

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“KANSERE EŞLİK EDEN PULMONER
TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA TANI, KLİNİK VE
PROGNOZ GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Davut AYDIN

SAMSUN

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“KANSERE EŞLİK EDEN PULMONER
TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA TANI, KLİNİK VE
PROGNOZ GÖSTERGELERİNİN DEĞERLENDİRMESİ”**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Davut AYDIN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Meftun ÜNSAL

SAMSUN

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda beni yönlendiren, her konuda yardımcı ve destek olan, hekimlik sanatı ile ilgili bilgi birikimlerini sınırsız ve koőulsuz bir Şekilde paylaőan danıőman hocam Sayın Prof. Dr. Meftun ÜNSAL 'a çok teşekkür ederim. Yine Ggs Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve iten duygularla paylaőan hocalarım Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL' a, Doç. Dr. Oğuz UZUN' a, Doç. Dr. Atilla Güven ATICI' ya ve Yrd. Doç. Dr. Aygl GÜZEL'e çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaőlarım, Dr Hüsniye KOCASARAÇ' a, Dr Alptekin KARA' ya, Dr Esra AKSU' ya, Dr Birsen EKİZ' e, Dr Gamze KOÇAK' a ve diğer tüm çalışma arkadaőlarıma çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, yetiőtiren, var olmama sebep olan değerli anne ve babama sonsuz teőekkürler.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ANAHTAR SÖZCÜKLER	viii
ABSTRACT	ix
KEY WORDS	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2.1. Kanserde Pulmoner Tromboembolinin Epidemiyolojisi	3
2.3. PATOGENEZ	4
2.3.1. Kanserde Pulmoner Tromboemboli Patogenezi	5
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	8
2.4.2. Kazanılmış Risk Faktörleri	8
2.5. KLİNİK BULGULAR	9
2.6. TANI	11
2.6.1. DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler	11
2.6.2. DVT İçin Olasılık Değerlendirilmesi	13
2.6.3. PTE Tanısında Kullanılan Yöntemler	13
2.6.4. PTE İçin Olasılık Değerlendirilmesi	15
2.6.4.1. Pulmoner Tromboemboli İçin Wells Skorlama Sistemi	16
2.6.4.2. Geneva Skorlama Sistemi	17
2.6.4.3. Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi	17
2.6.4.4. Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi	18

2.6.4.5. Ayaktan Nonmasif PTE Kuşku Olgularında Olasılık Değerlendirilmesi	19
2.6.4.6. Hastanede Yatan ve Ek Hastalığı Olan Hastalarda Olasılık Değerlendirilmesi	20
2.6.4.7. Masif PTE Kuşku Olgularında Olasılık Değerlendirilmesi	21
2.7. TEDAVİ	22
2.7.1. Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI)	27
2.7.2. Kanserli Hastalarda PTE Tedavisi	28
2.8. VTE PROFLAKSİSİ	29
2.8.1. Medikal Hastalarda VTE Proflaksisi	29
2.8.2. Cerrahi Hastalarda VTE Proflaksisi	30
2.8.3. Kanserli Hastalarda VTE Proflaksisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

AAFP	: American Academy of Family Physicians
ACP	: American College of Physicians
AACP	: American College of Chest Physicians
ADAMTS13	: A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin Type Motif Member 13
ADP	: Adenozin Difosfat
APC	: Aktif Protein C
aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control Randomised Comparison of Low
CLOT	Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE in Patients with Cancer
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyogram
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
FAMOUS	: Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study
Gp1b/9	: Glikoprotein 1b/9
Gp:2b/3a	: Glikoprotein 2b/3a
GS	: Geneva Skoru
HIT	: Heparin İlişkili Trombositopeni
H-FABP	: Heart-type Fatty Acid Binding Protein
ICOPER	: International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
İL-1	: İnterlökin-1
İL-8	: İnterlökin-8
INR	: International Normalised Ratio
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MR	: Manyetik Rezonans
NCNN	: National Comprehensive Cancer Network
NT-proBNP	: N-terminal Probrain Natriuretic Peptide
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PESI	: Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi
PIOPED	: Prospective Investigations of Pulmonary Embolism Diagnosis
PTE	: Pulmoner Tromboembolizm
RGS	: Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi
rt-PA	: Rekombinan Doku Plazminojen Aktivatörü
SGS	: Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi
SK	: Streptokinaz
TF	: Doku Faktörü
TFPI	: Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktörü -alfa
TXA2	: Tromboksan A2
UFH	: Anfraksiyone heparin
UK	: Ürokinaz
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
VTE	: Venöz Tromboembolizm
vWF	: Von Willebrand Faktörü

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA NO
Şekil-2.1 Kanserde Hemostatik Sistemde Meydana Gelen Prokoagülan Etkiler	6
Şekil 2.2 Nonmasif PTE Şüphesi İle Değerlendirilen Hastalarda Spiral BT Öncelikli Tanı Algoritması	20
Şekil 2.3 Nonmasif PTE Şüphesi İle Değerlendirilen Hastalarda Sintigrafi Öncelikli Tanı Algoritması	21
Şekil 2.4 Masif PTE Kuşkusunda Tanı Algoritması	22

TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
Tablo 2.1 DVT İçin Wells Skorlama Sistemi	12
Tablo 2.2 Pulmoner Tromboemboli İçin Wells Skorlama Sistemi	16
Tablo 2.3 Pulmoner Tromboemboli İçin Geneva Skorlama Sistemi	17
Tablo 2.4 Pulmoner Tromboemboli İçin Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi	18
Tablo 2.5 Pulmoner Tromboemboli İçin Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi	19
Tablo 2.6 Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi	28
Tablo 4.1 Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri	35
Tablo 4.2 Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hastaların Dağılımı.	36
Tablo 4.3 Hastaların PESI Değerleri ve Mortalite Oranlarına Göre Dağılımları	37
Tablo 4.4 Hastaların Radyolojik Özellikleri	38
Tablo 4.5 Hastaların Tedavi ve Takip Dönemdeki Özellikleri	39

ÖZET

AMAÇ: Kanser, PTE için başta gelen risk faktörlerinden biridir. Farklı basamaklardaki patofizyolojik etkilenmelerden dolayı tanı, tedavi ve takip aşamalarında hastalar arasında farklılıklar izlenebilmektedir. Çalışmamızda, kansere eşlik eden PTE hastalarında klinik, tanı ve prognoz sürecinde görülen farklılıklar konusunda bilgi edinmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Aralık 2012 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda PTE tanısı konulan 102 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Semptomları, PTE için risk faktörleri ile klinik olasılıkları Wells Skoru, Genova Skoru (GS), Revize Edilmiş Genova Skoru (RGS) ve Basitleştirilmiş Geneva Skoru (SGS) değerlendirildi. Kanseri olanlar Grup 1 (% 35.2), diğerleri Grup 2 (% 64.7) olarak sınıflandırıldı. Prognoz göstergesi olarak Pulmoner Emboli Şiddet İndeksi (PESI) değerlendirildi. Emboli yükü, komplikasyonlar ve üç aylık sağkalım oranı kaydedildi..

BULGULAR: Grup 1'de göğüs ağrısı olan olgular daha az ($p=0.041$), pulmoner semptomu olmayan olgular daha fazla ($p=0.001$) oranda idi. Tromboz için risk faktörü olarak son üç ay içerisinde cerrahi tedavi öyküsünün, Grup 1'de daha fazla oranda olduğu görüldü ($p=0.036$). Yüksek klinik olasılığı saptaması açısından Wells skorlama sisteminin Grup 1'de daha az başarılı olduğu ($p=0.029$) ve her iki grupta, GS'nun en başarılı yöntem olduğu görüldü ($p=0.00$). Emboli yükü ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu. PESI skoru Sınıf 1'deki hastalar içerisinde ölenlerde Grup 1, ($p=0.035$), sağkalım gösterenlerde Grup 2 hastaları daha fazlaydı ($p=0.00$).

SONUÇ: Kanserli hastalarda PTE için yüksek olasılığı belirlemede, Wells skoru yerine GS'nin, kullanılmasının uygun olacağını, PESI'nin bu grupta prognozun erken dönemde iyi bir göstergesi olmadığını düşünüyoruz. Saptanan klinik farklardan dolayı kanserli hastalarda gelişen PTE olgularının özellikle tanı ve tedavi aşamalarında farklı olarak ele alınmaları gerektiğini görmektedir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Klinik skorlar, Prognoz, Pulmoner Tromboemboli

ABSTRACT

AIM: Current malignancy is one of the most common risk factors for PTE. Cancer influences the clotting cascade with various pathological mechanisms, these causes to thrombophilia. So that, patients with cancer have significant variations in diagnostic procedures, treatment and follow up. In our trial, we aimed to have information about different features of PTE that associated with cancer, for the management of diagnosis, treatment and follow up.

MATERIAL AND METOD: Between December 2012 and December 2013, 102 patients with PTE were evaluated prospectively, in Department of Chest Disease, Faculty of Medicine in Ondokuz Mayıs University. Symptoms, risk factors for PTE and Wells score, Geneva score (GS), Revised (RGS) and Simplified Geneva Score (SGS) were estimated for clinical probability and enregistered. Patients with cancer and pulmonary embolism were classified in study Group 1 (35.2 %) and patients without cancer were classified in study Group 2 (64.7 %). Pulmonary Embolism Severity Index was estimated in order to predict prognosis. Embolic burden, endowed treatment, complications and survival in three month follow up were inscribed.

RESULTS: In study Group 1; patients with chest pain were in less ($p=0.041$), and asymptomatic patients were in higher proportion ($p=0.001$). Recent history of a surgery in last three months, as a risk factor for thrombosis, were rather more in Group 1 ($p=0.036$). In detecting high probability, GS found superior than the other clinical scoring systems in both study groups ($p=0.00$) and Wells score was inadequate in Group 1 ($p=0.007$). There was no difference in embolic burden and complications. In patients with PESI score Class 1, Group 1 had a higher portion in all death patients ($p=0.035$) and Group 2 had in surviving patients ($p=0.00$).

CONCLUSION: Consequently, we think that GS is more appropriate than Wells score for identification of the high clinical probability and PESI is not optimal prognostic indicator for PTE in cancer patients. Patients with cancer and PTE should be approached concessionary, especially in diagnostic step and treatment cause of those clinical variations.

Key words: Cancer, Clinical scores, Prognosis, Pulmonary thromboembolism

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner tromboemboli (PTE), klinik pratikte sık karşılaşılan ve ölümcül seyredilmesi nedeniyle tanı ve tedavisinin mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilmesi gereken, acil bir solunum sistemi hastalığıdır. PTE'ye zemin hazırlayan risk faktörleri ve klinik bulguları oldukça iyi bilinmesine karşın; semptomlar, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri, tek tek ele alındığında özellikle tanı aşamasında yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip değildir (Lapner ve Kearon, 2013). Bu nedenle, düşünülmediğinde özellikle komorbiditeleri olan hastalarda PTE'nin gözden kaçırılma olasılığı vardır.

Aktif kanser varlığı, PTE gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış olup, PTE ve kanserin birlikte bulunmaları hiç de seyrek değildir. İngiltere'de kanserli hastaların VTE insidansının % 13.9 olduğu ortaya konmuş, tüm venöz tromboembolik olayların % 20-30 oranında kanserle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Timp ve ark., 2013). Tanıdan sonraki ilk 3 ay içerisinde 7 kat artmış tromboemboli riski bildirilmiştir (Blom ve ark., 2005).

Kanserli hastalarda moleküler düzeyde koagülasyonu tetiklediğine ilişkin birçok mekanizmalara ait görüş ve bulgular mevcuttur. Tümör hücrelerinden prokoagülan madde salımı dışında; immobilizasyon, paraneoplastik trombositoz, kemoterapi, hormon tedavisi, kateter uygulanması ve cerrahi girişimler bu grupta PTE için ek risk faktörlerini oluşturmaktadır (Young ve ark., 2012).

Pulmoner tromboemboli olgularında klinik olarak oldukça heterojen bir hasta grubundan bahsetmek mümkündür. Klinik, radyoloji, prognoz ve tedavi komplikasyonları açısından hastalar arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu durumun en belirgin olarak gözlemlendiği grup kanserli hastalardır. PTE, bu grupta mortalite ve morbiditenin oldukça önemli bir nedenidir (Meyer, 2014). Kanserde tromboz oluşumu sırasında farklı patofizyolojik basamaklar etkilenmesi nedeniyle hastalarda farklı klinik tablolar ortaya çıkması ön görülebilir bir durumdur (Noble ve Pasi, 2010). Evreleme tetkiklerinde tesadüf olarak saptanabileceği gibi, ani şok tablosu ve ölüme kadar ilerleyen geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilmektedir. PTE olasılığını ve prognozunu tahmin etmek amacıyla bir takım skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Wells ve ark., 2000; Wicki ve ark., 2001; Le Gal ve ark., 2006; Penaloza ve ark., 2011; Aujesky ve ark., 2005). Skorlama sistemlerinin sağladığı

yararlara rağmen, kanser ve diğer komorbiditelere bağlı olarak bu grupta semptomlar maskelenebilir ve klinisyen tarafından önemsenmeyebilir. Bu klinik değişkenlik nedeniyle kanserli hastalarda PTE olasılığını var olan skorlama sistemleri ile tahmin etmek her zaman uygun bir yöntem olmayabilir, Farklı klinik tablolar ve kansere bağlı diğer faktörler nedeniyle standart göstergelerle prognozun öngörülmesi doğru sonuçlar vermeyebilir.

Tanıda yaşanan zorlukların yanında seçilecek tedavinin ve süresinin belirlenmesinde kabul gören uzlaşılarda net olmayan birtakım noktalar mevcuttur. Antikoagülan tedavilerin etkinlik ve güvenilirliğine belirsizlikler olup ayrıca ilaç etkileşimleri, oral alım bozukluğu ve artan yan etkilerde tedavi seçim ve idamesini zorlaştırmaktadır (Lyman., 2013).

Her aşamalarda izlenen bu farklı özellikler, kansere eşlik eden PTE olgularında tanı, tedavi ve takip aşamalarında ayrı olarak ele alınıp değerlendirilme ihtiyacını doğurmaktadır. Bundan hareketle kanserli hastalarda gelişen PTE ile diğer PTE olguları arasındaki farklı klinik özellikleri, tanı aşamasında kullanılan klinik skorlamaların güvenilirliğini, hastalığın ciddiyetini, radyolojik özellikleri, tedavi seçeneklerini, yan etkilerini ve prognoz göstergelerini karşılaştırarak bilgi edinmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Pulmoner tromboemboli, çoğunlukla derin bacak venlerinde oluşan trombüslerden kopan parçaların, pulmoner arteriyel sistemde tıkanıklığa yol açması sonucu oluşan klinik tabloya denir. PTE ve derin ven trombozunun (DVT) çoğunlukla birlikte olması nedeniyle ikisini beraber ifade eden venöz tromboemboli (VTE) terimi de sıklıkla kullanılmaktadır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da yıllık ortalama PTE insidansı yüzbinde 62.1 ve 112.3 olarak bildirilmiştir (Schwartz ve ark., 2010; Kröger ve ark., 2012). Yaşın ilerlemesiyle bu insidans giderek artar. Klinik bulgular hastalığa spesifik olmadığı için atlanan tanılar nedeniyle gerçek sıklığını ortaya koymak zordur. Tedavi verilen PTE olgularında % 5-23 oranında nüks görülebilmektedir (Prandoni ve ark., 2007). Herediter trombofili ve kanserli hastalarda nüks oranı daha fazladır (Cushman, 2007). PTE'ye bağlı ölümler tüm hastane ölümlerinin % 5-15'inden sorumludur (Stone ve Morris, 2005). İleri yaş, kanser ve kardiyovasküler komorbidite varlığında mortalite oranı artmaktadır.

2.2.1. Kanserde Pulmoner Tromboembolinin Epidemiyolojisi

Kanseri olan hastalarda % 4 ile 20 arasında değişen oranlarda PTE gelişimi bildirilmiştir (Khorana ve ark., 2007; Shinagare ve ark., 2011). Otopsi çalışmalarında % 50'ye varan oranlarda PTE saptanması, bu grupta belirtilen verilerin çok üzerinde bir oranda VTE bulunduğunu düşündürmektedir (Sandler ve Martin, 1989). İdiyopatik tromboz tanısı alan hastaların yaklaşık % 10 unda ilk yıllar içerisinde kanser tespit edilmektedir (Van Doormaal ve ark., 2011). Tanı konulan birkaç ay içerisinde tromboembolik olay riskinin arttığı, sonrasında bu riskin uzak organ metastazı varlığı ile ilişkili olarak değiştiği gözlenmiştir (Blom ve ark., 2005). PTE gelişen kanserli hastalarda bir yıllık mortalite oranı PTE olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Sørensen ve ark., 2000). VTE hastalarında ileri kanser araştırması

yapılmasının yaşam süresine katkısı gösterilemediğinden VTE olgularına rutin tarama yapılması önerilmemektedir (Lyman ve ark., 2013).

İngiltere’de yapılan bir insidans çalışmasında 83.203 kanserli hasta ve 577.207 kontrol olgu incelendiğinde sıklık sırasına göre pankreasta ‰ 98, mezotelyomada ‰ 66, primeri bilinmeyen kanserde ‰ 59, akciğerde ‰ 44, beyinde ‰ 40, midede ‰ 37, overde ‰ 31, multipl myelomda ‰ 20 ve mesanede ‰ 17 oranında VTE geliştiğı bunun yanında kontrol grubunda VTE oranının ‰ 3 olduğı bildirilmiştir (Walker ve ark., 2013). Kanserli hastalarda VTE’nin insidansı kesin olmayan nedenlerden dolayı giderek artmaktadır. Amerika’da 120 ayrı merkezde hastanede yatarak tedavi gören 66 bin’in üzerinde kanserli hasta incelendiğinde, VTE sıklığının 1995 yılından 2002 yılına kadar geçen sürede % 5.4’ten % 36’ya yükseldiğı gösterilmiştir (Khorana ve ark., 2007).

2.3. PATOGENEZ

Pulmoner tromboemboli patogenezindeki olaylar ilk defa 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır. Damar endotelinde hasarlanma, hiperkoagülabilité ve staz olmak üzere bu üç mekanizma Virchow triadını oluşturur. PTE olgularının büyük bir kısmında kalıtsal ya da kazanılmış olarak bulunan risk faktörleri Virchow tiradındaki mekanizmalardan en az birini etkileyerek trombüs oluşumuna katkıda bulunur.

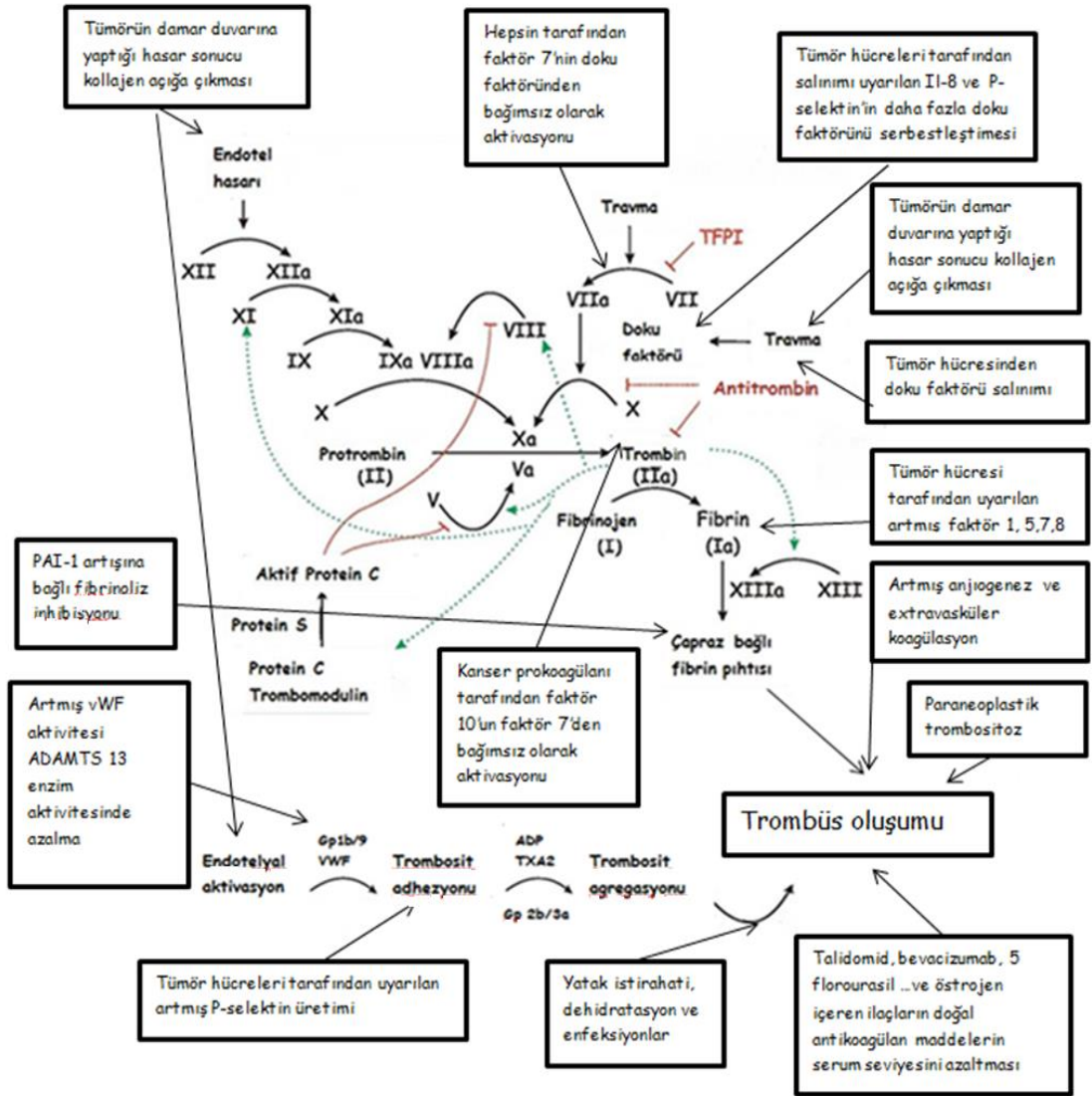
Pıhtılaşma ve pıhtılaşmaya karşıt mekanizmaların uygun olmayan aktivasyonu, hayatı tehdit eden arteriyel ve venöz trombüslerin oluşumuna neden olmaktadır. Damar duvarında hasarlanma, normal kan akımında değışiklikler ve hiperkoagülabilité ile beraber fibrinolitik mekanizmalarda defekt ya da inhibisyon olması tromboz riskini arttırır. Endotel hasarı sonucu trombosit adezyon ve agregasyonu pıhtılaşmanın ilk basamaklarını oluşturur. Agregasyona dirençli endotel yüzeyi oluşana kadar trombosit birikimi devam etmektedir. Damarın media tabakasının zedelenme olması durumunda, trombosit agregasyonuna dirençli yüzey oluşturulamaması ya da kan akımında oluşan değışiklikler sonucu trombüs eğiliminin sürdüğü düşünölmektedir. Travma, maligniteler, infeksiyonlar ve otoantikolarlar endotel hücrelerinde bu hasarı oluşturabilirler. Yatak istirahati, cerrahi sonrası hareketsizlik, gebelik, obezite,

hipervizkozite ve lokal damar hasarı, ven kapağında yetersizlik gibi faktörler sonucu bozulan laminar kan akımı ve artan venöz staz tromboza yatkınlık oluşturur. Pıhtılaşma sisteminin aşırı aktivasyonu ve antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu sonucu gelişen hiperkoagülabilitate durumu sonucu VTE gelişir. Hiperkoagülabilitate edinsel ya da kalıtsal olarak gelişebilir. Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, APC (aktif protein C) rezistansı, hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu hiperkoagülabilitenin en sık saptanan kalıtsal nedenleridir. Sigara kullanımı, obezite, nefrotik sendrom, ileri yaş, gebelik, puerperium, antifosfolipid antikor sendromu, oral kontraseptif kullanımı ve maligniteler de hiperkoagülabilitenin edinsel nedenlerini oluşturmaktadırlar (Bajaj ve ark., 2012).

2.3.1. Kanserde Pulmoner Tromboemboli Patogenezi

Trousseau'dan itibaren kanser ile trombüs oluşumu arasındaki bağlantı anlaşılmaya çalışılmıştır. Günümüzde kanserin direkt ve dolaylı olarak trombüs oluşumuna yol açtığı birçok mekanizmayla tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar Şekil 1'de görülmektedir.

Tümörün kan damarlarında yaptığı hasar sonucu kollajenin ve bazal membranın açığa çıkması pıhtılaşmayı tetiklemektedir. Tümör hücrelerinden salgılanan doku faktörü ve TNF-alfa (tümör nekroz faktörü-alfa), IL-1 (interlökin-1), IL-8 (interlökin-8) ve VEGF (‘vasküler endotelial growth factor’) gibi inflamatuvar sitokinler lökositler ve endotel üzerine yaptıkları değişikliklerle prokoagülan etki yaratmaktadırlar. Kanserli hastalarda faktör V, VIII, VII ve fibrinojen serum konsantrasyonları artış göstermektedir (Riddick ve ark., 2005).



TFPI: Doku faktörü yolak inhibitörü
 PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü
 vWF: Von Willebrand faktörü
 ADAMTS13: "A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13"
 Gp1b/9: Glikoprotein 1b/9
 Gp:2b/3a: Glikoprotein 2b/3a
 TXA2: Tromboksan A2
 ADP: Adenozin di fosfat

Şekil 2.1 Kanserde Hemostatik Sistemde Meydana Gelen Prokoagülan Etkiler

Doku faktörü (TF); bazı normal parankim hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve birçok kanser hücresi tarafından eksprese edilen bir transmembran proteindir. Tümörün büyümesinde ve metastaz yapmasında etkilidir. Faktör VIIa'nın aktivasyonunu sağlar ve ekstrensek yoldan pıhtı oluşumunu başlatır. TF salınımı tümörün differansiasyon derecesi ile ilişkilidir (Falanga ve ark., 2013).

Kanser prokoagülanı birçok kanser tipinde serumda artmış olarak bulunan bir sistein proteazdır. Faktör X ile birlikte bulunur ve eksprese edilmesi halinde faktör XIIa'dan bağımsız şekilde faktör X'un aktifleşmesini uyarır (Falanga ve ark., 2013).

Normal şartlarda büyük oranda karaciğer, akciğer ve pankreasta sentezlenen hepsin de bir transmembran serin proteazı olup özellikle over ve prostat malignitelerinde salınarak faktör VII'nın TF'dan bağımsız olarak aktivasyonuna neden olarak koagülasyonu aktive eder (Kobayashi ve ark., 2008).

Trombositlerin alfa granüllerinden ve endotel hücrelerinin Weibel-palade cisimciklerinden salınan P-selektin hücre adezyonunda görevli bir molekül olmasının yanı sıra monosit ve endotel hücrelerinden TF salınımını arttırır. Kanserli hastalarda yüksek P-selektin serum seviyeleri ile VTE prevalansında artış ile ilişkili bulunmuştur (Kobayashi ve ark., 2008).

Interlökin-8 (IL-8) kanserin progresyonunda ve metastaz yapma özelliğinde önemli role sahiptir. IL-8, TF salınımını uyarır ve nötrofil migrasyonunu başlatır. Böylelikle vasküler endotel hücrelerinde trombüs formasyonu oluşmasına neden olurlar. Kanser olmadığında da serum IL-8 düzeyi ile trombüs oluşma riski birbiriyle ilişkili bulunmuştur (Kobayashi ve ark., 2008).

Çeşitli malignitelerde, trombosit adezyonundan sorumlu olan von Willebrand faktörü seviyesinin serumda artmış olarak bulunduğu ve bunun tromboz gelişim riskinde anlamlı bir artış oluşturduğu belirtilmiştir (Tsai ve ark., 2002). Von Willebrand multimerlerini yıkmada görevli olan ADAMTS 13 ("A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13") enziminin aktivitesinin azalmış olduğu bazı kanser kohortlarında belirtilmiştir (Wagstaff ve ark., 2011).

Kanser kemoterapisi özellikle kemik iliği naklinde kullanılan ilaçlar, talidomid, bevacizumab, 5-florourasil yüksek doz östrojen içeren ilaçlar ve tamoksifen gibi tedavilerde doğal antikoagülan maddelerin kandaki seviyelerini azaltarak kanserli

hastalarda oluşan bu prokoagulan aktiviteye katkıda bulunmaktadırlar (Casciato ve Territo, 2009). Yatak istirahati, dehidratasyon, infeksiyonlar, cerrahi girişimler gibi morbiditeye eşlik eden durumlar hastalığın ortaya çıkmasında yardımcı rol oynayabilmektedir (Kobayashi ve ark., 2008).

2.4.RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal risk faktörleri VTE olgularının yaklaşık olarak % 25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G 21210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bu ikisi dışında sık görülenler protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğidir (Anderson ve Spencer, 2003).

Faktör V Leiden mutasyonu aktif protein C direncine neden olarak pıhtılaşma eğilimini arttırır. Heterozigot taşıyıcılarda yaşam boyu VTE riski 5-10 kat homozigot olanlarda 80 kat artar (Anderson ve Spencer, 2003). Protrombin G20210A mutasyonu toplumlarda yaklaşık % 2-4 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Crowther ve Kelton, 2003). Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılan çalışmalarda, faktör V Leiden mutasyonunun en sık rastlanan kalıtsal neden olduğu, taşıyıcılığın sağlıklı toplumda % 2-12 VTE'li grupta ise % 5-25 arasında değiştiği bildirilmektedir (Arseven ve ark., 2009). Homosistein düzeyinin sağlıklı toplumda da yüksek bulunması nedeniyle anlamlı risk faktörü olarak tanımlanamamıştır. Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olan, ailesinde VTE öyküsü olan, olağan dışı bölgelerde tromboz gelişen, neonatal dönemde tromboz öyküsü olan, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olan hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerektiği bildirilmektedir (Piazza ve Goldhaber, 2006).

2.4.2. Kazanılmış Risk Faktörleri

Başlıca kazanılmış risk faktörleri; geçirilmiş tromboz öyküsü, travma, son 3 ay içerisinde cerrahi tedavi, santral venöz kateter varlığı, immobilizasyon, gebelik, kanser, oral kontraseptif kullanımı, myeloproliferatif hastalıklar ve antifosfolipid antikor sendromu olarak sayılabilir (Stein ve ark., 2007).

Önceden geçirilmiş VTE öyküsü nüks açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayaktan takip edilen hastalarda yapılan bir prospektif çalışmada; 2, 5 ve 8 yıl sonraki değerlendirmede nüks oranının % 18, % 25 ve % 30 olarak saptanmıştır (Prandoni ve ark., 1996). Kanser varlığı birçok prokoagülan mekanizma yoluyla VTE riskini artırır. Santral venöz kateter kullanımı ve kemoterapi uygulanması bu riski daha da arttırmaktadır (Anderson ve Spencer, 2003). PTE riski özellikle ortopedi, majör vasküler cerrahi, nöroşirürji ve kanser cerrahisinde çok yüksek bulunmuştur (Anderson ve Spencer, 2003). Gebelikte hiperkoagülabilitate nedeniyle tromboz riskinin en az 5 kat arttığı bildirilmiştir (Stone ve Morris, 2005). Özellikle genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımına bağlı kullanım süresi ile ilişkisiz olarak ilk 4 ayda belirgin olarak VTE riski arttığı, kesildikten sonraki 3 ay içerisinde de giderek azaldığı vurgulanmıştır (Kujovich, 2004). Menopoz ve sonraki dönemde yaş ve obezite gibi ek faktörlere bağlı olarak tromboz riski 5-7 kat artış gösterdiği saptanmıştır (Group, 2003). Hormon replasman tedavisinin ilk 1 yılı içerisinde PTE insidansının 2 kat arttığı gösterilmiştir (Cushman ve ark., 2004). İmmobilizasyon da tromboz için tanımlanmış önemli bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, solunum yetmezliği ve uzun süreli oturma immobilizasyona bağlı ciddi oranda tromboz riski oluştururlar. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda % 8.9 oranında PTE saptanmıştır (Tillie-Leblond ve ark., 2006). Uzun mesafeli yolculuklarda (10.000 km ve üzerinde) % 5'e varan oranlarda PTE insidansı bildirilmiştir (Lapostolle ve ark., 2001).

2.5.KLİNİK BULGULAR

Klinik ve otopsi çalışmalarında PTE olgularının % 90'ında alt ekstremitelerde DVT saptanmıştır (Girard ve ark., 1999). Ortopedik ve pelvik cerrahilerden sonra sıklıkla proksimal femoral ve iliyak venlerde trombus sıklıkla görülür. Santral venöz kateter ve kardiyak pace yerleştirme işlemleri sonrası trombus gelişim yeri genellikle subklavian ven olmaktadır. İleri derecede sağ kalp dilatasyonu olduğunda trombus pulmoner arterde oluşarak distal dallara embolize olabilmektedir. DVT'nin yerleşim yerine göre semptom ve bulgular farklılık göstermektedir. DVT olgularının büyük bir kısmı asemptomatiktir. Alt ekstremitelerde venöz tromboz geliştiğinde en sık rastlanan

bulgu ve belirtiler; ağrı, duyarlılık, ısı artışı, kızarıklık, yüzeysel venlerde genişleme, çap artışı, gode bırakan ödem, diz fleksiyonu ve ayak bileğinin dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homan's belirtisi şeklinde sayılabilir. Alt ekstremitede gelişen venöz trombozun yerleşim yeri ile semptomlar arasında bir ilişkisi yoktur (Arseven ve ark., 2010).

Pulmoner tromboemboli gelişimi fibrinolitik aktivitenin tam olmadığı ve pıhtının henüz organize olamadığı erken dönemde en sıktır. Genellikle DVT gelişiminden sonraki 3-7 günde gelişir. Büyük trombüsler ana pulmoner arter bifurkasyonu ve lobar dallara yerleşerek hemodinamik bozukluğa yol açarlar. Küçük trombüsler ise daha distale ilerleyerek plevral inflamasyon ve ağrıya neden olurlar. Pulmoner embolinin damar yatağını tıkanması sonucu ölü boşluk ventilasyonu gelişir. Bu duruma ek olarak serotonin ve histamin gibi medyatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde konstrüksiyon, ventilasyon perfüzyon dengesizliği, diffüzyon azalması ve şant gelişmesi sonucu hipoksemi oluşur. Nonmasif PTE dışında vasküler obstrüksiyonun yaygınlığına ve altta yatan kardiyak hastalık öyküsüne bağlı olarak % 50'ye varan oranlarda submasif PTE gelişebilmektedir. Bu hastalarda hemodinamik instabilite olmaksızın sağ ventrikül disfonksiyonu ve hasarı oluşur. Vazokonstrüksiyona neden olan medyatörler, hipoksemi ve refleks vazokonstrüksiyon sonucu pulmoner hipertansiyon gelişir (Arseven ve ark., 2010).

Damar yatağının % 50'sinden fazlasının aniden tıkanması durumunda tabloya hipotansiyon ve şok eşlik eder. Sistolik pulmoner arter basıncı 70 mmHg nin üzerine çıkar. Akut sağ ventrikül dilatasyonu sistolik disfonksiyona, koroner perfüzyonun bozulmasına ve kardiyovasküler kollapsa yol açar. Sonuçta iskemi, enfarktüs, kardiyojenik şok ve ölüm gerçekleşir. Ölümlerin % 90'ından fazlası özellikle tanı konulmamış ve dolayısıyla tedavi edilmemiş hastalarda izlenir (Laporte ve ark., 2008).

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan PTE'li hastalarda dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Dispne tek semptom olabilir. Özellikle günler içinde giderek şiddetlenen nefes darlığı yakınması olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır. Olguların bir kısmında yan ağrısı ve hemoptizi de tabloya eşlik eder. Bu semptomların hiçbiri PTE'ye özgü değildir (Agnelli ve Becattini, 2010).

Klinik bulgular pulmoner embolinin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, hastanın kardiyopulmoner rezervine göre değişebilmektedir. Bu

nedenle klinik görünüm farklı patolojik değişiklik ve klinik şiddette üç farklı sendromu içermektedir. İnfarktüsün gelişmediği nonmasif PTE'ler tüm olgularının yaklaşık % 25-30'unu oluştururlar. İzole dispne ve taşikardi ile seyreden ilk tabloyu oluştururlar. Anksiyete ve substernal baskı hissi olabilir. Bu grupta sağ ventrikül fonksiyonlarının etkilendiği submassif PTE olguları da yer almaktadırlar.. İkinci grupta ani başlangıçlı yan ağrısı, hemoptizi, ateş, fizik muayenede frotman ve plevral sıvı bulguları, lökositoz ile seyreden olguların % 60-70 gibi büyük bir kısmını oluşturan pulmoner enfarktüs ve alveoler kanamanın geliştiği olgular vardır. En az oranda (% 2) görülen ve ciddi sağ kalp yetmezliği, taşikardi, takipne, hipotansiyon, şok, apati, siyanoz, konfüzyon, ile seyreden üçüncü grup mortalitenin en yüksek olduğu gruptur. Fizik muayenede S2'de sertleşme, sağ ventriküler S3, venöz dolgunlukta artış, Sternumun sol kenarı boyunca triküspit yetmezliğine bağlı pansistolik üfürüm duyulabilir. Çoğunlukla iki taraflı pulmoner arteriyel sistemin % 50 ve daha üzerinde tıkanıklığına yol açan tromboembolilerde görülür (Areseven ve ark., 2010).

2.6.TANI

2.6.1. DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler

Derin ven trombozu ve PTE aynı hastalığın iki ayrı klinik tablosu olup tanı ve tedavi aşamasında birbirinden ayrı olarak düşünülmesi ciddi sorunlara yol açabilir. DVT kuşkusu olduğunda klinik olasılığın belirlenmesi ve bunun sonucuna göre de ileri incelemelere devam edilip edilmeme kararı verilmesi gerekmektedir. Klinik DVT riskini belirlemede en güncel kullanılan skora Wells skorlama sistemidir (Wells, 2006). Tablo 2.1'de DVT olasılığı için belirlenmiş olan Wells skorlama sistemi görülmektedir.

Tablo 2.1 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 ekstremitelere 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 bacadaki tek taraflı gide bırakan ödem	1
Semptomatik bacadaki variköz olmayan süperfisiyal venler	1
Önceden geçirilmiş DVT varlığı	1
En az bir tane DVT'den daha yüksek alternatif tanı olasılığı olan tanı varlığı	-2
Değerlendirme: Toplam skor ; düşük olasılık <1, orta olasılık 1-2, yüksek olasılık >2 ya da DVT olası değil <1 puan ve DVT olası >2 puan	

Kontrast venografi yüksek sensivite ve spesifiteye sahip ‘‘altın standart’’ test olarak kullanılmaktadır. İnvaziv bir yöntem olması, hasta için rahatsızlık verici olması, kontrast allerjisi ve kontrast nefropatisi riski, tecrübe gerektirmesi ve ödemli hastalarda kanülyasyon zorluğu, tekniğin dezavantajlarıdır. İmpedans pletismografi, hasta sırtüstü yatarken kalçaya uygulanan balonun şişirilmesi ile kan volümünün değişimi prensibine dayanan ucuz bir yöntemdir. DVT şüphesi olan hastalarda en sık başvuru olan yöntem alt ekstremitelerin kompresyon ultrasonografisi ile incelenmesidir. İki yönlü ultrasonografiye renkli akım doppler görüntüleme eklendiğinde tanı olasılığı artmaktadır. Kompresyon ultrasonografisinin duyarlılığı semptomatik proksimal DVT’lerde % 95’in üzerinde baldır trombüslerinde % 70 asemptomatik proksimal olgularda % 50 civarındadır (Badgett ve ark., 2000). Spiral BT’ye venöz kesitlerin eklenmesi ile yapılan değerlendirmede alınan sonuçlar kompresyon ultrasonografisi ile kıyaslanabilir bulunmuştur (Garg ve ark., 2000). BT venografi ile iliyak venler, vena cava inferior ve proksimal derin venler görüntülenebilmektedir. Yöntemin femoral ve popliteal ven trombozlarının saptanmasında % 95’in üzerinde özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (Duwe ve ark., 2000). MR venografinin alt ekstremiten trombozlarının tanısında nadiren kullanılan duyarlı bir yöntemdir.

2.6.2. DVT İçin Olasılık Değerlendirilmesi

Wells skorumu sistemine göre skor 2 ve altında ise sensitivitesi yüksek bir laboratuvar yöntemi ile D dimer bakılır. D dimer negatif ise DVT dışlanır. D dimer pozitifliğinde kompresyon ultrasonografisi uygulanır. Klinik skorumu sonucu olası ise D dimer sonucu ne olursa olsun ultrasonografi uygulanması önerilmektedir (Wells, 2006). D dimer ve ultrasonografi negatif ise DVT dışlanır. D dimer pozitif ve ultrasonografi negatif ise 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır. İkinci ultrasonografinin tanısals olmadığı olgularda DVT dışlanır.

2.6.3. PTE Tanısında Kullanılan Yöntemler

Derin ven trombozu ile aynı hastalığın klinik tablosu olduğu için PTE ile tanı açısından benzer yaklaşımlar vardır. Öncelikle tanıdan şüphelenilmesi gerekir. Klinik ve fizik muayene bulguları zgn değildir. Akciğer grafisi, D dimer, elektrokardiyogram (EKG), biyokimyasal incelemeler ve arter kan gazı incelemeleri klinik değerlendirmede faydalı olsa da tanı için yeterli olamazlar. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, LDH (Laktat dehidrogenaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz) yüksekliği saptanabilir. Bu bulgular non spesifiktir. Arter kan gazı incelemesinin normal olması PTE tanısını dışlatamaz. Emboli yüküne bağlı olarak ilk aşamada genellikle hipoksemi gelişir. Takipne nedeniyle hipokapni ve solunumsal alkaloz gelişebilir. Alveolo-arteryel oksijen gradyenti artabilir. Arter kan gazı, PTE'nin şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır.

D dimer akut trombüs oluşumunda fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren bir fibrin yıkım ürünüdür. VTE dışında birçok durumda (kanser, gebelik, cerrahi girişim, travma ve böbrek hastalıkları gibi) pozitif sonuç verebilir (Kelly ve ark., 2002). D dimer pozitifliği kuşkulu hastada PTE varlığını kanıtlamaz. Kantitatif ve kalitatif yöntemlerle D dimer seviyesi belirlenebilir. ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)ve turbidimetrik (IL-test, Liatest, Tinaquant) kantitatif yöntemler daha duyarlıdır. Kalitatif yöntemler ise Lateks aglütinasyon testi, Simpli-RED ve mikrolateks olarak sayılabilir (Brown ve ark., 2003). ELİSA testi kullanılmış ise normal bir D dimer testinin duyarlılığı % 95 civarındadır (Ferda ve ark., 2011). D dimer testi negatifliği PTE kuşkusu ile tetkik edilen, geç ve ek hastalığı olmayan hastalarda kullanılır. Yaşlı,

ek hastalığı olan, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hasta grubunda D dimer negatifliği kullanılması güvenilir değildir (Ferda ve ark., 2011).

Küçük embolilerde hastalığa bağlı EKG bulgusu genellikle gözlenmez. Mevcut bulgular non spesifik olup alternatif tanıların dışlanması için daha çok tercih edilir. En sık non spesifik ST –T dalga değişiklikleri görülür. Sağ aks deviasyonu, S1Q3T3 paterni, atriyal fibrilasyon ve flutter, inkomplet sağ dal bloğu ve DII, DIII ve aVF’de büyük p dalgaları görülebilir.

Olguların yaklaşık dörtte birinde akciğer grafisi normaldir. Diyafram elevasyonu, plevral efüzyon, lineer atelektazi, fokal infiltrat, pulmoner arterde genişleme görülebilir. Damarın ani kesilmesi (cut-off belirtisi), embolinin distalinde tıkanıklığa bağlı damarlanma azalması ile buna bağlı saydamlık artışı (Westermarck işareti) ve infarktüs gelişen bölgelerde tavanı hilusa bakan plevra tabanlı opasiteler (Hampton hörgücü) direkt grafide tanımlanmış özel bulgulardır (Arseven ve ark., 2010).

Spiral bilgisayarlı tomografi ile hem emboli doğrudan görülebilmekte hem de alternatif tanılara ait görüntülere ulaşılabilmektedir. Özgüllüğü % 78-100 ve duyarlılığı % 57-100 oranında bildirilmiştir (Hiorns ve Mayo, 2002). Pulmoner arter yatağındaki trombüsleri segmental dallara kadar gösterebilmektedir. Dedektör sayısı arttıkça daha distaldeki embolileri görüntüleyebilme oranı artar. Kontrast nefropatisi, mevcut böbrek yetmezliğinde uygulanamaması ve alerjik reaksiyonlar yöntemle ilgili muhtemel sorunlardır. Akciğer sintigrafisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahiptir (Trowbridge ve ark., 2004).

Kontrastlı spiral BT’nin kullanıma girmesi ile akciğer sintigrafisi ikinci seçenek haline gelmiştir. Yine de yüksek klinik olasılığa rağmen BT’nin tanısız olmadığı durumlarda, kontrast allerjisi öyküsü ve böbrek yetmezliği olan olgularda tercih edilmesi önerilmektedir (Toney ve ark., 2013). Parankimde perfüzyonu etkileyebilecek hastalık olduğunda mutlaka perfüzyon sintigrafisi ile birlikte ventilasyon sintigrafisi çekilmelidir. Solunum sıkıntısı olan ve koopere olamayan hastalarda ventilasyon sintigrafisi çekilmesi mümkün olmayabilir. Ventilasyon sintigrafisinin çekilemediği durumlarda akciğer grafisi ile değerlendirme yapılır. Akciğer grafisi normal olan, eşlik eden kardiyopulmoner öyküsü olmayan hastalarda perfüzyon sintigrafisi normal ise PTE dışlanabilir (Ferda ve ark., 2011). ‘Prospective Investigations of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) çalışmasında yüksek klinik ve sintigrafik olasılık

saptanan hastaların % 96'sında anjiyografi ile emboli tespit edilmiştir. Eski VTE öyküsü olan hastalarda benzer sintigrafik bulgular var ve düşük klinik olasılık varsa alternatif tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Tanısal olmayan sintigrafik bulguları ve düşük klinik olasılık varsa tanıdan uzaklaşılır (Investigators, 1990).

Pulmoner anjiyografi PTE tanısında altın standart testtir. Femoral ven kateterizasyonu ve pulmoner artere kontrast enjeksiyonu yapılması ile pulmoner arter ve dallarında dolma defekti ya da damarda ani kesilme şeklinde bulgular tanı koydurucudur. Noninvaziv yöntemlerin ve tanısal algoritmaların sayesinde pulmoner anjiyografiye duyulan ihtiyaç azalmıştır. Tüm tetkiklerin uygulanıp tanısal sonuca ulaşılmadığı ve klinik olasılığın hala yüksek olduğu hastalarda istenmelidir.

Pulmoner tromboemboli olgularında ekokardiyografi; sağ ventrikül dilatasyonu, pulmoner arter basıncı, triküspit kapak yetmezliği, sağ kalp boşluklarında flotan trombus, septal düzleşme, şift ve paradoksal hareket, sağ ventrikül/sol ventrikül oranı hakkında bilgi verir. Aynı zamanda perikard tamponandı, aort diseksiyonu gibi alternatif tanılar açısından da bilgi sağlamaktadır.

2.6.4. PTE İçin Olasılık Değerlendirilmesi

Semptom ve fizik muayene bulgularının özgül olmaması, çok değişken klinik görünümlerin olması nedeniyle PTE, tanısı en zor konulan hastalıklardan biridir. Kesin tanı için ileri düzeyde, pahalı ve bazen invazif tetkikler gerekebilmektedir. Ancak bu ileri tetkik olanaklarının her merkezde bulunmaması ya da kısıtlı kapasitesi nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanmakta ya da PTE olmayan hastalara, bu ön tanıyla gereksiz tedaviler uygulanabilmektedir. Klinik olasılığın objektif bulgularla doğru olarak tahmini ile gereksiz tetkiklerin, buna bağlı olan ekonomik kayıpların önüne geçilmesi ve PTE olma olasılığı yüksek olan hastaların tanı tedavi olanaklarından daha hızlı yararlanması amaçlanmaktadır. Klinik PTE skorlama sistemleri ile olasılığın düşük olduğu durumlarda non invaziv yöntemlerle tanının dışlanması ve yüksek olasılıklı olanlarda uygun yöntemle tanıyı doğrulama yoluna gidilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, sadece anamnez, fizik muayene ve basit laboratuvar tetkiklerinden elde edilen bulguları kombine ederek PTE olasılığını belirleyen çeşitli klinik olasılık skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. PTE ve DVT için klinik risk tahmin skorlarının kullanılması, düşük klinik olasılıklı hastaların düşük D dimer düzeyi ile tanı dışlanabilir. DVT ve PTE için

yüksek klinik skoruna sahip hastalarda uygun yöntem kullanılarak tanı yoluna gidilmesi önerilmektedir (Ferda ve ark., 2011). Klinik olarak PTE olasılığını tahmin etmede en yaygın kullanılan skorlama sistemleri Wells ve Geneva skorlamalarıdır. Tablo 2.2 ve 2.3’de Wells ve Geneva Skorlama Sistemleri görülmektedir.

2.6.4.1 Pulmoner Tromboemboli İçin Wells Skorlama Sistemi

Wells ve arkadaşları PTE şüphesiyle başvuran hastalarda çeşitli risk faktörlerine, klinik ve fizik muayene bulgularına puanlar vererek düşük, orta, yüksek klinik olasılık şeklinde skorlama yöntemi geliştirmişlerdir (Wells ve ark., 2000). Klasik değerlendirmeye göre 2 ve altında puan alan hastalar düşük klinik olasılıklı, 2-6 puan arası orta olasılıklı ve 6 üzerinde puan alanlar yüksek klinik olasılıklı olarak sınıflandırılır. Parametre sayısının daha az olması hatırlanma kolaylığı açısından avantaj sağlamaktadır.

Tablo 2.2 Pulmoner Tromboemboli İçin Wells Skorlama Sistemi

Klinik Parametre	Puan
Hemoptizi	1
Aktif kanser (altı ay içerisinde tedavi almış ya da hala palyatif tedavi almakta)	1
Taşikardi (kalp hızı>100/dk)	1.5
Cerrahi ya da son dört hafta içinde üç gün ya da daha fazla yatak istirahati	1.5
Eski VTE öyküsü	1.5
DVT ile uyumlu klinik belirti ve bulgular	3
Alternatif bir tanı ile PTE'nin dışlanamaması	3
Değerlendirme: Toplam skor; kuvvetli olasılık >4, zayıf olasılık ≤4 ya da düşük klinik olasılık<2, orta klinik olasılık 2-6, yüksek klinik olasılık >6	

2.4.6.2. Geneva Skorlama Sistemi

Wicki ve arkadaşları klinik bulgulara ek olarak arter kan gazı analizi ve posterior-anterior akciğer grafisi ile detaylandırarak Geneva Skorlama Sistemi olarak bilinen yöntemi geliştirmişlerdir (Wicki ve ark., 2001). Arter kan gazında hipokapni ve hipokseminin derecesi ile akciğer grafisinde diyafram elevasyonu ve lineer atelektazi bulgularının varlığı değerlendirmeye katılmıştır.

Tablo 2.3 Pulmoner Tromboemboli İçin Geneva Skorlama Sistemi

Klinik Parametre		Puan
Yaş	60-79	1
	80+	2
Öncesinde DVT ya da PTE öyküsü		2
Son 4 hafta içerisinde operasyon öyküsü		3
Nabız>100/dk		1
Arter kan gazında parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO ₂)	<35 mmHg	1
	35-39 mmHg	2
Arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı (PaO ₂)	<49 mmHg	4
	49-59 mmHg	3
	60-71mmHg	2
	72-82mmHg	1
PA Akciğer grafisi bulguları	Lineer atelektazi	1
	Unilateral diyafram elevasyonu	1
Değerlendirme: Toplam skor; Düşük olasılık <5. Orta olasılık 5-8, yüksek olasılık>8		

2.4.6.3. Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi

Geneva sistemi daha sonra tetkikler olmadan klinik değerlendirme ile olasılık belirlenebilecek şekilde yeniden düzenlenmiş ve klinik olasığı belirlemede GS kadar başarılı bulunmuştur. Tablo 2.4'de Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi (RGS) görülmektedir (Le Gal ve ark., 2006; Penaloza ve ark., 2011).

Tablo 2.4 Pulmoner Tromboemboli İçin Revize Edilmiş Geneva Skorlama Sistemi

Klinik Parametre	Puan
65 yaş ve üzeri	1
DVT ya da PTE öyküsü	3
Bir ay içerisinde cerrahi ya da kırık öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı baldır ağrısı	2
Hemoptizi	2
Kalp hızı 75-94 arasında	3
Kalp hızı>95	5
Tek taraflı baldır ödemi ve palpasyon ağrısı	4
Değerlendirme: Toplam skor; düşük olasılık 0-3 , orta olasılık 3-10, yüksek olasılık>11	

2.4.6.4. Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi

Parametrelere verilen farklı puanlardan dolayı hatırlanma zorluğu yaşanmaması amacıyla daha sonra puanlar standardize edilerek düşük PTE olasılığını saptayabilmek amacıyla Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi (SGS) geliştirilmiştir. Tablo 2.5’de SGS sistemi görülmektedir (Klok ve ark., 2008).

Tablo 2.5 Pulmoner Tromboemboli İçin Basitleştirilmiş Geneva Skorlama Sistemi

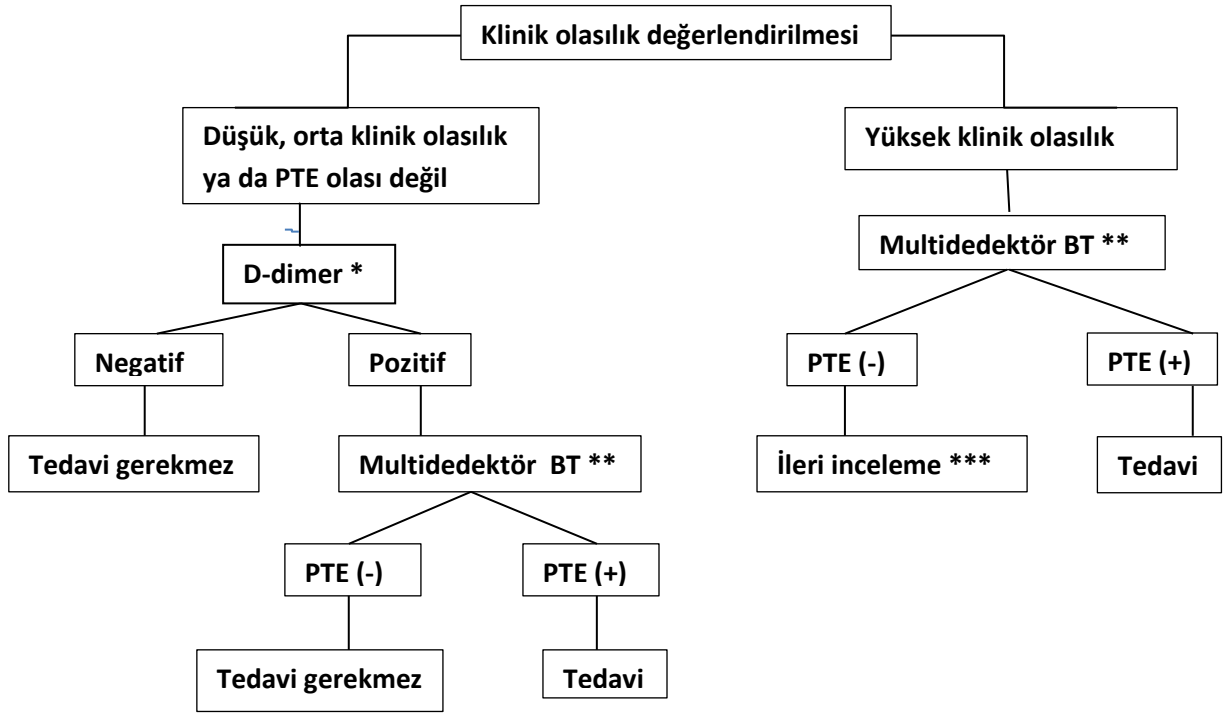
Klinik Parametre	Puan
65 yaş ve üzeri	1
DVT ya da PTE geçmişi	1
Bir ay içerisinde cerrahi ya da kırık öyküsü	1
Aktif kanser varlığı	1
Tek taraflı baldır ağrısı	1
Hemoptizi	1
Kalp hızı 75-94 arasında	1
Kalp hızı >95	2
Tek taraflı baldır ödemi ve palpasyon ağrısı	1
Değerlendirme: Toplam skor; <2 ise PTE olası değil	

2.6.4.5. Ayaktan Başvuran Nonmasif PTE Kuşkulu Olgularında Olasılık

Değerlendirilmesi

Nonmasif PTE kliniği ile araştırılan hastalarda tanı algoritmasının ilk basamağını klinik skorlama sistemleri ile PTE olasılığının belirlenmesi oluşturur. PTE skorlama sistemine göre düşük olasılıklı ise herhangi bir yöntem ile bakılan D-dimer ile orta olasılıklı ise ELİSA yöntemi ile bakılan D dimer negatifliği ile PTE tanısı dışlanır. Bu şekilde tedavi başlanmadan izlenen hastalarda 3 aylık dönem içerisinde tromboz riski % 1 bulunmuştur (Van Belle ve ark., 2006). PTE klinik skoru düşük ve D dimer testi pozitif ise tanı ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ya da spiral toraks BT ile değerlendirme yoluna gidilir. Klinik olasılığı yüksek hesaplanan olgulardan BT için uygun olan hastalarda BT ile tanı doğrulanmaya çalışılır. BT incelemesinin tanısal olmadığı durumlarda alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi gibi ileri tetkiklerle devam edilir. BT incelemesinin tanısal olmadığı ya da uygulanamadığı durumlarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normal olan hastalarda sadece perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Sintigrafinin yüksek olasılıklı raporlanması durumunda PTE tedavisi başlanır. Normal raporlanan sintigrafi sonucu ile PTE dışlanır. Tanıyı desteklemeyen sintigrafi raporlarında kompresyon ultrasonografisi uygulanır. DVT saptanan hastalar PTE olarak kabul edilerek tedavi verilir. DVT bulgusu saptanmayan hastalarda klinik olasılık düşük ise ek incelemeye gerek yoktur. Klinik yüksek olasılık halen devam

ediyorsa BT, kompresyon ultrasonografisinin 1 hafta sonra tekrarı, seri ultrasonografik değerlendirme, pulmoner anjiyografi gibi ileri incelemeler yapılır. Şekil 2.2 ve 2.3'de ayaktan başvuran nonmasif PTE şüphesi ile değerlendirilen hastalarda kullanılan tanı algoritmeleri görülmektedir (Torbicki ve ark., 2008).



* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (lateks, simpli-RED) kullanılabilir.

** Eğer tek dedektörlü BT kullanılmış ve negatif ise PTE'nin dışlanması için alt ekstremitte venöz doppler USG negatifliği gerekmektedir.

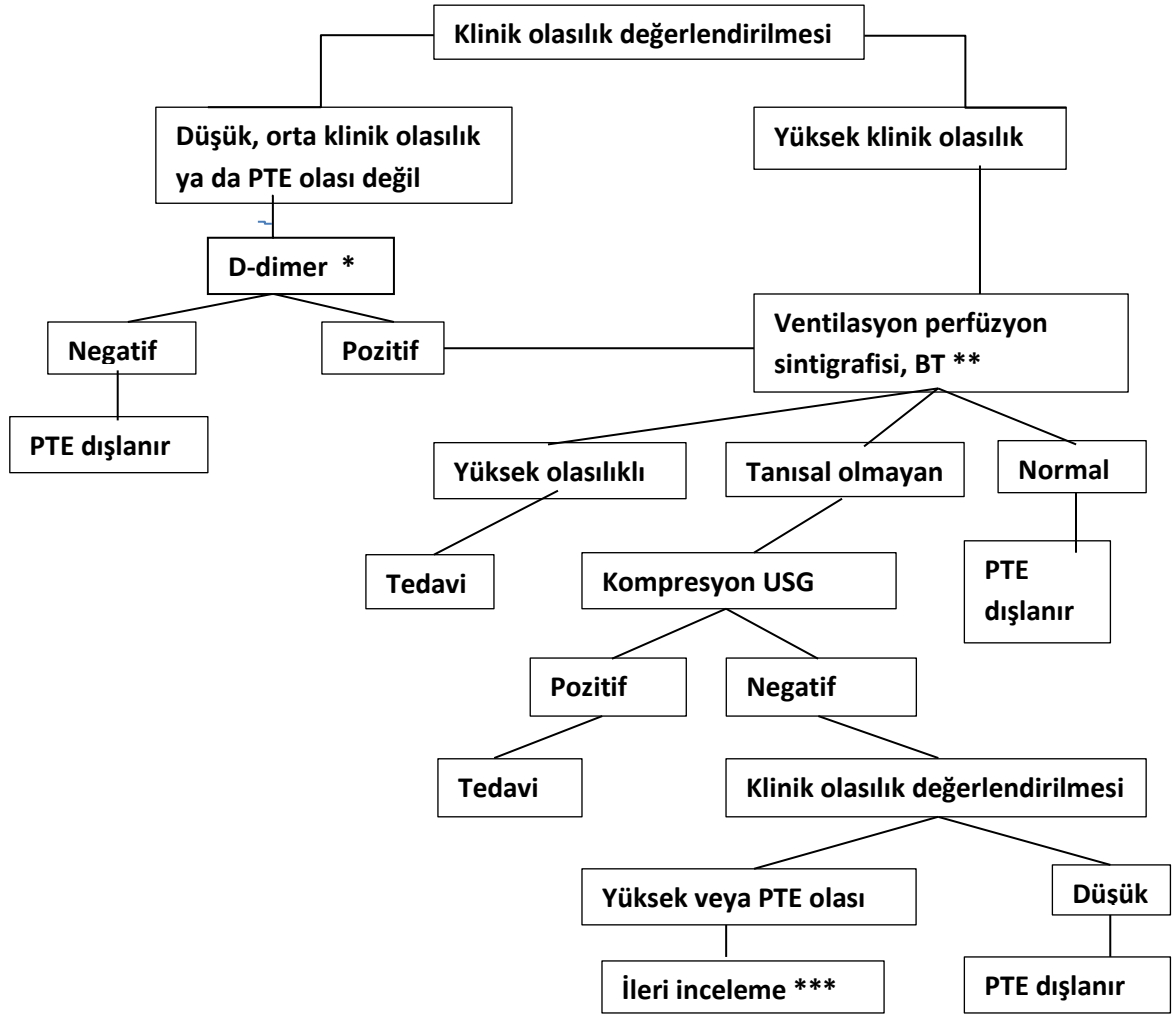
*** Akciğer sintigrafisi, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisinin 1 hafta sonra tekrarı

Şekil 2.2 Nonmasif PTE Şüphesi İle Değerlendirilen Hastalarda Spiral BT Öncelikli Tanı Algoritması

2.6.4.6. Hastanede Yatan Ve Ek Hastalığı Olan Hastalarda Olasılık Değerlendirilmesi

Bu hasta grubunda D dimer testinin ve klinik skorlama sistemlerinin prediktif değeri düşmektedir (Righini ve ark., 2000). Bu yöntemle PTE'nin dışlanması yanıltıcı olabilir. Ek hastalığı olanlarda hastalıklar imkan veriyorsa öncelikle BT ile

değerlendirilmesi önerilir. Sintigrafinin yüksek olasılıklı olarak tanımlanmasının prediktif değeri bu hasta grubunda düşer (Dunn ve ark., 2002). Kompresyon ultrasonografisi sonucunda DVT saptanmayanlarda seri ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır.



* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlıklı testler(lateks, simpli-RED) kullanılabilir.

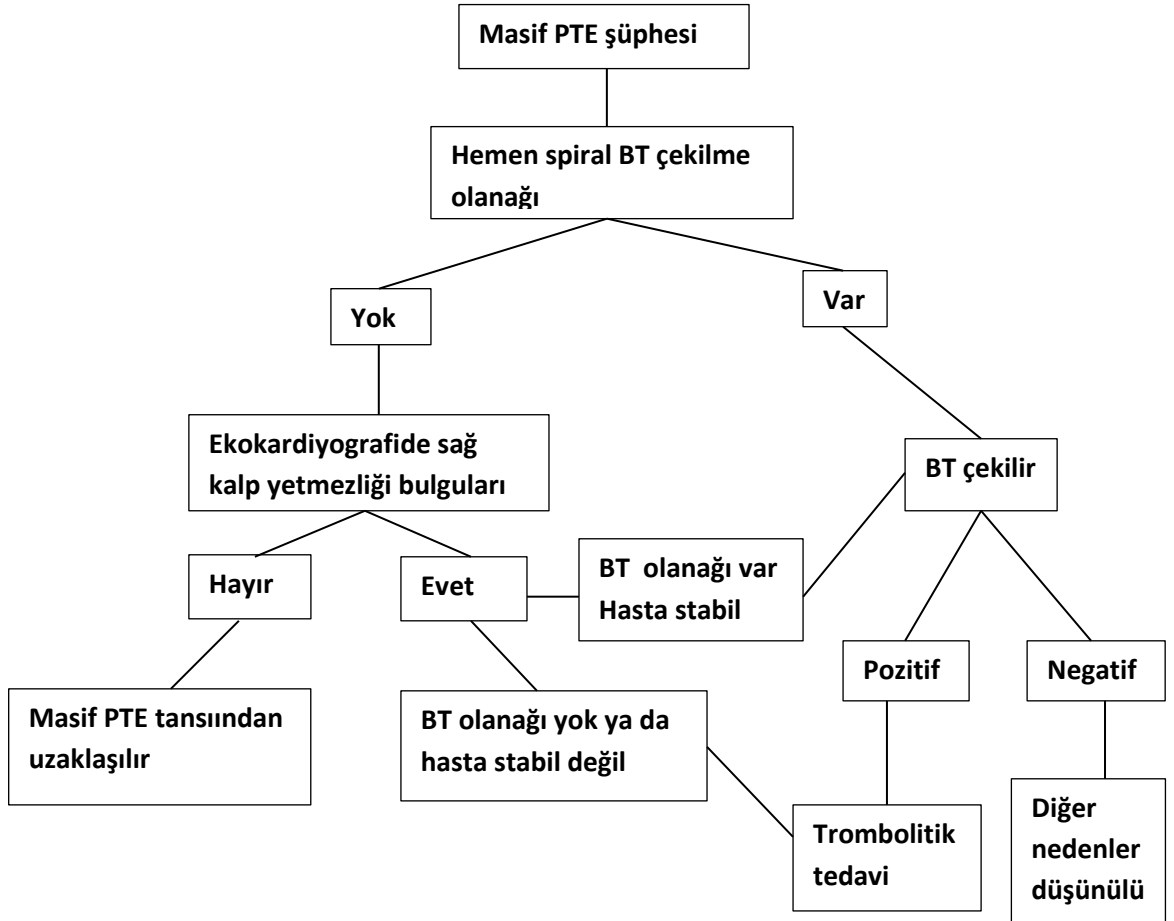
** Akciğer grafisi normal ise yalnızca perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.

*** Çok dedektörlü spiral BT, 1 hafta sonra kompresyon USG, seri USG, pulmoner anjiyografi

Şekil 2.3 Nonmasif PTE Şüphesi İle Değerlendirilen Hastalarda Sintigrafi Öncelikli Tanı Algoritması

2.6.4.7. Masif PTE Kuşku Olgularında Olasılık Değerlendirilmesi

Hızlı gelişen nefes darlığı, hipotansiyon, şok tablosu ve akut sağ kalp yetmezliği bulguları olması durumunda bu klinik tabloya neden olabilecek aort diseksiyonu ve perikard tamponandı gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için ilk olarak ekokardiyografi ile inceleme yapılmalıdır. Sağ boşluklarda dilatasyon, pulmoner hipertansiyon, septal paradoks hareket gibi bulgular saptanması halinde alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi yapılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç saptanması trombolitik tedavi endikasyonu açısından yeterlidir. Ultrason yapılamıyor ya da tanısal sonuç veremiyorsa acilen spiral BT anjiyografi ya da pulmoner anjiyografi planlanmalıdır (Torbicki ve ark., 2008). Şekil 2.4’de masif PTE kuşkusu ile değerlendirilen hastada önerilen tanı algoritmi görülmektedir (Torbicki ve ark., 2008).



Şekil 2.4 Masif PTE Kuşkusunda Tanı Algoritması

2.7.TEDAVİ

Hemodinamik ve solunumsal destek, antikoagulan tedavi, fibrinolitik tedavi, vena cava inferior filtresi ve embolektomi PTE tedavisinin basamaklarını oluşturmaktadırlar. PTE tanısı konulmaya çalışılırken göz ardı edilmemesi gereken bir husus da hastanın oksijen ve solunum desteği açısından değerlendirilmesidir. Ağır solunum yetmezliği olan hastalarda mekanik ventilasyon gerekebilir. Hipotansiyon gelişen masif PTE'li hastalarda inotropik etki ve pulmoner vazodilatasyon sağlamak amacıyla inotrop ajanlar kullanılabilir.

Pulmoner tromboemboli tanısı konulup tedavi kararı verilen hastalarda yapılması gereken ilk işlem kanama riskinin belirlenmesidir. Daha sonra hastalığın şiddeti belirlenerek tedavi seçimi yapılır. İleri yaş, yakın dönemde geçirilmiş gastrointestinal kanama, metastaz varlığı, aktif kanama varlığı, immobilizasyon ve kreatinin klirensinin 30 ml/dk'nın altında olması, kanama riskini arttırdığı göz önünde tutulan parametrelerdir (Trujillo-Santos ve ark., 2008). İntrakraniyal kanama ve aktif iç organ kanamasının bulunması antikoagulan tedavi için mutlak kontrendikasyonlardır. Mutlak kontrendikasyon bulunması durumunda hastanın vena cava inferior filtresi açısından değerlendirilmesi gerekir. Son iki hafta içerisinde ameliyat olmuş olmak, kanama diyatezleri, kontrol altına alınamayan hipertansiyon ve diğer kanama riski bulduran durumlar göreceli kontrendikasyonları oluşturur ve bu durumlarda klinisyen antikoagulan tedavi açısından kar zarar hesabı yapmalıdır.

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan hastalara masif, submasif ve nonmasif ayırımı yapılarak tedavi planı yapılır. Kanama riski olmayan ve PTE açısından orta ve yüksek klinik skoru olan hastalarda tanı dışlanana kadar antikoagulan tedaviye başlanmalıdır (Garcia ve ark., 2012). İlk olarak düşük molakül ağırlıklı heparin (DMAH), unfraksiyone heparin (UFH) ve fondaparinuxs ile tedaviye başlanır. Rivaroksaban ile başlangıç tedavisi'de 9. ACCP (American College of Chest Physicians) rehberinde seçenekler arasında gösterilmektedir (Maclean ve ark., 2012). Masif olmayan PTE olgularında ilk 24 saatten sonra tedaviye oral antikoagulan tedavi başlanması önerilir. Varfarin diğer tedaviler kesilmeden 5-10 mg dozunda başlanır ve iki ardışık günde "International Normalised Ratio"(INR) 2-3 arasında bulunduğunda diğer tedaviler kesilerek varfarin ile devam edilmesi önerilir (Garcia ve ark., 2013).

Masif PTE olgularında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi önerilir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu submasif PTE olgularında da antikoagülan tedavi yerine trombolitik verilmesi önerilmiştir (Kearon ve ark., 2008; Torbicki ve ark., 2008; Maclean ve ark., 2012). Trombolitik tedavi sonrası, yarı ömrü kısa olduğu için tedaviye UFH ile devam edilir. Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ve tedaviye yanıt alınamayan olgularda embolektomi yapılmalıdır. Embolektomi sonrası antikoagülan tedavi ile devam edilir. Antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan emboliler saptanan, antikoagülan tedavilerin kontrendike olduğu ve kanama gelişen hastalarda vena cava inferior filtresi takılması önerilir. PTE hastalarında yüksek nüks ve mortalite riski nedeniyle ilk 3-6 ay içerisinde antikoagülasyon önerilir. Hızlı antikoagülan etki için intravenöz UFH, subkutan DMAH ve fondaparinux ile başlanır. Mümkünse oral antikoagülan ile 3-6 ay tedaviye devam edilir. 3-6 ay devam eden sekonder profilaksi erken nüks ve mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (Maclean ve ark., 2012).

Anfraksiyone heparin antitrombin III'e bağlanıp aktivitesini 100-1000 kat arttırarak faktör IIa, IXa, Xa, XIa ve XIIa'nın inhibisyonuna neden olur. UFH'nin antikoagülan etkisi ve kanama riski "Activated Partial Thromboplastin Time" (aPTT) ile yakın olarak takip edilmelidir. Terapötik aPTT değeri hastanın bazal değerinin 1.5 ve 2 katı olarak hedeflenmelidir. İstenilen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca her 6 saatte bir bakılmalıdır. Terapötik aralığa eriştiğinde 24 saatte bir bakılması yeterlidir. Terapötik aPTT değerine ulaşıldığında (genellikle ilk 24 saat içinde) varfarin tedaviye eklenir (Garcia ve ark., 2012). Kanama riski bulunan ve trombüs yükü fazla olan olgularda varfarin daha geç başlanabilir. En az 5 gün UFH ve varfarin beraber verilir. Ardışık 2 gün INR değeri 2-3 arasında ölçüldüğünde UFH kesilir ve terapötik dozda olmak üzere varfarin ile devam edilir. UFH; yarı ömrünün kısa olması, aPTT ile etkinliğinin izlenebilmesi ve protamin ile tamamen nötralize edilebilmesi nedeniyle, trombolitik tedavi verilen masif PTE olgularında ve embolektomi sonrası infüzyon şeklinde tercih edilmesi önerilmektedir. Heparine bağlı trombositopeni, hipopotasemi ve uzun süreli kullanımlarda osteoporoz gelişebilmektedir. (Garcia-Alamino ve ark., 2012).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler heparinin kimyasal ve enzimatik depolimerizasyonu sonucu elde edilirler. Faktör Xa'yı UFH'ye göre 1000 kat daha fazla inhibe ederler. DMAH'lerin yarılanma ömrü UFH'ye göre daha uzundur. DMAH'ler

hiçbir antidot ile tam olarak nötralize edilemezler. Kullanımları sırasında monitörizasyona gerek yoktur DMAH ve UFH etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada DMAH alan hastalarda mortalite, nüks ve kanama daha az görülmüştür (Quinlan ve ark., 2004). Enoksaparin, dalteparin, bemiparin, tiranzapin ve nadroparin başlıca DMAH 'ler olarak sayılabilir. Böbrek yetmezlikli olgularda, vücut ağırlığı 50 kilogramın altında olanlarda, obezlerde ve gebelerde faktör Xa düzeyi monitörize edilerek doz ayarlanmalıdır.

Heparinlerin en sık görülen yan etkisi kanamadır. Antiagregan kullanımı karaciğer ve böbrek hastalıkları, trombositopeni ve yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü olması kanama riskini artırır. Heparin kullanılan bir hastada kanama gelişmesi durumunda protamin sülfat kullanılmalıdır. Heparine bağlı gelişen trombositopeni iki farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Asemptomatik, hafif derecede ve kısa süreli, tedavinin ilk 5 gününde oluşan trombositopeni, benign (tip 1, non-immün) trombositopeni, olarak adlandırılır ve heparin kesilmesini gerektirmez. Bir diğer tablo da heparine karşı gelişen trombosit aktive eden immunglobulin G antikoru varlığı, venöz ve arteriyel tromboz oluşumu ile karakterize, ilk 5 günden sonra ortaya çıkan ciddi trombositopeni tablosudur. İmmün tip ya da tip 2 trombositopeni olarak tanımlanır. Heparin mutlaka kesilmelidir. Lepirudin ve danaparoid gibi trombin inhibitörleri ya da fondaparinuxs kullanılabilir. .

Fondaparinuxs antitrombin III'e bağlanarak faktör Xa nötralizasyonunu artırır. Günde tek doz ve subkutan kullanılır. Birincil ilaçlar bulunmadığında heparine bağlı trombositopeni olgularında kullanılabilir (Buller ve ark., 2003).

Bir vitamin K antogonisti olan varfarin, K vitaminine bağımlı olarak üretilen faktör II, VII, IX ve X aktivasyonunu engelleyerek antikoagülan etkiye yol açar. Aynı zamanda protein C ve S inhibisyonu yaptığından ilk dönemde prokoagülan etkiye neden olur. Bu nedenle ilk olarak diğer antikoagülanlar başlanır. Etkinlik sağlandıktan sonra varfarin tedaviye eklenir. Terapötik aralık olan 2-3 arasında 2 INR değeri gördükten sonra varfarine tek başına devam edilir (Garcia-Alamino ve ark., 2012). Varfarin kullanan hastada böbrek ve karaciğer yetmezliği, inme, antiagregan tedavi kullanımı, 65 yaş üzerinde olma, gastrointestinal kanama öyküsü olması kanama riskini arttıran başlıca durumlardır.

Pulmoner tromboemboli hastalarında tedavi süresini; geçici risk faktörlerinin olması, idiyopatik olması, tekrarlayan VTE olması, herediter trombofili olması ve kanser varlığı gibi faktörler belirler. PTE hastalarında verilen antikoagülan tedaviye sekonder profilaksi de denilmektedir. İlk PTE atağı geçiren hastada immobilizasyon, cerrahi, travma ve oral kontraseptif kullanımı gibi geçici risk faktörleri mevcutsa ilk üç ay antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir (Lapner ve Kearon, 2013). Tekrarlayan PTE olgularında, homozigot faktör V Leiden ve homozigot protrombin G20210A mutasyonu olanlarda, protein C ve S eksikliği olanlarda ve lupus antikoagülanı olan olgularda ömür boyu sekonder profilaksi önerilir (Lapner ve Kearon, 2013). Kanser olgularında gelişen VTE tedavisi ve süresi ayrı başlık altında ele alınacaktır.

Persistan hipotansiyon ve şok tablosunun eşlik ettiği, sistolik arter basıncın 90 mmHg'nın altına indiği ya da bazal tansiyon değerine göre 40 mmHg'lık bir azalmanın gözleendiği, masif PTE olgularında trombolitik tedavi endikedir. Trombolitik tedavi verilmesinin pıhtı rezolüsyonu ve hemodinamik düzelmeye katkıda bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber uzun dönemde mortalite üzerine olan etkisi net olarak ortaya konulamamıştır. İlk 24 saatteki pıhtı rezolüsyonu üzerindeki etkisi belirgin olarak hızlı iken 5-7 gün sonraki perfüzyon özellikleri trombolitik verilen ve UFH verilen hasta gruplarında benzer bulunmuştur (Arcasoy ve Vachani, 2003). Hemodinamik instabilite olmayan ancak ekokardiyografide sağ kalp yetmezliği bulguları saptanan submasif PTE olgularında trombolitik tedavi kullanımı tartışmalıdır (Konstantinides, 2008; Bilello ve Murin, 2013; Jimáñez, 2013).

Aktif kanama, son 6 ay içerisinde geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay, son 3 hafta içerisinde majör travma ve cerrahi girişim öyküsü, kafa travması, hemorajik ya da kaynağı bilinmeyen inme ve santral sinir sistemi tümörü olması trombolitik tedavi için mutlak kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Göreceli kontrendikasyonlar ise; refrakter hipertansiyon, komprese edilemeyen girişim yerleri, son 6 ay içerisinde geçici iskemik atak öyküsü, gebelik ve postpartum birinci hafta, aktif peptik ülser, infektif endokardit ve ileri karaciğer yetmezliği olarak sıralanabilir (Konstantinides, 2008). Göreceli kontrendikasyon varlığında hasta için kar zarar hesabı yapılarak hareket edilmelidir. Mutlak kontrendikasyon olduğunda ise kateter ve cerrahi embolektomi yoluna gidilmelidir.

Streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) trombolitik tedavide kullanılan ilaçlardır. Streptokinaz plazminojene bağlanarak ve plazmini aktivasyonuna neden olan bir enzim aktive eder. Beta hemolitik streptokok kültüründen elde edildiği için alerjik reaksiyon ve hipotansiyon gibi yan etkilere neden olabilir. Antijenik etkiden dolayı ilk uygulamadan sonraki altı yıl içerisinde tekrar kullanılamaz. Ürokinaz idrardan elde edilen plazminojen aktivatörüdür. Trombolitik ajanlar içerisinde en hızlı pıhtı rezolüsyonu sağlayan rt-PA'dır. Fibrine bağlanarak plazminojene olan ilgisini artırır. Böylelikle plazmin aktivitesini artırır. Son yıllarda yarı dozda (25mg/saat) dozunda rt-PA infüzyonunun etkinlik olarak benzer ve kanama açısından daha güvenli olduğuna dair veriler elde edilmiştir (Sharifi ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2013). Yarı ömrünün kısa olması protamin ile nötralize edilebilmesi nedeniyle trombolitik tedaviden sonra UFH tercih edilmelidir (Kearon ve ark., 2008). Trombotik ajanların pulmoner arter kateterizasyonu ve ultrasonografik dalga yardımı ile lokal olarak 10-20 mg dozunda t-PA verilmesinin etkin ve güvenilir olduğu ortaya konulmuştur (Engelberger ve Kucher, 2014; Kucher ve ark., 2014).

.Trombolitik tedaviye bağlı olarak hayatı tehdit eden kanama riski % 3, intrakraniyal kanama % 1.8 olarak bildirilmiştir (Konstantinides ve Marder, 2006). Kanama oluştuğunda trombolitik infüzyonu hemen kesilmelidir. Fazla miktarda ve durdurulamayan kanamalarda kriyopresipitat, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ilaçlar kullanılabilir.

Trombolitik tedavinin kontrendike olduğu masif PTE olgularında vena cava inferior filtrelerinin kullanımı önerilmektedir (Kucher ve ark., 2006). Bunun yanında antikoagülan tedaviye kontrendikasyon bulunan PTE olguları vena cava inferior filtresi için genel endikasyonu oluşturmaktadır (Kearon ve ark., 2008).

Hipotansiyon ve kardiyojenik şok tablosu gelişen ve trombolitik tedavinin kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu masif PTE olgularında cerrahi embolektomi uygulanmalıdır (Leacche ve ark., 2005). Yeterli tecrübeye sahip merkezlerde kateter teknikleri ile pulmoner embolektomi ve balon anjiyoplasti yöntemleri başarıyla uygulanmaktadır.

kullananlarda kanama riski ve nüks oranı artmış olarak bulunmuştur (Wittkowsky ve ark., 2004). Varfarin tedavisi ile INR değerleri terapötik aralıkta olmasına rağmen yıllık VTE tekrarlama riskinin kanserli olmayan hastalara göre 2-3 kat daha fazla yüksek olduğu saptanmıştır (Prandoni ve ark., 2002). Ek olarak, ilaç etkileşimleri, diyare, oral alım bozukluğu gibi nedenlerden dolayı oral antikoagülanların kullanımında biyoyararlanımı ve farmakodinamik özellikleri etkilenmektedir. Enoksaparin ve oral antikoagülan kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada enoksaparin kullanımının oral antikoagülan kullanımına göre nüks ve diğer yan etkiler konusunda daha güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Meyer ve ark., 2002). Tüm bunlar göz önüne alındığında kanama riski düşük olan seçilmiş olgularda en azından kanser tedavisi süresince DMAH kullanımını takiben kür olan olgularda oral antikoagülan ilaca geçilmesi uygun bir yaklaşım olarak kabul edilebilir.

Genel olarak sekonder profilaksiye yaşam boyu ya da kanser remisyonu elde edilene kadar devam edilmesi önerilir. İleri evre hastalıkta risk faktörlerinin devam etmesi nedeniyle tedaviye yaşam boyu devam edilmesi önerilir. Diğerlerinde ise kar zarar hesabı yapılarak kanserin aktif olduğu ve kemoterapi süresince devam edilmesinin bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

2.8.VTE PROFLAKSİSİ

2.8.1. Medikal Hastalarda VTE Profilaksisi

Venöz tromboemboli için artmış risk içeren hastalarda profilaksi uygulanması; tanı, tedavi ve takipteki maliyeti düşünüldüğünde, daha ekonomik ve etkin bir yol olarak görünmektedir. Primer profilaksi olarak adlandırılan bu uygulama cerrahi hastalarda daha yaygın ve sistematik olarak kullanılmasına karşın; medikal hastalarda ihmal edilebilmektedir. Medikal hastalarda hastane ölümlerinin % 10 ile 5' inin PTE'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (Qaseem ve ark., 2011). Cerrahi servislerde yatmayan VTE için yüksek riskli hastalara kontrendikasyon bulunmaması halinde profilaksi verilmesi önerilmektedir (Kahn ve ark., 2012).

Primer profilaksi, UFH, DMAH ya da fondaparinuxs kullanılarak yapılabilir (Kakkos ve ark., 2008): Primer profilaksi uygulanan hastalarda VTE % 50'ye yakın oranda önlenmektedir (Cohen ve ark., 2006). Profilaksi endikasyonu konulan ancak

antikoagülan ilaç verilmesi için kontrendikasyon bulunduran ve kanama riski yüksek olan hastalara intermittan pnömatik kompresyon veya elastik çorap gibi mekanik profilaksi yöntemleri de kullanılabilir. Ancak tek başlarına olan etkinlikleri ile ilgili yeterli veri olmadığından medikal hastalarda primer profilaksi amacıyla ilk seçenek olarak önerilmemektedirler (Turpie ve Leizorovicz, 2006).

2.8.2. Cerrahi Hastalarda VTE Profilaksisi

Venöz tromboembolizm, hastane ölümlerinin önemli bir bölümünden sorumludur. Bu ölümlerin % 25'i cerrahi kliniklerinde görülmektedir (Geerts ve ark., 2004). Bu mortalitesi yüksek hastalık grubundan korunmada primer profilaksi en etkin yol olarak görünmektedir. Silverstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede yatan cerrahi hastalarda profilaksi uygulamaları ile VTE insidansının % 30 oranında azaltıldığı saptanmıştır (Stein ve ark., 2003).

Major cerrahiler, özellikle de kanser cerrahisi geçiren hastalarda VTE riskinin 20 kat arttığı gösterilmiş olup bu hastalara mutlaka profilaksi verilmesi önerilmektedir (Blom ve ark., 2006). Taburcu olduktan sonra eve gönderilen hastalarda enoksaparin sodyum ile profilaksiye devam edilmesi ile VTE komplikasyonunda % 60 oranında azalma sağlanabildiği bildirilmiştir (Agnelli ve ark., 2005). Profilaksiye mümkünse işlem öncesi ya da postoperatif dönemde mümkün olan en kısa zamanda başlanması ve postoperatif 7.-10. güne kadar sürdürülmesi önerilmektedir. Operasyon sonrası rezidü kanseri bulunan hastalar, morbid obezler ve abdominopelvik kanser operasyonu olan çok yüksek riskli hasta grubunda primer profilaksi süresinin 4 haftaya kadar uzatılmasının uygun olacağı bildirilmiştir (Lyman ve ark., 2013). Mekanik profilaksi yöntemlerinin tek başına kullanılması kanama durumları dışında önerilmemekte; bunun yerine farmakoterapiye ek olarak özellikle çok yüksek riskli hastalarda yardımcı yöntem olarak tercih edilmesi önerilmektedir (Lyman ve ark., 2007).

2.8.3. Kanserli Hastalarda VTE Profilaksisi

İleri yaş, kadın cinsiyet, obezite, infeksiyonlar, böbrek hastalığı, hastanede yatış, santral venöz kateter kullanımı, kemoterapi, hormon tedavisi ve büyük cerrahi girişimler kanserli hastalarda VTE riskini arttıran ek faktörlerdir (Lyman ve ark., 2007). Genel olarak 40 yaşın üzerinde, immobil olan, hastanede yatan hastalar ve en az bir risk

faktörü olan hastalar VTE gelişimi açısından riskli kabul edilirler (Guyatt ve ark.,2012). Pankreas, akciğer, mide, beyin, myeloma, lenfoma ve jinekolojik kanserler özellikle ileri evredeyken artmış VTE riski ile beraberdir (Levitan ve ark., 1999).

Kemoterapi alan hastalarda VTE riski ne kadar yüksek de olsa proflaksi etkinliği ile ilgili elde edilmiş sonuçlar net değildir. İleri evre meme ve akciğer kanseri olup kemoterapi uygulanan olgularda DMAH ile yapılan proflaksi ile VTE riskinde anlamlı azalma gösterilememiştir (Haas ve ark., 2012). American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve American Society of Chest Physicans (ACCP) rehberinde hastaneye yatırılan tüm kanserli hastalara kontrendike durum bulunmadığı sürece antikoagülan proflaksinin verilmesi, ayaktan takip edilenlerde özellikle antianjiogenik ilaç kullanımı ve santral venöz kateter varlığı gibi ek risk faktörleri bulunuyorsa DMAH' ler ile primer proflaksi yapılması önerilmektedir (You ve ark., 2012; Lyman ve ark., 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Aralık 2012 ve Aralık 2013 tarihleri arasında pulmoner tromboemboli şüphesiyle değerlendirildikten sonra PTE tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Tanıdan sonraki 3 ay boyunca takiplerine devam etmeyen, 18 yaş altında olan, daha önceden PTE tanısı almış olup kontrol değerlendirme için gelen ve bilgilerinin çalışmada kullanılmasına onay vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurul'u onayı alındıktan sonra çalışma koşullarına uygun hastalara bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, özgeçmiş ve soygeçmişleri kaydedildi. Kişilerin detaylı hikayeleri alınıp, önde gelen semptomları ve PTE için olan risk faktörleri değerlendirildi. Ayrıntılı sistemik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri, arter kan gazı analizleri ve akciğer grafisi bulguları değerlendirildi. İlk aşamada yapılan değerlendime ve tetkiklerden sonra hastaların prognoz göstergesi olarak PESI ile klinik PTE olasılığı Wells skoru, GS, RGS ve SGS hesaplandı.

Pulmoner tromboemboli tanısını doğrulamak için multidedektörlü spiral BT ve akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafileri kullanıldı. Bu yöntemler dışında sadece kompresyon ultrasonografisi ve ekokardiyografi ile tanı yoluna gidilmek zorunda kalınan ya da pulmoner anjiyografi uygulanan hasta olmadı. Tanıda kullanılan yöntem, tanı tarihi ve saptanan embolinin yükü pulmoner arterdeki en proksimal trombüs dansitesi olarak kaydedildi. mboli yükü ve kliniği beraber değerlendirilerek olgular masif, submasif ve nonmasif olarak gruplandırıldı. Venöz doppler ultrasonografisi ya da spiral BT ile alt ekstremitelerde trombüs taraması yapıldı. Sağ kalp yetmezliği ve alt ekstremitelerde trombüs olup olmadığı kaydedildi.

Hastalar değerlendirilip tanı konulduktan sonra öyküde bilinen kanseri olanlar Grup 1 diğeri Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Öyküsünde kanseri ve PTE için ek risk faktörü olmayan ve 55 yaş üzerinde olan hastalara kanser tanısını desteklemek için gerekli incelemeler yapıldı. Daha sonra kanser saptanmış olan hastalar da Grup 1'e alındı. Bu gruptaki hastalarda ayrıca kanserin tipi, evresi, tedavi durumu ve kanser tanısından PTE tanısına kadar geçen süre kaydedildi.

Pulmoner tromboemboli tanısı alan hastalara DMAH, varfarin, UFH, trombolitik tedavi ve vena cava inferior filtresi tedavilerinden en az bir tanesi uygulandı. Tüm hastalara uygulanan tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve hastanede yatış süreleri kaydedildi. Tüm hastalar tanıdan sonraki 3. aylarında tekrar değerlendirilerek sağkalım ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler değerlendirilirken frekansların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında dağılım uygunsa T testi, uygun değilse Mann-Whitney U testi uygulandı. P değerleri < 0.05 olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Pulmoner tromboemboli tanısı konulan toplam 102 hasta çalışmaya alındı. Grup 1'de değerlendirilen 36 (% 35.2) hastanın 17'si (% 47.2) erkek, 19'u (% 52.7) kadın olup yaş ortalamaları 63.08 ± 13.9 idi. Grup 2'de değerlendirilen 66 (% 64.7) hastanın 27'si (% 40.9) erkek 39'u (% 59.1) kadın olup yaş ortalamaları 60.89 ± 17.6 idi. Hastaların demografik verileri ve genel klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Grup 1'deki hastalar ayrı olarak incelendiğinde 7'si (% 19.4) akciğer, 5'i (% 13.8) mesane, 4'ü (% 11.1) pankreas, 4'ü (% 11.1) beyin, 3'ü (% 8.3) meme, 2'si (% 5.5) over, 2'si (% 5.5) lenfoma, 2'si (% 5.5) parotis, 2'si (% 5.5) kolon, 2'si (% 5.5) karaciğer, 1'i (% 2.7) medulla spinalis, 1'i (% 2.7) renal ve 1'inin (% 2.7) endometriyum kanseri idi. Yirmi biri (% 58.3) ileri, 15'i (% 41.6) erken evredeydi. On dokuzu (% 52.7) kemoterapi ya da radyoterapi alıyorken, 9 (% 25.0) hasta palyatif takipte, 8 (% 22.2) hasta da küratif cerrahi tedavi sonrası takip edilmekteydi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda başvuru sırasında en sık görülen semptomlar sırasıyla; dispne (% 61.7) ve göğüs ağrısı (% 35.2) idi. Grup 2'de nefes darlığı (% 62.1), göğüs ağrısı (% 42.4) ve bayılma (% 12.1) daha sık iken Grup 1'de nefes darlığı (% 61.1), göğüs ağrısı (% 22.2) olanlar ve solunumsal semptomu bulunmayan olgular (% 19.4) büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı. Göğüs ağrısı Grup 1'de anlamlı olarak daha az görülmekteydi ($p=0.041$). Grup 1'de asemptomatik olan 7 hastanın 5'i evreleme tetkiklerinde tesadüf olarak saptanmıştı. Diğer 2 hastadan 1'i akciğer grafisinde anormal bulgu nedeniyle, diğeride taşikardisi ve ekokardiyografi bulguları nedeniyle kliniğimize konsülte edilmişti.

İmmobilizasyon (% 53,9) ve yakın dönemde uygulanan cerrahi tedavi (% 20.6) başlıca edinilmiş risk faktörlerini oluşturmaktaydı. Geçirilmiş cerrahi öyküsü, kanserli hastalarda diğer gruba göre daha fazla sıklıktaydı ($p=0.036$).

Tablo 4.1 Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	P
Genel Özellikler			
Sayı	36 (% 35.2)	66 (% 64.7)	
Yaş	63,08 ± 13,9	60,89 ± 17,6	0,522
Cinsiyet E/K	17/19 (% 47.2/52.7)	27/39 (% 40.9/59.1)	>0.05
Sigara kullanma öyküsü			
Halen için	2 (%5.6)	8 (% 12.1)	0.18
İçip bırakmış	19 (%52.8)	43 (% 65.2)	>0.05
Hiç içmemiş	15 (%41.7)	15 (%22.7)	>0.05
Semptomlar			
Dispne	22 (% 61.1)	41 (% 62.1)	0.92
Göğüs ağrısı	8 (% 22.2)	28 (% 42.4)	0.041
Hemoptizi	1 (% 2.8)	4 (% 6.1)	0.654
Bayılma	3 (% 8.3)	8 (% 12.1)	0.742
Siyanoz	2 (% 5.6)	3 (% 4.5)	1.00
Karın ağrısı	1 (% 2.8)	5 (% 7.6)	0.42
Genel durumda bozulma	4 (% 11.1)	6 (% 9.1)	0.739
Solunumsal semptomu olmayan	7 (% 19.4)	0 (% 0)	0.001
Risk faktörleri			
İmmobilizasyon	22 (% 61,1)	33 (% 50)	0,282
Son 3 ayda cerrahi öyküsü	12 (% 33.3)	9 (% 13.6)	0,036
Oral kontraseptif / Hormon replasman tedavisi	0 (% 0)	1 (% 1.5)	1,00
Eski VTE öyküsü *	2 (% 5.6)	3 (% 4,5)	1,00
Obezite (BKI>30 kg/m2) **	3 (% 8.3)	6 (% 9.1)	1,00
Variköz venler	1 (% 2,8)	9 (% 13.6)	0,094

*VTE: Venöz tromboemboli

**BKI: Beden Kitle İndeksi

Hastalara yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri) Grup 2’de hematokrit değerinin, Grup 1’e oranla anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p=0.003). Bu durumun kansere ve tedavilere bağlı kemik iliği baskılanmasına bağlı geliştiği düşünüldü. Diğer laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Tüm hastaların, tanı amaçlı yapılan tetkiklerden önceki bulguları ile Wells skoru, GS, RGS ve SGS hesaplandı. Wells skoru, GS, RGS ve SGS açısından düşük ve yüksek risk grupları belirlendi. Wells skoru ile hastaların 37’sinde (% 36.3), GS ile 65’inde (%

63.7), RGS ile 32'sinde (% 31.4) yüksek klinik olasılık saptandı. Bu açıdan, Wells skorlama sisteminin Grup 2'de daha etkin olduğu (p=0.029) ve her iki grupta, GS'nun en başarılı yöntem olduğu görüldü (p=0.00). PTE tanısı alan hastalara düşük klinik olasılık verme oranı en fazla SGS'de (% 41.2) ve daha sonra RGS'de (% 22.5) idi.

Bu sonuçlara göre; klinik skorlama sistemlerinin PTE hastalarına düşük klinik puan verme oranları tüm hasta grubunda SGS>RGS>Wells>GS şeklindeydi. Gruplar arasında bu açıdan skorlamaların başarısı arasında belirgin fark izlenmedi (p>0.05). Tablo 4.2'de klinik risk skorlama sistemlerine göre hastaların dağılımı görülmektedir

Tablo 4.2 Klinik Skorlama Sistemlerine Göre Hastaların Dağılımı.

Klinik skorlama sistemi	Skor	Grup 1	Grup 2	Toplam	P
Wells n (%)	≤ 2	n:7 (%19,4)	n:9 (%13,6)	n:16 (%15,7)	>0.05
	2-6	n:21 (%58,3)	n:28 (%42,4)	n:49 (%48,0)	>0.05
	>6	n:8 (%22,2)	n:29 (%43,9)	n:37 (%36,3)	0.007
Geneva n (%)	<5	n:6 (%16,7)	n:6 (%9,1)	n:12 (%11,8)	0.743
	5-8	n:5 (%13,9)	n:20 (%30,3)	n:25 (%24,5)	<0.05
	>8	n:25 (%69,4)	n:40 (%60,6)	n:65 (%63,7)	1.00
Revize Edilmiş Geneva n (%)	≤ 3	n:9 (%25,0)	n:14 (%22,2)	n:23 (%22,5)	>0.05
	3-10	n:19 (%52,8)	n:28 (%42,4)	n:47 (%46,1)	>0.05
	≥ 10	n:8 (%22,2)	n:24 (%36,4)	n:32 (%31,4)	0.182
Basitleştirilmiş Geneva n (%)	≤ 2	n:13 (%36,1)	n:29 (%43,9)	n:42 (%41,2)	0.482
	>2	n:23 (%63,9)	n:37 (%56,1)	n:60 (%58,8)	0.132

Pulmoner tromboembolide mortalite ve prognozun önemli göstergesi olarak kabul edilen PESI değerlendirildiğinde, Grup 1’de Sınıf 1, 17 (% 47.2), Sınıf 5, 6 (% 16.7); Grup 2’de Sınıf 1, 47 (% 71.2), Sınıf 5, 5 hasta (% 7.6) vardı. Üç aylık takip sonucunda Grup 1’de 22 (% 61), Grup 2’de 10 hastanın (% 15.1) öldüğü öğrenildi. Her iki grupta mortalite durumuna göre PESI sınıfları incelendiğinde, ölen ve düşük PESI skoru olanlar içerisinde Grup 1 hastaları anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.035). Yaşayanlarda, PESI skorları Sınıf 1’de olanlar içerisinde Grup 2 hastaların oranı daha fazlaydı (p= 0.00). Bunun sonucunda, PESI skorklama sisteminin, kanserli hastalarda prognozu gösterme ve düşük mortalite oranını tahmin etmede diğer olgular kadar başarılı olmadığı görülmüştür. Tablo 4.3’de her iki gruptaki hastaların PESI indekslerine göre dağılımı ve mortalite oranları görülmektedir.

Tablo 4.3 Hastaların PESI Skorları ve Mortalite Oranlarına Göre Dağılımları

PESI Skoru	Ölen hastalar			Yaşayan hastalar			Toplam n (%)
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p	
Sınıf 1	9 (% 40.9)	2 (% 20)	0.035	8 (% 57.1)	45 (% 80.3)	0.00	64 (% 62.7)
Sınıf 2	3 (%13.6)	1 (% 10)	0.317	2 (% 14.3)	3 (% 5.3)	0.655	9 (% 8.8)
Sınıf 3	4 (%18.2)	3 (% 30)	0.705	3 (% 21.4)	4 (% 7.1)	0.705	14 (% 13.7)
Sınıf 4	1 (% 4.5)	1 (% 10)	1.00	0 (% 0)	2 (% 3.5)	0.564	4 (% 3.9)
Sınıf 5	5 (% 22.7)	3 (% 30)	0.480	1 (% 7.1)	2 (% 3.5)	0.564	11 (% 10.8)
Toplam	22 (% 100)	10 (% 100)		14 (% 100)	56 (% 100)		102 (% 100)

En proksimaldeki emboli lokalizasyonu Grup 1’de truncus pulmonalis düzeyinde 2 (% 5.5), ana pulmoner arterlerde 12 (%33.3), lobar arterlerde 9 (% 25), segmental dallarda 12 (% 33.3) ve subsegmental düzeyde 1 (% 2.8) yerleşim izlendi. Grup 2’deki hastalarda saptanan en proksimaldeki emboli dağılımı truncus pulmonalis düzeyinde 4

(% 6.06), ana pulmoner arterlerde 27 (% 40.9), lobar arterlerde 8 (% 12.1), segmental dallarda 24 (% 36.4) ve subsegmental dallarda 3 (% 4.5) şeklindeydi. Grup 1’de lobar pulmoner arterlerde emboli saptanma oranı belirgin olarak daha yüksekti ($p>0.05$).

Hastalar emboli yükü ve kliniklerine göre değerlendirildiklerinde, Grup 1’de 4 masif (% 11.1), 14 submasif (% 38.8) ve 18 nonmasif (% 50); Grup 2’de 14 masif (% 21.2), 21 submasif (% 31.8) ve 31 nonmasif (%46.9) PTE olgusu saptandı.. Masif PTE oranı Grup 2’de daha yüksekti ($p>0.05$).

Pulmoner tromboemboli tanısı alan tüm hastaların 45’inde alt ekstremitelerde venöz tromboz varken, (% 44.1) 57 hastada (% 55.8) saptanmadı. Grup 1’de 15 (% 41.6) Grup 2’de 28 (% 42.4) hastada DVT saptandı ($p>0.05$). Tablo 4.4’ de hastaların radyolojik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.4 Hastaların Radyolojik Özellikleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
Tanı yöntemi			
Bilgisayarlı tomografi	28 (% 77.8)	48 (% 72.7)	0.576
Akciğer sintigrafisi	8 (% 22.2)	18 (% 27.3)	
Klinik			
Masif	4 (% 11.1)	14 (% 21.2)	0.421
Submasif	14 (% 38.9)	21 (% 31.8)	
Nonmasif	18 (% 60.0)	31 (% 47.0)	
Emboli yükü			
Pulmoner trunk	2 (% 5.6)	4 (% 6.1)	0.571
Ana pulmoner arter	12 (% 33.3)	27 (% 40.9)	
Lobar arter	9 (% 25.0)	8 (% 12.1)	
Segmental arter	12 (% 33.3)	24 (% 36.4)	
Subsegmental arter	1 (% 2.8)	3 (% 4.5)	
Alt ekstremitte trombozu			
Derin venöz tromboz	15 (% 41.6)	28 (% 42.4)	>0.05
Tromboz yok	19 (% 52.7)	38 (% 57.5)	
Yüzeyel venöz tromboz	2 (% 5.5)	0 (% 0.0)	

Grup 1’deki 36 hastanın 34’üne (% 94.4) DMAH, 3’üne (% 8.3) trombolitik tedavi, 3’üne (% 8.3) UFH ve 1’ine (% 2.8) varfarin tedavisi uygulandı. Vena cava inferior filtresi uygulanan hasta olmadı. Grup 2’de 62 (% 93.9) hastaya DMAH, 25’ine (% 37.8) varfarin, 14’üne (% 21.2) trombolitik tedavi, 4’üne UFH (% 6.0) ve 1’ine (%

1.5) vena cava inferior filtresi uygulandı. Her iki grupta da başlangıç tedavisi olarak DMAH ilk olarak tercih edilirken Grup 2’de idame tedavisinde varfarin daha fazla tercih edilmişti. Diğer tedavilerde anlamlı fark izlenmedi.

Tedaviye devam edilen süre içerisinde Grup 1’de 1 hastada replasman ihtiyacı olan majör kanama, 6’sında minör kanama ve 1’inde benign trombositopeni gelişti. Grup 2’de 4 hastada majör kanama, 6 ‘sında minör kanama, 1’inde benign trombositopeni, 1’inde hepatotoksisite ve 1’inde nüks gelişti. Komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Grup 1’de 3, Grup 2’de 2 hasta hastaneye yatırılmadan ayaktan tetkik ve tedavi edildi. Grup 1 ‘de ortalama hastanede kalış süresi 14.08 ± 12.0 gün, Grup 2’de 14.79 ± 8.7 gün olarak hesaplandı. Toplam hastanede kalış süreleri açısından bir fark izlenmedi. Hastaların tanı tedavi ve izlemlerindeki özellikler Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5 Hastaların Tedavi ve Takip Dönemdeki Özellikleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
Tedavi			
DMAH	34 (% 94.4)	61 (% 92.4)	0.260
UFH	3 (% 8.3)	4 (% 6.1)	0.695
Varfarin	1 (% 2.8)	25 (% 37.9)	0.000
Trombolitik	3 (% 8.3)	14 (% 21.2)	0.095
VCI filtresi	0 (% 0.0)	1 (% 1.5)	1.000
Komplikasyonlar			
Majör kanama	1 (% 2.7)	4 (% 6.1)	>0.05
Minör kanama	6 (% 16.6)	6 (% 9.1)	>0.05
Trombositopeni	1 (% 2.7)	1 (% 1.5)	>0.05
Hepatotoksisite	0 (% 0.0)	1 (% 1.5)	>0.05
Döküntü	0 (% 0.0)	0 (% 0.0)	>0.05
Nüks	0 (% 0.0)	1 (% 1.5)	>0.05
Mortalite	22 (% 61.1)	10 (% 15.2)	0.00
Sağkalım	14 (% 38.9)	56 (% 84.8)	

Grup 1’de 28 hasta kanser geliştikten sonra, 8 ‘i daha önceki dönemde, 19’u (% 52.7) kanser geliştikten sonraki ilk yıl içerisinde, 9’u (% 25) daha sonraki dönemde PTE tanısı aldı. Kanser ve PTE saptanması arasında geçen süre, ileri evre hastalarda 334.8, sınırlı evrede olanlarda 523.6, kemoterapi alanlarda 369.1, küratif cerrahi ile takip edilenlerde 713.7 ve palyatif tedavi verilenlerde 240.3 gün olarak saptandı. Grup 1’de

36 hastanın 15' ine (% 41.6) ayaktan başvuru ile 21 (% 58.3) hastaya yatarken tanı konulmuştur. Grup 1'de yatarken tanı alan 21 hastadan 5' ine (% 23.8) DMAH ile primer profilaksi yapılırken 7 (% 33.3) hastaya kompresyon çorabı kullanılmıştır. Bir hasta da eski DVT nedeniyle varfarin tedavisi alıyordu.

5. TARTIŞMA

Kanserin tanımlanmış ve tanımlanamamış birçok patolojik mekanizma ile pıhtılaşma yollarını etkileyerek tromboza neden olduğu iyi bilinmektedir. Armand Trousseau tarafından 1865 yılında tanımlandıktan sonra kanser tromboz ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle son yıllarda, tanı ve tedavi alanındaki yeni gelişmelere rağmen PTE, tüm hastalarda olduğu gibi kanserli hastalarda da hala önemli bir mortalite ve mortalite nedenidir. Etiyolojide, tanı aşamasında, tedavinin seçiminde ve prognozun değerlendirilmesinde farklı patogenetik mekanizmaların bulunmasından dolayı, diğer PTE olguları ile aralarında farklılıklar görülmesi olasıdır.

Risk faktörlerinin iyi bilinmesine ve kanserli hastalarda profilaksi endikasyonlarının tanımlanmış olmasına rağmen VTE insidansının normal popülasyona oranla 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Stein ve ark., 2006). Akciğer, pankreas, mide, beyin, over, böbrek kanseri (Khorana ve ark., 2005), hematolojik maligniteler ve lenfomalar ile PTE ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Eltng ve ark., 2004; Chew ve ark., 2006). Stein ve arkadaşları VTE ile en sık; akciğer, prostat, meme, kolon, pankreas ve lenfomanın birlikte bulunduğunu belirtmişlerdir (Stein ve ark., 2006). Kemoterapinin kanserli hastalarda VTE insidansını 6.5 kat arttırdığı bildirilmiştir (Heit ve ark., 2000). Özellikle antianjiyotik etkileri bulunan yeni tedavi rejimleri ile artan PTE riski ortaya konmuştur (Cavo ve ark., 2002; Kabbinavar ve ark., 2003; Shah ve ark., 2005). Çalışmamızda en sık emboli ile birlikte bulunan kanserlerin akciğer pankreas beyin ve mesane olduğu görüldü. Çoğunluğu ileri evrede (%58.3) ve kemoterapi almakta idi (% 52.7).

Venöz tromboemboli, kanserli hastaların takiplerinde ortaya çıkabileceği gibi, kanserin ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Epidemiyolojik araştırmalarda özellikle idiyopatik venöz trombozlu hastalarda kanser insidansının giderek arttığı ve kanser tipiyle alakalı olarak iki yıl içerisinde % 10 civarında kanser tanısı alabilecekleri bildirilmiştir (Piran ve ark., 2013). Bu ciddi orana rağmen idiyopatik trombozlu hastaların kanser açısından rutin taranması konusunda yapılmış olan öneriler net değildir. İdiyopatik VTE'li hastalarda detaylı anamnez ve fizik muayeneyi takiben rutin tetkiklerin yapılması ve şüpheli bulgular olması durumunda yaş ve cinsiyete ait kanserler açısından ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir (Rosovsky ve Lee, 2010).

“International Cooperative Pulmonary Embolism Registry” (ICOPER) ile Bajaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, PTE tanısı alan hastalarda en sık başvuru semptomlarının; dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve senkop olduğu saptanmıştır (Goldhaber ve Tapson, 2004; Bajaj ve ark., 2012). Çalışmamızda benzer şekilde dispne, göğüs ağrısı ve senkop en sık başvuru nedeni olarak görülmüş, kanser olan grupta göğüs ağrısı başvuru semptomu olarak belirgin oranda daha az bulunmuştur. Yine kanser olan grupta solunum sistemi semptomu bulunmayan olgularında belirgin olarak öne çıktığı görülmektedir. Bu sonuçlar, bilinen kanser öyküsü olan hastaların PTE için tipik olmayan semptomlarla başvurabileceklerini göstermektedir.

Pulmoner tromboemboli için kazanılmış risk faktörleri başlıca; immobilizasyon, son 3 ay içerisinde cerrahi tedavi öyküsü, eski tromboz ve kanser varlığı, santral venöz kateter uygulanması, travma, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve myeloproliferatif hastalıklar olarak sıralanmıştır (Stein ve ark., 2007; Gomes ve Khorana, 2014). Yaklaşık 330 hastanın incelendiği bir çalışmada kazanılmış risk faktörlerinin içinde en yaygın olarak kanserin eşlik ettiği bildirilmiştir (Bajaj ve ark., 2012). Immobilizasyon, kanser ve geçirilmiş cerrahi bizim saptadığımız en sık kazanılmış risk faktörleri idi. Özellikle kanser tanısı eşlik eden grupta yakın dönemde yapılan cerrahi tedavi daha fazla oranda risk faktörü olarak bulundu. Agnelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Agnelli ve ark., 2006)

Venöz tromboemboli için en riskli dönemin tanıdan hemen sonraki başlangıç dönemi olduğu daha sonrasındaki riskin metastaz varlığına göre değiştiği bildirilmiştir (Blom ve ark., 2006). Çalışmamızda Grup 1’deki hastaların % 77.7’si kanser tanısından sonra, % 22.2’si önce ya da eş zamanlı olarak PTE tanısı almıştır. Kanser tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda ilk 1 yıl içerisinde PTE görülmüştür (% 67.8). Dikkati çeken bir diğer önemli bulgu da, küratif cerrahi sonrası takip edilen hastalarda kemoterapi ya da palyatif tedavi verilen gruba oranla, kanser tanısından çok daha fazla zaman geçtikten sonra PTE tanısı alınmış olmasıydı.

Hastaların erken taburcu olmaları ya da ayaktan tedavi ile takiplerinin maliyeti belirgin oranda azaltacağı açıktır. Bunun için hastalık şiddeti hafif ve mortalite beklentisi düşük olanları belirleyerek, erken taburcu olma ya da ayaktan takip edilme kararı verilecek düşük riskli olanların saptaması ve bu açıdan değerlendirilmesi gerekir. PESI skoruna göre düşük riskli kabul edilen (Sınıf 1) hastaların 3 günden daha uzun

yatışlarının PTE mortalitesini etkilemediği, erken taburcu olmaları için değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmiştir (Shafiq ve ark., 2011). Yine mortalite beklentisi yüksek olan, yüksek riskli olguların belirlenmesi de tedavi ve takip yöntemi tercihinde önemli rol oynayacaktır. Brain natriuretic peptide (BNP), ‘N-terminal Probrain Natriuretic Peptide’ (NT-proBNP), troponin, ‘Heart-type Fatty Acid-binding Protein’ (H-FABP) ve BT’de sağ ventriküler genişleme gibi belirteçlerin erken dönem için iyi birer prognoz göstergesi oldukları öne sürülmüş (Tong ve Zhang, 2013), ancak PESI’ nin 30 ve 90 günlük mortalite açısından özgüllük ve duyarlılığının daha üstün olduğu belirtilmiştir (Choi ve ark., 2009; Singanayagam ve ark., 2010; Aujesky ve ark., 2011; Havlucu ve ark., 2012; Marques ve ark., 2013). Kanserli hastalarda PESI ile beraber 4 prognoz göstergesini inceleyen bir çalışmada hiçbirinin bu grupta prognozu göstermede yeterli olmadığı, kansere özgü yeni prognoz skorlamasının geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Font ve ark., 2014). Geneva skorlaması ve PESI’nin kıyaslandığı bir çalışmada PESI prognoz tahmini açısından daha başarılı bulunmuştur (Jimenez ve Yusen, 2008). Çalışmamızda, ölen hastalar içerisinde PESI skoruna göre, Grup 1’de yer alan hastalar içerisinde kanseri olanlar diğer gruba oranla daha fazla bulunmuştur bu sonuçtan hareketle PESI skorunun, PTE ve kanser birlikteliğindeki hastalarda düşük mortalite riskini saptamada yetersiz kaldığı sonucuna varılabilir. Düşük PESI skoru ile sağkalım oranının Grup 2’de anlamlı olarak yüksek çıkmış olması, PESI skorlamasının kanseri olmayan hastalarda PTE şiddetini daha iyi gösterdiğini kanıtlamaktadır. Bütün hastalarda PESI skoruna göre, Sınıf 1 ile Sınıf 4-5’deki hasta sayısı arasında belirgin fark bulunmasına rağmen, ara sınıflarda mortalite oranında artış gösterilememiştir.

Pulmoner tromboemboli tanısında semptomlar, klinik bulgular ve basit laboratuvar tetkikleri tek tek ele alındıklarında özgüllük ve duyarlılıkları düşüktür. Bu nedenle tanıyı desteklemek ya da dışlamak için çoğunlukla ileri ve pahalı tetkiklere gereksinim duyulmaktadır. Ancak bu olanakların her merkezde bulunmaması ya da hastaya bağlı faktörler nedeniyle tanıda gecikmeler yaşanmakta ve PTE olmayanlara gereksiz tedaviler verilebilmektedir. Ayrıca, gereksiz tanı yöntemlerinin kullanılması ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Özellikle kanser hastaları gibi tipik olmayan klinik tablolarda karşımıza çıkan hastalarda, PTE riskini belirlemek güç olabilmektedir. Bu nedenle düşük riskli hastaların ucuz ve non invaziv yöntemlerle

dışlanması, yüksek riskli olanlar için ileri tanısal yöntemlere başvurulması hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda Wells ve GS geliştirilmiş, daha sonra kullanım pratikliği sağlamak amacıyla GS revize edilmiş ve basitleştirilmiştir (Wells ve ark., 2000; Wicki ve ark., 2001; Le Gal ve ark., 2006; Klok ve ark., 2008). Bu skorlama sistemleri kullanılarak tanı olanaklarının uygun ve ekonomik kullanılmasının sağlanabileceği açık olarak görünmektedir. Bununla beraber türkçe ve ingilizce literatürlerinde kanser hastalarında bu skorlama sistemlerinin klinik olasılığı belirlemedeki etkinliklerinin kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Wells skorlaması, PTE için düşük ve yüksek klinik olasılığın belirlenmesinde oldukça etkin bulunmuştur (Khetpal ve Shibli, 2010). Tetkik edilmeden sadece anamnez ve fizik muayene bulguları ile karar verilebilmesi en önemli üstünlüğüdür. Klinik olasılığın belirlenmesinde, özellikle yatan hastalarda daha başarılı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (Çiftçi ve ark., 2005; Calisir ve ark., 2009; Penaloza ve ark., 2011; Wong ve ark., 2011). Düşük olasılıklı hastaların dışlanması ve yüksek olanların belirlenmesinde Wells, GS ve RGS'nin aynı prediktif değere sahip olduğu da savunulmaktadır (Chagnon ve ark., 2002; Ceriani ve ark., 2010; Douma ve ark., 2011; Lucassen ve ark., 2011). Yoğun bakım ve diğer birimlerde yatan hastalarda klinik olasılık tahmin skorlarının kullanımının doğru bilgiler vermeyeceğine dair bilgiler de bulunmaktadır (Katsios ve ark., 2013). Bir diğer çalışmada 65 yaş üzerindeki hastalarda klinik risk tahmin skorlarının diğer yaştakilere oranla yetersiz ve PESI skorlarının ise anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Yani bu hastalarda klinik tanının daha zor konulduğu ve hastalığın daha ciddi seyrettiği savunulmuştur (Zwierzina ve ark., 2012). GS, SGS ve RGS ile düşük klinik skoru olan hastalardan PTE'li olanların 3 aylık mortalitelerinin çok düşük olduğu belirtilmiştir (Bertoletti ve ark., 2011). Çalışmamızda tüm hasta grubunda değerlendirildiğinde yüksek riskli hastaları belirlemede spesifitesi en yüksek skorlama sistemi GS, en düşük olanı da SGS olarak saptanmıştır. Klinik skorlama sistemlerinin düşük skor ile PTE tanısından uzaklaştırma oranları her iki grupta SGS>RGS>Wells>GS şeklinde saptanmıştır. PTE olgularına yüksek klinik olasılık ile yüksek tanı şüphesi oluşturma açısından Wells skorlama sisteminde gruplar arasında anlamlı oranda fark bulunmaktaydı (p=0.029). Wells skorlama sistemi, PTE açısından yüksek klinik olasılıklı hastaların belirlenmesinde

kanserli hastalarda daha az başarılı bulundu. Diğer skorlama sistemlerinin bu konudaki başarıları arasında anlamlı fark yoktu.

Embolinin radyolojik yükünün kıyaslandığı bir çalışmada kanser ve PTE tanısı olan 41 hasta ile kanser olmayan PTE tanılı 47 hastanın en proksimalde yerleşim gösteren emboli yükleri karşılaştırılmış. Kanser tanısı olan grupta santral damarlarda trombüs izlenme oranını belirgin olarak daha fazla bulunmuş ve kanserin santral emboli yükü ile ilişkili olduğu, aynı zamanda kanser ve PTE'si olan olguların daha uzun süre hastanede yattıkları belirtilmiştir (Karippot ve ark., 2009). Çalışmamızda embolinin radyolojik dağılımındaki istatistiksel fark gösterilememişken distal ve proksimal damarlardaki emboli saptanma oranları kanserde PTE'nin daha santral tutulum gösterdiği hipotezini desteklemektedir. Bu sonuca ek olarak bizim çalışmamızda her iki grup arasında hastanede yatış süresi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup 1'de hastanede yatarken erken dönemde görülen ölümlerin bu oranı etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği' nin (ASCO) rehberine göre; hastanede yatan tüm kanserli hastalarda kontrendike durum bulunmadığı sürece VTE proflaksisi önerilmektedir. Ayaktan kemoterapi alanlarda rutin proflaksi önerilmemektedir, Antianjiojenik etkili ajanları kemoterapi ya da deksametazon ile birlikte alan multipl myelom hastalarına DMAH ya da düşük doz aspirin ile koruyucu tedavi önerilmektedir (Lyman ve ark., 2013). İleri evre akciğer ve pankreas kanserlerinde kemoterapi döneminde kanama için risk yoksa primer proflaksinin verilebileceğine ait bir görüş de bulunmaktadır (Farge ve ark., 2013). Cerrahi işlem uygulanan kanserli hastalarda mutlaka farmakolojik VTE proflaksisinin cerrahiden hemen önce başlanması ve 7-10 gün kadar sürdürülmesi önerilmektedir (Lyman ve ark., 2013). On altı randomize kontrollü çalışmanın incelendiği The Cochrane Collaboration Review çalışmasında, kanserli hastalarda perioperatif VTE proflaksisi için UFH ve DMAH'ler arasında yarar ve yan etki açısından fark saptanmamıştır (Akl ve ark., 2011). Dört hafta ve daha uzun süren perioperatif VTE proflaksisinin daha kısa süreli proflaksiye göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (Bergqvist ve ark., 2002; Rasmussen ve ark., 2006). Kanserli hastalarda perioperatif dönemde mekanik proflaksi yöntemlerinin antikoagülan tedaviye kontrendikasyon bulunmadığı sürece monoterapi olarak verilmemesi gerektiği vurgulanmıştır (Farge ve ark., 2013). Sonuçlarımızda hastanemizdeki tüm kliniklerde

yatarak tedavi edilen kanserli hastalarda farmakolojik ve mekanik profilaksi yöntemlerinin yeterli oranda kullanılmadığı görülmektedir.

Kanser ve PTE tanısı olanlarda tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları diğer PTE hastaları ile aynıdır. Ancak bu grupta PTE tedavisi, yüksek nüks ve kanama risk oranları nedeniyle farklı özelliklere sahiptir. Başlangıç ve idame tedavisinde önerilen birinci seçenek ilaçlar DMAH' lerdir (Farge ve ark., 2013; Streiff, 2013). UFH'ler de bu hastalarda kullanılabilir. Antikoagülasyon için kontrendikasyon bulunan hastalarda vena cava inferior filtreleri ilk seçenek görünmektedir (Farge ve ark., 2013). Varfarin kullanımı ile terapötik INR aralığı sağlanmasına rağmen nükslerin çoğaldığı görülmüştür (Lee ve ark., 2005; Engman ve Zacharski, 2008). ASCO rehberinde bu grupta VTE tedavisinde yeni kuşak oral antikoagülanların kullanılması önerilmemektedir (Lyman ve ark., 2013). Fondaparinux'un bu hastalardaki etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili veriler yeterli değildir. CLOT ("Randomised Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent VTE in Patients With Cancer") çalışmasında varfarine göre DMAH kullanımının solid tümörü olanlarda sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2005). FAMOUS ("Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study") çalışmasında DMAH'ların sağladığı bu sağ kalım artışının ileri evre kanseri olanlarda sağlanamadığı vurgulanmıştır (Kakkar ve ark., 2004). Çalışmamızda başlangıç ve idame tedavisi olarak her iki grupta da DMAH'ler tercih edilirken, idame tedavisinde varfarin tercih edilenler Grup 2'de daha fazlaydı. Kanserle birlikte PTE'si bulunan hastalarında başlangıç ve idame tedavisinde DMAH'ler birinci tercih olarak seçilmiş görünmektedir.

Bilgisayarlı tomografi ile taramaların yaygın kullanımı sonucunda son yıllarda tesadüf olarak saptanmış VTE insidansında artma mevcuttur. Yapılan bir meta analize göre evreleme amaçlı görüntüleme yapılan kanserli hastalarda % 2.6 oranında PTE saptanmıştır. (Dentali ve ark., 2010) Asemptomatik PTE olgularda, semptomlu hastalara göre aynı oranda nüks ve tedaviye ait komplikasyonların izlendiği belirtilmiştir (Den Exter ve ark., 2011). ACCP rehberi bu olguların diğerleri gibi tedavi edilmesini önermektedirler (Maclean ve ark., 2012). Çalışmamızda tesadüf olarak PTE tanısı alan 5 olguya DMAH tedavisi verilmiş, hiçbirinde tedaviye bağlı komplikasyon gelişmedi ve biri metabolik bozukluk nedeniyle kaybedildi.

Antikoagülan ve trombolitik tedavi sonrası kanama komplikasyonlarının kanserli hastalarda daha sık görüldüğü, özellikle gastrointestinal sistem ve diğer organlarda görülen yeni kanama öyküsü, ileri yaş, metastazın bulunması ve kreatin klirensinde azalma olmasının bu riski arttırdığı bildirilmiştir (Trujillo-Santos ve ark., 2008). Özellikle varfarin kullanımı bu grupta, ilaç etkileşimi, dar terapötik aralığı ve kanama yan etkisi nedeniyle önerilmemektedir (Engman ve Zacharski, 2008). Çalışmamızda gerek kanama gerekse diğer komplikasyonlar açısından her iki grupta anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Hollanda' nın kanser kayıtları verilerine göre VTE tanısı alan hastalarda mortalite oranının VTE tanısı olmayan gruba oranla 2.2 kat daha fazla olduğu, yıllık mortalitenin kanser olmayan PTE olgularına oranla 47 kat artmış olduğu görülmüştür. Aynı verilerde kanserli hastalarda trombotik olaylar (% 9) kanser progresyonundan (% 71) sonra 2. en sık ölüm nedeni olarak bulunmuştur (Khorana ve ark., 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Centers for Disease Control (CDC) verilerinde PTE'ye bağlı ölümler, bir yıl içerisinde 100 binde 9.4 olarak bulunmuştur (Horlander ve ark., 2003). Otuz beş bin PTE'li hastada yapılan bir çalışmada 3 aylık takipte kanseri olanlarda diğerlerine göre belirgin olarak daha fazla (% 26 ve % 4) mortalite oranı saptanmıştır (Gussoni ve ark., 2013). Çalışmamızda hastaların üç aylık takibi sonucunda literatür ile benzer şekilde kanser ve PTE tanısı olan grupta (% 61), kanser tanısı olmayan PTE olguları olan gruba (% 15.1) göre mortalite oranının yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle kanserli hastalarda mortaliteyi etkileyen birçok faktörün bulunması ve hastaların ileri tetkiklere uygun olmaması gibi nedenlerden dolayı, sadece PTE nedenli ölümlerin bu grupta ayrı olarak saptanması mümkün olamamıştır.

Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları da; nispeten düşük hasta sayısı ile yatan ve ayaktan başvuran hastaların ayrı ele alınmamış olmasıdır. Özellikle her hastada pozitif olmayan özellikler karşılaştırıldığında, sonuçların kısıtlı hasta sayısından etkilenmiş olması olası görünmektedir.

Sonuç olarak, PESI skorlama sisteminin kanserli hastalarda prognoz göstergesi olarak kullanılmasının, düşük sınıflarda saptanan yüksek mortalite oranı nedeniyle başarılı olmadığı görülmüştür. Kanser hastalarında prognoz göstergesi olarak farklı yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Tanı aşamasında Geneva skorlama sisteminin kullanımı yüksek klinik olasılığı daha yüksek oranda saptayabilmesi ve

düşük klinik skorlama oranının az olması nedeniyle daha uygun olarak görünmektedir. Kanserin PTE için en önde gelen risk faktörlerinden biri olduğunu, kanserli hastalarda gelişen PTE olgularının diğer PTE olgularından tanı aşamasında farklı klinik özellikler gösterdiklerini, atipik kliniklerle karşımıza çıkabileceğini, diğer risk faktörlerinden daha farklı olarak etkilendiklerini, hastalığın daha ciddi seyrettiğini, farklı radyolojik özellikler gösterdiklerini, tanı aşamasında olasılık tayininde ve prognozu öngörmede kullanılan skorlama sistemlerinin diğer PTE hastaları kadar başarılı olmadığı bu nedenle tanı, tedavi ve takip aşamasında farklı olarak ele alınıp değerlendirmeleri gerektiğini düşünüyoruz.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya toplam 102 hasta alındı. Kırk dördü erkek, 58'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 61.6 ± 15.7 idi.
- 2) Hastaların 66' sını PTE tanısı olan Grup 2' de (% 64,7), 36' sını PTE ve kanser tanısı olan Grup 1' de (% 35,2) değerlendirildi.
- 3) Grup 1' de göğüs ağrısı olan olgular daha az ($p=0.041$), asemptomatik olgular daha fazla oranda idi ($p=0.001$).
- 4) Tromboz için risk faktörü olarak son üç ay içerisinde cerrahi tedavi öyküsünün Grup 1' de daha fazla oranda olduğu görüldü ($p=0.036$).
- 5) PTE klinik tahmin skorlamaları incelendiğinde GS her iki grupta yüksek risk tahmini için en başarılı yöntem olarak bulundu. Yüksek risk tahmin başarıları sırasıyla GS>Wells>RGS şeklindeydi. Wells skorlama sistemi ile değerlendirildiklerinde Grup 1' de daha az oranda PTE olasılığını gösterdi ($p=0.007$).
- 6) SGS'nin diğer sistemlerine göre düşük klinik olasılığı daha yüksek oranda saptadığı görüldü. Bu açıdan karşılaştırıldıklarında, her iki grupta da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber skorların aynı olasılığı saptama oranları SGS>RGS>Wells>GS şeklinde idi.
- 7) Her iki grupta mortalite durumuna göre PESI sınıfları incelendiğinde, PTE ve kanser birlikteliğindeki hastalarda düşük mortalite riskini saptamada yetersiz kaldığı görüldü.
- 8) Masif PTE oranı Grup 2' de daha yüksekti ($p>0.05$).
- 9) Her iki grupta komplikasyon oranları ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
- 10) En sık emboli ile birlikte bulunan kanserlerin akciğer, pankreas, beyin ve mesane olduğu görüldü. Çoğunluğunu ileri evredeydi (%58.3) ve kemoterapi alan (% 52.7) hastalardan oluşuyordu.
- 11) Kanser ve PTE tanıları arasındaki süre; erken evre ve cerrahi sonrası takip edilen hastalarda belirgin olarak daha uzundu.

KAYNAKLAR

- Agnelli G**, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 266-274.
- Agnelli G**, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery. *Ann Surg.* 2006; 243 (1); 89.
- Akl EA**, Labedi N, Terrenato I et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 11.CD009447 doi:10.1002 / 14651858.
- Anderson FA**, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circ J.* 2003; 107 I9-I16.
- Arcasoy SM**, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003; 24(1): 73-91.
- Arseven O**, Sevinç C, Alataş F et al. Türk toraks derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Der.* 2009; 10: 1-46
- Arseven O**, Pulmoner Tromboembolizm, Özlü T, Solunum Sistemi ve Hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: 1185-1218.
- Aujesky D**, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(8): 1041.
- Aujesky D**, Roy P-M, Verschuren F et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378 (9785): 41-48.
- Badgett DK**, Comerota MC, Khan MN et al. Duplex venous imaging: role for a comprehensive lower extremity examination. *Ann Vasc Surg.* 2000; 14(1): 73-76.
- Bajaj N**, Guillot J, Appalaneni S et al. Clinical features of patients with acute pulmonary embolism: four year data of 334 patients. *Chest.* 2012; 142 855A-855A.
- Bergqvist D**, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002; 346(13): 975-980.
- Bertoletti L**, Le Gal G, Aujesky D et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients in whom pulmonary embolism is ruled out. *J Int Med.* 2011; 269(4): 433-440.
- Bilello KL**, Murin S. Counterpoint: Should systemic lytic therapy be used for submassive pulmonary embolism? no lytic therapy for pulmonary embolism? No. *Chest.* 2013; 143(2): 299-302.
- Blom J**, Vanderschoot J, Oostindier M et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(3): 529-535.

- Blom JW**, Doggen CJ, Osanto S et al.. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6): 715-722.
- Bohlius J**, Wilson J, Seidenfeld J et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(10): 708-714.
- Brown MD**, Lau J, Nelson RD et al.. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem*. 2003; 49(11): 1846-1853.
- Buller H**, Cariou R, Leeuwenkamp O et al. M. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003; 349(18): 1695-1702.
- Calisir C**, Yavas US, Ozkan IR et al. Performance of the Wells and Revised Geneva scores for predicting pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med*. 2009; 16(1): 49-52.
- Casciato DA**, Territo MC. Cancer chemotherapeutic agents. *Manual of clinical oncology*, Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore 2009; 46-100.
- Cavo M**, Zamagni E, Cellini C et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood*. 2002; 100(6): 2272-2272.
- Ceriani E**, Combescure C, Le Gal G et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(5): 957-970.
- Chagnon I**, Bounameaux H, Aujesky D et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med*. 2002; 113(4): 269-275.
- Chew HK**, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166(4): 458-464.
- Choi W-H**, Kwon SU, Jwa YJ et al. The pulmonary embolism severity index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Korean J Intern Med*. 2009; 24(2): 123-127.
- Cohen AT**, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7537): 325-329.
- Crowther MA**, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003; 138(2): 128-134.
- Cushman M**. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. Colchester 2007; 62-69.
- Cushman M**, Kuller LH, Prentice R et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004; 292(13): 1573-1580.

- Çiftçi TU**, Köktürk N, Demir N et al. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tuberk Toraks*. 2005; 53(3): 252-258.
- den Exter PL**, Hooijer J, Dekkers OM et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2405-2409.
- Dentali F**, Ageno W, Becattini C et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010; 125(6): 518-522.
- Douma RA**, Mos IC, Erkens PM et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11): 709-718.
- Dunn KL**, Wolf JP, Dorfman DM et al. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Col Cardiol*. 2002; 40(8): 1475-1478.
- Duwe KM**, Shiau M, Budorick NE et al. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. *Am J Roentgenol*. 2000; 175(6): 1525-1531.
- Elting LS**, Escalante CP, Cooksley C et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2004; 164(15): 1653-1661.
- Engelberger RP**, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2014:758-64.
- Engman CA**, Zacharski LR. Low molecular weight heparins as extended prophylaxis against recurrent thrombosis in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6(7): 637-645.
- Falanga A**, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res*. 2013; 131: S59-S62.
- Farge D**, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(1): 56-70.
- Ferda J**, Ferdová E, Mírka H et al. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. *Eur J Radiol*. 2011; 77(2): 287-293.
- Font C**, Carmona-Bayonas A, Fernández-Martínez A et al. Outpatient management of pulmonary embolism in cancer: data on a prospective cohort of 138 consecutive patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12(3): 365-373.
- Gallus A**. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *ThrombHaemost*. 1997; 78(1): 126.
- Garcia-Alamino J**, Ward A, Alonso-Coello P et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation therapy. *Sao Paulo Med J*. 2012.128 (4) 246-246.

- Garcia DA**, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: 24S-43S.
- Garcia P**, Ruiz W, Loza Munarriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. status and date: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7).CD007699 doi: 10. 1002 / 14651858.
- Garg K**, Kemp JL, Wojcik D et al. Thromboembolic disease: comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *Am J Roentgenol*. 2000; 175(4): 997-1001.
- Geerts WH**, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 338S-400S.
- Girard P**, Musset D, Parent F et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999; 116(4): 903-908.
- Girard P**, Stern J-B, Parent F. Medical literature and vena cava filters so far so weak. *Chest*. 2002; 122(3): 963-967.
- Goldhaber SZ**, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004; 93(2): 259-262.
- Gomes M**, Khorana AA. Risk assessment for thrombosis in cancer. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(3): 319-324.
- Group BTSSoCCPEGD**. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003; 58(6): 470.
- Gussoni G**, Frasson S, La Regina M et al. Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013; 131(1): 24-30.
- Guyatt GH**, Akl EA, Crowther M et al. Executive summary antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College Of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: 7S-47S.
- Havlicu Y**, Oz A, Goktalay T, et al. A. Role of Pulmonary Embolism Severity Index in predicting the prognosis of patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2012; 142: 854A-854A.
- Heit JA**, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(6): 809-815.
- Hiorns MP**, Mayo JR. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J*. 2002; 53(5): 258-268.
- Horlander KT**, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14): 1711-1717.

- Investigators P.** Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA: the journal of the Am Med Assoc.* 1990; 263(20): 2753-2759.
- JimÁñez D.** Point: Should systemic lytic therapy be used for submassive pulmonary embolism? Yes. *Chest.* 2013; 143(2): 296-299.
- Jimenez D, Yusen RD.** Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2008; 14(5): 414-421.
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al.** A randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1): 60-65.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al.** Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Chest.* 2012; 141(2): e195S-e226S.
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al.** Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004; 22(10): 1944-1948.
- Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G et al.** Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4(4) CD005258 doi: 10.1002 / 14651858.
- Karippot A, Maroules M, Debari V.** Pulmonary embolism in cancer: Is it different from patients without cancer? *Chest.* 2009; 136: 147S-b-147S.
- Katsios C, Donadini M, Meade M et al.** Prediction scores do not correlate with clinically adjudicated categories of pulmonary embolism in critically ill patients. *Can Respir J.* 2013.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2008; 13: 454S-545S.
- Kelly J, Rudd A, Lewis RR et al.** Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002; 162(7): 747-756.
- Khetpal R, Shibli MH.** Predictability of Wells Score for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010; 138: 938A-938A.
- Khorana A, Francis C, Culakova E et al.** Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(3): 632-634.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al.** Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005; 104(12): 2822-2829.

- Klok FA**, Mos IC, Nijkeuter M et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168(19): 2131-2136.
- Kobayashi H**, Kawaguchi R, Tsuji Y, Yamada Y et al. Malignancy and thrombosis. *Thromb Hemost.* 2008; 536-550.
- Konstantinides S**, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Hear J.* 2012; 33(24): 3014-3022.
- Konstantinides S**. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2804-2813.
- Konstantinides S**, Marder V. Thrombolysis in venous thromboembolism. *Hemost Thromb.* 2006; 1317-1329.
- Kröger K**, Küpper-Nybelen J, Moerchel C et al. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med.* 2012; 17(5): 303-309.
- Kucher N**, Boekstegers P, Müller OJ et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129(4): 479-486.
- Kucher N**, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006; 113(4): 577-582.
- Kujovich JL**. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol.* 2004; 126(4): 443-454.
- Lapner ST**, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism. *BMJ.* 2013; 346: f757.
- Laporte S**, Mismetti P, Décousus H et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117(13): 1711-1716.
- Lapostolle F**, Surget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med.* 2001; 345(11): 779-783.
- Le Gal G**, Righini M, Roy P-M et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Int Med.* 2006; 144(3): 165-171.
- Leacche M**, Unic D, Goldhaber SZ et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129(5): 1018-1023.
- Lee AY**, Rickles FR, Julian JA et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2123-2129.
- Levitan N**, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine.* 1999; 78(5): 385-391.

- Lucassen W**, Geersing G-J, Erkens PM et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155(7): 448-460.
- Lyman GH**, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(34): 5490-5505.
- Lyman GH**, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(17): 2189-2204.
- MacLean S**, Mulla S, Akl EA et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest.* 2012; 141: e1S-e23S.
- Meyer G.** Venous thromboembolism and cancer. *Rev Pneumol Clin.* Paris 2014; 91-94.
- Meyer G**, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(15): 1729-1735.
- Noble S**, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010; 102: S2-S9.
- Penaloza A**, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011; 127(2): 81-84.
- Piazza G**, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation.* 2006; 114(2): e28-e32.
- Piran S**, Le Gal G, Wells PS et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2013; 132(5): 515-519.
- Prandoni P**, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125(1): 1-7.
- Prandoni P**, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100(10): 3484-3488.
- Prandoni P**, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* 2007; 92(2): 199-205.
- Qaseem A**, Chou R, Humphrey LL et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 155(9): 625-632.

- Quinlan DJ**, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004; 140(3): 175-183.
- Rasmussen M**, Jorgensen L, Wille-Jørgensen P et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(11): 2384-2390.
- Riddick DS**, Lee C, Ramji S et al. Cancer chemotherapy and drug metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33(8): 1083-1096.
- Righini M**, Goehring C, Bounameaux H et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000; 109(5): 357-361.
- Rosovsky R**, Lee AY. Evidence-based mini-review: should all patients with idiopathic venous thromboembolic events be screened extensively for occult malignancy? *Am Soc Haematol Educ Program.* 2010; 2010(1): 150-152.
- Sandler D**, Martin J. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989; 82(4): 203-205.
- Schnipper LE**, Lyman GH, Blayney DW et al. American Society of Clinical Oncology 2013 Top five list in oncology. *J Clin Oncol.* 2013; 31(34): 4362-4370.
- Schwartz L**, Woloshin S, Wiener R. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A5348.
- Shafiq A**, Janjua M, Lodhi H et al. Potential for early discharge in low risk patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2011; 140: 1064A-1064A.
- Shah MA**, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan-and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(11): 2574-2576.
- Sharifi M**, Bay C, Skrocki L et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *The Am J Cardiol.* 2013; 111(2): 273-277.
- Shinagare AB**, Guo M, Hatabu H et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer.* 2011; 117(16): 3860-3866.
- Singanayagam A**, Chalmers JD, Scally C et al. Right ventricular dilation on CT pulmonary angiogram independently predicts mortality in pulmonary embolism. *Res Med.* 2010; 104(7): 1057-1062.
- Sørensen HT**, Mellekjær L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000; 343(25): 1846-1850.
- Stein PD**, Beemath A, Matta F et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *The Am J Med.* 2007; 120(10): 871-879.
- Stein PD**, Beemath A, Meyers FA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *The Am J Med.* 2006; 119(1): 60-68.

- Stein PD**, Hull RD, Ghali WA, et al. Tracking the uptake of evidence: two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003; 163(10): 1213-1219.
- Stone SE**, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med.* 2005; 33(10): S294-S300.
- Streiff MB.** An update on venous thromboembolism in cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(11): 1303-1304.
- Tillie-Leblond I**, Marquette C-H, Perez T et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006; 144(6): 390-396.
- Timp JF**, Braekkan SK, Versteeg HH et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122(10): 1712-1723.
- Toney LK**, Lewis DH, Richardson ML, Ventilation/perfusion scanning for acute pulmonary embolism: effect of direct communication on patient treatment outcomes. *Clin Nuc Med.* 2013; 38(3): 183-187.
- Tong C**, Zhang Z. Evaluation factors of Pulmonary Embolism Severity and Prognosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013.
- Torbicki A**, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008; 29(18): 2276-2315.
- Trowbridge RL**, Araoz PA, Gotway MB et al. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med.* 2004; 116(2): 84-90.
- Trujillo-Santos J**, Nieto JA, Tiberio G et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008; 100(3): 435-439.
- Tsai AW**, Cushman M, Rosamond WD et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med.* 2002; 113(8): 636-642.
- Turpie AG**, Leizorovicz A. Prevention of venous thromboembolism in medically ill patients: a clinical update. *PMJ.* 2006; 82(974): 806-809.
- Van Belle A**, Buller H, Huisman M et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006; 295(2): 172-179.
- Van Doormaal F**, Terpstra W, Van Der Griend R et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost.* 2011; 9(1): 79-84.

- Wagstaff L**, Kelwick R, Decock J et al. The roles of ADAMTS metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. *Front Biosci.* 2011; 16: 1861-1872.
- Walker AJ**, Card TR, West J et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6): 1404-1413.
- Wells PS**. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombol.* 2006; 21(1): 31-40.
- Wells PS**, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism-increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000; 83(3): 416-420.
- Wicki J**, Perneger TV, Junod AF et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med.* 2001; 161(1): 92-97.
- Wittkowsky AK**, Boccuzzi SJ, Wogen J et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *J Human Pharma Drug Therapy.* 2004; 24(12): 1668-1674.
- Wong D**, Ramaseshan G, Mendelson R. Comparison of the Wells and revised Geneva scores for the diagnosis of pulmonary embolism: an Australian experience. *Intern Med J.* 2011; 41(3): 258-263.
- You JJ**, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e531S.
- Young A**, Chapman O, Connor C, Poole C et al. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9(8): 437-449.
- Zhang Z**, Zhai Z-g, Liang L-r et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2013.
- Zwierzina D**, Limacher A, Méan M et al. Prospective comparison of clinical prognostic scores in elder patients with a pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(11): 2270-2276.