir pıhtılaşma faktörünü doğrudan inhibe eden moleküllerdir. Laboratuvar takibi gerekmez. YOAK'lar diğer ilaçlarla KVA'lara göre daha az etkileşime girerler [142]. Akut VTE tedavisine ilişkin Faz III çalışmalar ve ayrıca ilk 6 aydan daha uzun süreli tedavi ilişkin çalışmalar, semptomatik veya ölümcül VTE nüks etmesinin önlenmesinde YOAK'ların DMAH ile KVA kombinasyonu kadar etkili olduğu göstermiştir [143].

Düşük Riskli (Nonmasif) Pulmoner Tromboembolizmde Tedavi

Yapılan birçok çalışma, evde ve hastanede tedavi arasında nüks, kanama, mortalite oranları açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. [144-146]

Hestia kriterleri (Tablo 10) PTE'nin ciddiyeti, komorbidite ve evde tedavinin uygulanabilirliği gibi hususları entegre eder. Sorulardan bir veya birkaçının cevabı “evet” ise hasta erken taburcu edilemez [147].

Tablo 10. Hestia kriterleri.

<ul style="list-style-type: none">• Stabil olmayan hemodinami (SKB <100 mmHg, NDS >100/dk)• Trombolitik veya embolektomi gereksinimi• Aktif kanama veya yüksek kanama riski• 24 saatten fazla oksijen gereksinimi (SaO₂ > %90 için)• Antikoagülan tedavi sırasında PTE tanısı konulması• Ağrı için intravenöz tedavi gereksinimi (> 24 saat)• Hastane tedavisi için medikal ve sosyal nedenlerin varlığı• Kreatinin klirensi <30 mL/dk• Ciddi karaciğer yetersizliği• Gebelik• HİT öyküsü
<p>HİT: Heparine bağlı trombositopeni, NDS: Dakika nabız sayısı, SKB: Sistolik kan basıncı TA: Tansiyon arteriyel</p>

2.7.2. Kanserli Hastalarda PTE Tedavisi

Başlangıçta antikoagülasyon DMAH, UFH, fondaparinuks, rivaroksaban veya apiksaban içerebilir. Tedaviye parenteral antikoagülasyon ile başlanan hastalarda, ciddi böbrek yetmezliği olmayan yeni tanı konmuş VTE'li kanser hastasında antikoagülasyonun ilk 5-10 günü UFH yerine DMAH tercih edilir.

Uzun süreli antikoagülasyon için, en az 6 ay süreyle DMAH, edoksaban, rivaroksaban veya apiksaban, geliştirilmiş etkinliği nedeniyle KVA'lara göre tercih edilir. DMAH veya doğrudan faktör Xa inhibitörlerine erişilemiyorsa KVA'lar kullanılabilir [148].

Beş Randomize Kontrollü Çalışma, kanserle ilişkili trombozdaki VTE tedavisinde DMAH'yi geleneksel VTE tedavisiyle (UFH ve ardından KVA) karşılaştırmıştır [149-153]. Kanama komplikasyonlarında bir artış olmaksızın, DMAH ile VTE nüks etmesinde anlamlı bir azalma olduğu rapor edilmiştir. DMAH'lar, KVA'larla benzer majör kanama riskine sahiptir ancak nüks riskini KVA'lara kıyasla %40 azaltmaktadır. Kanserli hastalarda ilaç etkileşimi, kilo kaybı ve karaciğer disfonksiyonu gibi faktörler INR takibini daha zor hale getirebilir. Bu nedenle, uzun süreli tedavide DMAH önerilmektedir [7]. Beyin metastazı olan hastalarda DMAH tercih edilmelidir [2].

DMAH ile karşılaştırıldığında YOAK'la tekrarlayan trombozda azalma görülür ancak klinik açıdan anlamlı majör olmayan kanama riskinde artış olur. Gastrointestinal ve genitoüriner malignitelerde ve mukozal kanama riskinin yüksek olduğu diğer durumlarda, doğrudan faktör Xa inhibitörleriyle dikkatli olunması gerekir. Direkt faktör Xa inhibitörü kullanılmadan önce ilaç-ilaç etkileşimi kontrol edilmelidir [148]. Edoksaban tedavisini, en az 5 günlük DMAH başlangıç periyodu takip ederken, apiksaban ve rivaroksaban, VTE tanısından itibaren kullanılabilir ve bu nedenle KİT'in akut tedavi aşaması için seçenekler olarak düşünülebilir.

KİT için optimal tedavi süresi belirsizdir. İki prospektif çalışmada, KİT için uzatılmış antikoagülasyon değerlendirilmiş, trombotik komplikasyon riskinin 6 aydan sonra da anlamlı kalabileceğini öne sürülmüştür [154, 155]. Kanama komplikasyonlarına göre nüks riskinin daha ağır basabileceği, kanser tedavisi gören aktif kanserli hastalarda antikoagülasyonun 6 aydan sonra uzatılması düşünülebilir. Risk-fayda profilinin ve hasta tercihlerinin periyodik olarak değerlendirilmesi, antikoagülasyon veya doz ayarlaması ihtiyacını değerlendirmek için hayati önem

taşımaya devam etmektedir [2].

İlk 3-6 aydan sonra uzatılmış antikoagülasyon, DMAH'a devam edilmesi veya oral antikoagülana geçilmesi şeklinde olabilir. Bu karar, kanser tedavisinin başarısı, hastanın isteği, nüks ve kanama riski ön planda tutularak yapılmalıdır.

Venöz filtreler esas olarak aktif kanama veya aşırı kanama riski nedeniyle antikoagülasyonun mümkün olmadığı durumlarda endikedir.

Kanserli hastalarda saptanan tesadüfi PTE'nin semptomatik PTE ile aynı tedavi yaklaşımı yapılmalıdır [7].

Tablo 11'de VTE'li kanser hastalarında otuz günlük mortalitede rol oynayan bağımsız risk faktörleri görülmektedir. Düşük riskli olgularda 30 günlük mortalite %4.4 iken, yüksek riskli olgularda ise %29.9 olarak saptanmıştır. Düşük riskli hastalar ayaktan tedavi açısından değerlendirilebilir [43].

Tablo 11. VTE'li Kanser Hastalarında Otuz Günlük Mortalitede Rol Oynayan Bağımsız Risk Faktörleri.

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

2.8. VTE PROFİLAKSİSİ

2.8.1. Medikal Hastalarda VTE Profilaksisi

Venöz tromboembolizm (VTE), dünya çapında vasküler mortalitenin üçüncü en yaygın nedenidir ve derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE)'den oluşur. VTE risk faktörleri, devam eden VTE riskinin ve antikoagülan profilaksi veya tedavinin optimal süresinin belirlenmesinde faydalıdır [156]. VTE risk faktörlerini taşıyan hastalarda, VTE oluşumunu engellemek amacıyla, mekanik ya da farmakolojik olarak yapılan tedavi primer tromboprofilaksi (PTP) olarak tanımlanır [157].

Cerrahi nedenler dışında hastanede yatan medikal hastalarda profilaksi ihmal edilebilmektedir. Cerrahi ve travma hastalarında semptomsuz DVT sıklığı %15-80 iken medikal hastalarda %10-40'a kadar düşse de, bu risk göz ardı edilemeyecek

kadar yüksektir [158]. Medikal hastaların yarısı VTE için predispozan faktörlere sahiptir ve taburculuktan sonra da bu risk devam edebilir. İmmobilizasyon, ağır travma, kardiyopulmoner yetmezlik on kat fazla tromboz riski vardır ve yatış süresine bağlı olarak risk artar [159].

Padua ve IMPROVE gibi VTE risk değerlendirme modelleri medikal hastalarda VTE riski ve uygun profilaksiyi belirlemede yardımcı olmaktadır (Tablo 12-13). IMPROVE modeline D-dimer yüksekliği (> 2 x normalin üst sınırı) eklenerek IMPROVEDD modeli geliştirilmiş ve tanı gücü %6 oranında artış sağlanmıştır [160].

Tablo 12. Medikal Hastalarda Padua-VTE Risk Skoru.

Venöz tromboembolizm (VTE) risk faktörü	Risk Puanı
Aktif Kanser *	3
VTE öyküsü (yüzeyel ven trombozu hariç)	3
İmmobilizasyon **	3
Bilinen trombofilik hastalık ***	3
Yeni (son 1 ay içinde) travma ve/veya operasyon	2
İleri yaş (> 70 yaş)	1
Kalp ve/veya solunum yetersizliği	1
Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
Akut enfeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
Obezite (vücut kitle indeksi>30 kg/m ²)	1
Hormon replasman tedavisi	1
* Lokal ya da uzak metastazı olan ve/veya son 6 ay içinde kemo/radyoterapi görmekte olan hasta. ** En az 3 gün süre ile tüm ihtiyaçlarını yatakta giderecek ya da gidereceği tahmin edilen hasta. *** Antitrombin, protein C ya da S eksikliği, faktör V Leiden, G20210A protrombin mutasyonu, antifosfolipid sendromu.	
Düşük VTE riski: Risk puanı <4 Yüksek VTE riski: Risk puanı ≥4	

Tablo 13. Medikal Hastalarda IMPROVE-VTE Risk Skoru.

VTE risk faktörü	Risk Puanı
• VTE öyküsü	3
• Trombofili *	2
• Kanser **	2
• Alt ekstremitte paralizisi veya parestezisi ***	2
• İmmobilizasyon ****	1
• YBÜ/Koroner YBÜ'de yatış	1
• Yaş ≥ 60	1
* Konjenital veya edinsel trombofili. ** Son 5 yıl içinde geçirilmiş remisyonda kanser (melanoma dışı cilt kanserleri hariç). *** Yerçekimine kısmen direnebilen ama 5 saniye içinde yatağa düşen bacak. **** Tam tanımı, yatak ya da sandalyede ≥ 7 gün tam hareketsizlik; modifiye tanımı ise yatak ya da sandalyede ≥ 1 gün tam hareketsizlik.	

VTE: Venöz tromboembolizm, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.
0-1 puan: düşük risk; 2-3 puan: orta risk; ≥ 4 puan: yüksek risk.

Farmakolojik profilaksi medikal hastalarda ilk tercih olmalıdır. Bu tedavinin tüm nedenlere bağlı ölümleri ve PTE'ye ilişkin mortaliteyi %30 azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (MEDENOX, PREVENT). Ulusal ve uluslararası kılavuzlar DMAH, SH ve fondaparinuxsun hastanede yatış süresince (6-14 gün) kullanılmasını önermektedir [161]. Farmakolojik profilaksi uygulanamayan hastalarda basınçlı elastik çoraplar veya aralıklı pnömatik kompresyonun aygıtları gibi mekanik profilaksi yöntemleri tercih edilmelidir [43].

2.8.2. Cerrahi Hastalarda VTE Profilaksisi

Cerrahi hastalarda önlenebilir ölüm nedenleri arasında en sık VTE yer alır. Farmakolojik veya mekanik PTP, bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmada katkı sağlar [162]. VTE riski, hastanın özelliklerine, cerrahinin türü ve süresine göre değişir. Bu faktörleri göz önünde bulunduran risk değerlendirme modelleri vardır. En sık Caprini risk değerlendirme modeli kullanılır [163] (Tablo 14).

Tablo 14. Cerrahi Hastalarda Caprini-VTE Risk Skoru.

1 Puan	2 Puan	3 Puan	5 Puan
<ul style="list-style-type: none">• Yaş 41-60 yıl• Küçük cerrahi• Majör cerrahi öyküsü (<1 ay)• İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü• Obezite (vücut kitle indeksi > 25 kg/m²)• Bacak şişmesi• Akut miyokard infarktüsü• Konjestif kalp yetersizliği (<1 ay)• Variköz venler• Sepsis (<1 ay)• Pnömoni dahil önemli bir akciğer hastalığı (<1 ay)• Anormal solunum testi (KOAH)• Yatağa bağımlı medikal hasta <p>SADECE KADINLAR İÇİN</p> <ul style="list-style-type: none">• Gebelik/doğum sonrası (<1 ay)• Oral kontraseptif/hormon replasmanı• Tekrarlayan spontan düşük (≤ 3 ay) ya da beklenmeyen ölü doğum, toksemi nedeni erken doğum ya da büyüme geriliği olan bebek doğum öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Yaş 61-74 yıl• Artroskopik cerrahi• Büyük açık cerrahi• Laparoskopik cerrahi (>45dk)• Kanser• Yatağa bağımlılık (>72 saat)• Alçı nedeniyle immobilizasyon• Santral venöz kateter	<ul style="list-style-type: none">• Yaş ≥ 75 yıl• VTE öyküsü• VTE aile öyküsü• Faktör V Leiden mutasyonu• Protrombin 20210A mutasyonu• Lupus antikoagülanları• Antikardiyolipin antikorları• Yüksek homosistein• Heparine bağlı trombositopeni• Diğer trombofililer	<ul style="list-style-type: none">• İnme (> 1 ay)• Elektif majör alt ekstremitte artroplastisi• Kalça, pelvis ya da bacak kırığı• Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)• Multipl travma (<1 ay)
Düşük risk: Puan <5	Standart risk: Puan 5-8	Yüksek risk: Puan >8	
VTE: Venöz tromboembolizm, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı			

Düşük riskli hastalarda farmakolojik PTP yapılmamalı, gerekli durumlarda mekanik PTP tercih edilmelidir. Standart riskli hastalarda ilk tercih farmakolojik profilaksidir ve profilaksi süresi cerrahi sonrası en az 7-10 gün olarak belirlenmelidir.

Yüksek riskli hastalarda en az 30 gün PTP gereklidir [164].

Her hasta VTE riski bakımından değerlendirildiği gibi kanama açısından da değerlendirilmelidir. Major kanama öyküsü, ağır trombositopeni, ağır böbrek yetersizliği, anti trombosit ilaç kullanımı kanama riskini artırır [43].

“Ortopedi dışı cerrahi”, VTE riski yüksek olan genel majör cerrahi, abdominal, jinekolojik, ürolojik, travma ve kanser cerrahisini kapsar. Hastanın kanama riskini de değerlendirerek, öncelikle farmakolojik PTP tercih edilmelidir. Farmakolojik PTP için genellikle DMAH ya da UFH kullanılır. Asetilsalisilik asit ya da antitrombosit ajanlar bu grup için önerilmez.

PTP cerrahiden 12-24 saat önce başlanmalı ve en az 7-14 gün süre ile tedaviye devam edilmelidir [165]. Profilaksi süresi majör abdominal ve pelvik kanser cerrahisinde bir aya kadar uzatılabilir [166]. Yüksek kanama riski olan hastalarda PTP mekanik yöntemle yapılmalıdır. Mekanik yöntemlerden intermittan kompresyon aleti ilk seçenek olmalıdır.

Total kalça protezi, total diz protezi ve kalça kırığı cerrahisi major ortopedik ameliyatlardır ve VTE riski yüksektir. PTP yapılmadığı takdirde, postop 7-14 gün içinde DVT ve PTE insidansı sırasıyla %40-60 ve %0.9-28'e yükselir [167]. Total kalça ve diz protez cerrahisinde mutlaka farmakolojik profilaksi yapılması önerilmektedir. Düşük doz UFH, DMAH, fondaparinux, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve varfarin tercih edilebilir. Aspirin kullanımı ise tartışmalıdır [168].

2.8.3. Kanserli Hastalarda VTE Profilaksisi

Kanserli kişilerde VTE'nin farmakolojik ve mekanik yöntemlerle önlenmesi zorlu ve hayati bir konudur. Primer tromboprofilaksiden en fazla fayda görebilecek en yüksek risk kategorilerindeki hastaların belirlenmesi önemlidir.

Hastanede Yatan ve Cerrahi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Tromboz ve kanama riskinin değerlendirilmesi, kanser cerrahisi de dahil olmak üzere herhangi bir cerrahi işlemde önce yapılmalıdır. Hasta ait risk faktörleri, cerrahi türü, farmakolojik tromboprofilaksinin kontrendikasyonları (aktif kanama, akut hepatit veya edinilmiş hemofilik durumlar, kontrolsüz hipertansiyon, akut felç, trombosit sayısı <25 000 ml, lomber ponksiyon veya spinal/ epidural anestezi sonraki

12 saat içinde veya önceki 4 saat, diğer endikasyonlar için devam eden antikoagülan tedavi) dikkate alınmalıdır.

DMAH veya standart heparin ile farmakolojik tromboprofilaksi, yüksek VTE riski ve düşük kanama riski olan cerrahi hastalarda ilk önerilen yöntemdir. Malignite hem tromboembolik hem de hemorajik komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, farmakolojik tromboprofilaksinin genel risk-yarar oranı, majör kanser ameliyatı geçiren hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekmektedir [2]. Özellikle cerrahi kanser hastalarında yürütülen randomize kontrollü çalışmaların yakın tarihli bir sistematik incelemesi ve meta-analizi, profilaksi veya mekanik profilaksi yapılmamasına kıyasla DMAH'ın DVT oranlarını azalttığı sonucuna varmıştır ancak majör kanama riskini potansiyel olarak arttırmıştır [169]. DMAH'lar arasında birinin diğerine üstünlüğü yoktur. Benzer şekilde, DMAH ve SH, kanser hastalarında perioperatif olarak kullanıldığında benzer etkinliğe sahiptir. Ameliyat geçiren kanser hastalarında VTE profilaksisinde fondaparinuksun etkinliğini destekleyen sınırlı veri mevcuttur. [170]. SH ve DMAH profilaksisine ameliyattan önce başlanmalıdır. Farmakolojik tromboprofilaksiye operasyon sonrası en az 7-10 gün devam edilmelidir. Hareket kabiliyeti kısıtlı, obezite, VTE öyküsü gibi yüksek risk özelliklerine sahip veya ek risk faktörleri bulunan, kanser nedeniyle majör açık veya laparoskopik abdominal veya pelvik cerrahi geçiren hastalara postoperatif 4 haftaya kadar uzatılmış farmakolojik tromboprofilaksi önerilmelidir. Ameliyattan sonra uzun süreli farmakolojik tromboprofilaksi adayları olan hastalara profilaktik dozlarda DAMH önerilebilir. Alternatif olarak hastalara, DMAH veya UFH'nin başlangıç döneminden sonra profilaktik dozlarda rivaroksaban veya apiksaban önerilebilir [148].

Antikoagülasyona kontrendikasyon olmadığı sürece, majör kanser cerrahisinde farmakolojik VTE profilaksisi yerine monoterapi gibi mekanik yöntemlerin kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur [3].

Hastanede Yatan ve Tıbbi Olarak Tedavi Edilen Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Aktif malignitesi ve hastanede yatan hastalara, kanama ya da diğer kontrendikasyonların olmadığı durumlarda farmakolojik tromboprofilaksi önerilmelidir [148]. Farmakolojik tromboprofilaksiste DMAH'lar, fondaparinuks ve SH yer alır. Tromboprofilaksinin hastanede kalış süresi boyunca veya 6-14 gün boyunca veya hasta tam olarak ayakta durabilene kadar yapılmasını önermektedir [3].

Taburculuktan sonra 4 hafta boyunca uzatılmış tromboprofilaksi de dahil olmak üzere bu ortamda YOAK'ların kullanımını şu anda önerilmemektedir çünkü standart heparin profilaksisine kıyasla VTE'deki azalma majör kanamadaki artışla dengelenmiştir [2].

Ayakta Tedavi Edilen (Ambulatuvar) Kanserli Hastalarda Tromboprofilaksi

Bu hastalar arasında kanser tanısından sonraki ilk yılda, kemoterapi alanlarda ve metastatik evrede olanlarda VTE daha sıktır fakat bu hastalarda tromboprofilaksinin yeri net değildir [56]. Ayakta tedavi gören tüm kanser hastalarına rutin farmakolojik tromboprofilaksi önerilmemelidir. Khorana risk skoru, ayaktan tedavi gören diğer tıbbi onkoloji hastalarında VTE riskini değerlendirmek için kullanılabilir. VTE riski düşük olanların (Khorana skoru <2) rutin VTE profilaksisine ihtiyacı yoktur. Orta veya yüksek VTE riski olan kişiler (Khorana skoru ≥ 2), risk devam ederse 6 aya kadar veya daha uzun süre antikoagülan profilaksiyi düşünmelidir. Ayaktan tıbbi onkoloji hastalarında VTE profilaksisine yönelik antikoagülan seçenekleri arasında YOAK'lar (apiksaban, rivaroksaban) ve DMAH'lar yer alır [3]. Ayaktan kanser hastalarında farmakolojik tromboprofilaksinin süresi kesin olarak belirlenmemektedir. Teşhisten ve antikanser tedavisine başlandıktan sonraki ilk 3 ay, VTE epizodlarının >%50'sinin meydana geldiği geleneksel yüksek riskli dönemi kapsar ve mevcut tüm çalışmalar en azından bu dönemi kapsamıştır [2].

Deksametazon ve/veya talidomid veya lenalidomid bazlı kemoterapi rejimleri alan multipl miyelomlu hastalarda; düşük riskli gruptakilere aspirin veya DMAH ile, yüksek riskli gruptakilere ise DMAH ile farmakolojik tromboprofilaksi önerilmelidir [148]. Apiksaban veya rivaroksaban DMAH'a kontrendikasyon veya intoleransı olan, kreatinin klirensi >30 ml/dk olan hastalarda potansiyel seçeneklerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Haziran 2020-Haziran 2023 tarihleri arasında PTE tanısı konulan hastaların hastane veri tabanı üzerinden retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Yüksek klinik şüpheli olmasına rağmen PTE saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Belirtilen tarihler arasında göğüs hastalıkları servisine 362 adet pulmoner embolizm tanı kodu ile hasta yatışı yapıldığı tespit edildi. 95 olguda ekokardiyografi veya D-USG eksikliği, 33 olguda PTE tanısının dış merkezde konulması, 26 olguda tedavi red nedeniyle erken sonlandırılması, 21 olguda malignite tanısı olmasına rağmen patolojik tanının olmaması, 18 olguda BT'de pnömonik infiltrasyon saptanması, 5 olguda radyolojik olarak PTE izlenmemesi, 4 olguda laboratuvar veri yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 160 hasta çalışmaya dahil edildi. PTE saptanmayan yüksek klinik şüpheli 80 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Dahil Edilme Kriterleri

- Haziran 2020-Haziran 2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde PTE tanısı konulan hastalar

Dışlanma Kriterleri

- Yaşı 18'in altında olan olgular
- Hamileler
- COVID-19 PCR pozitif saptanan olgular
- BT'de pnömoni saptanan olgular
- Kanser tanılı pulmoner emboli şüphesi olup PTE saptanmayan
- Tedavi red nedeniyle yatışı yapılamayan veya erken sonlandırılan hastalar

Hastaların dosyaları incelendiğinde yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, şikayetleri, ek hastalıkları, ek risk faktörleri, PTE tanı tarihi, PTE'nin lokalizasyonu, laboratuvar parametreleri (hemogram, laboratuvar parametreleri, D-dimer, troponin, CK-MB, BNP), vital bulguları, ekokardiyografi ve alt ekstremitte venöz D-USG bulguları kaydedildi. Malignite tanısı olan hastalarda malignite türü, tanı tarihi, evresi

ve gördüğü tedaviler kaydedildi. PTE tanılı hasta grubu (n=80), malignite ilişkili PTE (Mi-PTE) tanılı hasta grubu (n=80), kontrol grubu (n=80) olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalarda klinik PTE olasılığı Wells skoru, Modifiye Geneva skoru ile, malignite hastalarında bu skorlara ek Khorana skoru ile hesaplandı. PTE tanılı hastalarda pulmoner emboli şiddeti PESI, mortalite riski Bova skoru ile, malignite hastalarında Pompe-C skoru, 30 günlük mortalite skoru ve Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS) ile hesaplandı. Malignite tanısı ile PTE tanısı arasında geçen süreleri, son aldığı KT ile PTE tanısı arasındaki süre kaydedildi. PTE tanısı alan hastalara uygulanan trombolitik, DMAH, YOAK, KVA tedavileri kaydedildi. Hastaların hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri, otuz günlük, üç aylık ve bir yıllık mortaliteleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v21 (Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek değer, standart sapma ve yüzde değerleri olarak verildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenlerin değerlendirilmesinde Varyans Analizi ve Student T-testinde; normal dağılım göstermeyenlerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Varyans Analizi, Kruskal-Wallis testinde ve üç veya daha fazla grup karşılaştırmalarında uygulanan Ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanan grupların tespit edilmesi için post hoc analizler uygulandı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (26.07.2023).

4. BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 240 hasta üç gruba ayrılmıştır:

- PTE tanılı hasta grubu (n=80)
- Malignite ilişkili PTE tanılı hasta grubu (n=80)
- Kontrol grubu (n=80)

Çalışmamıza alınan 240 hastanın karşılaştırmalı demografik verileri ve genel klinik özellikleri tablo 15’de özetlenmiştir. PTE grubundaki hastaların 34’ü (%42) erkek, 46’sı (%57,5) kadın olup yaş ortalamaları $67,5\pm 18,2$ idi. Mi-PTE grubundaki hastaların 37’si (%46,2) erkek, 43’ü (%53,8) kadın olup yaş ortalamaları $66,3\pm 13,4$ idi. Kontrol grubundaki hastaların daha düşük yaş ortalamaları ve daha yüksek VKİ olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastalarda başvuru anında en sık dispne (%85,4) ve göğüs ağrısı (% 40,4) görüldü. PTE grubundaki hastalar Mi-PTE grubundakilere göre göğüs ağrısı ve dispne daha sıklıkla ancak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda anlamlı olarak göğüs ağrısı daha sık, dispne ise daha az görülmekteydi. Semptom süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

PTE grubunda sigara paket/yıl ortalaması $7,7\pm 19,1$ paket/yıl, Mi-PTE grubunda ise sigara paket/yıl ortalaması $18,4\pm 35,8$ paket/yıl olup anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.007$).

Kontrol grubunda daha yüksek tansiyon ve daha düşük nabız saptandı. Bu nedenle şok indeksi daha düşük hesaplandı. Mi-PTE grubunda saturasyon değerleri daha düşük bulundu.

Performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru ile, komorbidite durumu ise Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ile değerlendirildi. Bu iki skorun ortalama değerleri Mi-PTE grubunda anlamlı olarak daha yüksek hesaplandı.

Tablo 15. Hastaların Karşılaştırmalı Demografik ve Genel Klinik Özellikleri.

Genel Özellikler	PTE	Mi-PTE	KONTROL	P
Yaş, (Ort±s.s.)	67,5±18,2	66,3±13,4	60,8±14,6	0,017*
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	46 (57,5)	43 (53,8)	51 (63,8)	0,432**
Erkek	34 (42,5)	37 (46,2)	29 (36,2)	
VKİ, kg/m ² (Ort±s.s.)	27,9±5,3	26,5±4,7	31,2±9,4	0,03*
Semptomlar				
Göğüs Ağrısı, n(%)	29 (36,3)	22 (27,5)	46 (57,5)	<0,001**
Senkop, n(%)	5 (6,3)	7 (8,8)	5 (6,3)	0,776**
Dispne, n(%)	78 (97,5)	72 (90)	55 (68,8)	<0,001**
Hemoptizi, n(%)	3 (3,8)	4 (5)	2 (2,5)	0,707**
Semptom Süresi, Gün (Ort±s.s.)	7,3±11,2	7,5±9,8	8,8±12,9	0,823***
Vital Bulgular				
Sistolik Kan Basıncı, mmHg (Ort±s.s.)	135,5±25,02	131,4±21,4	148,3±29,2	<0,001*
Diastolik Kan Basıncı, mmHg (Ort±s.s.)	71,9±14,5	74,4±13,6	79,04±15,6	0,009*
Şok İndeksi, (Ort±s.s.)	0,7±0,2	0,8±0,1	0,6±0,1	<0,001*
Şok İndeksi> 0.9, n(%)	16 (20)	18 (22,5)	6 (7,5)	0,024**
NDS, /dk (Ort±s.s.)	98,7±20,9	103,1±17,9	93,1±22,2	0,009*
Saturasyon, % (Ort±s.s.)	91,1±6,7	88,9±7,4	95,6±3,8	<0,001*
ECOG, (Ort±s.s.)	1,6±1,4	2,2±1,06	0,7±0,8	<0,001***
CCI skoru, (Ort±s.s.)	3,9±2,1	8,4±2,1	2,8±2,04	<0,001*

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Varyans Analizi, **: Ki kare, ***: Kruskal-Wallis Testi
CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, NDS: Nabız Dakika Sayısı, Ort±s.s. : Ortalama ±Standart Sapma, SKB: Sistolik Kan Basıncı, Şok indeksi:NDS/SKB, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı gruplarına göre karşılaştırmalı komorbidite ve risk faktörleri Tablo 16’de gösterilmiştir. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon ve diyabetti. PTE grubunda, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı daha sık görüldü. Tespit edilen en sık risk faktörü immobilizasyondur ve anlamlı farklılık saptanmadı. Mi-PTE grubunda kan transfüzyonu daha sıktı.

Tablo 16. PTE Tanılı Hastaların Gruplara Göre Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması.

Komorbidite	PTE n(%)	Mi-PTE n(%)	P
Hipertansiyon	47 (58,8)	30 (37,5)	0,007*
Diyabet	18 (22,5)	14 (17,5)	0,429*
Kronik Böbrek Hastalığı**	15 (18,8)	6 (7,5)	0,035*
Koroner Arter Hastalığı	12 (15)	9 (11,3)	0,482*
KOAH	8 (10)	6 (7,5)	0,576*
Atriyal Fibrilasyon	8 (10)	3 (3,8)	0,118*
Kronik Kalp Yetmezliği	7 (8,8)	2 (2,5)	0,167*
Risk Faktörleri			
İmmobilizasyon	42 (52,5)	46 (57,5)	0.525*
Eski VTE öyküsü	12 (15)	5 (6,3)	0,073*
Cerrahi***	8 (10)	8 (10)	1*
Kan transfüzyonu	0	22 (27,5)	<0,001*

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Ki kare **GFR <60 mL/dk/1,73m², ***son bir ay içinde

Çalışmamıza dahil olan hastalarda tespit edilen malignite türleri Tablo 17’te verilmiştir. En sık saptanan maligniteler sırasıyla, akciğer ve beyin tümörleri idi. Multipl primer malignite grubundan 5 (%55,6) hastada akciğer tümörleri ile birlikte diğer organ tümörlerinin de ikinci primer olarak eşlik ettiği görüldü. Araştırmamız dahil olan malignite hastaların 12’si (%15) erken evrede, 28’i (%35) lokal ileri evrede, 40’ı (%50) metastatik evredeydi. Tek metastazı olan 12 (%30) hasta, iki metastazı olan 13 (%32,5) hasta, üç ve daha fazla metastazı olan 15 (%37,5) hasta saptandı.

Tablo 17. Çalışmamıza Alınan Hastalarda Tespit Edilen Malignite Türleri.

Malignite	n=80(%)
Akciğer	18 (22,5)
Beyin	12 (15)
Meme	4 (5)
Yumuşak Doku	2 (2,5)
Baş-boyun Bölgesi	
Oral Kavite	1 (1,25)
Larinks	1 (1,25)
Gastrointestinal Sistem	

Kolon	2 (2,5)
Mide	2 (2,5)
Özofagus	1 (1,25)
Hepatobiliyer Sistem	
Pankreas	3 (3,75)
Genitoüriner Sistem	
Prostat	5 (6,25)
Mesane	3 (3,75)
Böbrek	2 (2,5)
Testis	1 (1,25)
Jinekolojik Sistem	
Over	4 (5)
Endometrium	1 (1,25)
Vulva	1 (1,25)
Hematolojik Sistem	
Non Hodgkin Lenfoma	4 (5)
Lösemi	1 (1,25)
Multiple Myelom	1 (1,25)
Multipl Primer	9 (11,3)
Primer Bilinmeyen	2 (2,5)

Malignite hastalarında metastaz görülen organ ve dokularla ilgili bilgiler tablo 18’te verilmiştir. En sık görülen metastaz karaciğer ve kemikti.

Tablo 18. Malignite Hastalarında Metastaz Görülen Organ ve Dokular.

Organ ve Dokular	n (%)
Karaciğer	20 (20,6)
Kemik	17 (17,6)
Beyin	14 (14,4)
Lenf Nodu	13 (13,4)
Peritonitis Karsinomatoza	11 (11,3)
Akciğer	10 (10,3)
Sürenal	6 (6,2)
Malign Plevral Efüzyon	6 (6,2)

Malignite hastalarının tedavileri tablo 19’de gösterilmiştir. Mi-PTE grubunda 54 (%67,5) hastanın kemoterapi (KT) tedavisi aldığı saptandı. Uygulanan KT tedavi rejimi arasında birinci sırada platin bazlı tedavi rejimi, ikinci sırada taksan bazlı tedavi rejimi yer aldığı tespit edildi. Tedavi kombinasyonları ise Tablo 20’de gösterilmiştir.

En sık uygulanan tedavi kombinasyonları arasında birinci sırada KRT, ikinci sırada ise neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi yer aldı.

Tablo 19. Malignite Hastalarının Tedavileri.

Tedavi	n=80 (%)
KT Tedavi Rejimleri (n=54)	
Platin bazlı tedavi	34 (63)
Taksan bazlı tedavi	22 (40,7)
Temozolomid	11 (20,4)
Antrasiklin bazlı tedavi	9 (16,7)
Siklofosfamid	8 (14,8)
Tirozin kinaz inhibitörü	6 (11,1)
Bevacizumab	5 (9,3)
Hormonal Tedavi	6 (7,5)
Gamma knife	5 (6,3)
RT	43 (53,8)
Definitif RT	30 (69,8)
Palyatif RT	23 (53,5)
Malignite Cerrahisi	36 (45)

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

Tablo 20. Malignite Hastalarının Tedavi Kombinasyonları.

Tedavi	n (%)
KT	9 (13)
RT	2 (2,9)
Cerrahi	10 (14,5)
KRT	22 (31,9)
Cerrahi+ Adjuvan tedavi	10 (14,5)
Neoadjuvan tedavi + Cerrahi	16 (23,2)
Destek tedavisi	11 (13,8)
Total	69 (100)

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Hastaların laboratuvar değerlerinin tanı gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo 21'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda; D-dimer, lökosit, nötrofil, CRP ve troponin

değerleri anlamlı olarak daha düşük tespit edildi (p <0.001). SII indeksi (p=0,001) diğer gruplara göre daha düşük saptandı.

Tablo 21. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Laboratuvar Değerlerinin Değerlendirilmesi.

Laboratuvar	PTE (Ort±s.s.)	Mi-PTE (Ort±s.s.)	KONTROL (Ort±s.s.)	P
D-dimer, ng/mL	6836,3±8382,4	6659,1±8495,3	1557,3±1383,3	<0,001***
Lökosit, 10 ³ /uL	10,5±4,1	10,6±5,04	8,1±2,8	<0,001***
Lenfosit, 10 ³ /uL	1,9±0,7	1,7±1,6	2,2±1,06	<0,001**
Nötrofil, 10 ³ /uL	7,6±4,03	8,7±6,05	4,9±2,3	<0,001***
Nötrofil/Lenfosit	5,4±5,9	8,3±8,08	2,7±2,1	<0,001***
SII İndeks Değeri	1364,4±1644,04	2225,08±2670,7	721,9±628,4	<0,001***
Monosit, 10 ³ /uL	0,7±0,4	0,7±0,4	0,6±0,2	0,208*
Monosit/Lenfosit	0,4±0,4	0,6±0,6	0,3±0,2	<0,001***
Hemoglobin, g/dL	12,3±2,2	11,3±1,9	12,7±1,6	<0,001***
RDW, %	14,3±2,3	15,8±2,9	14,1±2,1	<0,001*
Trombosit, 10 ³ /uL	246,4±98,8	246,7±127,07	262,9±77,8	0,513*
Trombosit/Lenfosit	161,7±134,3	229,9±198,9	141,1±90,2	0,004***
LDH, U/L	294,1±160,4	432,1±385,7	216,5±63,4	<0,001***
CRP, mg/L	65,8±77,4	87,7±65,6	10,09±21,1	<0,001*
Albumin, g/dL	3,6±0,5	3,4±0,5	4,1±0,3	0,013*
Troponin-I, ng/L	99,9±229,5	81,8±250,4	29,7±120,1	<0,001***
CK-MB, µg/L	1,6±2,5	1,4±2,5	1,2±1,1	0,791***
BNP, ng/L	276,1±586,5	384,8±1054,8	540,9±658,7	0,303***
Kreatinin, mg/dL	1,08±0,6	0,8±0,2	0,8±0,2	0,001***
GFR, mL/dk/1.73m ²	73,2±28,2	82,8±22,5	81,9±18,06	0,017*

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Varyans Analizi, **: Ki kare, ***: Kruskal-Wallis Testi
BNP: B-tipi Natriüretik Peptid, **CK-MB:** Kreatin kinaz MB, **CRP:** C-Reaktif Protein, **GFR:** Glomerül Filtrasyon Hızı, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **SII index:** Trombosit x Nötrofil/Lenfosit

Mi-PTE grubunun PTE grubuna göre daha düşük serum lenfosit (p=0,01), hemoglobin (p=0,03) ve albumin (p=0,021) seviyelerine sahip olduğu, RDW (p=0,01) ve LDH (p<0,01) değerlerinin ise daha yüksek olduğu tespit edildi. Nötrofil/lenfosit oranı (p=0,06), monosit/lenfosit oranı (p=0,01), Trombosit/lenfosit oranı (p=0,015) daha yüksek saptandı. SII indeksi, troponin-I, CK-MB ve BNP değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranlarının tüm gruplar arasında kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi.

Çalışmamıza dahil olan PTE tanılı hasta gruplarında risk skorlarının karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir. Mi-PTE grubunda Modifiye Geneva ve Wells skoru anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Bu skorlara göre hastaların dağılımı Tablo 23’da gösterilmiştir. Wells skoru açısından yüksek olasılıklı hasta sayısı Mi-PTE grubunda anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Modifiye geneva skoruna göre sınıflama açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 22. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Risk Skorlarının Karşılaştırılması.

Skor	PTE (Ort±s.s.)	Mi-PTE (Ort±s.s.)	p
Modifiye Geneva	7,4±3,4	9,3±3,5	<0,001*
Wells	5,8±1,7	6,6±1,5	0,011*

$P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U Testi **: Ki kare,

Tablo 23. Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hastaların Dağılımı.

Klinik Skorlama Sistemi	Skor	PTE	Mi-PTE	Toplam	p
Wells n (%)	<2	0	0	0	-
	2-6	58 (72,5)	35 (43,8)	93 (58,1)	<0,001**
	>6	22 (27,5)	45 (56,3)	67 (41,9)	
Modifiye Geneva n (%)	<4	3 (3,8)	1 (1,3)	4 (2,5)	-
	4-10	59 (73,8)	54 (67,5)	113 (70,7)	0,248**
	>10	18 (22,5)	25 (31,3)	43 (26,9)	

$P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U Testi **: Ki kare

Kanser türüne ve diğer faktörlere bağlı olarak kanser hastalarında VTE riskini tahmin etmede kullanılan Khorana skorunun ortalaması $1,3\pm 1,01$ ve ortancası 1 (En düşük=0-En yüksek=4) olarak saptandı. Khorana skoru ≥ 3 olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir, çalışmamızda bu özelliğe sahip 12 (%15) hasta olduğu tespit edildi.

Çalışmamıza dahil olan PTE tanılı hastaların gruplara göre klinik skorların karşılaştırılması Tablo 24’de verilmiştir. Pulmoner emboli şiddeti PESI skoru ile belirlendi. Mİ-PTE grubunda PESI daha yüksek hesaplandı. Yüksek riskli (PESI >85) hasta sayısı daha fazlaydı. Mortalite Bova skoru ile değerlendirildi. Bova skorunda ve yüksek riskli (Bova >4) hasta sayısında anlamlı farklılık saptanmadı. PESI skoruna göre yüksek riskli hastalarda troponin-I ve BNP değerleri daha yüksekti. Bova skoruna göre yüksek riskli hastalarda ise troponin-I daha yüksek tespit edildi ancak BNP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25, Tablo 26).

Tablo 24. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Klinik Skorların Karşılaştırılması.

Skor	PTE	Mi-PTE	p
PESI, (Ort±s.s.)	106,2±43,6	137,4±28,5	<0,001*
PESI >85, n (%)	48 (60)	79 (98,8)	<0,001**
BOVA, (Ort±s.s.)	1,5±1,7	1,4±1,5	0,95***
BOVA >4, n (%)	7 (8,8)	5 (6,3)	0,548**

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Student T-testi, **: Ki kare testi, ***: Mann-Whitney U testi

s.s : Standart Sapma, **PESI**: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

Tablo 25. PESI Skoruna Göre Troponin-I ve BNP Değerleri.

Laboratuvar (Ort±s.s.)	PESI ≤85 (n=33)	PESI>85 (n=127)	p
Troponin-I	15,7±31,3	110,6±265,2	<0,001*
BNP	72,4±207	399,3±928,5	<0,001*

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U testi

s.s : Standart Sapma, **PESI**: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi

Tablo 26. Bova Skoruna Göre Troponin-I ve BNP Değerleri.

Laboratuvar (Ort±s.s.)	BOVA ≤4 (n=148)	BOVA >4 (n=12)	p
Troponin-I	63,4±176,7	431,2±525,2	<0,001*
BNP	335,7±867,8	223,7±232,3	0,365

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U testi, s.s : Standart Sapma

Çalışmamıza dahil olan 160 PTE tanılı hastalar klinik olarak değerlendirildiğinde 12 (%7,5) klinik olarak masif, 125 (%78,1) submasif, 23 (%14,4) nonmasif olarak saptandı. PTE grubunda 6 (%7,5) hasta yüksek riskli (masif), 52 (%65) hasta orta riskli (submasif), 22 (%27,5) hasta düşük riskli (nonmasif) idi. Mi-PTE grubunda 6 (%7,5) hasta yüksek riskli (masif), 73 (%91,3) hasta orta riskli (submasif), 1 (%1,3) hasta düşük riskli (nonmasif) idi. İki grup arasında yüksek riskli (masif) hasta sayısı eşit saptandı. Hemodinamisi instabil ve sağ ventrikül dilatasyonu saptanan hastalar yüksek riskli (masif), PESI skoru >85 olan ve hemodinamik olarak stabil hastalar orta riskli (submasif), PESI <85 olan, troponin değeri ve sağ kalp boşlukları normal hastalar düşük riskli (nonmasif) olarak değerlendirildi.

PTE tanılı hastaların PESI skoru ve 30 günlük mortaliteye göre dağılımları Tablo 27'de gösterilmiştir. Ölen hastalarda Mİ-PTE grubunda yüksek PESI puanına sahip hastaların oranı, PTE grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı. Yaşayan hastalarda ise Mi-PTE grubunda yüksek PESI puanına sahip hastaların oranı PTE grubuna göre daha fazla idi ($p<0,001$).

Tablo 27. PTE Tanılı Hastaların PESI Skoru ve Mortaliteye Göre Dağılımları.

PESI Skoru	Ölen Hastalar			Yaşayan Hastalar			Toplam n (%)
	PTE n (%)	Mi-PTE n (%)	P	PTE n (%)	Mi-PTE n (%)	P	
Sınıf 1-2	2 (2,5)	0	0,088**	30 (37,5)	1 (1,3)	<0,001**	33 (20,6)
Sınıf 3-5	4 (5)	13 (16,3)		44 (55)	66 (82,5)		127 (79,4)
Toplam	6 (7,5)	13 (16,3)		74 (9,3)	67 (83,8)		160 (100)

$P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U Testi **: Ki kare

Çalışmamıza dahil olan malignite tanılı PTE hastalarının evrelere göre PESI ve Bova skorları Tablo 28’de gösterilmiştir. PESI skoru metastatik evrede en düşük saptandı, ancak erken evre ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bova skorunda evreler arası anlamlı farklılık saptanmadı. Yine bu grupta mortalite ilişkili klinik skorları Tablo 29’da verilmiştir. Yüksek riskli (30 günlük mortalite skoru>4) hasta sayısı 54 (%67,5) idi. Kötü prognozlu (mGPS >1) hasta sayısı 39 (%48,8) olarak tespit edildi.

Tablo 28. Malignite Tanılı PTE Hastalarının Evrelere Göre PESI ve Bova Skorları.

Skor (Ort±s.s.)	Evre			p
	Erken (n=12)	Lokal ileri (n=28)	Metastatik (n=40)	
PESI	134 ±20,4	148,6±31,5	130,7±26,7	0,033*
BOVA	1,4±1,6	1,4±1,4	1,4±1,6	0,860**

$P<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Varyans Analizi, **: Kruskal-Wallis Testi

Tablo 29. Malignite Tanılı PTE Hastalarının Mortalite İlişkili Klinik Skorları.

Skor	Ortalama±s.s.	Medyan(min-maks)
Pompe-C Skoru, (%)	31,8±22,3	24 (3-85)
30 Günlük mortalite skoru	5,1±2,01	6 (0-8)
Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS)	1,3±0,6	1 (0-2)

Çalışmamıza dahil hastaların 168’ine (%70) ekokardiyografi yapıldı. Bu hastaların 44’ünde (%26,2) sağ ventrikül disfonksiyonu tespit edildi. Pulmoner arter basıncı (PAB) ortalamasının 37,6±17,8 mmHg olduğu tespit edildi. $PAB \geq 25$ mmHg

olan 78 (%46,4) hasta olduğu saptandı. D-USG uygulanan 106 (%44,2) hasta mevcuttu. Bu hastaların 48'inde (%45,3) DVT olduğu saptandı. Saptanan DVT'lerin 38'i (%79,2) unilateral, 10'u (%20,8) bilateraldi.

Çalışmamıza alınan hastaların 230'una BTPA çekilmiş ve 150'sinde (%62,5) emboli izlenmiş olup 71'inde (%47,3) ana pulmoner arterde tespit edildi. V/Q akciğer sintigrafisi ile emboli tanısı alan 10 (%6,3) hasta mevcuttu. Emboli lokalizasyonu açısından bakıldığında hastaların 97 (%64,7)'sinde emboli bilateral, 53 (%35,3)'ünde unilateral idi. Sağ pulmoner arter dallarında daha fazla emboli saptandı (n=79) (Tablo 30).

Tablo 30. Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografide Emboli Yeri.

			n (%)
Emboli Yeri	Sağ (n=79)	Ana Pulmoner	42 (53,2)
		Lober	22 (27,8)
		Segmental	8 (10,1)
		Subsegmental	7 (8,9)
	Sol (n=61)	Ana Pulmoner	29 (47,6)
		Lober	19 (31,1)
		Segmental	7 (11,4)
		Subsegmental	6 (9,9)
	Pulmoner Trunkus		10 (6,7)
	Toplam		150

Çalışmamıza dahil olan PTE tanılı hasta gruplarında ekokardiyografi ve radyolojik özelliklerin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi Tablo 31'de gösterilmiştir. PTE grubunda ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan hasta sayısı daha fazlaydı. Ortalama PAB değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmazken PAB \geq 25 mmHg olan hasta sayısı PTE grubunda daha fazlaydı. Emboli lokalizasyonu benzer olmakla birlikte Mi-PTE grubunda pulmoner trunkusta emboli daha sık tespit edildi (p=0,05).

Tablo 31. PTE Tanılı Hasta Gruplarının Ekokardiyografi ve Radyolojik Özellikleri.

	PTE n (%)	Mİ-PTE n (%)	p
DVT	23 (28,8)	25 (31,3)	0,073**
Unilateral	19 (23,8)	19 (23,8)	0,727**
Bilateral	4 (5)	6 (7,5)	0,514**
EKO Bulguları			
Sağ ventrikül disfonksiyonu, N%	27 (33,8)	16(20)	0,031**
PAB, mmHg (Ort±s.s.)	40,7±19,7	35,5±15,6	0,221***
PAB ≥25 mmHg	42 (52,5)	29 (36,3)	0,014**
Emboli Yeri			
Unilateral	23 (28,8)	30 (37,5)	0,453**
Bilateral	51 (63,8)	46 (57,5)	0,453**
Sağ Pulmoner arteriyel sistem	65 (81,3)	68 (85)	0,752**
Sol pulmoner arteriyel sistem	60 (75)	54 (67,5)	0,15**
Pulmoner Trunkus	2 (2,5)	8 (10)	0,05**
Ana pulmoner arter	36	35	0,575**
Lober arter	21 (26,3)	20 (25)	0,777**
Segmental arter	9 (11,3)	6 (7,5)	0,384**
Subsegmental arter	6 (7,5)	7 (8,8)	0,81**
Pulmoner Enfarkt	6 (7,5)	2 (2,5)	0,276**

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Student T-testi, **: Ki kare testi, ***: Mann-Whitney U testi

s.s : Standart Sapma, **DVT**: Derin Ven Trombozu, **PAB**: Pulmoner Arter Basıncı

Çalışmamıza dahil olan hastaların malignite tanısı ile PTE saptanması arasında geçen süre ortalama 501,2±638,1 gün olduğu tespit edildi. Erken evredeki hastalarda bu süre ortalama 760±469,3 gün iken, metastatik evredeki hastalarda ise bu süre ortalama 473,85±621,1 gündü. Hastaların 50'sinde (%62,5) malignite geliştikten sonraki ilk yıl içerisinde PTE tanısı aldı. Hastaların uygulanmış olan son KT ile emboli arasındaki süre ortalama 93,07±272,1 gün olduğu tespit edildi.

PTE tanılı hasta gruplarında tedavi ve mortalitenin karşılaştırılması Tablo 32'de gösterilmiştir. PTE grubunda tedavide YOAK ve KVA daha çok tercih edildi. Ortalama hastane yatış sürelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, ortalama YBÜ yatış süresi Mi-PTE grubunda daha fazla olduğu görüldü. Yine üç aylık ve bir yıllık mortalite Mi-PTE grubunda daha fazlaydı. Ancak otuz günlük mortalitede anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 32. PTE Tanılı Hasta Gruplarında Tedavi ve Mortalitenin Karşılaştırılması.

	PTE n (%)	Mi-PTE n (%)	p
Tedavi			
Trombolitik	5 (6,3)	6 (7,5)	0,755**
DMAH	76 (95)	80 (100)	0,12**
YOAK	34 (42,5)	19 (23,8)	0,012**
KVA	24 (30)	4 (5)	<0,001**
Hastane kalış süresi, gün (Ort±s.s.)	7,4±5,3	10,3±11,1	0,105***
YBÜ Yatış, gün (Ort±s.s.)	3.6±2.2	11,2 ±13,4	0,01
Mortalite			
Otuz günlük mortalite	6 (7,5)	13 (16,3)	0,087*
Üç aylık mortalite	10 (12,5)	30 (37,5)	<0,001*
Bir yıllık mortalite	13 (16,3)	50 (62,5)	<0,001*

P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. *: Student T-testi, **: Ki kare testi, ***: Mann-Whitney U testi

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, **KVA:** K Vitamini Antagonisti, **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi, **YOAK:** Yeni Oral Antikoagülan

Tablo 33. Malignite Hastalarında Malignite ile İlişkili Parametrelerin Karşılaştırılması.

	Akciğer ± Sekonder Tm (n=23)	Diğer Tm (n=57)	p
Malignite ve PTE tanıları arasındaki Süre, Gün, (Ort±s.s.)	578,2±1208,7	539,7±659,5	0,569*
Son KT ile Emboli Arasındaki Süre (Gün) (N=64) (Ort±s.s.)	26±39,1	25,9±58	0,262*
Evre, n(%)			
Erken evre	3 (13)	9 (15,8)	1**
Lokal ileri	10 (43,5)	18 (31,6)	0,313**
Metastatik	10 (43,5)	30 (52,6)	0,459**
Metastaz, n(%)			
1	2 (8,7)	10 (17,5)	0,493**
2	6 (26,1)	7 (12,3)	0,18**
≥3	2 (8,6)	13 (22,8)	0,163**
Tedavi, n(%)			
Son 1 ayda KT	12 (52,2)	27 (47,4)	0,697**
Son 6 ayda KT	10 (43,5)	30 (52,6)	0,459**

KT	19 (82,6)	34 (59,6)	0,067**
Hormonal tedavi	1 (4,3)	5 (8,8)	0,667**
Radyoterapi	15 (65,2)	26 (45,6)	0,191**
Malignite cerrahisi	10 (43,5)	26 (45,6)	0,862**
Klinik Skorlar, (Ort±s.s.)			
Pompe C Skoru, %	40,3±23,1	28,5±21,3	0,064*
Khorona Skoru	1,1±0,8	1,4±1,05	0,21*
30 Günlük mortalite skoru	5,6±2	4,9±2	0,086*
mGPS	1,1±0,7	1,4±0,6	0,036*

P<0,005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. *: Mann-Whitney U Testi, **: Ki kare Testi

Ort±s.s. : Ortalama ±Standart Sapma, **KT**: Kemoterapi, **RT**: Radyoterapi, **mGPS**: Modifiye Glasgow Prognostik Skor

Çalışmamıza dahil olan malignite hastalarında malignite ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması Tablo 33'te gösterilmiştir. Akciğer kanseri veya akciğer ve eşlik eden sekonder malignite grubunda Modifiye Glasgow Prognostik Skor daha düşük saptanmıştır. Evre, metastaz, tedavi ile ilgili parametrelerde ve klinik skorlarda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Malignite hastalarında ECOG skoruna göre otuz günlük mortalitede anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 34).

Tablo 34. Malignite Hastalarının ECOG Skoru ve Mortaliteye Göre Dağılımı.

ECOG	Yaşayan Hastalar n(%)	Ölen Hastalar n(%)	p
0-2	44	5	0,125*
3-4	23	8	

P<0,005 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. *: Ki kare Testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 80 PTE tanılı hasta, 80 malignite ilişkili PTE tanılı hasta ve 80 kontrol grubu olmak üzere toplam 240 hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında en sık dispne (%85,4) ve göğüs ağrısı (%40,4) tespit edilmiştir. PTE grubundaki hastalar Mi-PTE grubuna göre göğüs ağrısı ve dispne daha sık gözlemlenmiştir ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında sistolik kan basıncında anlamlı farklılık saptanmazken, saturasyon değerleri Mi-PTE grubunda daha düşük tespit edilmiştir. Komorbidite durumu CCI skoru ile değerlendirildiğinde Mi-PTE grubunda yüksek saptanmıştır.

Malignite grubunda en sık akciğer ve beyin tümörleri saptanmıştır. Hastaların yarısı metastatik evrede ve büyük çoğunluğu (%67,5) kemoterapi almıştır. Hastaların %62,5'inin malignite teşhisi konduktan sonraki ilk yıl içerisinde PTE tanısı aldığı gözlemlenmiştir. Erken evredeki hastalarda metastatik hastalara kıyasla PTE gelişme süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.

Mi-PTE grubunda PTE grubuna kıyasla nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) daha yüksek saptanmıştır. SII indeksinde, D-dimer, troponin-I ve BNP değerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nötrofil/lenfosit oranı ve monosit/lenfosit oranı tüm gruplar arasında farklılık göstermiştir.

Mi-PTE grubunda Modifiye Geneva ve Wells skoru daha yüksek saptanmıştır. Wells skoru açısından yüksek olasılıklı (Wells >6) hasta sayısı Mi-PTE grubunda daha fazla tespit edilmiştir.

PESI skoruna göre yüksek riskli hastalarda troponin ve BNP düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Bova skoruna göre yüksek riskli hastalarda ise troponin daha yüksek saptanırken BNP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Mi-PTE grubunda PESI skorunun daha yüksek olduğu ve yüksek riskli (PESI >85) hasta sayısının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bova skorunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Masif hasta sayısı iki grupta da eşit olarak tespit edilmiştir. PESI skoru metastatik evrede en düşük saptanmıştır ancak erken evre ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bova skoru evrelere göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Mi-PTE grubunda ekokardiyografide sağ ventriküler disfonksiyon daha az oranda saptanmıştır ve emboli lokalizasyonu olarak karşılaştırıldığında pulmoner trunkusta emboli daha yüksek oranda tespit edilmiştir. DVT açısından farklılık saptanmamıştır.

PTE grubunda tedavide YOAK ve KVA daha çok tercih edildiği gözlenmiştir. Hastanede yatış süresinde anlamlı farklılık saptanmazken, Mi-PTE grubunda YBÜ yatış süresinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. İki grup arasında otuz günlük mortalitede anlamlı farklılık saptanmazken, üç aylık ve bir yıllık mortalite oranı Mi-PTE grubunda daha fazla saptanmıştır.

Akut PTE, klinik olarak spesifik olmayan bir tablo sunar. En sık gözlenen semptomlar nefes darlığı ve plöretik tipte göğüs ağrısıdır [171]. Kanser tanısının PTE hastalarının klinik belirtileri ve sonuçlarına etkilerini araştıran 187'sinde kanser tanısı olan 581 PTE hastasının retrospektif incelendiği bir araştırmada, kanser hastalarında göğüs ağrısı ve senkop ile başvurma olasılıkları daha düşük tespit edilmiştir [172]. Akut PTE'li hastalarda gizli malignite oluşumunu ve yeni kanser tanısının belirleyicilerini prospektif olarak araştırmak amacıyla 44'ünde kanser tanısı olan 121 PTE hastasının 1 yıl takip edildiği çalışmada, kanser grubunda daha az göğüs ağrısı, daha yüksek sistolik kan basıncı ve daha düşük parsiyel arteriyel oksijen basıncı görülmüştür [173]. Çalışmamızda da beklendiği üzere en sık başvuru semptomları dispne ve göğüs ağrısı olarak tespit edilmiştir. Mi-PTE grubunda göğüs ağrısı ve dispne oranları daha düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İki grup arasında sistolik kan basıncında anlamlı farklılık saptanmazken, saturasyon değerleri Mi-PTE grubunda daha düşük tespit edilmiştir. Bu bulgular kanserli hastalarda PTE'ye bağlı semptom algısının düşük olabileceğini veya malignitenin belirtileri tarafından maskelenebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, kanser hastalarının rutin görüntüleme kontrollerinden dolayı PTE'nin daha erken teşhis edilebileceği de akla gelmektedir. Bu sonuçlar kanser hastalarında PTE'nin klinik sunumunun özgün olabileceğini ve tanı koymada dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

VTE, kanser hastalarında sıklıkla gözlenen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Yakın zamanda yapılan bir toplum temelli kohort çalışmasından elde edilen bulgular, kanser varlığının VTE riskini 9 kat artırdığını göstermiştir [174].

VTE riskinin, özellikle malignite tanısından sonraki ilk üç ayda önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir [175]. VTE riski, kanser türüne göre değişiklik gösterirken pankreas, mide, akciğer kanseri ve primer beyin tümörü olan hastalar en yüksek risk grubunda yer alır [2]. İleri hastalık evreleri ve uzak metastazlar da VTE riskini önemli ölçüde yükseltmektedir [176]. Sistemik kanser tedavisinin VTE riskini altı ile yedi kat arttırdığı ve yıllık insidansın %10-20 civarında olduğu tahmin edilmektedir [79, 177, 178]. Solid tümör malignitelerde ve lenfomada sisplatin bazlı ve sisplatin bazlı olmayan kemoterapileri karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, sisplatin alan hastalarda VTE riskinin üç kat arttığı bildirilmiştir [179]. Solid tümör tanılı hastalarda sisplatin sisplatin dışı rejimlerle karşılaştıran ve 8216 hastayı kapsayan bir meta-analiz de benzer şekilde sisplatin tedavisiyle 1,67 kat artmış VTE riski bulmuştur [180]. Çalışmamızda da VTE ile en sık ilişkili malignitelerin akciğer ve beyin tümörleri olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların yarısı metastatik evrede olup, büyük çoğunluğu (%67,5) kemoterapi almıştır. En sık uygulanan kemoterapi rejimi platin bazlı tedaviler olarak belirlenmiştir. Hastaların %62,5'inin malignite teşhisi konduktan sonraki ilk yıl içerisinde PTE tanısı aldığı gözlemlenmiştir. Erken evredeki hastalarda metastatik hastalara kıyasla PTE gelişme süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir.

İlk kez VTE geçiren İsveç doğumlu 41.700 hasta üzerinde 90 günlük, ülke çapında gerçekleştirilen bir kohort çalışması, ailede VTE öyküsünün daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu, CCI'nin ise VTE'de kısa vadeli mortalite için çok güçlü ve potansiyel olarak klinik olarak yararlı bir öngörücü olduğunu göstermektedir [181]. Çalışmamızda da Mi-PTE grubunda CCI skorunun daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, kanser hastalarında VTE mortaliteyi arttırırken, komorbiditelerin de mortalite artışına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Akut PTE, sağ ventrikül dilatasyonu ve miyokardiyal hasara bağlı olarak kardiyak troponinler ve BNP düzeylerinde artışa neden olur. Bu artış, hastalarda mortalite ve morbidite riskini öngörmede önemli bir rol oynar. PTE'li ve yüksek troponin düzeyi olan hastalar, kısa vadeli mortalite ve diğer olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındadır [182]. BNP düzeyleri yüksek olan PTE hastalarında artan troponin düzeyleri bağımsız bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur [183]. Başka bir prospektif çalışmada, kardiyak troponin I'in 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmedeki prognostik performansı, hemodinamik olarak stabil 318 PTE'li hasta dahil edilerek değerlendirilmiştir. Sonuç olarak daha yüksek kardiyak

troponin-I seviyeleri ölümcül PTE'yi öngörmesine rağmen, kardiyak troponin-I hemodinamik olarak stabil PE'li hastalarda 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak saptanmamıştır [184]. Akut PTE'de sağ ventriküler fonksiyon bozukluğunu öngörmede kanserin kardiyak Troponin I'in etkinliği üzerindeki etkisini analiz eden retrospektif bir çalışmada 37'sinde kanser tanısı olan 182 PTE hastası dahil edilmiştir. İki grup arasında troponin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak kanser tanılı hastalarda troponinin sağ ventriküler disfonksiyonu ön görme etkinliği daha düşük bulunmuştur [185]. Yine başka bir retrospektif çalışmada 20'si kanser tanılı 71 yüksek riskli olmayan PTE hastası dahil edilmiştir. Kanser hastalarında kardiyak Troponin I daha yüksek saptanmış, D-dimer seviyelerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır [186]. Tayvan'da yapılan 44'ü kanser tanılı 121 PTE hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, troponin-I ve D-dimer seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, kanserli grupta CK-MB daha yüksek saptanmıştır [173]. Çalışmamızda da Mi-PTE ve PTE grupları arasında D-dimer, troponin-I, CK-MB ve BNP seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. PESI skoruna göre sınıflandırıldığında yüksek riskli hastalarda (%79,4) troponin-I ve BNP değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, her iki grupta da emboli şiddetinin benzer seyrettiğini desteklemektedir.

VTE patogenezinde inflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), Sistemik inflamatuvar indeksi (SII=Trombosit x NLR) ve Monosit-Lenfosit Oranı (MLR) gibi hücrel indeksler, sistemik inflamasyon durumu hakkında kolayca elde edilebilen bütünleştirici bilgiler sağlayabilecekleri düşünülmüş ve birçok araştırmaya konu olmuştur. Akut PTE hastalarında NLR ve PLR'nin prognozla ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır [187-191]. Retrospektif yapılan ve 82 PTE tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada sPESI'ye göre yüksek riskli hastalarda düşük riskli gruba göre NLR ve PLR'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. NLR ve PLR'nin üç aylık mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [187]. Yine 193 PTE tanılı hasta dahil edilen ve PESI'ye göre gruplandırılan başka bir çalışmada yüksek riskli akut PTE hastaların saptanmasında SII; PLR,NLR ve MLR ye göre daha yüksek tanı gücüne sahip bulunmuştur [188]. Başka bir çalışmada akut PTE'de NLR ve PLR'nin 30 günlük mortaliteye etkisi araştırılmış ve bu amaçla 321 hasta dahil edilmiştir. PLR ile ilişki bulunmazken, NLR'deki 1 birimlik artış için 30 günlük mortalite riskinin yaklaşık %13

arttığı gösterilmiştir [189]. VTE hastalarında NLR, PLR, SII indeksi ve 90 günlük takipte olumsuz sonuçlarla ilişkisini inceleyen bir çalışmada 4487 VTE'li hasta dahil edilmiş ve sonuçlar, üç temel hücre sel indeksten hiçbirinin, akut VTE hastalarında VTE nükslerinin öngörülmesi için yeterli olmadığını desteklemektedir. Başlangıç NLR değerleri daha yüksek olan hastalarda majör kanama veya ölüm riski artarken, SII değerleri yüksek olanlarda yalnızca artan mortalite riski olduğu saptanmıştır [190]. NLR ve PLR'nin akut PTE'deki prognozla ilişkisini inceleyen bir meta-analizde 2323 hastadan oluşan 7 çalışma dahil edilmiştir. Yüksek NLR ve PLR'nin genel (kısa ve uzun vadeli) mortalite ve kısa vadeli (hastanede ve 30 gün) mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur [191]. Çalışmamızda da benzer şekilde PTE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek NLR, SII indeksi, MLR saptanmıştır.

Kanser hastalarında VTE riskini öngörmek için kullanılan laboratuvar parametreleri sınırlıdır ve sistemik inflamasyonu yansıtan yeni belirteçler önerilmektedir. Yeni bir kemoterapi rejiminin başlangıcında primer veya nüks eden solid kanserli 810 ayaktan hastada NLR ve PLR'nin VTE riskini öngörmek amacıyla retrospektif olarak yapılan çalışmada, yüksek NLR ve PLR'li hastalarda VTE riskinin yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir [192]. Akciğer kanseri hastalarında VTE'yi öngörmek için yeni bir nomogram oluşturmayı amaçlayan retrospektif bir çalışmada 369 akciğer kanseri hastası dahil edilmiştir. VTE'li hastaların SII düzeyleri VTE olmayan gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yaş, metastaz, antitümör tedavisi, hemoglobin düzeyi, NLR, D-dimer ve SII indeksi gibi parametrelerin akciğer kanseri ile ilişkili VTE için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir [193]. Gastrointestinal maligniteli hastalarda VTE tanısına yönelik inflamatuvar belirteçlerin etkinliğini değerlendiren bir başka çalışmada, toplam 1326 hasta dahil edilmiş ve 476 hasta VTE ile komplike olmuştur. Lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, NLR, PLR ve SII gibi hematolojik parametrelerin seviyeleri VTE grubunda VTE olmayan gruba göre daha yüksek izlenirken, hemoglobin ve Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) daha düşük saptanmıştır. Çok faktörlü analiz PNI, SII, yaş, tümör konumu ve tedavinin VTE'nin bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir [194].

VTE tanısı sırasındaki NLR'nin, VTE için antikoagülasyon ile tedavi edilen akciğer kanseri hastalarında antikoagülasyona yanıt ve sağkalım açısından prognostik bir faktör olup olmadığını belirlemek amacıyla 991 akciğer kanseri tanıli hasta

arasında yeni VTE tanısı alan 114 akciğer kanseri hastası ile yapılan retrospektif bir çalışmada, VTE tanısı sırasında evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), merkezi sinir sistemi metastazı, VTE tanısı sırasında kanser ilerlemesi ve antikoagülana zayıf yanıt yüksek NLR ile ilişkili bulunmuştur [195]. Retrospektif bir çalışmada, 76'sında VTE bulunan 173 kanser hastası dahil edilmiş ve VTE'li grupta PLR anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur [196]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Mi-PTE grubunda NLR, MLR ve PLR'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. SII indeksi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hematolojik malignitelerin ve maligniteye bağlı paraneoplastik sendromların laboratuvar bulgularını etkileyebileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir.

PTE şüphesi olan hastalarda Wells ve Modifiye Geneva skorları gibi klinik skorlama sistemleri, semptomları, klinik bulguları ve risk faktörlerini göz önünde bulundurarak PTE olasılığını tahmin etmede yardımcı araçlardır. olur [7]. Kanser popülasyonunun tromboz riski açısından oldukça heterojen olması ve VTE oranlarının farklı hasta, tümör ve tedaviye bağlı risk faktörlerinden etkilenmesi sebebiyle kanser hastalarında yeterince doğru sonuç vermediği bilinmektedir [56]. Khorana ve Viyana CAT skoru gibi kansere özgü risk faktörlerini de içeren skorlama sistemleri, VTE riskini daha doğru tahmin etmede daha başarılıdır. Çalışmamızda, Mi-PTE grubunda ortalama Wells ve Modifiye Geneva skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, kanser varlığının Wells skoruna 1 puan, Modifiye Geneva skoruna ise 2 puan eklemesinden kaynaklanmaktadır. Wells skoru açısından yüksek olasılıklı (Wells >6) hasta sayısı Mi-PTE grubunda anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Mi-PTE grubunda Khorana skoru açısından yüksek riskli (Khorana skoru ≥ 3) hasta sayısı %15 (12 hasta) iken Wells skoru açısından yüksek olasılıklı (Wells >6) hasta sayısı %56,3 (45 hasta) olarak belirlenmiştir. Bu bulgular sonucunda Wells skorlama sisteminin kanser hastalarında yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir.

Pulmoner emboli şiddetini ve prognozunu belirlemede en yaygın kullanılan klinik skor PESI'dir. Aktif kanser hastalarında PESI'nin prognostik değerini inceleyen çalışmalar, bu skorun mortaliteyi tahmin etmede ve düşük riskli hastaları saptamada yetersiz kalabileceğini göstermiştir [197-199]. Kanser öyküsü veya aktif kanser varlığı, PESI skoruna 30 puan eklenmesine neden olmakta, ancak kanserin yaygınlığı

veya tedavi durumu gibi faktörler göz ardı edilmektedir. Remisyondaki kanser PTE riski oluşturmazken, aktif kanser PTE'den ölüm riskini artırır [171, 200, 201] bu da aktif kanserli hastalarda mortaliteyi doğru tahmin etmesini engeller. Çalışmamızda PESI skoru metastatik evrede en düşük saptanmıştır ancak erken evre ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bova skorunda evreler arası anlamlı fark bulunmamıştır. Mi-PTE grubunda PESI skorunun daha yüksek olduğu ve yüksek riskli (PESI >85) hasta sayısının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın, 30 günlük mortalite oranlarında ve mortalite ile ilişkili Bova skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ekokardiyografik değerlendirmede ise sağ ventrikül disfonksiyonu Mi-PTE grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür. Bu bulgular iki grup arasında emboli şiddetinin benzer olduğunu düşündürmektedir. Sonuçlar, PESI'nin aktif kanserli hastalarda prognostik bir araç olarak yetersiz olduğunu ve kanser hastalarına özel skorlama sistemlerinin geliştirilmesi ihtiyacını göstermektedir.

Kanserli ve kanseri olmayan hastalarda PTE'nin özelliklerini karşılaştıran bir retrospektif kohort çalışmasında, kanser hastalarında santral PTE gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır [202]. Kanserli PTE'nin klinik belirti ve sonuçlarına olan etkisini araştıran retrospektif bir çalışmada, 187'sinde kanser tanısı olan 581 PTE hastasını dahil edilmiştir. Kanser hastalarında bilateral PTE görülme ve BT'de sağ ventrikül disfonksiyonu ile başvurma olasılığı daha düşük tespit edilmiştir. İki grup arasında Bova skoru, ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu, DVT, hastanede kalış süresi ve yoğun bakım ünitesine yatış oranları bakımından benzerlik göstermiştir. Kanserli PTE hastalarında, kanser olmayanlara kıyasla hastane içi ölüm oranı daha yüksek saptanmış ancak yaş, cinsiyet, ırk, BMI, kardiyopulmoner hastalık ve sağ kalp rahatsızlığı kontrol edildikten sonra kanser tanısının hastane içi ölüm riskinde artışla ilişkili olmadığı görülmüştür. Kanserli PTE hastalarında bir yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [172]. Akut PTE'li hastalarda gizli malignite oluşumunu ve yeni kanser tanısının belirleyicilerini prospektif olarak araştırmak amacıyla 44'ünde kanser tanısı olan 121 PTE hastasının 1 yıl takip edildiği çalışmada, EKG parametreleri ve TTE'de sağ ventrikül disfonksiyonu iki grup arasında benzer bulunmuş ancak otuz günlük mortalite kanserli PTE grubunda daha yüksek

saptanmıştır [173]. Başka bir retrospektif çalışmada 20'si kanser tanılı 71 yüksek riskli olmayan PTE hastası dahil edilmiş, sağ ventriküler disfonksiyonu, PTE yerleşimi, ve DVT açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [186]. Bizim çalışmamızda da Mi-PTE'de pulmoner trunkusta emboli daha yüksek oranda tespit edilmiştir ancak diğer pulmoner arter dallarında iki grup arasında fark saptanmamıştır. DVT oranı iki grupta da benzer saptanmıştır. Ekokardiyografik değerlendirmede ise sağ ventrikül disfonksiyonu Mi-PTE grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür. Hastane kalış süresi açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak, YBÜ yatış süreleri Mi-PTE grubunda daha uzun bulunmuştur. Mi-PTE grubunda daha çok santralde emboli saptansa bile diğer bulgular ile değerlendirildiğinde emboli şiddeti diğer grupla benzer olarak değerlendirilmiştir. Mi-PTE'nin daha kritik bir hasta grubunu temsil edebileceğine ve yoğun bakım takibine daha fazla ihtiyaç duyabileceğine dikkat edilmelidir. Hastaların risk profilleri ve klinik bulguları göz önünde bulundurularak uygun tedavi ve takip planı yapılmalıdır.

Kanser hastalarında VTE tedavisi, yüksek nüks ve kanama riski barındırdığı için özel bir dikkat gerektirir. Tedavide ilk tercih, DMAH olmalıdır. Başlangıçta antikoagülasyon için DMAH, UFH, fondaparinux, rivaroksaban veya apiksaban kullanılabilir. Uzun süreli antikoagülasyonda ise, en az 6 ay boyunca DMAH, edoksaban, rivaroksaban veya apiksaban, geliştirilmiş etkinlikleri nedeniyle KVA'ya göre tercih edilir. Kanser hastalarında INR takibi; ilaç etkileşimi, malnütrisyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi nedenlerden dolayı karmaşık bir hale gelebilmektedir [148]. DMAH'ler ile majör kanama riski KVA'larla benzerken, tekrarlayan VTE riskini KVA'lara göre %40 azaltma avantajına sahiptir [7]. YOAK ile tekrarlayan trombozda azalma görülse de, gastrointestinal ve genitoüriner maligniteler gibi mukozal kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda dikkatli kullanılması gerekir [148]. Çalışmamızda, her iki grupta da DMAH'ler başlangıç tedavisi olarak seçilirken, PTE grubunda idame tedavisinde daha çok YOAK ve KVA tercih edilmiştir. Mi-PTE grubunda başlangıç ve idame tedavisinde DMAH ilk tercihtir.

Aktif kanserli hastalarda VTE yüksek nüks ve mortalite ile ilişkilidir. Literatürde, VTE sonrası ölüm riskinin bir yıl sonra %64,5 ve 10 yıl sonra %88,1'e kadar yükseldiği bildirilmiştir [32]. Popülasyon bazlı bir çalışmada, VTE tanısı sırasında malignite saptanan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %12 iken, VTE'si

olmayan kanser hastalarında bu oran %36 olarak bulunmuştur [33]. VTE'li kanser hastalarının ölüm oranının VTE'si olmayan hastalara kıyasla 2-3 kat daha yüksek olduğu da gözlemlenmiştir [174]. Benzer şekilde, çalışmamızda da hastaların bir yıllık takibi sonucunda, Mi-PTE grubunda (%62,5) mortalite oranının PTE grubuna (%16,3) göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Otuz günlük mortalitede anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiş olması, uzun vadeli mortalitedeki artışın PTE'nin doğrudan bir sonucu olmaktan ziyade kanserin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışmanın retrospektif tasarımı, semptomların eksik raporlanmasına ve yanlış sınıflandırılmasına yol açmış olabilir.

Çalışmaya sadece hastaneye yatırılan hastalar dahil edilmiştir. Bu durum, ayaktan tedavi gören veya semptomları olmayan hastaları göz ardı ettiği için mortalite ve şiddeti etkilemiş olabilir.

On hastada V/Q sintigrafi ile PTE tanısı konulmuştur. Bu hastalar, emboli lokalizasyonu karşılaştırmasına dahil edilememiştir. Bu durum, çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Hastalar, PTE tanısı sırasında malignite tanısı mevcut olması durumunda malignite grubuna alındı. Bu nedenle, daha sonra teşhis edilen gizli bir malignitenin ilk belirtisi olarak VTE ile başvuran hastalar yanlış sınıflandırılmış olabilir. Bu durum, uzun vadeli sonuçlara ilişkin bulguları etkileyebilir.

Malignite tanılı hasta grubu, solid tümörler, hematolojik maligniteler ve multipl primerli hastaları da içermektedir. Bu kadar heterojen bir grupta genelleme yapmak zordur ve sonuçlar her hasta grubu için geçerli olmayabilir.

Mortalite değerlendirmesinde, kanserli hastalarda mortaliteyi etkileyen çok sayıda faktör olması nedeniyle, PTE'ye atfedilebilecek ölümleri izole bir şekilde belirlemek mümkün olmamıştır.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmamızın üçüncü basamak hastanede yapılmış olması, benzer çalışmalarla kıyaslanabilecek bir çalışma ortamı sağlamıştır. Bu sayede, elde edilen bulguların daha geniş bir çerçevede değerlendirilmesi ve yorumlanması mümkün olmuştur.

Çalışmaya malignite tanısı olmayan PTE, Mi-PTE ve kontrol hastaları da dahil edilmiştir ve üç grup arasında tanı, tedavi, klinik skor ve mortalite gibi her aşamada karşılaştırmalar içermektedir. Bu sayede, Mi-PTE ve PTE grubu kıyaslanarak malignitenin PTE'ye etkisini ve kontrol grubu ile PTE grubunu kıyaslayarak da PTE'nin etkilerini ayrı ayrı değerlendirmek mümkün olmuştur.

Literatürdeki kanser ve VTE ilişkili çalışmalarda genellikle kanser hastalarında VTE varlığı ve yokluğu üzerinden karşılaştırmalar yapılmaktadır. Bu yaklaşım, kanserin VTE'ye etkisini tam olarak belirlemede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızın özgünlüğü ise, kanser tanılı VTE hastalarını, malignite tanısı almamış VTE hastalarıyla karşılaştırmasından gelmektedir. Bu sayede, kanserin diğer VTE'den nasıl farklılaştığı net bir şekilde ortaya konmuş ve bulgular daha geniş bir çerçevede değerlendirilebilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamız, PTE tanısı almış hastalarda malignite varlığının inflamatuvar belirteçleri yükselttiğini ancak emboli şiddetinde ve kısa dönem mortalitede genel popülasyona kıyasla anlamlı bir farklılık yaratmadığını göstermektedir. Maligniteli hastalarda gözlemlenen artmış uzun vadeli mortalitenin, PTE'den bağımsız olarak kanserle ilişkili ölüm nedenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Aktif kanserli hastalarda PTE riskini tahmin etmek ve şiddetini değerlendirmek için kanserle ilişkili faktörleri ve inflamatuvar belirteçleri de göz önünde bulunduran yeni skorlama sistemleri geliştirilmelidir.

Kanser ve VTE ilişkisi, literatürde genelde kanser hastalarında VTE'li ve VTE'siz gruplar arasındaki karşılaştırmalar yoluyla araştırılmaktadır. Bu yaklaşım, kanserin VTE'ye etkisini tam olarak izole etmede yetersiz kalmaktadır. Çalışmamız ise bu eksikliği gidermek için farklı bir bakış açısı sunmaktadır. Kanserlin VTE'ye etkisini daha net bir şekilde anlayabilmek için, daha geniş hasta grupları üzerinde prospektif çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, VTE riskini önleme ve tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Up To Date [Internet] Waltham (MA): Up To Date. 2016.
2. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023;34(5):452-67.
3. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(10):1181-201.
4. OĞUZÜLGEN İ, AKAY H, BERKAN Ö, BOZKURT A, ÇETİN B, DEMİR A, et al. Kanserle ilişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016. 2016.
5. Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *Bmj*. 2013;346.
6. General OotS, National Heart L, Institute B. The Surgeon General's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. 2008.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(4):543-603.
8. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation research*. 2016;118(9):1340-7.
9. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis research*. 2016;145:27-33.
10. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AG, Goto S, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;119(02):319-27.
11. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Quezada A, Del Toro J, Vidal G, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International journal of cardiology*. 2018;269:327-33.
12. Hwang H-G, Choi W-I, Lee B, Lee CW. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2019;82(4):341.
13. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Venous Thromboembolism—From the COMMAND VTE Registry—. *Circulation Journal*. 2019;83(7):1581-9.
14. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(03):539-46.

15. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism in the real world—From the COMMAND VTE Registry—. *Circulation Journal*. 2018;82(5):1262-70.
16. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.
17. Prins MH, Lensing AW, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood advances*. 2018;2(7):788-96.
18. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *European heart journal*. 2020;41(4):509-18.
19. Mai V, Bertolotti L, Cucherat M, Jardel S, Grange C, Provencher S, Lega J-C. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214134.
20. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; a cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2019;17(7):1144-52.
21. Cushman M, editor *Epidemiology and risk factors for venous thrombosis*. *Seminars in hematology*; 2007: Elsevier.
22. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):60-8.
23. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Annals of Oncology*. 2005;16(5):696-701.
24. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama*. 2005;293(6):715-22.
25. Soff G. *Thrombosis and Hemostasis in Cancer*: Springer; 2019.
26. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vascular Medicine*. 2015;20(2):153-61.
27. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(1):9-23.
28. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2208-15.
29. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia (New York, NY)*. 2002;4(6):465.
30. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-17-I-21.
31. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(10):3484-8.

32. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;26(01):57-65.
33. 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.
34. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis research*. 2006;118(5):555-68.
35. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*. 1999;78(5):285-91.
36. 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.
37. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(2):223-33.
38. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *The American journal of medicine*. 2007;120(10):871-9.
39. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ. 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.
40. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Santos LE, Sandoval J. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *Chest*. 2006;129(5):1282-7.
41. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-4-I-8.
42. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
43. ARSEVEN O, BİNGÖL Z, ÇÖPLÜ L, EROL S, OĞUZÜLGEN İ, OKUMUŞ N, et al. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tani ve tedavi uzlaşi raporu. 2021.
44. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 1971;28(3):288-94.
45. Gran OV, Brækkan SK, Hansen J-B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. *Thrombosis research*. 2018;164:S12-S8.
46. Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, Hiller E. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer*. 2002;94(12):3120-6.
47. Ravin AJ, Edwards RP, Krohn MA, Kelley JR, Christopherson WA, Roberts JM. The factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(6):1285-9.

48. Kennedy M, Andreescu AC, Greenblatt MS, Jiang H, Thomas CA, Chassereau L, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *British journal of haematology*. 2005;128(3):386-8.
49. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Reitter EM, Marosi C, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients—results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(1):17-22.
50. Gran OV, Smith EN, Brækkan SK, Jensvoll H, Solomon T, Hindberg K, et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *haematologica*. 2016;101(9):1046.
51. Sode BF, Allin KH, Dahl M, Gyntelberg F, Nordestgaard BG. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. *Cmaj*. 2013;185(5):E229-E37.
52. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. *Thrombosis research*. 2012;129(3):353-9.
53. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Archives of internal medicine*. 2008;168(21):2377-81.
54. Lechner D, Weltermann A, editors. *Chemotherapy-induced thrombosis: a role for microparticles and tissue factor? Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
55. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+ 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(25):4124-9.
56. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, Benjaafar N. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World journal of surgical oncology*. 2015;13(1):1-17.
57. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thrombosis research*. 2013;131:S59-S62.
58. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Current opinion in hematology*. 2014;21(5):423-9.
59. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(1):49-60.
60. 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.
61. Nadir Y, Brenner B, Gingis-Velitski S, Levy-Adam F, Ilan N, Zcharia E, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular accumulation in endothelial and tumor cells. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(01):133-41.
62. Demers M, Wagner DD. Neutrophil extracellular traps: A new link to cancer-associated thrombosis and potential implications for tumor progression. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22946.
63. Bauer KA, Lip GY. *Overview of the causes of venous thrombosis*. UpToDate Waltham. 2017.

64. Atasay B, Arsan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(8):627-34.
65. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sözüöz A, Ömürlü K, Cin S. Frequency of factor V (1691 G→ A) mutation in Turkish population. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(12):1527-8.
66. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*. 1998;58(3):249-.
67. Gurgey A, Haznedaroglu I, Egesel T, Buyukasik Y, Ozcebe O, Sayinalp N, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *American journal of hematology*. 2001;67(2):107-11.
68. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, Batun S, Isikdogan A, Ince H, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology*. 2006;57(2):193-6.
69. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, Tabak L, Diz-Kucukkaya R, Unlucerci Y, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14(2):168-73.
70. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41:154-64.
71. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgwood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e437-e45.
72. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6.
73. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to d-dimer levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189-E91.
74. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MC, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(8):1995-2002.
75. Klok F, Kruij M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*. 2020;191:145-7.
76. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected with pulmonary CT angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-E8.
77. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1).

78. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen R, Smeeth L, Sørensen H. Acute infections and venous thromboembolism. *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):608-18.
79. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55.
80. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):458-64.
81. Hicks LK, Cheung MC, Ding K, Hasan B, Seymour L, Le Maître A, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer*. 2009;115(23):5516-25.
82. Dickmann B, Ahlbrecht J, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Scheithauer W, et al. Regional lymph node metastases are a strong risk factor for venous thromboembolism: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *haematologica*. 2013;98(8):1309.
83. Blom J, Osanto S, Rosendaal F. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(10):1760-5.
84. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(31):3870-5.
85. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the@ RISTOS project. *Annals of surgery*. 2006;243(1):89.
86. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3665-75.
87. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, Rosendaal FR, Guiot HF, van der Meer FJ, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2655-60.
88. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, Julian JA. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1404-8.
89. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(12):2822-9.
90. Otten H-MM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, Prins MH. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Archives of internal medicine*. 2004;164(2):190-4.
91. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):36-46.

92. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Costa A, Sacchini V, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation*. 2005;111(5):650-6.
93. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1652-62.
94. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Drug safety*. 2012;35:191-205.
95. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW, Richardson P. Thalidomide-and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *Jama*. 2006;296(21):2555-60.
96. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380.
97. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama*. 2008;299(8):914-24.
98. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):243-51.
99. Bauer KA, LEUNG L, MANDEL J. Clinical presentation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. *UpToDate*; 2020.
100. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(4):564-71.
101. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Marti D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(9):983-91.
102. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(9):1079-95.
103. 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;5:1-13.
104. 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.
105. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *Journal of Clinical Pathology*. 2010.

106. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2008;168(19):2131-6.
107. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(01):229-34.
108. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, Physicians* CGCotACo. Evaluation of patients with suspected acute pulmonary embolism: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2015;163(9):701-11.
109. Hendriksen JM, Geersing G-J, Lucassen WA, Erkens PM, Stoffers HE, Van Weert HC, et al. Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care. *Bmj*. 2015;351.
110. 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.
111. Huisman MV. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2006;295(2).
112. 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(05):886-92.
113. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(5):957-70.
114. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;154(11):709-18.
115. Weinberg AS, Rali P, Zachrisson KS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. Waltham (MA): UpToDate. 2023.
116. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
117. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European respiratory journal*. 2005;25(5):843-8.
118. Thompson BT, Kabrhel C, Pena C. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. UpToDate, edited by Ted W Post, published by UpToDate in Waltham, MA. 2020.
119. Moores LK, Jackson Jr WL, Shorr AF, Jackson JL. Meta-analysis: outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):866-74.
120. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(7):1251-61.

121. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36:505-21.
122. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217(2):447-55.
123. Stein P, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan R, Hales C, Saltzman H, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
124. 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.
125. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *The American journal of emergency medicine*. 2003;21(3):180-3.
126. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(9):907-13.
127. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Annals of emergency medicine*. 2014;63(1):16-24.
128. 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.
129. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(10):4902-7.
130. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(24):5377-82.
131. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *European heart journal*. 2012;33(24):3014-22.
132. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170(15):1383-9.
133. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011;9(10):2115-7.

134. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi J-N, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(4).
135. 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.
136. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jiménez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2014;44(3):694-703.
137. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402-11.
138. Cossette B, Pelletier M-È, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(6):994-1002.
139. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1993;119(9):874-81.
140. Merli G, Spiro TE, Olsson C-G, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Annals of internal medicine*. 2001;134(3):191-202.
141. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41:187-205.
142. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93.
143. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(12):1968-75.
144. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
145. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2013;42(1):134-44.
146. Roy P-M, Moumneh T, Penalzoa A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2017;155:92-100.
147. Zondag W, Mos I, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge A, Dekkers O, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011;9(8):1500-7.

148. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):3063-71.
149. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015;314(7):677-86.
150. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2006;12(4):389-96.
151. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
152. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1729-35.
153. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
154. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thrombosis research*. 2017;157:90-6.
155. Francis C, Kessler C, Goldhaber S, Kovacs M, Monreal M, Huisman M, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(6):1028-35.
156. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2467.
157. Stashenko GJ, Tapson VF. Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Nature Reviews Cardiology*. 2009;6(5):356-63.
158. Geerts W, Diamantouros A. Venous Thromboembolism Prevention (VTE): Getting Started Kit. 2017.
159. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-9-I-16.
160. Spyropoulos AC, Anderson Jr FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011;140(3):706-14.
161. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Annals of internal medicine*. 2007;146(4):278-88.
162. O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Canadian journal of surgery*. 2003;46(2):129.
163. Pannucci CJ, Swistun L, MacDonald JK, Henke PK, Brooke BS. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score to identify

- the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2017;265(6):1094-103.
164. Golemi I, Adum JPS, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month*. 2019;65(8):249-98.
 165. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):338S-400S.
 166. Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(10):618-25.
 167. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6):381S-453S.
 168. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(18):1305-10.
 169. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, Du X. Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2017;265(6):1087-93.
 170. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuco VE, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(7).
 171. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):700-6.
 172. Au C, Gupta E, Khaing P, Dibello J, Chengsupanimit T, Mitchell EP, et al. Clinical presentations and outcomes in pulmonary embolism patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51:430-6.
 173. Lin Y-C, Chen S-C, Huang C-M, Hu Y-F, Chen Y-Y, Chang S-L, et al. Clinical features and diagnosis of new malignancy in patients with acute pulmonary embolism and without a history of cancer. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020;83(3):245-50.
 174. Mulder FI, Horvath-Puhó E, van Es N, Van Laarhoven H, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;137(14):1959-69.
 175. 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.
 176. Hall IE, Andersen MS, Krumholz HM, Gross CP. Predictors of venous thromboembolism in patients with advanced common solid cancers. *Journal of cancer epidemiology*. 2009;2009.

177. 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.
178. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(34):5490-505.
179. Zahir MN, Shaikh Q, Shabbir-Moosajee M, Jabbar AA. Incidence of Venous Thromboembolism in cancer patients treated with Cisplatin based chemotherapy—a cohort study. *BMC cancer*. 2017;17:1-8.
180. Seng S, Liu Z, Chiu SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri TK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4416-26.
181. Rosendaal F, Flinterman L, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter S, Rosendaal F, Ng A, et al. Association of short-term mortality of venous thromboembolism with family history of venous thromboembolism and Charlson comorbidity index. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(01):048-55.
182. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
183. Lega J-C, Lacasse Y, Lakhil L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax*. 2009;64(10):869-75.
184. Jiménez D, Díaz G, Molina J, Martí D, Del Rey J, García-Rull S, et al. Troponin I and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2008;31(4):847-53.
185. Keller K, Geyer M, Beule J, Coldewey M, Balzer JO, Dippold W. Impact of cancer on the effectiveness of cardiac T roponin I to predict right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thoracic Cancer*. 2015;6(5):584-8.
186. Caliskan T, Turkoglu O, Canoglu K, Ayten O, Saylan B, Okutan O, Kartaloglu Z. The Comparison Between Non-High Risk Patients with and Without Cancer Diagnosed with Pulmonary Embolism. *Medeniyet Medical Journal*. 2021;36(1):30.
187. Telo S, Kuluöztürk M, Deveci F, Kirkil G. The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2019;38(1):4-9.
188. Duyan M, SARIDAŞ A, Vural N. Is it Possible to Predict High-Risk Patients in Acute Pulmonary Embolism with Systemic Immune-Inflammation Index? *Eurasian Journal of Critical Care*. 2022;4(3):101-5.
189. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):1-6.
190. Siddiqui F, García-Ortega A, Kantarcioglu B, Sinacore J, Tafur A, Demelo-Rodríguez P, et al. Cellular indices and outcome in patients with acute venous thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;28:10760296221113346.

191. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2017;37(1):4-11.
192. Ferroni P, Riondino S, Formica V, Cereda V, Tosetto L, La Farina F, et al. Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio. *International journal of cancer*. 2015;136(5):1234-40.
193. Zhang L, Liu X, Yang R, Yang Y, Chen X. The diagnostic value of the systemic immune-inflammation index for venous thromboembolism in lung cancer patients: a retrospective study. *Mediators of Inflammation*. 2022;2022.
194. Zhang L, Fang Y, Xing J, Cheng H, Sun X, Yuan Z, et al. The efficacy of the systemic immune-inflammation index and prognosis nutritional index for the diagnosis of venous thromboembolism in gastrointestinal cancers. *Journal of inflammation research*. 2022:4649-61.
195. Go S-I, Lee A, Lee US, Choi HJ, Kang MH, Kang J-H, et al. Clinical significance of the neutrophil–lymphocyte ratio in venous thromboembolism patients with lung cancer. *Lung cancer*. 2014;84(1):79-85.
196. Yang W, Liu Y. Platelet-lymphocyte ratio is a predictor of venous thromboembolism in cancer patients. *Thrombosis research*. 2015;136(2):212-5.
197. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, et al. Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(06):834-44.
198. Ahn S, Lee Y-S, Kim WY, Lim KS, Lee J-L. Prognostic value of treatment setting in patients with cancer having pulmonary embolism: comparison with the pulmonary embolism severity index. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(6):615-21.
199. Kline JA, Roy P-M, Than MP, Hernandez J, Courtney DM, Jones AE, et al. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: the POMPE-C tool. *Thrombosis research*. 2012;129(5):e194-e9.
200. Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, Reed G, Emery C, Gore JM, et al. Factors associated with adverse outcomes in outpatients presenting with pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3(4):390-4.
201. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1165-71.
202. Karippot A, Maroules M, Debari V. PULMONARY EMBOLISM IN CANCER: IS IT DIFFERENT FROM PATIENTS WITHOUT CANCER? *Chest*. 2009;136(4):147S.