



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Dr. Rukiye ÖZTÜRK

2025

BOLU



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ REZEKSİYONU OLAN
HASTALARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM
GELİŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Rukiye ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Emine AFŞİN

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Osman YAKŞI

2025

BOLU

ETİK İLKELERE UYULDUĐUNA DAİR BEYAN

Bu tezin yazarken bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserinden yararlanırken o eserlere atıfta bulunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı ve bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/347 sayısı ile etik izin alınmıştır.

Dr. Rukiye ÖZTÜRK

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Doç. Dr. Emine AFŞİN olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca beni hep destekleyen, tecrübelerinden ve bilgi birikimlerden yararlandığım, kendimi geliştirmeme katkıda bulunan, mesleğimde yol gösteren Göğüs Hastalıkları Anabilim dalının öğretim üyeleri Doç. Dr. Suat KONUK ve Doç. Dr. Emine ÖZSARI'ya;

Bilgi ve birikiminden yararlandığım ikinci tez danışmanım Göğüs Cerrahisi Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Osman YAKŞI'ye;

Asistanlık eğitimim boyunca türlü zorluklarla karşılaştık da birlikte bu zorlukları atlatıp, birbirimize hem akademik hem de sosyal anlamda destek olan değerli asistan arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca benim bugünlere gelmemi sağlayan, bu zorlu süreçte benden her türlü desteklerini esirgemeyen en kıymetlilerim olan aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rukiye ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİN.....	ix
RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 VENÖZ TROMBOEMBOLİZM.....	6
2.1.1 PULMONER EMBOLİZM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ	7
2.1.3 FİZYOpatOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	10
2.1.4 KLİNİK.....	11
2.1.5 TANI	12
2.1.6 DERİN VEN TROMBOZU	14
2.1.7 WELLS VE MODİFİYE GENEVA SKORLAMASI	15
2.1.8 TANI STRATEJİLERİ	16
2.1.9 TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRME	17
2.1.10 RİSKE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI	19
2.1.10.1 HEMODİNAMİK VE SOLUNUMSAL DESTEK TEDAVİ	19
2.1.10.2 ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ	20
2.1.10.3 REPERFÜZYON TEDAVİLERİ	22
2.1.10.4 VENA CAVA FİLTRELERİ	23
2.1.11 KANSERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM	23
2.1.12 PRİMER TROMBOPROFİLAKSİ VE CAPRİNİ RAM SKORLAMASI	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	43

6. SONUÇ.....	47
7. ÖNERİLER.....	49
8. KAYNAKLAR.....	50



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- AKG:** Arter kan gazı
- aPTZ:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
- BNP:** Beyin natriüretik peptid
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- BTA:** Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
- Caprini RAM:** Caprini risk değerlendirme modeli
- COVID-19:** Coronavirüs ilişkili hastalık
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin
- DOAK:** Direkt oral antikoagülanlar
- DVT:** Derin ven trombozu
- ECMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- H-FABP:** Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
- HsTnT:** Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin
- IMA:** İskemi modifiye albümin
- INR:** International normalized ratio
- İBH:** İnflamatuar barsak hastalığı
- KAH:** Koroner arter hastalığı
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- MR:** Manyetik rezonans görüntüleme
- PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1
- PE:** Pulmoner embolizm

PESI: Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi

rt-PA: Doku plazminojen aktivatörü

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VATS: Video yardımcı toraks cerrahisi

VKİ: Vücut kitle indeksi

VTE: Venöz tromboembolizm

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Wells ve basitleştirilmiş puan

Tablo 2. Modifiye Geneva ve basitleştirilmiş puan

Tablo 3. PESI ve basitleştirilmiş PESI

Tablo 4. Düşük moleköl ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları (Ülkemizde bulunanlar)

Tablo 5. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo 6. Caprini Risk Değerlendirme Modeli (Caprini RAM) Skorlaması

Tablo 7. WHO vücut kitle indeksi sınıflaması

Tablo 8. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

Tablo 9. Cerrahi ile ilgili özellikler

Tablo 10. Toraks tüpü süresinin değişkenlerle korelasyon analizi

Tablo 11. Yatış süresinin PE/DVT kemoprofilaksi süresi ile korelasyon analizi

Tablo 12. PE/DVT olgularının özellikleri

Tablo 13. VTE gelişen hastaların genel ve cerrahi özellikleri

Tablo 14. Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Caprini RAM skorlamasına göre hastaların dağılımı

RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma diyagramı. PE; pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu; AF; atriyal fibrilasyon, grup 1; PE/DVT gelişen, grup 2; PE/DVT gelişmeyen

Şekil 2. Çalışma pastası. OAK; oral antikoagülan, AF; atriyal fibrilasyon; PE; pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu

Şekil 3. Grup 1 ve 2'nin Caprini RAM skorlamasının karşılaştırılması



ÖZET

AKCİĞER KANSERİ REZEKSİYONU OLAN HASTALARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM GELİŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Rukiye ÖZTÜRK, Uzmanlık Tezi, BOLU, 2025

AMAÇ: Dünyada kanser nedeni ile gelişen ölümlerin en önemli nedenlerinden biri akciğer kanseridir. Cerrahi tedavi en etkin tedavi şekli olup; evre 1, 2 ve seçilmiş evre 3 hastalarda tercih edilmektedir. Akciğer kanseri rezeksiyonu sonrasında en önemli sorunlardan biri venöz tromboembolizmdir (VTE). Hem kanser hem de majör cerrahi VTE için ayrı ayrı risk oluşturmaktadır. Akciğer rezeksiyonu sonrası dönemde %2,3 oranında VTE saptanmıştır. Göğüs cerrahisi hastalarında teknik ve hastalığa özgü nedenlerden dolayı VTE önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. VTE önlenabilir bir hastalık olup risk faktörlerinin farkında olup profilaksiye dikkat edilmelidir. Bu prospektif kohort çalışmasında amacımız; akciğer rezeksiyonu yapılan akciğer kanseri hastalarında VTE gelişme oranını ve gelişmesindeki risk faktörlerini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Araştırmamıza Eylül 2023 ve Aralık 2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümünde akciğer kanseri nedeni ile opere edilen 45 hasta dahil edildi. Araştırmanın bağımlı değişkeni; pulmoner embolizm (PE) ya da derin ven trombozu (DVT) varlığıdır. Bağımsız değişkenleri; Caprini risk değerlendirme modeli (Caprini RAM) skoru, araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri, PE ya da DVT ile ilgili özellikleri, araştırma grubunun risk faktörleri ve araştırma grubunun ek hastalıkları ile ilgili özellikleridir.

BULGULAR: Araştırmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 65 (31-79) idi. Hastalarda erkek hakimiyeti olup, kadın /erkek oranı:8 (%17,8) /37 (%82,2) idi. En sık görülen kanser türü adenokanserdi. Hastaların evrelendirilmesinde; 26'sı (%57,8) evre 1A, 6'sı (%13,3) evre 1B, 5'i (%11,1) evre 2B, 5'i (%11,1) evre 4A, 2'si (%4,4) evre 2A, 1'i (%2,2) evre 3A'ydı. Hastaların %93,3'ünde en az bir komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%24,4), koroner arter hastalığı (KAH) (%24,4) ve obezite (%24,4) olarak sıralanmaktadır. Komorbiditelerden sadece KOAH'ın varlığı PE/DVT gelişimi ile ilişkili saptandı (grup 1'de %75, grup 2'de %19,5, p=0.04). 6 hasta (%13,3) neoadjuvan kemoterapi aldı. 34 hasta (%75,6) Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) yöntemi ile opere edildi, en sık lobektomi prosedürü uygulandı (%57,8, n=26). Ortalama cerrahi süresi

221.1±65.1 dk idi. Hastaların Caprini RAM medyan değeri 9(6-14)'du. Hastaların 11'i (%24,4) Caprini RAM yüksek riskli grupta, 34'ü (%75,6) orta risk grubunda yer almakta olup Caprini RAM düşük riskli olan hastamız yoktu. PE/DVT gelişenlerin %50'sinin Caprini RAM skoru yüksek riskli olup hastaları Caprini RAM skoruna göre gruplandırdığımızda; yüksek riskli olan grubun %18,2'sinde, orta riskli grubun %5,9'unda PE/DVT gelişmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,247$). Hastaların 4'ünde (%8,9) PE/DVT gelişti. PE/DVT gelişmesinde ortalama süre $94.2\pm34,8$ gündü. Bu 4 hastanın 2'sinde (%50) DVT, diğer 2'sinde (%50)'PE gelişti. PE gelişen hastaların birinde trombus yerleşimi segmental dalda iken diğerinde ise ana pulmoner arterde izlendi. DVT gelişen hastaların tamamı unilateral yerleşimliyd. PE/DVT grubunun %50'si mortal seyretti.

SONUÇ: Araştırmamızda akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalarda; cerrahinin şekli, büyüklüğü ve süresi, kanserin türü ve evresi, hastanede yatış süresi, mobilizasyon zamanlaması, postoperatif komplikasyonların gelişmesi, emboli profilaksisinin uygulanması ve Caprini RAM skorundan bağımsız olarak %8,9 oranında PE/DVT geliştiği saptandı. Postoperatif 4 aylık dönem PE/DVT gelişmesi açısından önemli olup bilhassa yüksek Caprini RAM skorunu olan hastaların yakın takibi gerekmektedir. Antikoagülan kemoprofilaksi süresi için yol gösterici olan Caprini RAM'da yer alan komorbiditelerden KOAH'ın öngörülen puanın daha yüksek olması gerektiği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Venöz tromboembolizm, pulmoner emboli, derin venöz trombozu, akciğer kanseri, postoperatif, Caprini RAM skoru, risk faktörleri

ABSTRACT

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH LUNG CANCER RESECTION

Dr. Rukiye ÖZTÜRK, Specialty Thesis, BOLU, 2025

OBJECTIVE: One of the most important causes of cancer-related deaths in the world is lung cancer. Surgical treatment is the most effective treatment method and is preferred in stage 1, 2 and selected stage 3 patients. One of the most important problems after lung cancer resection is venous thromboembolism (VTE). Both cancer and major surgery pose separate risks for VTE. VTE was detected at a rate of 2.3% in the period after lung resection. VTE is a significant cause of morbidity and mortality in thoracic surgery patients due to technical and disease-specific reasons. VTE is a preventable disease and attention should be paid to prophylaxis by being aware of risk factors. Our aim in this prospective cohort study is to determine the rate of VTE development and risk factors in lung cancer patients who underwent lung resection.

MATERIALS AND METHODS: Our study included 45 patients who underwent surgery for lung cancer at the Bolu Abant İzzet Baysal University İzzet Baysal Training and Research Hospital, Department of Chest Surgery between September 2023 and December 2024. The dependent variable of the study was the presence of pulmonary embolism (PE) or deep vein thrombosis (DVT). The independent variables were the Caprini risk assessment model (Caprini RAM) score, descriptive characteristics of the study group, characteristics related to PE or DVT, risk factors of the study group, and characteristics related to additional diseases of the study group.

FINDINGS: The median age of patients included in the study was 65 (31-79). There was a male predominance in the patients, with a female/male ratio of 8 (17.8%) to 37 (82.2%). The most common cancer type was adenocarcinoma. Patient staging was as follows; 26 (57.8%) were stage 1A, 6 (13.3%) were stage 1B, 5 (11.1%) were stage 2B, 5 (11.1%) were stage 4A, 2 (4.4%) were stage 2A, and 1 (2.2%) was stage 3A. 93.3% of patients had at least one comorbidity. The most common comorbidities were chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (24.4%), coronary artery disease (CAD) (24.4%), and obesity (24.4%). Among comorbidities, only the presence of COPD was found to be associated with the development of PE/DVT (75% in group 1, 19.5% in group 2, $p=0.04$). 6 patients (13.3%) received neoadjuvant

chemotherapy. 34 patients (75.6%) were operated on using video-assisted thoracic surgery (VATS), the most common procedure was lobectomy (57.8%, n=26). The mean surgery duration was 221.1 ± 65.1 min. The median Caprini RAM value of the patients was 9 (6-14). 11 (24.4%) of the patients were in the high-risk Caprini RAM group, 34 (75.6%) were in the intermediate-risk group and we had no patients with low-risk Caprini RAM. 50% of those who developed PE/DVT had a high-risk Caprini RAM score, and when we grouped the patients according to the Caprini RAM score; Although PE/DVT developed in 18.2% of the high-risk group and 5.9% of the moderate-risk group, this result was not found to be statistically significant ($p=0.247$). PE/DVT developed in 4 of the patients (8.9%). The mean time for PE/DVT development was 94.2 ± 34.8 days. DVT developed in 2 of these 4 patients (50%), and PE developed in the other 2 (50%). Thrombus localization was observed in a segmental branch in one of the patients who developed PE, and in the main pulmonary artery in the other. All patients who developed DVT were unilateral. 50% of the PE/DVT group died.

RESULTS: In our study, it was determined that PE/DVT developed at a rate of 8.9% in patients with lung cancer resection, regardless of the type, extent and duration of surgery, type and stage of cancer, duration of hospitalization, timing of mobilization, development of postoperative complications, application of embolism prophylaxis and Caprini RAM score. The postoperative 4-month period is important in terms of development of PE/DVT and patients with high Caprini RAM scores in particular should be closely monitored. It is thought that the predicted score of COPD, one of the comorbidities included in Caprini RAM, which guides the duration of anticoagulant chemoprophylaxis, should be higher.

KEYWORDS: Venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, lung cancer, postoperative, Caprini RAM score, risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada kanser nedeni ile gelişen ölümlerin en önemli nedenlerinden biri akciğer kanseridir (1). Dünyada yılda 1,8 milyon akciğer kanseri tanısı alan hastaların yılda 1,6 milyonu akciğer kanserine bağlı ölmektedir. Ülkemizde akciğer kanseri cinsiyet olarak en sık erkeklerde görülmektedir. Yaşa göre insidans hızı 100000’de 52,5’dir (2). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, akciğer kanseri türlerinin %80’ini oluşturmaktadır (3). Ülkemizde akciğer kanseri hastaları Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi verilerine göre %14,8 oranında erken evrede tanı almaktadır (4). Cerrahi tedavi en etkin tedavi şekli olup; evre 1,2 ve seçilmiş evre 3 hastalarda tercih edilmektedir (3).

Akciğer kanseri rezeksiyonu sonrasında en önemli sorunlardan biri venöz tromboembolizm (VTE)’dir. VTE; DVT ve PE kapsar. VTE normal topluma göre kanser hastalarında 4-7 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca VTE hastalarının da %20’sinde kanser saptanmaktadır (5).Yapılan çalışmalarda; kanser hücrelerinin koagülasyonu arttıran sitokinleri aktive etmesi, immobilizasyon, uygulanan tedaviler ve hastaya bağlı trombozu arttıran faktörlerin tromboz gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (6-8). Hem kanser hem de majör cerrahi VTE için ayrı ayrı risk oluşturur. Akciğer rezeksiyonu sonrası dönemde %2,3 oranında VTE saptanmıştır (9).

VTE önlenabilir bir hastalık olup risk faktörlerinin farkında olup profilaksiye dikkat edilmelidir. Göğüs cerrahisi hastalarında teknik ve hastalığa özgü nedenlerden dolayı VTE önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Göğüs cerrahisinde taburculuk sonrası VTE profilaksisi kanıtları azdır. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri olan 65513 hastanın 12626’sı (%19,3) ameliyat edilmiş, ameliyat sonrası 3 ayda %1,3 ve 1 yılda %2,7 VTE insidansı bulunmuştur. Açık ve diğer majör cerrahiler VTE riskini artırır ve pnömonektomi en yüksek riski oluşturmaktadır. Evre 1 ile evre 3 ve evre 4 kanser karşılaştırıldığında VTE riski sırasıyla 3,19 ve 4,97 kat artmıştır. VTE geçiren hastaların 5 yıllık sağ kalım süresinin de kısaldığı bildirilmiştir (10).

Bu prospektif çalışmada amacımız; akciğer rezeksiyonu yapılan akciğer kanseri hastalarında VTE gelişme oranını ve VTE gelişmesindeki risk faktörlerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

Genellikle alt ekstremitelerde oluşan trombüslerin oluşturduğu PE ve DVT içeren klinik durum VTE olarak adlandırılmaktadır. Oluşan trombüslerin bir kısmı koparak sistemik dolaşım ile akciğerlere gelerek PE'e neden olur. VTE karşı önlem alınmaz ise hastanede yatan hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (11-14). Aynı zamanda sağlık harcaması yüksek bir durumdur. Ancak buna rağmen önlenebilir bir durumdur (15).

2.1.1. PULMONER EMBOLİZM TANIMI ve EPİDEMİYOLOJİ

PE tanısı güç olabilen, önlenebilir, tekrarlayabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. PE'nin genellikle DVT'nin bir komplikasyonu olması nedeniyle VTE terimi daha yaygın kullanılmaktadır (16). VTE çoğu ülkede en sık görülen beş vasküler hastalık arasında yer almaktadır (17). VTE insidansı 100-200/100000 arasındadır (18,19). Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan yetişkin bireylerde hayat boyu VTE gelişme riski %8 olarak tahmin edilmektedir (20). Türk Toraks Derneği Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşi raporuna göre VTE'de yıllık ortalama insidans 23-269/100000 arasında olarak belirtilmiştir (21). Ancak bu insidansın PE vakalarının %70'nin saptanamamasından dolayı ölçülenden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (22). DVT olgularının yarısı semptom vermemektedir. Semptom veren olguların ise yaklaşık yarısında PE gelişmektedir (23). Olguların %75'inde proksimal venler etkilenmektedir (22). Klinik ve muayene bulgularının özgüllük ve duyarlılığı düşük olması nedeniyle diğer akciğer ve kalp hastalıkları ile karıştırılarak VTE hastalarına yanlış tanımlar konulabilmektedir (21).

PE ani ölüme neden olan kardiyovasküler hastalıklar içerisinde üçüncü sıradadır (24). VTE daha çok ileri yaşlarda görülmektedir ve ortalama yaş 50 ve üzeridir (21). VTE riski her 10 yaş artışında 1.8-2.8 arasında artmaktadır (25). VTE mevsimsel değişiklik gösterebilmekte ve kış mevsiminde daha sık görülmektedir. Nüks edebilen bir hastalıktır. İlk 2 hafta erken nükslerin görülmesi yüksektir. Nüksün nedenlerinden en önemli olanlar yeterli tedavi almamak ve kanser varlığıdır (26,27). Geç nüksler genelde tedavi sonlandırılması ve 6 ay sonrasında olmaktadır. Nüks oranı birinci yıl %13, beşinci yıl %23, onuncu yıl %30 civarı seyretmektedir (26). Nüks oranını arttıran risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) yer almaktadır ve yüksek seyreden D-dimer düzeyi ile artmış nüks oranından ilişki bulunmuştur (28). PE'nin bir aylık mortalitesi %1,8, bir haftalık mortalitesi ise

%1.1'dir (29). PE mortalitesi tedavi almayan hastalarda daha da yüksektir ve mortalite oranı %53'e kadar yükselmektedir. 3 ay PE tedavisi alan hastalarda ise mortalite %3.3'tür (30).

2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ

İntravasküler pıhtılaşmaya neden olan faktörler; vasküler endotel hasarı, hiperkoagülabilité ve staz olarak Virchow tarafında 1856 yılında tanımlanmıştır. Çoğunlukla birden fazla risk faktörü vardır ve çoğu risk faktörü immobilizasyonla ilişkilidir. Vakaların %30'nda bir risk faktörü bulunamamıştır. Bu risk faktörü bulunamayan hastalarda nüks olasılığı daha yüksektir. Risk faktörü bulunamayan bu olguların kanser ve trombofili açısından ileri tetkik yapılmalıdır. PE tanısından önceki 6-12 hafta risk faktörleri sorumlu olabilmektedir (31,32). VTE risk faktörleri kazanılmış ve genetik risk faktörleri olarak ikiye ayrılmıştır. Yine kazanılmış risk faktörleri ise kendi arasından provoke edilmiş ve provoke edilmemiş risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır (22). VTE olgusunun provoke eden bir risk faktörü olup olmaması nüks riskini ve tedavi süresini belirlediği için bu sınıflamayı yapmak önemlidir (33,34). VTE olaylarının yarısı hastaneye yatırılma ve/veya cerrahi ile ilişkili olması, çoğu VTE olayının hastaneden taburcu olduktan sonra ortaya çıkması nedeniyle VTE tanısının konması ve yönetimi tüm hekimler için önemlidir. Yine aynı nedenle hastanın ilk kabulünde, ayakta takiplerinde VTE klinik şüphesi olmaması tanıda gecikmelere ve mortalitede artışlara neden olmaktadır (35).

KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRLERİ

Kişinin yaşam koşulları, tıbbi işlemler ve ek hastalıklarla ilişkili risk faktörleridir. Provoke edilmiş ve edilmemiş olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu risk faktörlerin bir arada bulunması ile risk daha da artmaktadır (36).

A) PROVOKE EDİLMİŞ RİSK FAKTÖRLERİ

1) **Cerrahi ve travma:** Onkolojik ve ortopedik cerrahilerde risk daha yüksektir. Direkt venöz hasara, inflamasyona ve immobilizasyona neden olması nedeni ile risk artar. Travma ve cerrahi işlem sonrası doku hasarı oluşur ve bu oluşan doku hasarı inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açarak VTE riskini artırır (37).

2) **Kanser:** Tromboz sürecinde tümör hücrelerinden salınan doku faktörü, proinflamatuvar sitokinler, koagülasyon inhibitörlerinin azalması, fibrinolizisin azalması ve tümör hücreleri ile monosit, makrofaj ve trombosit arasındaki artmış adhezyonun önemli rolü vardır. Tromboza katkısı olan diğer faktörler ise; kanser cerrahisi, tümör hücrelerinin damar invazyonu, tümör

dokusunun ya da lenfadenopatilerin damarsal yapılara dışardan bası yapması ve immobilizasyondur. Kanseri olan hastalarda tromboz riski genel topluma göre 4 kat artmıştır. Kemoterapi alan hastalarda ise 7 kat artmıştır. Kanser hastalarının tromboz gelişme riski %4-15'dir. İleri evre kanserlerde bu tromboz riski daha da yükselir. Kanser tipi olarak ise risk adenokarsinomlarda daha yüksektir (38). Kanserler arasından VTE gelişme riski en yüksek kanserler; akciğer, beyin, gastrointestinal ve jinekolojik kanserlerdir (39-44).

3) **Uzamış immobilizasyon:** Uzun yolculuklar, hastaneye yatış, eklem fiksasyonu gibi durumlar immobilizasyona yol açmaktadır ve bazı çalışmalara göre özellikle eklem fiksasyonu yapılan hastalarda VTE riskinin 3 kat daha fazla geliştiğini göstermiştir (45). Uzun yolculuklar VTE riskinin 3 kat arttırmaktadır ve yolculuk süresindeki her iki saat artış VTE riskinde %18'lik bir artışa neden olmaktadır (46). VTE olaylarının yarısı kadarı 3 ay önce olan cerrahi veya hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur (47). Hastanın hastaneye yatışı, 30 dakikadan uzun süren genel anestezi içeren bir ameliyat ya da 3 gün ve üzeri immobilizasyon VTE riskini arttırmaktadır (48-51).

4) **Östrojen kullanımı ve gebelik:** Menapoz sonrası hormon tedavisi, östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı ve gebelik VTE riskini arttırmaktadır. Oral kontraseptif olarak desogestrel ve gestoden içeriği olanlarda VTE riski 3-4 kat daha yüksektir. Hormon replasman tedavisi alanların VTE riski en yüksek ilk yıldadır (52,53). Gebelikte PE riski beş kat artmıştır. Gebelikte koagülasyon faktörleri ve fibrin artmıştır. Gebelikte kazanılmış aktive protein C direnci gelişimi sıktır. Protein S düzeyleri azalmıştır, trombolitik aktivite azalmıştır. Tromboemboli riskini arttıran diğer bir faktör ise gebelik sonucu büyüyen uterusun çevre vasküler yapılara yaptığı basıdır. VTE riski; 35 yaşından büyük gebelik, son trimester, preeklamps, gebelik sonrası dönem, sezaryanlar ve çoğul gebeliklerde yüksektir (54).

5) **Kalıcı kateterler:** Kateter kullanılan hastalarda üst ekstremitelerde VTE riski artmıştır. Kanser hastalarında ve yoğun bakım hastalarında kateterlerin sık kullanılmasından dolayı VTE riski daha da artmıştır (55,56).

B) PROVOKE EDİLMEMİŞ RİSK FAKTÖRLERİ

1) **Yaş:** Yaşla birlikte prokoagülan faktörlerin ve antikoagülan faktörlerin yapımı azalır. Prokoagülan faktörlerin yapımının antikoagülan faktörlere göre daha çok azalması nedeniyle yaşla birlikte tromboz riski artmaktadır (57). 80 yaş üzerinde VTE yıllık insidansının %1 olması önemli bir risk artışı olduğunu göstermektedir (58).

2) **Venöz yetmezlik:** Venöz valvüler disfonksiyon ve venöz dilatasyona bağlı yetmezlik artmış VTE riskine neden olmaktadır (59).

3) **Obezite:** Morbid obezlerde normal vücut ağırlığındaki kişilere göre VTE riski altı kat artmıştır (60). Obez kişilerde prokoagülan faktörlerin artışı ve fibrinoliz mekanizmasının bozulması nedeni ile protrombotik durum sergileyerek VTE riskinin arttırmıştır (61). Visseral yağ doku proinflamatuvar özellikte olup interlökin-6 ve tümör nekroz alfa gibi birçok proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini yükseltir. Bu mekanizmaya doku faktörü, faktör 8, von Willebrand faktörü gibi faktörlerde yükselerek tromboz riskini artırır (62-64).

4) **Romatolojik hastalıklar:** Lupus hastaları ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) hastalarında VTE riski artmıştır. Bu hastalıkların şiddeti ve kontrol altında olmaması durumunda risk daha da artmaktadır (65,66). İBH; ülseratif kolit ve chron hastalığını kapsar. İBH'nın yaptığı inflamasyon sonucu endotel hasarı, tromboz, bozulmuş fibrinolizi içeren prokoagülan durumu neden olur (67). Daha yüksek derecelerdeki inflamasyonun VTE riskini arttırdığı görülmüş (68-70). Yine aynı şekilde romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında da proinflamatuvar ve prooksidan mediyatörlerin artışı ile artan prokoagülan aktivite ve buna karşı fibrinolitik ve antikoagülan aktivitenin azalması sonucu VTE riski artmaktadır (71-74). Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında aktif hastalık döneminde olanların remisyonda olan hastalara göre VTE riskini arttığını gösteren çalışmalar vardır (75-77).

5) **Arteriye kardiyovasküler hastalıklar:** Miyokard infarktüsü geçirenlerde %5-35, konjestif kalp yetersizliği olanlarda %9-21 arasında VTE riski artmıştır (60). Ejeksiyon fraksiyonu ile PE riski ters orantılıdır (22).

6) **VTE öyküsü:** Yapılan bir çalışmada VTE geliştikten iki yıl sonra nüks riski %17,5, beş yıl sonra %24,6 bulunmuştur (78).

7) **Antifosfolipid sendromu:** Antifosfolipid sendromu olmayan kişilere göre bu sendroma sahip kişilerde VTE riski %5-8 daha yüksek bulunmuştur (79).

B) GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Hereditör trombofililer aktive protein C direnci, protein C eksikliği, protein S eksikliği faktör VIII artışı, protrombin G20210A, faktör XII eksikliği, Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi, disfibrinojenemi, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışı'dır (80,81). Ülkemizde en sık Faktör V Leiden mutasyonu görülmektedir (82). Ülkemizde yapılan

herediter trombofili çalışmalarında en sık Faktör V Leiden olduğu bulunmuştur. Faktör V Leiden taşıyıcılığı VTE bulunmayan toplumda %2-12 olarak bulunmuştur. VTE bulunan toplumda ise %5-35 arasında bulunmuştur (21). Ailesinde VTE öyküsü olan, tekrarlayan VTE öyküsü, 40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan VTE atakları, olağan dışı bölgede tromboz (batın içi venler, üst ekstremiteler venleri), neonatal tromboz öyküsü, bir veya birden fazla erken düşük yapma öyküsü, varfarin kullanımına bağlı cilt nekrozu öyküsü olan kişilerde genetik risk faktörleri araştırılmalıdır (81).

VTE sonrası akut dönemde faktörlerin tüketimine bağlı protein C, protein S ve antirombin düzeyleri azalır. Bu nedenle bu faktörlerin eksikliklerine yönelik testler akut dönem sonrasında (yaklaşık üç- altı hafta sonra) yapılmalıdır (81).

Bir başka risk faktörü sınıflaması ise; majör, orta ve zayıf risk faktörleri olarak yapılmaktadır. Major risk faktörleri arasında: alt ekstremitelerde fraktürü, kalça veya diz protezi, son üç ayda miyokard infarktüsü geçirme, son üç ayda kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyon/atrial flutter nedeni ile hastanede yatma, VTE öyküsü, majör travma, spinal kord hasarı yer almaktadır ve bu faktörler VTE riskini on kattan fazla arttırmaktadır (83). Ek olarak Coronavirüs ilişkili hastalıkta (COVID-19); hipoksemi ve şiddetli inflamasyon olması ve bunun sonucunda endotel hasarı ve koagülopati gelişmesi nedeni ile tromboz riski artmaktadır (84). Yoğun bakımda COVID-19 nedeni ile takip edilen hastalarda diğer yoğun bakım hastaları ile karşılaştırıldığında tromboz riskinde önemli oranda artış olduğu saptanmıştır (85,86).

2.1.3. FİZYOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Akut PE sonucu hemodinami etkilenmektedir. Pulmoner arter yatağının trombüsle %30-50 kadarı obstrükte olduğunda bu hemodinamik değişiklikler belirginleşir. PE sonucu hipoksi nedeni ile vazokonstriksiyon gelişir ve pulmoner vasküler direncin artışına salgılanan tromboksan A2, serotonin katkıda bulunur. Sağ ventrikül hacmi ve basınç artışı duvar tansiyonu ve gerilimini artırır, sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Sistemik vazokonstriksiyon ve diğer kompensatuar mekanizmalar normotansif olarak devamı sağlar. Pulmoner arter basıncı >40 mm Hg olduğunda sağ ventrikül pompa mekanizması yetersiz olursa başlar. Sağ ventrikül kontraksiyon süresi uzar. Erken diyastolik fazda interventriküler septum sola doğru bombeleşir. Ventriküller arası senkronizasyonun bozulması sonucu sağ dal bloğu gelişebilir. Sol ventrikül diastolik dolumu azalır, bunun sonucunda kardiyak output azalır, sistolik arter basıncı azalır ve hemodinami bozulur. PE hemodinamiyi bozan diğer kaskad ise solunum yetmezliğidir. Obstrükte damardaki kan akımı azalması ve obstrükte olmayan damardaki artmış

kan akımı sonucu ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesinde bozulma ve bunun sonucu olarak hipoksi gelişir. Pulmoner infarkt; hemodinamide bozulma olmasa bile distalde gelişen mikroemboliler, alveolar hemoraji ve bunun sonucunda hemoptizi ve plevral efüzyonun görülebildiği klinik duruma yol açar. Pulmoner infarktın gaz değişimine etkisi az olup önceden kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde genelde hafif bir klinikle seyreder (87).

2.1.4. KLİNİK

PE’de sık görülen semptomlar; nefes darlığı, plöretik ağrı, alt ekstremitelerde ağrı ve/veya ödem, hemoptizi, çarpıntı, retrosternal göğüs ağrısı, senkop, presenkoptur. En sık görülen bulgular takipne (>20 /dk), taşikardi (>100 /dk), oskultasyonda ral, DVT bulguları, ateş, gallop ritmidir. PE tanısındaki süreç klinik şüphe duyma ile başlar. Akciğer grafisinin normal olduğu nefes darlığı ve taşikardi ile başvuran ve başka bir hastalık ile açıklanamayan durumlarda özellikle PE’den şüphelenilmelidir. PE’de klinik; semptomu olmayan bir tabloda masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanabilir. Ek hastalığı olan kişilerde klinik tanı daha güçtür. En sık semptom ve bulgu daha önce kardiyopulmoner hastalığı olmayan kişilerde yeni başlayan nefes darlığı ve takipnedir. Hastaların yarısında nefes darlığı ve takipne ile birlikte plöretik ağrı bulunur. Hastaların %10’ndan azında hemoptizi bulunur. Plöretik ağrının sebebi distal emboli nedeni ile gelişen pulmoner infarktın yaptığı plevral irritasyondur. Semptom ve bulgular PE’nin eşlik eden kardiyopulmoner hastalık varlığı, yaygınlığı, lokalizasyonu, hastanın yaşına göre değişir (88).

Tanısal incelemelerin hassasiyeti giderek artmaktadır ve PE hastalarında geçmişe göre nefes darlığı ve takipne daha az sıklıkta görülmeye başlanmıştır. Bundan dolayı semptomu olmadan tanı alan PE hasta sayısı da artmaktadır. Yine bu sebeple PE risk gruplarının iyi bilinmesi ve PE klinik olasılık hesaplamalarının yapılması gerekmektedir. PE klinik olasılık hesaplaması için en çok Wells ve Geneva kriterleri kullanılmaktadır. Hem Wells hem de Geneva’nın üç olasılıklı (düşük, orta, yüksek olasılık) ve iki olasılıklı (PE muhtemel, PE muhtemel değil) seçeneği vardır (89-92). Üç olasılıklı sınıflamada düşük olasılıklı hastaların %10’nda, orta olasılıklı hastaların %30’nda, yüksek olasılıklı hastaların %65’nde PE saptanmıştır. İki olasılıklı sınıflamada muhtemel PE değil sınıfında hastaların %12’sinde PE saptanmıştır (93). PE klinik şikayet ve bulgular embolinin lokasyonuna, sayısına, büyüklüğüne, etkilenen alanda infarktüs gelişmesine, yaşa, embolinin reperfüzyon hızına, tekrarlayıcı olmasına ve kardiyak rezervine göre değişebilmektedir. Santral ağırlıklı tutulum yapan trombüslerde nefes darlığı ve hipoksemi ön plandadır. Daha küçük trombüsler daha periferdeki

küçük pulmoner arterleri etkilerler ve pariyetal plevrayı etkileyerek göğüs ağrısı ve plevral efüzyona sebep olabilmektedir. Bu periferik trombüslerde infarktüs gelişimi riski daha yüksektir (21).

2.1.5. TANI

PE tanısı için ilk olarak PE'den şüphelenmek gerekir. Hastane başvuru nedeni nefes darlığı ve taşikardi olan, akciğer filmi normal olan ve bu klinik durumu açıklayan başka bir hastalık bulunmadığında öncelikle PE akla gelmelidir. PE kliniği semptomu olmayan bir hastadan ani ölüme kadar değişen bir klinik tablo olabilir. PE semptomları hastanın komorbiditeleri nedeni ile başka klinik tablolar ile örtüşebilmektedir (21). PE skarlama sistemleri PE klinik şüphesini arttırarak veya azaltarak yardımcı olur (94). PE'e özel klinik ve muayene bulgularının olmaması nedeni ile PE tanısı zorlaşmaktadır. PE tanısından kullanılan testlerin bazıları PE'i ortaya koymak için kullanırken bazıları da PE dışındaki bazı nedenlerin dışlanmasında kullanılmaktadır. Örneğin elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG), tam kan sayımı ve diğer biyokimyasal incelemeler PE tanısını koydurmaz, PE kliniğini değerlendirmeye ve PE dışı nedenleri ortaya koymaya yarar (21). PE tanısında yardımcı bazı laboratuvar testleri kullanılmaktadır. AKG, D-dimer, troponin, beyin natriüretik peptid (BNP), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), iskemi modifiye albümin (IMA) bu yardımcı laboratuvar testlerindendir. AKG'de hipoksemi, hipokapni, respiratuvar alkaloz, alveolo-arteriyel oksijen gradient artışı olabildiği gibi normal de olabilir. AKG'nin PE tanısından çok prognostik önemi bulunmaktadır (94). EKG'de sinüs taşikardisi, nonspesifik ST-T anomalileri, S1Q3T3, T negatifliği, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, patolojik Q, P pulmonale görülebildiği gibi normal de olabilmektedir (95). PE'de en sık EKG bulguları; taşikardi, T dalga değişiklikleri ve nonspesifik ST segment değişikliğidir (21). Masif ve submasif PE olgularından akut sağ ventrikül yetmezliği ile ilgili EKG bulguları sık görülmektedir (96). D-dimer fibrinolitik sistem sonucu oluşan bir yıkım ürünüdür ve akut trombozda D-dimer seviyeleri yükselir (97). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek iken özgüllüğü düşüktür. D-dimer PE tanısını desteklemekten çok düşük ve orta olasılık PE'de tanıyı dışlamak için kullanılmalıdır. D-dimer arttıran diğer durumlardan bazıları gebelik, böbrek yetmezliği, travma, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, pnömoni, kanserdir. D-dimer testinin güvenilirliği yaşlı ve komorbiditesi olan hastanede yatan hastalarda düşük olmasından dolayı bu hastalarda D-dimer kullanımı önerilmemektedir (95,98). Yaş arttıkça D-dimerin özgüllüğü azalır. Yeni

kanıtlar D-dimer için yaşa bağlı sınır değeri önermektedir. 50 yaşına kadar olan hastalarda 500 microgram/L olarak önerilirken 50 yaş üzeri hastalarda $\text{yaş} \times 10$ microgram/L formülünü önermektedir (99). Troponin I ve T kardiyak kaslara spesifik enzimlerdir ve bu enzimlerin düzeylerinin artışı sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir (21). Artan troponin artışı 40 saat içinde normale döner. Troponin artışı erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (100,101). Pro-BNP ventrikül disfonksiyonunu göstermede daha duyarlıdır. Yükselmiş BNP düzeyleri ile komplikasyon sıklığı ve mortalite arasında ilişki bulunmuştur (102). H-FABP artışı kötü prognoza işaret etmektedir (103). IMA D-dimer testine alternatif olabilir (104).

PE' de akciğer grafisi bulguları spesifik değildir. Plevral efüzyon, lineer atelektazi, diyafragma yüksekliği görülebilir ve bunlar PE'ye özgü bulgular değildir. Hampton hörgücü, Westermark, knuckle ve palla bulgusu gibi bulgular PE'e daha spesifik olmakla beraber nadir görülmektedir (105-107). Akciğer grafisi PE'de görülen nefes darlığı ve göğüs ağrısının diğer sebeplerini dışlamak için faydalıdır (21). V/Q sintigrafisi bilgisayarlı tomografiye (BT) alternatif olarak düşünülebilir ve BT'den daha az radyasyon maruziyeti söz konusudur. Gebelerde, gençlerde, kontrast madde alerjisi olan kişilerde ve myelomada BT yerine tercih edilebilir (108). Normal akciğer grafisine sahip kardiyopulmoner hastalığı olmayan PE şüpheli hastalarda sadece perfüzyon sintigrafisi çekilmesi ve sonucun normal olması halinde PE tanısı dışlanır ancak bu durumun olmadığı zaman V/Q sintigrafisi birlikte çekilmelidir. V/Q sintigrafisinin akciğer grafisi normal olmayan hastalarda tanısal değeri düşüktür (108-110). PE'de sintigrafide; etkilenen akciğer segmentinde perfüzyon azalmış ventilasyon ise korunmuştur (21). PE'de en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi BT pulmoner anjiyografidir. Multidedektör BT kullanımı ile ana pulmoner arter, lobe, subsegmenter ve daha distaldeki trombüsler bile görülebilmektedir (111,112). BT anjiyografide en az segmenter seviyede trombüs görülmesi PE için anlamlı bulunmaktadır. Bir segment veya subsegmenter seviyede trombüs görülmesi durumunda ek inceleme yapılması önerilmektedir (87). PE açısından yüksek klinik olasılıklı bir hastada D-dimer testi istenmeden direkt olarak BT pulmoner anjiyografi ve akciğer sintigrafisi görülmelidir (21). Pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart tetkiktir ancak BT pulmoner anjiyografinin bu tetkik kadar doğruluk vermesi ve daha az invaziv olmasından dolayı pulmoner anjiyografi az tercih edilmektedir (113). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) anjiyografi pulmoner arterin içindeki trombüsü doğrudan gösterir ve böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi olan kişilerde BT pulmoner anjiyografiye alternatif tetkik olmaktadır (114). Ekokardiyografi (EKO) sağ ventrikül disfonksiyonunu belirleyerek PE ağırlığına göre trombolitik tedavi verilmesi kararını belirler ve ayrı masif PE ile karışabilen

aort diseksiyonu, kardiyak tamponat, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok ayırıcı tanısını yapar. PE’de EKO’da sağ ventrikül dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ atriumda mobil trombüs varlığı, pulmoner hipertansiyon, patent foramen ovale görülebilir. EKO’da sağ ventrikülün sol ventriküle oranı 0,9 ve üzeri olması mortalite için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Şok tablosu ile acile gelen masif PE şüpheli hastada ilk olarak yapılacak tetkik EKO olmalıdır (115,116). PE’de trombüs odağı olarak DVT araştırmak için en sık yapılan tetkik alt ekstremitelerin venöz kompresyon ultrasonografisidir (USG). USG’de tanı gelmeyip PE açısından şüpheli olan hastalarda seri USG ile izlem önerilmektedir (117,118).

2.1.6. DERİN VEN TROMBOZU

DVT alt ekstremitelerin derin venlerinde görülen trombüs dediğimiz kan pıhtısı oluşması durumudur. DVT sonucunda trombüs bacak venlerinden hareket edip pulmoner arterlere oluşması sonucu PE oluşur (119). DVT ve DVT sonucu oluşan PE hastaların yaşam kalitelerini, morbidite ve mortalitelerine etkilemektedir (120-122). Dünyada VTE insidansının her bin kişi başına 0,75-2,69 olarak tahmin edilmektedir (123,124). DVT’nin bulguları ağrı, hassasiyet, kızarıklık, gode bırakan ödem, ısı artışı, ayağa dorsifleksiyonu ile ortaya çıkan baldırda hassasiyet (homans bulgusu)’dur. Ancak bu bulgular olmadan da DVT olabilir. Bu bulgular hastaların yarısından azında bulunur (82). Yine aynı şekilde bu bulguların olması kesin olarak DVT varlığını göstermez, bu bulguların olduğu hastaların sadece %25’inde DVT saptanmaktadır. PE, tekrarlayan VTE, kronik pulmoner hipertansiyon ve posttrombotik sendrom DVT’nin komplikasyonlarından. DVT için en sık kullanılan yöntem girişimsel olmaması ve yaygın olması nedeniyle USG’dir ancak altın standart yöntem asendan kontrast venografidir. USG’de DVT tanısı için ölçüt ven lümeninin komprese olmadığıdır (125).

2.1.7. WELLS VE MODİFİYE GENEVA SKORLAMASI

Bu iki skorlama sistemi ile PE şüpheli hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç risk grubuna ayrılmaktadır. Bu iki skorlama sisteminin basitleştirilmiş formları mevcuttur ve hastalar PE olası ve PE olası değil olarak iki gruba ayrılmaktadır. Düşük/orta klinik olasılık grubundaki PE şüpheli normotansif bir hastada negatif D-dimer düzeyi de eşlik ediyorsa PE dışlandığında üç ay içinde VTE insidansı %0,14 bulunmuştur (126). Geneva skorlaması ayaktan başvuran hastalarda önerilmiştir. Yatan hastalarda ise Wells skorlaması önerilmektedir (127,128).

Tablo 1. Wells ve basitleştirilmiş puan (21)

Bulgu	Wells puan	Basitleştirilmiş puan
DVT semptom ve bulgu varlığı	3	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3	1
Taşikardi (>100/dk)	1,5	1
Son dört hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öykü	1,5	1
DVT ve PE öyküsü	1,5	1
Hemoptizi	1	1
Kanser varlığı	1	1

DVT; derin ven trombozu, PE; pulmoner embolizm

Wells skorlamasında; <2 puan: düşük klinik olasılık, 2-6 puan: orta klinik olasılık, >6 puan: yüksek klinik olasılık ya da 4 puan ve altı: PE olası değil, 4 puan üzeri PE olası olarak sınıflandırılmaktadır.

Basitleştirilmiş Wells skorlamasında; 0-1 puan PE olası değil, 2 puan ve üzeri PE olası olarak sınıflandırılmaktadır (21).

Tablo 2. Modifiye Geneva ve basitleştirilmiş puan (21)

Bulgu	Modifiye Geneva puan	Basitleştirilmiş puan
>65 yaş	1	1
DVT ve PE öyküsü	3	1
1 hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktür öyküsü	2	1
Aktif kanser varlığı	2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3	1
Hemoptizi	2	1
Kalp hızı 75-94/dk	3	1
Kalp hızı>95	5	
Bacığın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı bacakta ödem, şişlik	4	1

DVT; derin ven trombozu, PE; pulmoner embolizm

Modifiye Geneva skorlamasında; 0-3 puan düşük klinik olasılık, 4-10 puan orta olasılık, 11 puan ve üzeri yüksek klinik olasılık ya da 0-5 puan PE olası değil, >6 puan PE olası olarak sınıflandırılmaktadır.

Basitleştirilmiş Geneva skorlamasında; 0-1 düşük olasılık, 2-4 orta olasılık, 5 ve üzeri yüksek olasılık ya da 0-2 puan PE olası değil, 3 puan ve üzeri PE olası olarak sınıflandırılmaktadır (21).

2.1.8. TANI STRATEJİLERİ

A) ŞOK VEYA HİPOTANSİYONUN EŞLİK ETTİĞİ PE ŞÜPHESİ VARLIĞINDA

Hayatı tehdit eden bir klinik tablo söz konusudur. PE klinik olasılığı yüksektir. Seçilecek ilk tetkik hem acil reperefüzyon tedavi kararı alınması hem de PE harici bu klinik tabloya neden olacak diğer durumların ayırıcı tanısı için yatak başı transtorasik EKO olmalıdır. Ayırıcı tanıda kalp kapak disfonksiyonu, kardiyak tamponad, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu yer alır. Hemodinamik dekompanseasyonun ciddi olduğu durumlarda en ideali ise transözofageal EKO yapılmasıdır. Transezofageal EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonunun varlığının gösterilmesinin yanında ayrıca ana pulmoner arter ve intrakardiyak trombüsleri transtorasik EKO'ya göre daha

iyi gösterir. Stabil olmayan hastada EKO'da sağ yüklenme bulguları ve sağ kalpte trombüs izlenirse ileri tetkik ihtiyacı olmadan PE kabul edilir ve reperfüzyon tedavisine geçilebilir. Yatak başı alt ekstremité USG'si ile DVT saptanması anlamlıdır. Hasta hemodinamik olarak stabilleştiğinde BT pulmoner anjiyografi ile tanının teyit edilmesi önerilir (87,129-131). Miranda-Bacallado ve arkadaşlarının 2019 yılında bildirdiği toplum kökenli pnömoni nedeni ile yoğun bakımda mekanik ventilatör ile takip ettiği hastada ani hemodinamik disfonksiyon gelişmesi sonucu başka bir üniteye transfer etmeden yapılan yatak başı EKO ile hem hipovolemi, kardiyak tamponad, akut kapak disfonksiyonu, akut koroner sendrom ve aort diseksiyonu gibi diğer hemodinamik disfonksiyon nedenlerini dışlamışlar hem de sağ ventrikül disfonksiyon bulgularını görmüşler ve bunun sonucunda da ileri tetkik gerekmeden PE tanısı koyarak PE tedavisi verebilmişler (132).

B) ŞOK VEYA HİPOTANSİYONUN EŞLİK ETMEDİĞİ PE ŞÜPHESİ VARLIĞINDA

Klinik değerlendirme ile D-dimer sonucu birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olasılık düşük veya orta ise; kantitatif D-dimer sonucu negatif ise tanı dışlanır. Dimer sonucu pozitif ise BT pulmoner anjiyografi çekilmelidir. PE saptanır ise tedavi başlanmalıdır. Klinik olasılık yüksek ise D-dimer düzeyi görülmeden BT pulmoner anjiyografi çekilmelidir. BT pulmoner anjiyografi için gebeler, böbrek yetmezliği gibi göreceli kontrendikasyon var ise öncesinde alt ekstremité venöz doppler USG faydalı olabilir ve proksimal DVT bulunması halinde tanısal kabul edilir. Kontrast madde alerjisi gibi BT kontrendikasyonu varlığında ise V/Q sintigrafisi önerilir (87).

2.1.9. TEDAVİ ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRME

Akut PE tanısı almış kişilerde mortalite riski değerlendirilmesi yapılması en önemli basamaktır. Mortalite riski değerlendirilmesi en önemli basamak olma sebebi mortalite riskine göre en uygun tedaviyi belirleyebilmesidir. Risk değerlendirmede ilk aşama erken mortalite riskini belirleyen hemodinamik instabilite durumudur (21). PE klinik olarak masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olmak üzere üç klinik tablo olarak sınıflandırılmaktadır. Masif PE şok, hipotansiyon ve kardiyopulmoner arrestin geliştiği, akut sağ ventrikül yetmezliğinin olduğu bir klinik tablodur. Yine aynı şekilde ağır hipoksemisi olan, senkop geçiren ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda PE'den şüphelenilmelidir (133). Submasif PE'de EKO'da sağ ventrikül yetmezlik bulguları vardır ancak hasta normotansiftir. Nonmasif PE'de hastada EKO'da sağ ventrikül yetmezlik gelişmemiştir ve hastalar normotansiftir (21).

Akut PE’ de prognostik değerlendirme için bazı klinik skorlama sistemleri kullanılmaktadır ve bunun en güncel Pulmoner Embolizm Şiddet İndeksi (PESI)’dir. PESI’nin daha az parametre içeren skorlama sistemi basitleştirilmiş PESI’dir ve bu skorlama sistemi etkinlik anlamında PESI ile benzer bulunmuştur (134). Yine bu skorlama sistemi dışında EKO, pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), BNP, pro-BNP gibi sağ ventrikül disfonksiyon belirteçleri, rezidüel DVT ve D-dimer düzeyi gibi trombotik yük belirteçleri, kardiyak troponin I ve T, yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hsTnT) ve H-FABP gibi miyokard hasarı belirteçleri gibi parametreler akut PE prognozunu belirlemede kullanılmaktadır (21).

Tablo 3. PESI ve basitleştirilmiş PESI (21)

Parametre	PESI	Basitleştirilmiş PESI
Yaş>80	Yaş/yıl	1
Erkek cinsiyet	+10	
Kanser varlığı	+30	1
Kalp yetmezliği öyküsü	+10	
Kronik akciğer hastalığı öyküsü	+10	1
Kalp hızı >110/dk ve üzeri	+20	1
Sistolik kan basıncı<100	+30	1
Solunum hızı 30/dk ve üzeri	+20	
Vücut ısısı<36 derece	+20	
Mental durum değişikliği	+60	
SPO2<%90	+20	1

PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi

PESI düşük risk; sınıf 1:65 puan ve altı, sınıf 2: 66-85 puan

PESI yüksek risk; sınıf 3:86-105, sınıf 4: 106-125, sınıf 5:125 üzeri puan

Basitleştirilmiş PESI’de düşük risk:0, yüksek risk:1 ve üzeri puan olarak kabul edilir (21).

2.1.10 RİSKE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Hemodinamisi stabil PE şüpheli hasta: Düşük ve orta klinik olasılıklı olup D-dimer testi negatif olan hastalarda PE prevalansı düşüktür ve bu hastalarda ileri tetkike gerek kalmadan PE tanısı dışlanır (21). Düşük ve orta klinik olasılıklı olup D-dimer testi pozitif olan ve yüksek klinik olasılıklı hastalarda D-dimer düzeyine bakılmaksızın pulmoner BTA görülmesi önerilir. PE yüksek klinik olasılıklı olup kanama açısından yüksek risk olmayan grupta PE dışlanana kadar antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir (133). Pulmoner BTA sonucu tanısal olarak sonuçlanmadığında ek tetkik olarak V/Q sintigrafisi ve seri doppler USG yapılabilir (21).

Bozulmuş hemodinamisi olan PE şüpheli hastada: hemodinamide bozulmaya sebep olan diğer durumları dışlamak ve reperfüzyon tedavi kararı açısından öncelikle yatak başı transtorasik EKO yapılmalıdır. Yatak başı yapılan EKO hem sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemek hem de intrakardiyak ve ana pulmoner arterlere ile ilişkili trombüsleri görerek acil reperfüzyon tedavi kararının alınmasını sağlar (129-131). Yatak başı EKO ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan ve doppler USG’de DVT saptanan olgularda görüntüleme yapılmadan trombolitik tedavi kararı alınabilmektedir. Hemodinami stabil hale gelen hastalarda hızlıca pulmoner BTA görülmelidir (135).

Tedavi Yaklaşımı: Kanama riski düşük olan yüksek ve orta klinik olasılıklı hastalarda test sonuçlarının çıkmasının beklenmeden antikoagülan tedavi başlanmalıdır (133). Hastada masif PE şüphesi var ise antikoagülan tedavi olarak unfraksiyone (standart) heparin tercih edilmelidir (136). PE tanısı kesinleşen hastalarda öncesinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin başlandıysa tedavi beş güne tamamlanır, tedavinin ilk 24 saatinde oral antikoagülan ajan tedaviye eklenir (137,138). Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon nedeniyle antikoagülan ajan verilemeyen hastalarda vena kava inferior filtresi takılması önerilir (139,140).

2.1.10.1 HEMODİNAMİK VE SOLUNUMSAL DESTEK TEDAVİSİ

PE tanılı hastalarda V/Q uyumsuzluğu gelişmesi nedeni ile hipoksi gelişir ve bu nedenle hastalara yüz maskesi veya nazal kanül ile oksijen desteği verilmelidir. Hipoksemi sonucu pulmoner vasküler direnç artışı ve sağ ventrikül iskemisi gelişir. Oksijen tedavisi ile bu durumun daha da kötüleşmesi önlenir. PE hastalar oksijen saturasyonu >%90 olacak şekilde takip edilmelidir (141). Oksijen tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yüksek akımlı oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon düşünülmelidir (133,142). Düşük kardiyak output ile sonuçlanan akut sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda hipovolemiyi düzeltmek için verilen sıvı tedavisinde

dikkatli olunmalıdır. Pulmoner vasküler dirençte değişiklik yapmadan koroner perfüzyonda ve ventriküler sistolik fonksiyonda düzelme sağlanması nedeniyle vazopressör olarak ilk tercih noradrenalin olmalıdır (143,144). Tedaviye yanıt alınamayan kardiyopulmoner arrest ve ciddi şok gelişen hastalarda cerrahi veya katetere hazırlık aşamasında zaman kazanma açısından ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) düşünülmelidir ve ECMO mekanik ventilasyon desteğinin alternatif formudur (143). Kardiyak arrest gelişen hastalarda trombolitik tedavi hemen 50 mg/15 dk olarak uygulanmalı ve resüsitasyon trombolitik ilaç uygulanırken en az 60-90 dakika devam edilmelidir (133).

2.1.10.2. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

PE tanısında uygulanan antikoagülan tedavi yeni trombüslerin oluşmasını engellemek amacıyla verilmektedir. Hızlı yapılan antikoagülasyon subkutan olarak DMAH ve fondaparinuks, intravenöz olarak standart heparin ile yapılır. Daha sonra tedaviye oral antikoagülan ilaç ile devam edilir (145-148).

Standart Heparin: Standart heparin antitrombine bağlanarak faktör Xa'yı inhibe ederek antikoagülasyon sağlar. Farklı bir mekanizma ile trombosit ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya sebep olabilir. Aynı zamanda osteoblast oluşumunu baskımlarken osteoklastları aktive eder ve kemik kaybının artışına sebep olur (149). Standart heparin dozu bağlı olarak plazma yarı ömrü değişir ve 30 dakika-3 saat arasındadır. Subkutan ve intravenöz olarak uygulanabilir. Intravenöz uygulama yükleme dozu ve ardından sürekli infüzyon şeklindedir. Yükleme dozu 80 IU/kg olarak, idame dozu 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda olarak düzenlenir ve %5 dextrozluk solüsyon içinde verilir. Etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ile izlenir. Antagonisti protamin sülfattır. Kanama riski yüksek hastalarda etkinliğini izlenebilmesi ve antagonisti bulunması nedeni ile daha avantajlıdır (150). Normal aPTZ değeri 25-35 saniyedir. Standart heparin infüzyon tedavisinde hedef aPTZ değeri bazal değer veya normal değer 1,5 katı olmalıdır (151). Subkutan standart heparin uygulamasında monitörizasyona gerek yoktur ve 333 IU/kg yükleme dozu, idame olarak günde iki defa 250 IU/kg doz ile devam edilir (152).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH): Standart heparinin depolimerizasyonu ile oluşur ve faktör Xa'yı standart heparine göre 1000 kat daha fazla inhibe eder. Yarı ömrü dozdan bağımsızdır ve 3-6 saat kadardır. Monitorizasyona ve laoratuvar izleme gerek yoktur (153). Subkutan yolla uygulanır. Doz kiloya göre uygulanır. Profilaksi dozu sabittir. Tedavi amaçlı ise günde iki kez uygulanan ve günde tek doz olan preparatlar vardır. Böbrek yetmezliği olan

PE hastalarında standart heparin tercih edilmelidir ancak standart heparin verilemiyorsa DMAH dozu yarıya düşülmelidir (154,155).

Tablo 4. Düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları (Ülkemizde bulunanlar)(21)

DMAH	Doz	Hedef anti-Xa(U/ml)
Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek)	0,6-1
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)	1,05 (tek doz)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12 saat veya 171 IU/kg/24 saat	0,6-1
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat	0,85
Bemiparin Na	115 IU/kg/24 saat	0,54-2,03

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Fondaparinux: Aktif faktör X'un inhibitörüdür. Yarı ömrü 15-20 saattir. Günde tek doz olarak kullanılır. Monitorizasyona gerek yoktur. Doz ayarı gerekmez. Hem profilaksi hem de tedavide kullanılır. Kanama riski DMAH'lara göre daha yüksektir. Antidotu yoktur (156,157).

K Vitamini Antagonistleri: En çok tercih edilen varfarin sodyumdur. DMAH veya standart heparin ile başlanan antikoagülan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye eklenmeleri uygundur. Kanama riskinin yüksek olduğu veya trombüs yükünün fazla olduğu durumlarda tedaviye daha geç eklenebilir (133,158). K vitamini antagonistleri sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan olan protein C ve S'yi de inhibe etmesi nedeni ile tek başına başlanmamalıdır. International normalized ratio (INR) düzeyi ile takip edilir. Hedeflenen INR'yi 2-3 aralığında tutmaktır (159). Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, dermatit, ürtiker ve alopesi yapabilir. Gebelikte kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçer ancak bebekte kanama riski oluşturmamaktadır (133,158).

Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar: Apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban direkt faktör Xa inhibitörüdür. Dabigatran direkt trombin inhibitörüdür (160). Hızlı etki gösterirler. Yarı ömürleri kısadır. Sabit dozda uygulanırlar. Laboratuvar takip gerektirmezler. Yiyecek ve ilaçlarla etkileşimleri azdır. Antidotları henüz rutin kullanıma geçmemiştir (161,162). Gebelerde ve masif PE'lerde kullanımı henüz önerilmemektedir (21).

2.1.10.3. REPERFÜZYON TEDAVİLERİ

Sistemik Trombolitik Tedavi: Trombüsü aktif olarak eriten ilaçlardır. Trombüsü eriterek pulmoner perfüzyonda, gaz değişiminde, hemodinamide ve sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlar (145). Kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksektir. Endikasyonu; kardiyojenik şok veya başka bir nedene bağlı olmaksızın persistan hipotansiyon gelişen masif emboli riskli hastalarıdır (21). En iyi bilinen trombolitikler; streptokinaz, ürokinaz ve recombinant doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). rt-PA'nın etkisi hızlıdır ve infüzyon zamanı kısadır (133). Trombolitik tedavi uygulandıktan sonra trombolitik etki yetersiz olduğu durumlarda ikinci kez trombolitik verilmesi uygun değildir (163). Trombolitik tedavisi açısından hastanın göreceli kontrendikasyonu varlığında kar ve zarar durumu gözetilerek trombolitik tedavi açısından karar verilmelidir. Hayatı tehdit eden durumlarda mutlak kontrendikasyonlar göreceli hale gelmektedir (21). Sistemik trombolitik tedavisinin en ciddi komplikasyonu intrakraniyal hemorajidir. Ciddi kanama olduğunda bile genellikle ilacın kesilmesi ile kanama kontrolü sağlanmış olur, Masif ve sürekli kanama olması halinde ise kriyopresipitat verilir. Kriyopresipitat kanamayı durduramadığında taze donmuş plazma, antifibrinolitik ve trombosit süspansiyonu verilir (164).

Tablo 5. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları (21)

GÖRECELİ	MUTLAK
6 ay içinde geçici iskemik atak	Kanama diyatezi
Postpartum dönemin ilk haftası ve gebelik	Aktif kanama
Baskı yapılamayan girişim yeri varlığı	Aktif intrakranial kanama ve kanama şüphesi
Travmatik resüsitasyon	Hemorajik inme veya hemorajik inme şüphesi
Refrakter hipertansiyon(>180 mmHg sistolik basınç)	6 ay içindeki iskemik inme
Diyabetik retinopati, enfektif endokardit	Santral sinir sistemi tümörleri
Aktif peptik ülser varlığı	İntrakraniyal arteriyovenöz malformasyon veya anevrizma
İleri derece karaciğer hastalığı	1 ay içindeki gastrointestinal kanama
İç kanama öyküsü	3 hafta içindeki cerrahi, majör travma, kafa travması
Oral antikoagülan kullanımı	

Perkütan Kateter ile Girişimsel Tedavi: Kanama riski yüksek olması nedeni ile sistemik trombolitik tedavi alamayan, durumu kritik olması nedeni ile sistemik trombolitik tedavi etki etmesini bekleyecek süresi olmayan ya da sistemik trombolitik tedaviden fayda görmeyen hemodinamisi bozulma eğiliminde olan orta-yüksek riskli PE ve masif PE hastalarında deneyimli merkezlerde uygulanır (165).

Cerrahi Embolektomi: Hemodinamisi ileri düzeyde bozuk olan masif PE olgularında sistemik trombolitik tedavi kontrendikasyonu varsa, sistemik trombolitik tedaviye yanıt alınamamışsa, sistemik trombolitik tedavi etki süresinin beklenilmesi mümkün değilse ve perkütan kateter ile girişimsel tedavi de uygulanamıyorsa cerrahi embolektomi uygulanması endikedir (166-168). Ayrıca cerrahi embolektomi sağ kalp boşluklarında trombüs varlığında ve patent foramen ovale içinde görülen paradoksal emboli olgularında ilk seçenek tedavidir (166,169,170). Pulmoner embolektominin kontrendike olduğu durumlar; kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hastasından akut gelişen PE atağı, aktif bir kanama odağı varlığı, heparizasyona bağlı kanama riskinin arttığı durumlar, sağ kalp yetmezliği ve durdurulamayan pulmoner kanama bulunmasıdır (171,172).

2.1.10.4 VENA CAVA FİLTRELERİ

Vena kava filtreleri derin venlerde oluşan trombüslerin pulmoner dolaşıma katılıp PE gelişmesini önleyen filtrelerdir. Vena kava filtre takılma endikasyonu akut DVT veya akut PE'si olup antikoagülan tedaviye geçici veya kalıcı kontrendikasyonu olan hastalar ve etkin antikoagülan tedavi alırken üç ay içinde VTE nüksü olan hastalardır (22).

2.1.11 KANSERDE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

VTE kanser hastalarında sık görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (173). Kanser hücrelerinden doku faktörü salınması, proinflamatuvar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması, fibrinolizisin azalması, kanser hücreleri ile trombosit, kanserin direkt vasküler invazyonu, kanser cerrahisi, kanser dokusu ve lenfadenopatilerin dıştan basısı, kanser hücreleri ile monosit ve makrofajlar arasında adheziv etkileşimler kanserde tromboz oluşumunu kolaylaştıran faktörler arasındadır (174-177). Birçok çalışmada kanser hücrelerinden salınan doku faktörü nedeni ile koagülasyon sisteminin aktive olması sonucu kanserin PE riskini arttırdığı belirtilmiştir (178,179).

Kanser hastalarının %4-15'inde VTE oluşmaktadır ve bu risk ileri evre kanser hastalarında daha yüksektir (180,181). Kanseri aktif hastalarda VTE nüks riski yüksek olması nedeniyle antikoagülan tedavinin uzun süreli uygulanması önerilmektedir (182,183).

Kanser hastalarında VTE gelişimi hastaların yaşam kalitelerini ve uzun süreli olan prognozlarını kötü etkilemektedir. VTE tekrarlaması durumunda antikoagülan ilaçlara bağlı kanama komplikasyonu ve emboliye bağlı mortalite artışı hayati tehlikeye sokar (173,184,185). Kanser sonrası VTE gelişen hastalarda ilk 3-6 ay kiloya göre DMAH verilmeli, sonrasında kanama riski yüksek olmayan hastalarda kanser aktivasyonu devam ettiği sürece antikoagülan tedaviye devam edilmelidir (176,186,187). İlk 3-6 ay uzatılmış tedavi sonrası tedaviye DMAH ya da direkt oral antikoagülanlar (DOAK) tedavi ile devam edilebilir (21).

2.1.12 PRİMER TROMBOPROFİLAKSİ ve CAPRİNİ RAM SKORLAMASI

VTE torasik onkolojik cerrahi sonrası görülen önemli bir komplikasyondur. Bu komplikasyon cerrahi sonrası morbitidite ve mortaliteyi artırır (188). Kılavuzlarda cerrahi sonrası unfraksiyona heparin veya DMAH ile yatan hastalarda kemoprofilaksi önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda; torasik onkoloji cerrahi hastalarında cerrahi sonrası kemoprofilaksi verilmesine rağmen hastaların %15'nde VTE gelişeceği ve bu VTE olaylarının dörtte birinin taburculuk sonrasında gelişeceği düşünülmektedir (189,190). Cerrahinin türü (majör cerrahi, laparoskopik), bölgesi, süresi, cerrahi sonrası mobilize olma süresi ve cerrahi dışı ek risk faktörleri VTE riskini belirler. Bu risk faktörlerini değerlendirerek VTE risk durumunu belirleyen çeşitli risk skorlamaları geliştirilmiştir. Bu skorlamalardan en yaygın olan model Caprini RAM'dir (191). Caprini RAM 1986 yılında doktor Joseph Caprini tarafından geliştirilmiştir ve ilk olarak 1991 yılında yayınlanmıştır (192). Daha sonra Caprini RAM güncellemeler geçirmiştir (193). En son 2013 yılında güncellenmiştir (194). Bu skorlamanın en büyük önemi; düşük riskli hastaları gereksiz primer trombotik profilaksi almasından korumasıdır (195). Cerrahi hastalar VTE riski açısından değerlendirilirken aynı zamanda kanama riski açısından da değerlendirilmeli, sonrasında uygun primer trombotik profilaksi yöntemi seçilmelidir. Caprini RAM ile hasta aldığı puana göre üç risk grubuna ayrılır. <5 puan düşük risk grubunu temsil eder. Bu hasta grubunda VTE riski düşük olması nedeni ile kemoprofilaksi önerilmez. Gerekli görülürse mekanik profilaksi uygulanabilir. Caprini RAM risk skoru 5-8 arası olan hastalarda VTE açısından standart/orta riskli olarak kabul edilir ve eğer bu grupta kanama riski VTE riskinden yüksek değilse en az 7-10 gün olmak üzere cerrahi sonrası kemoprofilaksi

önerilir (196). Kanama riski daha yüksek ise mekanoprofilaksi tercih edilmelidir. Caprini RAM skoru genel cerrahi hastaları için >8 puan, toraks cerrahisi hastaları için >9 puan üzeri ise VTE için yüksek riskli olarak kabul edilir. Bu grupta en az 30 gün kemoprofilaksi önerilir (197).

Tablo 6. Caprini Risk Değerlendirme Modeli (Caprini RAM) Skorlaması (21)

1 puan	2 puan	3 puan	5 puan
Yaş 41-60 yıl	Yaş 61-74 yıl	Yaş $\geq$ 75 yıl	İnme (> 1 ay)
Küçük cerrahi	Artroskopik cerrahi	VTE öyküsü	Elektif majör alt ekstremité artroplastisi
Majör cerrahi öyküsü (< 1 ay)	Büyük açık cerrahi	VTE aile öyküsü	Kalça, pelvis ya da bacak kırığı
İBH öyküsü	Laparoskopik cerrahi (> 45 dakika)	Faktör V Leiden mutasyonu	Akut spinal kord yaralanması (< 1 ay)
Obezite (VKİ> 25 kg/m ²)	Yatağa bağımlılık (> 72 saat)	Protrombin 20210A mutasyonu	Multipl travma (< 1 ay)
Bacak şişmesi	Kanser	Lupus antikoagülanları	
Akut miyokard infarktüsü	Alçı nedeniyle immobilizasyon	Antikardiyolipin antikorları	
Konjestif kalp yetersizliği (< 1 ay)	Santral venöz kateter	Yüksek homosistein	
Variköz venler		Heparine bağlı trombositopeni	
Sepsis (< 1 ay)		Diğer trombofililer	
Pnömoni dahil önemli bir akciğer hastalığı (< 1 ay)			
Anormal solunum testi (KOA)			
Yatağa bağımlı medikal hasta			
SADECE KADINLAR İÇİN			
Gebelik/doğum sonrası (< 1 ay)			
Oral kontraseptif/hormon replasmanı			
Tekrarlayan spontan düşük ($\leq$ 3 ay) ya da beklenmeyen ölü doğum, toksemi nedenli erken doğum ya da büyüme geriliği olan bebek doğum öyküsü			

RAM; risk assessment model, VTE; venöz tromboembolizm, İBH; inflamatuvar bağırsak hastalığı, VKİ; vücut kitle indeksi, KOA; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Düşük risk: <5 puan Standart/orta risk: 5-8 puan Yüksek risk:>8 puan (toraks için >9 puan)

VTE'nin büyük oranda önlenebilir bir durum olduğu düşünülmekte ve VTE'nin önlenmesi konusunun hastane kalite iyileştirme önlemlerinde önemli bir yer tutmaktadır (198-201).

VTE önlenmesi için uygulanan profilaksi yöntemleri ikiye ayrılır (202). İlki mekanik profilaksidir. Mekanik profilaksi sağlamak amacıyla kompresyon çorapları ve aralıklı pnömotik kompresyon cihazı gibi cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlarla alt bacakta venöz stazı azaltarak ve yeterli dolaşım gerçekleşmesini sağlayarak mekanik profilaksi yapar. İkincisi farmakolojik profilaksidir ve bunun için düşük dozda antikoagülan ilaçlar kullanılır. Antikoagülan ilaçların kanama riskini arttırabileceği de unutulmamalıdır (203-204).

Profilaksi yöntemini belirlerken hastanın VTE riski ve kanama risk durumunu belirlenmelidir. Ayrıca profilaksi süresi hastanede yattığı sürece mi yoksa taburculuk sonrası evdeyken de profilaksi alma şeklinde mi olacağı da belirlenmelidir. VTE profilaksi uygulamasındaki eksiklikler bu konuda farkındalığın iyi olmadığını düşündürmektedir (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri ve Tanımı

Araştırmamız Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma hastanesinde yapılmış olup haastanemiz 2003 yılında hizmete başlamıştır. Hastanemiz şuanki durumda 440 yatak ile hizmet vermektedir. Göğüs hastalıkları bölümümüz 13 adet servis ve 6 adet 2. basamak yoğun bakım yatağı ile hizmet vermektedir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Araştırmamız prospektif olarak yapılan kohort çalışmasıdır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evreni Eylül 2023 ve Aralık 2024 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümünde akciğer kanseri rezeksiyonu nedeni ile opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Araştırmamıza dahil edilme ve dışlama kriteri aşağıda belirtilmiştir.

Dahil olma kriterleri: Akciğer kanseri nedeniyle opere edilen, 18 yaşın üstündeki, herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi (varfarin, DOAK, DMAH) kullanmayan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri: 18 yaşın altındakiler, gebeler, herhangi bir nedenle antikoagülan tedavi (varfarin, DOAK, DMAH) kullanan hastalar ve postoperatif dönemde VTE dışında bir sebeple antikoagülan tedavi alması gereken hastalar

3.4 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişkenler

Araştırmanın bağımlı değişkeni PE ya da DVT varlığıdır.

PE; pulmoner BTA'da trombüslerin görülmesi ile, DVT; bilateral alt ekstremitte venöz renkli doppler USG ile trombüs görülmesi ile tanımlanmıştır.

Bağımsız Değişkenler

1. Araştırma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri İle İlgili Değişkenler

- Cinsiyet
- Yaş

- Sigara kullanım öyküsü ve miktarı
- Tüberküloz öyküsü
- COVID-19 öyküsü
- COVID-19 aşısı olma durumu

2. Araştırma Grubunun PE/DVT İle İlgili Değişkenleri

- PE yerleşimi (ana pulmoner arter, lobar arter, segmental arter)
- PE gelişim süresi
- DVT yerleşimi (unilateral, bilateral)
- Pulmoner hipertansiyon gelişimi
- PE ya da DVT gelişimine bağlı mortalite

3. Araştırma Grubunun Risk Faktörleri ve Hastalıkları İle İlgili Değişkenleri

- Komorbidite
- Obezite
- KAH
- Kalp yetmezliği
- KOAH
- İBH
- Variköz ven varlığı
- Akciğer dışı kanser varlığı
- Neoadjuvan kemoterapi alma durumu
- Akciğer kanseri türü (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli kanser, karsinoid tümör, diğer grup)
- Kanser evresi

- Cerrahi türü (VATS, açık)
- Cerrahi prosedür (pnömonektomi, lobektomi, sublobektomi)
- Cerrahi süresi
- Peroperatif ve postoperatif komplikasyon varlığı
- Toraks tüpü bulunma süresi
- Santal venöz kateter varlığı
- Hastane yatış süresi
- Caprini RAM skoru ve grubu

Tablo 7. WHO vücut kitle indeksi sınıflaması (205)

Grup	Kesme noktaları
Düşük	<18,50
Normal	18,50-24,99
Fazla Kilolu	≥25,00
Preobez	25-29,00
Obez	≥30
Sınıf 1	30,00-34,99
Sınıf 2	35,00-39,99
Sınıf 3	≥40,00

WHO; Dünya Sağlık Örgütü, VKİ; vücut kitle indeksi

3.5 Araştırmanın Hipotezleri

Caprini RAM skoru yüksek olan hastalarda postoperatif dönemde VTE riski artmaktadır.

Yatışında primer tromboprofilaksi almayan hastalarda alan hastalara göre VTE riski artmaktadır.

Hastane yatışı süresi arttıkça VTE gelişimi riski artmaktadır.

Ameliyat süresi arttıkça VTE riski artmaktadır.

Rezeksiyon türünün büyüklüğü arttıkça VTE riski artmaktadır.

Akciğer kanserinin evresi arttıkça VTE riski artmaktadır.

Peroperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre VTE riski artmaktadır.

VTE gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre mortalite artmaktadır.

Preoperatif dönemde neoadjuvan olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda VTE riski artmaktadır.

Postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda almayan hastalara göre VTE riski artmaktadır.

3.6 Verilerin Toplanması

Araştırmamızın verileri Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında görevli araştırma görevlisi doktor tarafından Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi bölümünde akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan hastaların prospektif olarak preoperatif ve postoperatif 6 aylık dönemdeki değerlendirmeleri ve bilgisayar üzerinden kayıtlı verilerin taranması şeklinde toplanmıştır.

Hastaların demografik, fiziksel (VKİ) verileri, sigara öyküsü, COVID-19 öyküsü, COVID-19 aşısı, preoperatif laboratuvar verileri, oksijen saturasyonu, akciğer kanserinin evresi ve hücre tipi, neoadjuvan tedavi durumu, adjuvan tedavi durumu, operasyonun özellikleri (torakotomi/ torakoskopi, çıkartılan lob sayısı, operasyon süresi), santral venöz kateter bulunması, toraks tüpü bulunma süresi, peroperatif komplikasyonlar, postoperatif komplikasyonlar (kanama, toraks tüpü hava kaçağı, atalektazi, pnömoni gibi), hastanede yatış süresi ve Caprini RAM skoru (2013 versiyonu) kaydedildi. DVT semptomu olanlardan bilateral alt ekstremitte venöz doppler USG istenerek DVT tanısı konuldu. DVT saptanan ya da PE şüphesi olan hastalardan pulmoner BTA istenerek PE tanısı konuldu. Hastalardan 6 ay içinde DVT ve/veya PE gelişenler belirlendi. PE/DVT gelişenler grup 1, PE/DVT gelişmeyenler grup 2 olarak adlandırıldı. 2 grubun özellikleri karşılaştırıldı.

3.7 Araştırmanın Etiği ve İzinler

Araştırmamız için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik kurulundan 7 Kasım 2023 tarihli toplantısında 2023/347 protokol numarası ile etik onay alınmıştır.

Araştırmamızın yapılabilmesi için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden 20 Eylül 2023 tarihli E-33443051-903.99-224834625 sayılı yazı ile izin alınmıştır.

3.8 Verilerin Analizi

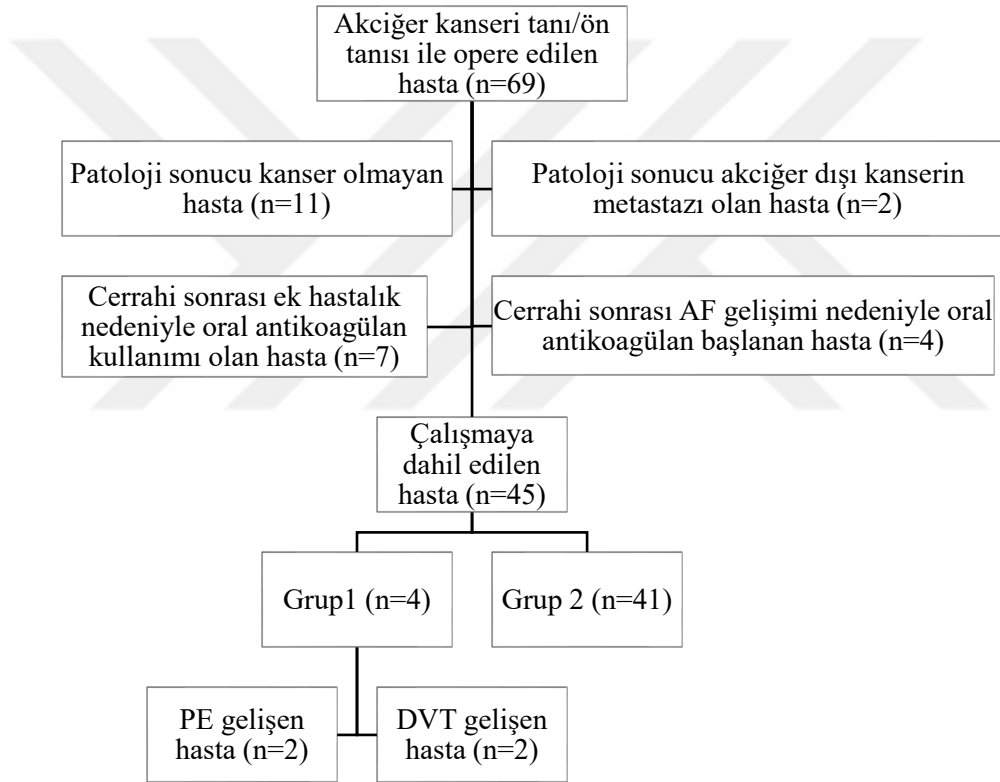
Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenlerde normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama (standart sapma) ile ifade edilirken normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler medyan (minimum – maksimum) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Ki-Kare testinden (veya uygunsa Fisher's exact test) yararlanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki verinin uygunluğuna göre pearson ya da spearman's korelasyon katsayısı ile incelendi. Çalışmanın analizleri IBM SPSS Statistics 27.0 programında yapılmış olup istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.9 Araştırmanın Kısıtlılıkları

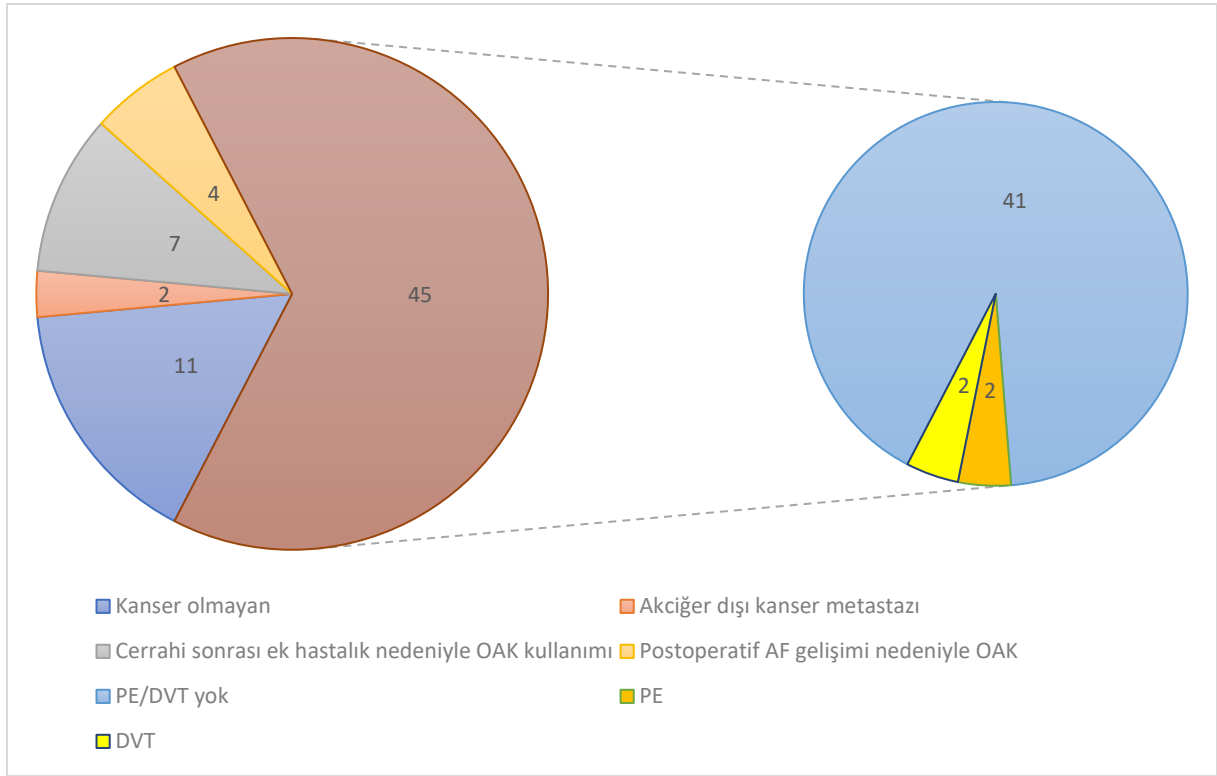
Araştırmamızın tek merkezli olması, araştırma süremizin kısıtlı olması sebebi ile çalışmaya dahil edilen hasta sayımız az olmuştur. Bu sebeple bazı değişkenlerimizin değerlendirilmesi kısıtlıdır. Araştırmamızda asemptomatik hastalara VTE açısından herhangi bir görüntüleme tetkiki yapılmamıştır ve bu sebeple asemptomatik hastalardaki VTE sıklığı bilinmemektedir.

4. BULGULAR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümünde akciğer kanseri tanısı/öntanısı nedeni ile opere edilen toplam 69 hastadan; 11'inde cerrahi sonrası patoloji sonucu malignite gelmemesi, 2'sinde patoloji sonucunun akciğer dışı bir odaktan metastaz gelmesi, 7'sinde cerrahi sonrası ek hastalıkları nedeniyle oral antikoagülan kullanımı, 4'ünde ise cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon gelişmesi nedeni ile oral antikoagülan başlanması nedeniyle toplam 24'ü çalışmaya dahil edilmedi. Bu sebeple çalışmamıza 45 hasta dahil edildi (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. Çalışma diyagramı. PE; pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu; AF; atriyal fibrilasyon, grup 1; PE/DVT gelişen, grup 2; PE/DVT gelişmeyen



Şekil 2. Çalışma pastası. OAK; oral antikoagülan, AF; atriyal fibrilasyon; PE; pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu.

Hastaların medyan yaşı 65'tir (31-79). Çalışmaya dahil edilen hastalarda erkek hakimiyeti olup, kadın /erkek oranı:8 (%17,8) /37 (%82,2) idi. Sigara kullanım öyküsü hastaların %88,9'unda vardı ve sigara miktarı medyanı 50 (3-150) paket/yıldı. Hastaların ortalama VKİ değeri 27.1 ± 5.5 idi (Tablo 8).

En sık görülen kanser türü adenokanserdi. Hastaların 27'si (%60) adenokanser, 13'ü (%28,9) skuamöz hücreli, 1'i (%2,2) karsinoid tümör, 4'ü (%8,9) diğer grup (2 hasta büyük hücreli tümör, 2 hasta adenokarsinom ve skuamöz hücreli senkron tümör) kanser türüydü. Hastalığın en sık görülen kanser evresi 1A'ydı. Hastaların 26'sı (%57,8) evre 1A, 6'sı (%13,3) evre 1B, 5'i (%11,1) evre 2B, 5'i (%11,1) evre 4A, 2'si (%4,4) evre 2A, 1'i (%2,2) evre 3A'ydı. Hastaların %93,3'ünde en az bir komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler; KOAH (%24,4), KAH (%24,4) ve obezite (%24,4) olarak sıralanmaktadır. Hastaların hiçbirinde ameliyat öncesi 1 ay içinde herhangi bir majör cerrahi öyküsü yoktu. 2 hastada ameliyat öncesi bir ay içinde gerçekleşen minör cerrahi öyküsü vardı. Hastaların 31'inde (%68,9) ailede kanser öyküsü, 4'ünde (%8,9) tüberküloz geçirme öyküsü, 13'ünde (%28,9) COVID-19 geçirme öyküsü, 38'inde (%84,4) COVID-19 aşılama öyküsü vardı. 6 hasta (%13,3) neoadjuvan kemoterapi aldı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=4)	Grup 2 (n=41)	Total (n=45)	p değeri
Yaş	75,5(55-79)	65(31-77)	65 (31-79)	0,097
Cinsiyet (kadın/erkek)	0/4(%100)	8(%19,5)/33(%80,5)	8(%17,8)/37(%82,2)	0,330
VKİ	26,2±2,3	27,2±5,7	27,1±5,5	0,727
Sigara öyküsü	4(%100)	36 (%87,8)	40(%88,9)	1,0
Sigara paket/yıl miktarı	50(40-60)	50(3-150)	50(3-150)	0,946
Kanser türü				
Adenokanser	2 (%50)	25 (%61)	27 (%60)	
Küçük h.	0	0	0	
Skuamöz h.	2(%50)	11(%26,8)	13(%28,9)	0,744
Karsinoid	0	1(%2,4)	1(%2,2)	
Diğer	0	4(%9,8)	4 (%8,9)	
Kanser evresi				
Evre IA	2(%50)	24(%58,5)	26(%57,8)	
Evre IB	2(%50)	4(%9,8)	6(13,3)	
Evre IIA	0	2(%4,9)	2(%4,4)	0,332
Evre IIB	0	5(%12,2)	5(%11,1)	
Evre IIIA	0	1(%2,4)	1(%2,2)	
Evre IVA	0	5(%12,2)	5(%11,1)	
Komorbidite varlığı	4(%100)	38(%90,5)	42 (%93,3)	1,0
KOAH	3 (%75)	8 (%19,5)	11(%24,4)	0,040
KAH	0	11 (26,8)	11(%24,4)	0,558
Kalp yetmezliği	1(%25)	0	1(%2,2)	0,089
İBH	0	1(%2,4)	1(%2,2)	1,0
Obezite	0	11(%26,8)	11(%24,4)	0,558
Variköz ven varlığı	0	6(%14,3)	6(%13,3)	1,0
Akciğer dışı kanser	0	9 (%22)	9(%20)	0,569
Cerrahi öykü				
Yok	4(%100)	39(%95,1)	43(%95,6)	1,0
Minör	0	2(%4,9)	2(%4,4)	
Ailede kanser öyküsü	4(%100)	27 (%65,9)	31(%68,9)	0,294
Tüberküloz öyküsü	0	4(%9,8)	4(%8,9)	1,0
COVID-19 öyküsü	3(%75)	10(%24,4)	13 (%28,9)	0,066
COVID-19 aşısı	3(%75)	35(%85,4)	38(%84,4)	0,505
Neoadjuvan KT	1(%25)	5(%%12,2)	6(%13,3)	0,448

VKİ; vücut kitle indeksi, h; hücreli, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH; koroner arter hastalığı, İBH; inflamatuvar barsak hastalığı, COVID-19; coronavirüs 19 hastalığı, KT; kemoterapi

Hastaların hepsi genel anestezi prosedürü ile opere edildi. 34 hasta (%75,6) VATS yöntemi ile opere edildi, en sık lobektomi prosedürü uygulandı (%57,8, n=26). Ortalama cerrahi süresi 221.1±65.1 dk idi. Hastaların 6'sında (%13.3) peroperatif dönemde, 15'inde (%33.3) postoperatif dönemde komplikasyon gelişti ve postoperatif dönemde hastaların 3'ünde (%6.7) aritmi gelişti. Hastaların 37'sinde (%82,2) peroperatif dönemde santral venöz kateter kullanıldı. Hastaların toraks tüpü takılı kalma medyan süresi 3 (1- 15) gündü. Hastaların 42'sinde (% 93,3)

erken mobilizasyon (postoperatif 1. gün içinde) sağlandı ve hastaların hastane yatış medyan süresi 6 (3-15) gündü. Hastaların hepsine hastane yatışı süresince emboli açısından mekanik profilaksi uygulandı. Hastaların 38'i (%84,4) hastane yatışı süresince DMAH ile kemoprofilaksi aldı. Hastaların DMAH ile kemoprofilaksi medyan süresi 4 (0-27) gündü. Hastaların 11'i (%24,4) Caprini RAM yüksek riskli grupta, 34'ü (%75,6) orta risk grubunda yer almakta olup hiçbir hasta Caprini RAM düşük riskli saptanmadı. Hastaların Caprini RAM medyan değeri 9'dur (6-14). Hastaların 3'ü (%6,7) takiplerinde exitus oldu (Tablo 9).

Tablo 9. Cerrahi ile ilgili özellikler

	Grup 1 (n:4)	Grup 2 (n:41)	Total (n:45)	p değeri
VATS	3(%75)	31(%75,6)	34(%75,6)	1,00
Açık cerrahi	1(%25)	10(%24,4)	11(%24,4)	
Sublobektomi	2(%50)	15(%36,6)	17(%37,8)	
Lobektomi	1(%25)	25(%61)	26(%57,8)	0,076
Pnömonektomi	1(%25)	1(%2,4)	2(%4,4)	
Cerrahi süresi (dk)	198,7±56,6	223,3±66,1	221,1±65,1	0,478
Peroperatif komplikasyon	1(%25)	5(%12,2)	6(%13,3)	0,448
Santral venöz kateter varlığı	3(%75)	34(%82,9)	37(%82,2)	0,557
Toraks tüpü süresi (gün)	1,5(1-2)	3(1-15)	3(1-15)	0,022
Erken mobilizasyon	4(%100)	38(%92,7)	42(%93,3)	1,00
Geç mobilizasyon	0	3(%7,3)	3(%6,7)	
Yatış süresi (gün)	5,5(3-7)	6(3-15)	6(3-15)	0,390
Emboli kemoprofilaksisi alanlar	4(%100)	34(%82,9)	38(%84,4)	1,0
Kemoprofilaksi süresi (gün)	4,5(2-7)	4(0-27)	4(0-27)	0,628
Postoperatif komplikasyon varlığı	0	15(%36,6)	15(%33,3)	0,285
Postoperatif aritmi gelişimi	0	3(%7,3)	3(%6,7)	1,0
Caprini RAM skoru	9,5(8-10)	8(6-8)	9(6-14)	0,220
Exitus	2(%50)	1(%2,4)	3(%6,7)	0,018

VATS; video yardımlı toraks cerrahisi, Caprini RAM; Caprini risk değerlendirme modeli, PE/DVT gelişen; grup 1, PE/DVT gelişmeyen; grup 2

Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın 2'sinde PE, 2'sinde DVT gelişti ve bu 4 hasta grup 1 olarak adlandırıldı. PE ve/veya DVT gelişmeyenler (41 hasta) ise grup 2 olarak adlandırıldı (Şekil 2).

Grup 1 hastaların medyan yaşı 75,5 (55- 79), grup 2 hastaların ise medyan yaşı 65 (31- 77) idi. Grup 1 ve grup 2 hastaların medyan yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,097$). Grup 1 hastaların tamamı erkektir. Cinsiyet olarak bakıldığında PE/DVT gelişimi açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,330$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların VKİ ortalaması $27,1\pm5,5$ olup, grup 1 hastalarda VKİ ortalaması $26,2\pm2,3$, grup 2 hastalarda VKİ ortalaması $27,2\pm5,7$ bulundu. Grup 1 ve 2 hastaların VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,727$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 40'ında (%88,5) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Grup 1 hastaların tamamında, grup 2 hastaların 36'sında (%87,8) sigara kullanımı öyküsü vardı. Grup 1 ve 2 hastaların arasında sigara kullanım öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$). Çalışmaya katılan hastaların sigara paket/yıl miktarı medyan değeri 50 (3-150), grup 1 hastaların sigara paket/yıl miktarı medyan değeri 50 (40-60), grup 2 hastaların sigara paket/yıl miktarı medyan değeri 50 (3-150) bulundu. Grup 1 ve 2 hastaların sigara paket/yıl miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,946$) (Tablo 8).

Grup 1 hastaların 2'si (%50) adenokarsinom, kalan 2'si (%50) skuamöz hücreli karsinom hastasıdır. Grup 2 hastaların 25'i (%61) adenokarsinomdur ve en sık kanser türüdür. Grup 1 ve grup 2 hastalar arasında kanser türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,744$). Grup 1 hastaların 2'si (%50) evre 1A, diğer 2'si (%50) evre 1B'dir. Grup 1 ve grup 2 hastaların kanser evreleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,332$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların komorbidite olarak incelendiğinde KAH, kalp yetmezliği, İBH, obezite, akciğer dışı kanser ve varikoz ven varlığı açısından grup 1 ve grup 2 hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. KOAH açısından incelendiğinde, grup 1 hastaların 3'ü (%75) KOAH hastasıdır. Grup 1 ve grup 2 hastalar KOAH eşlik etme durumu açısından karşılaştırıldığında akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan hastalarda KOAH eşlik etmesi PE/DVT gelişimi riski artmaktadır ve bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,040$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 43'ü (%95,6) son 1 ay içinde majör cerrahi öyküsü yoktu. Hastaların 2'si (%4,4) son 1 ay içinde minör cerrahi işlem geçirmişti. Grup 1 hastaların hiçbirisi son 1 ay içinde majör ya da minör cerrahi geçirmemişti. Grup 1 ve grup 2 hastaların son 1 ay

içindeki majör ya da minör cerrahi geçirme öyküsü açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 31'sinin (%68,9) ailesinde kanser öyküsü mevcuttu. Grup 1 hastaların 4'ü (%100), grup 2 hastaların 27'sinin (%65,9) ailesinde kanser öyküsü mevcuttu. Grup 1 ve 2 hastalar aile kanser öyküsü açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,294$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 4'ünde (%8,9) tüberküloz öyküsü vardı. Grup 2 hastaların 4'ünde (%9,8) tüberküloz öyküsü vardı. Grup 1 hastalarında hiçbirinde tüberküloz öyküsü yoktu. Grup 1 ve grup 2 hastalar arasından tüberküloz öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,0$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 13'ünde (%28,9) COVID-19 geçirme öyküsü vardı. Grup 1 hastaların 3'ü (%75), grup 2 hastaların 10'u (%24,4) daha önce COVID-19 geçirmişti. COVID-19 geçirme öyküsü açısından grup 1 ve grup 2 hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 38'i (%84,4) COVID-19'aşısı olma öyküsü vardı. Grup 1 hastaların 3'ü (%75), grup 2 hastaların 35'i (%85,4) COVID-9 aşısı öyküsü vardı. COVID-19 aşı olma öyküsü açısından grup 1 ve 2 hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,505$) (Tablo 8).

Çalışmaya katılan hastaların 6'sı (%13,3) cerrahi öncesi neoadjuvan olarak kemoterapi aldı. Grup 1 hastaların 1'i (%25), grup 2 hastaların 5'i (%12,2) neoadjuvan kemoterapi aldı. Grup 1 ve 2 hastalar arasından cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,448$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34'ü (%75,6) VATS, 11'i (%24,4) açık cerrahi şeklinde oldu. Grup 1 hastaların 3'ü (%75) VATS, 1'i (%25) açık cerrahi şeklinde opere edilirken grup 2 hastaların 31'i (%75,6) VATS, 10'u (%24,4) açık cerrahi şeklinde opere edildi. Grup 1 ve grup 2 hastaların arasında VATS ve açık cerrahi olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17'sine (%37,8) sublobektomi, 26'sına (%57,8) lobektomi, 2'sine (%4,4) pnömomenktomi yapıldı. Grup 1 hastaların 2'sine (%50) sublobektomi, 1'ine (%25) lobektomi, 1'ine (%25) pnömonektomi yapıldı. Grup 2 hastaların 25'ine (%61) lobektomi, 15'ine (%36,6) sublobektomi, 1'ine (%2,4) pnömonektomi yapıldı.

Grup 1 ve 2 hastalar arasında sublobektomi, lobektomi ve pnömonektomi olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama cerrahi süresi 221.1 ± 65.1 dk, grup 1 hastaların ($n=4$) ortalama cerrahi süresi 198.7 ± 56.6 dk, grup 2 hastaların ($n=41$) ortalama cerrahi süresi 223.3 ± 66.1 dakikaydı. Grup 1 ve 2 hastaların ortalama cerrahi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,478$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 6'sında (%13,3) peroperatif komplikasyon gelişti. Grup 1 hastaların 1'inde (%25), grup 2 hastaların 5'inde (%12,2) peroperatif komplikasyon gelişti. Grup 1 ve 2 hastalar arasında peroperatif komplikasyon gelişme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,448$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 37'sinde (%82,2) peroperatif santral venöz kateter kullanıldı. Grup 1 hastaların 3'ünde (%75), grup 2 hastaların 33'ünde (%82,9) peroperatif santral venöz kateter kullanıldı. Grup 1 ve 2 hastalar arasında peroperatif santral venöz kateter kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,557$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların toraks tüpü medyan süresi 3 (1-15) gündür. Grup 1 hastaların toraks tüpü medyan süresi 1,5 (1-2) gün, grup 2 hastaların 3 (1-15) gündür. Grup 1 ve 2 hastalar arasında toraks tüpü medyan süresi açısından bakıldığında toraks tüpü medyan süresi arttıkça PE/DVT gelişme riskini azaldığı bulundu ($p=0,022$) (Tablo 9). Toraks tüpü süresi ile yatış süresi arasında saptanan pozitif yönde korelasyon ($r: 0,647$ $p<0,001$) PE/DVT kemoprofilaksi süresi ile de yatış süresi arasında saptandı ($r:0,405$, $p=0,006$) (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10. Toraks tüpü süresinin değişkenlerle korelasyon analizi

PE/DVT kemoprofilaksi süresi (gün)		Yatış süresi (gün)	
	r	p	
Toraks tüpü süresi (gün)	0,008	0,958	<0,001

Tablo 11. Yatış süresinin PE/DVT kemoprofilaksi süresi ile korelasyon analizi

	PE/DVT kemoprofilaksi süresi (gün)	
	r	p
Yatış süresi (gün)	0,405	0,006

Çalışmaya dahil edilen hastaların 42'si (%93,3) erken mobilize, 3'ü (%6,7) geç mobilize oldu. Grup 1 hastaların tamamı erken mobilize oldu. Grup 2 hastaların 38'i (%92,7) erken mobilize oldu, 3'ü (%7,3) geç mobilize oldu. Grup 1 ve 2 hastalar arasından mobilizasyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane yatış medyan süresi 6 (min 3-max 15) gündü. Grup 1 hastaların hastane yatış medyan süresi 5,5 (3-7) gün, grup 2 hastaların hastane yatış medyan süresi 6 (3-15) gündü. Grup 1 ve 2 hastaların arasında hastane yatış medyan süresi anlamında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,390$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan emboli kemoprofilaksisi alan hastaların kemoprofilaksi alma süresi medyan değeri 4 (0-27) gündü. Grup 1 hastaların tamamı emboli kemoprofilaksisi aldı ve kemoprofilaksi süresi medyan değeri 4,5 (2-7) gündü, grup 2 hastalardan emboli kemoprofilaksisi alanların kemoprofilaksi süresi medyan değeri 4 (0-27) gündü. Grup 1 ve 2 hastalar arasından kemoprofilaksi süresi medyan değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,628$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'inde (%33,3) postoperatif dönemde komplikasyon gelişti. Grup 1 hastaların hiçbirinde postoperatif dönemde komplikasyon gelişmedi. Grup 2 hastaların 15'inde (%36,6) postoperatif dönemde komplikasyon gelişti. Grup 1 ve 2 hastalar arasında postoperatif dönemde komplikasyon gelişme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,285$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde (%6,7) postoperatif dönemde kardiyak aritmi gelişti. Grup 1 hastaların hiçbirinde postoperatif dönemde kardiyak aritmi gelişmedi. Grup 2 hastaların 3'ünde (%7,3) postoperatif dönemde kardiyak aritmi gelişti. Grup 1 ve 2 hastalar arasında postoperatif dönemde kardiyak aritmi gelişme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,0$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların Caprini RAM skoru medyan değeri 9 (6-14)'du. Grup 1 hastaların Caprini RAM skoru medyan değeri 9,5 (8-10)'du. Grup 2 hastaların caprini RAM skoru medyan değeri 8 (6-8)'di. Grup 1 ve 2 hastaların Caprini RAM skoru medyan değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,220$) (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3'ünde (%6,7) takiplerinde exitus gelişti. Grup 1 hastaların 2'si (%50) takiplerinde exitus oldu. Grup 2 hastaların 1'i (%2,4) takiplerinde exitus oldu. Grup 1 ve 2 hastaların takiplerinde exitus gelişimi açısından değerlendirildiğinde PE/DVT gelişiminin exitus olma riskini arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,018$) (Tablo 9).

Tablo 12. PE/DVT olgularının özellikleri

	n (%)
Postoperatif PE/DVT gelişimi süresi	94.2±34,8 gün
PE yerleşimi (n=2)	
Segmental	1 (%50)
Ana pulmoner arter	1 (%50)
DVT yerleşimi (n=2)	
Unilateral	2 (%100)

PE; pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu

Çalışmaya dahil edilen hastaların 4'ünde (%8,9) PE/DVT gelişti. PE/DVT gelişme ortalama süresi 94.2±34,8 gündü. Bu 4 hastanın 2'sinde (%50) DVT, diğer 2'sinde (%50)' PE gelişti. PE gelişen hastaların 1'inin (%50) radyolojik olarak trombüs yerleşimi segmental dalda, diğer 1'inin (%50) yerleşimi ana pulmoner arterdi. DVT gelişen hastaların tamamı unilateral yerleşimliyd (Tablo 12).

Tablo 13. PE/DVT gelişen hastaların genel ve cerrahi özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş	77	74	79	55
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
VKİ	24,96	26,2	24,16	29,4
Sigara öyküsü	50 paket/yıl	40 paket/yıl	50 paket/yıl	60 paket/yıl
Komorbidite	KOAH, diğer	KOAH, kalp yetmezliği, diğer	KOAH, KAH, diğer	Diğer
Kanser türü	Adenokarsinom	Adenokarsinom	Skvamöz hücreli	Skvamöz hücreli
Kanser evresi	1B	1A	1B	1A
Cerrahi türü	VATS	VATS	VATS	Açık
Cerrahi prosedürü	Lobektomi	Sublobektomi	Sublobektomi	Pnöminektomi
Cerrahi süre (dk)	270	210	135	180
Hastane yatış süresi (gün)	7	4	3	7
Kemoprofilaksi durumu	Alma Aldı	Aldı	Aldı	Aldı
VTE postoperatif kaçınıcı gün	117	54	129	77
Postoperatif komplikasyon	Yok	Yok	Yok	Yok
Sağ kalım	PE nedeniyle exitus	PE nedeniyle exitus	Sağ	Sağ

VTE; venöz tromboembolizm, PE;pulmoner embolizm, DVT; derin ven trombozu, VATS; video yardımlı toraks cerrahisi, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KAH; koroner arter hastalığı, diğer; hipertansiyon, diabetes mellitus gibi

Tablo 14. Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=4)	Grup 2 (n=41)	Total (n=45)	p değeri
Lökosit (K/uL)	7,7±2,8	8 ±2,6	8±2,6	0,862
Trombosit (K/uL)	317,5±157,9	277,7±89,6	281,2±95,6	0,432
D-dimer (ng/L)	0,52(0,32-2,74)	0,47(0,19-6,21)	0,47(0,19-6,21)	0,534

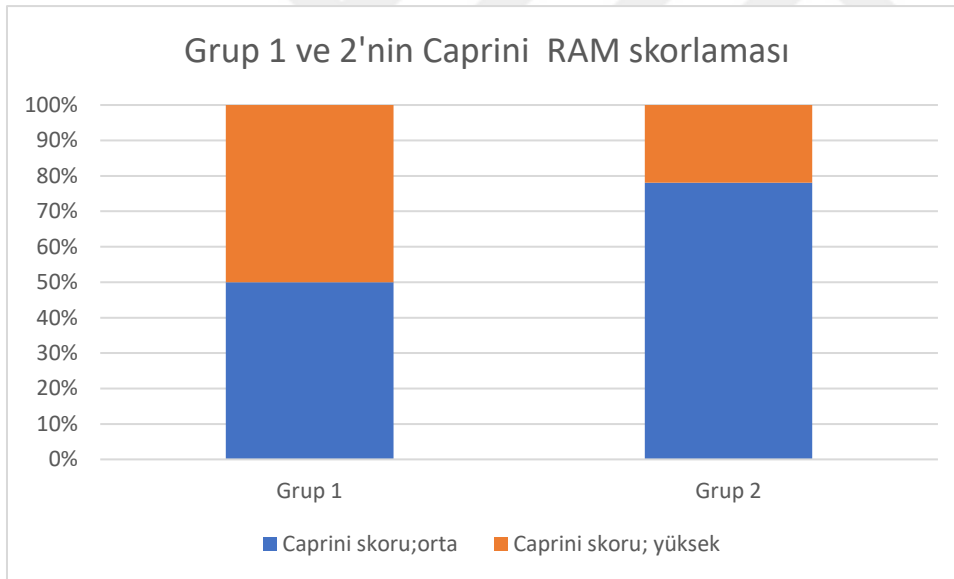
Hastaların laboratuvar parametrelerinden lökosit, trombosit ve D-dimer değerleri analiz edildiğinde; grup 1 ve 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 15. Caprini RAM skorlamasına göre hastaların dağılımı

	Caprini RAM skoru düşük (n:0)	Caprini RAM skoru orta (n:34)	Caprini RAM skoru yüksek (n:11)	Total (n:45)	p değeri
Grup 1	0	2 (% 5,9)	2 (% 18,2)	4 (% 8.9)	0,247
Grup 2	0	32 (% 94,1)	9 (% 81,8)	41 (% 91.1)	

Caprini RAM skoru düşük risk grubunda olan hastamız yoktu. Caprini RAM orta risk grubundan 2 hastada (%5,9), yüksek risk grubundan da 2 hastada (%18,2) PE/DVT gelişmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,247$) (Tablo 15, Şekil 3).

Grup 1 hastaların %50'si Caprini RAM yüksek risk grubundayken, grup 2 hastaların %22'si Caprini RAM yüksek risk grubundadır ($p=0,247$) (Şekil 3).



Şekil 3. Grup 1 ve 2'nin Caprini RAM skorlamasının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akciğer kanserinden opere olan hastalarda; cerrahinin şekli, büyüklüğü ve süresi, kanserin türü ve evresi, hastanede yatış süresi, mobilizasyon zamanlaması, postoperatif komplikasyonların gelişmesi, emboli profilaksisinin uygulanması ve Caprini RAM skorundan bağımsız olarak %8,9 oranında PE/DVT geliştiği saptandı. Caprini RAM skoru PE/DVT gelişenlerin yarısında yüksek riskli diğer yarısında orta riskli olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Caprini RAM skoruna göre gruplandırıldığında da; yüksek riskli hastaların %18,2'sinde, orta risklilerin ise %5,9'unda PE/DVT gelişmiştir. Ancak bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Komorbiditelerden KOAH'ın varlığı PE/DVT gelişmesi açısından oldukça anlamlı bulundu. Postoperatif PE/DVT gelişme süresi ortalama $94.2 \pm 34,8$ gün olup bu PE/DVT grubunda mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu izlendi.

Kanser hastalarında tanı sonrası ilk yılda %8 civarında kanser ilişkili VTE gelişmektedir. Akciğer kanserinin VTE insidansı %7-13 arasında değişmektedir (206,207). Toraks cerrahisi sonrası VTE insidansı açısından otopsi vakalarına bakıldığında insidans %6,6 kadar bulunmuş (208). 45 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda semptomatik olan PE/DVT insidansı %8,9 olarak saptandı. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akciğer kanseri için VTE insidansı %14,5 olarak bildirilmiştir (209). Wang ve arkadaşlarının VTE insidansını daha yüksek bulmalarının sebebi preoperatif ve postoperatif tarama amaçlı venöz doppler USG ve D-dimer düzeyi takibi yaparak asemptomatik hastaları da tespit etmiş olmaları olabilir. Cui ve arkadaşları 339 hastayı içeren çalışmasında akciğer kanseri için VTE insidansı %11,5 bulmuşlar (210).

Caprini RAM risk skoruna göre orta riskli hastalarda; kanama riski VTE riskinden yüksek değilse en az 7-10 gün olmak üzere cerrahi sonrası kemoprofilaksi önerilirken (196) yüksek riskli grupta en az 30 gün kemoprofilaksi önerilmektedir (197). Hachey ve arkadaşları akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan Caprini RAM skoru yüksek puan olan hastalara toplam 1 ay kemoprofilaksi vermiş ve sonucunda VTE insidansını %2,6 olarak raporlanmıştır (211). Bizim çalışmamızda VTE insidansı postoperatif 6 aylık dönem takip edildiği için daha yüksek çıkmış olabilir. Ayrıca Hachey ve arkadaşları Caprini RAM skoru yüksek olan hastalarının kemoprofilaksi süresini 1 aya tamamlayarak belki de birkaç VTE olayının gerçekleşmesini önlemiş olabilirler. Bizim çalışmamızda ise hastalar sadece yatışı boyunca kemoprofilaksi aldılar. Ancak toraks tüpüs süresi uzayan hastalarımız daha uzun süre hastanede yatmış ve bu

nedenle kemoprofilaksi süresi de daha uzun olmuş ve bu grupta PE/DVT de daha az görülmüştür.

Hui ve arkadaşları akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalarda Caprini RAM skoru değerlerini araştırmış; VTE gelişen grupta 10,8, VTE gelişmeyen grupta 7,5 olduğunu raporlamıştır. Caprini RAM skoru yüksek riskli olanların %13,3'ünde, orta olanların %2,2'sinde VTE geliştiğini, düşük grupta ise VTE gelişmediğini, böylelikle yüksek Caprini risk grubu ile VTE gelişimi arasındaki ilişkiyi saptamıştır (212). Bizim çalışmamızda ise Caprini RAM skoru medyan değeri VTE olmayan grupta 8(6-8), VTE olan grupta 9,5(8-10) olup; PE/DVT gelişenlerin %50'sinde Caprini RAM skoru yüksek riskli, %50'sinde de orta riskliydi. Hastaları Caprini RAM skoruna göre gruplandırdığımızda yüksek riskli olan grubun %18,2'sinde, orta riskli grubun %5,9'unda PE/DVT geliştiğini saptadık. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Caprini RAM skoru yüksek olan hastalarda daha fazla oranda PE/DVT geliştiğini saptadık.

KOAH'da kronik hipoksi ile eritrositoz tetiklenir, koagülasyon faktörlerinin klirensi bozulur, KOAH'ın yaptığı inflamasyon ile endotel disfonksiyonu gelişir ve oluşan hiperkoagülabite sonucu olarak VTE riski artar (213-215). Hachey ve arkadaşlarının 2015 yılında akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalara yaptığı çalışmada Caprini RAM puanlamasında yer alan KOAH'ın dahil olduğu anormal akciğer fonksiyonu puanı alma durumu VTE olmayan grupta %48,7, VTE grubunda %50 oranında saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (216). Bizim çalışmamızda ise VTE olan grupta %75, VTE olmayan grupta ise %19,5 oranında KOAH hastalığı komorbidite olarak eşlik etmekteydi. Bunun sebebi akciğer kanseri ve KOAH hastalığının ortak risk faktörünün sigara öyküsü olması olabilir. Çalışmamızdaki hastaların %93,3'ünde komorbidite eşlik etmekteydi ancak bu hastalıklardan sadece KOAH ile PE/DVT gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuç; Caprini RAM skorlamasında KOAH'ın dahil edildiği anormal akciğer fonksiyonunun puan değerinin daha yüksek olması gerektiğini düşündürmektedir.

Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada akciğer kanserlerinin %37.1'i skuamöz hücreli akciğer kanseri iken %31.1'i de adenokanser olarak saptanmıştır (217). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen akciğer kanser türü adenokarsinomdu. Akciğer adenokarsinomunda skuamöz hücreli kansere göre VTE riskinin daha yüksek olduğuna dair çalışmalar (218-221) olsa da çalışmamız bu sonucu desteklemedi. Çalışmamızda kanserin evresi ile VTE gelişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hachey ve arkadaşları da 2015 yılında yaptığı çalışmada en sık akciğer kanser türü olarak adenokarsinom

görüldüğünü raporlamış, kanser türü ve evresi ile VTE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (216).

Cui ve arkadaşları akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalardan VTE grubunda preoperatif ortalama D-dimer düzeyi 0,41 ng/L, VTE olmayan grupta 0,19ng/L bulunmuş olup preoperatif D-dimer yüksekliğinin VTE riskini arttırdığını bildirmiştir (222). Bizim çalışmamızda ise preoperatif D-dimer medyan değeri grup 1 hastada 0,520 ng/L, grup 2 hastada 0,470 ng/L olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. D-dimer düzeyinin bilhassa yaşlı ve komorbiditesi olan hastanede yatan hastalarda güvenilirliği düşüktür (95,98).

VATS ile açık cerrahi yaklaşımda VTE gelişmesini karşılaştıran bir çalışmada; açık cerrahi uygulananların %18,91'inde VTE gelişirken; VATS yapılan olgularda bu oran %9,43 olarak raporlanmıştır (210). Ding ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan hastalara yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızda olduğu gibi VATS ve açık cerrahi yaklaşımı ile VTE arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (223).

Cui ve arkadaşları akciğer kanseri rezeksiyonu yapılan hastalarda, lobektomi ile sublobektomi yapılan olguları VTE gelişmesi açısından karşılaştırdığında; VTE olgularının %80'ine lobektomi, %20'sine sublobektomi uygulandığını bildirmiştir (222). Hachey ve arkadaşları da 2015 yılında yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi cerrahi yaklaşım ve prosedür (sublobektomi, lobektomi, pnömonektomi olma durumu) açısından VTE olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır (216).

Wang ve arkadaşları akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalarda ameliyat süresinin 3 saat ve üzerinde olduğunda VTE insidansını %17,4 olarak saptamış ve cerrahi süresi artışının VTE riskini arttırdığını bildirmiştir (209). Bizim çalışmamızda ise VTE gelişen hastaların cerrahi ortalama süresi 198,7±56,6 dakika olup grup 1 ve grup 2 hastalar arasında cerrahi süre açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda cerrahi süresi diğer çalışmalardaki cerrahi süreleri benzer olup bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmama sebebi hasta sayımızın az olması sebebi ile olabilir.

Bizim çalışmamızda tüm hastaların hastane yatış medyan süresi 6 (3-15) gün olup VTE gelişen grup 1 hastaların hastane medyan yatış süresi 5,5 (3-7) gündür. VTE riski ile hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Cui ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı çalışmada ortalama hastane yatış süresini VTE gelişen grupta 14.1±0.9 gün, VTE gelişmeyen grupta 13.0±0.3 gün olarak bulmuşlar ve VTE gelişen ve gelişmeyen grup arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlar (210).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise VTE gelişen hastaların ortalama hastane yatış süresi 16 gün olup hastane yatış süresi artışının VTE riskini arttırdığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar (209). Bizim çalışmamızda grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamasının sebebi hastaların Wang ve Cui'nin yaptığı çalışmaya göre belirgin şekilde daha kısa süreli hastane yatışları olup, erken taburcu olmaları olabilir.

Yaşla birlikte prokoagülan faktörlerin yapımının antikoagülan faktörlere göre daha çok azalması nedeniyle yaşla birlikte tromboz riski artmaktadır (57). Wang ve arkadaşları akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastaları 60 yaş ve altı ile 60 yaş üzeri olarak iki gruba ayırmış. 60 yaş üzerinde VTE insidansının arttığına dikkat çekmiştir (209). Çalışmamızda yaş ile PE/DVT gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar gibi VTE gelişen grupta gelişmeyen gruba göre yaş daha yüksek bulundu ancak yaş artışı ile VTE riski artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi çalışmamızın hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızda VTE gelişim süresi ortalama 94.25 ± 34.8 gündü. Hachey ve arkadaşlarının 2015 yılında akciğer kanseri rezeksiyon yapılan hastalarda VTE gelişim medyan süresini 10 (4-37) gün bulmuşlar (216). Hui ve arkadaşlarının akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalara yaptığı çalışmada VTE gelişme medyan süresini 10 gün bulmuşlar (212). Yoon ve arkadaşları akciğer rezeksiyonundan yıllar sonra kalan pulmoner vasküler yapıların güdüğünde tromboz geliştiğini gösterdiği iki vaka bildirmiştir. Vakalardan biri akciğer kanseri rezeksiyonundan 2 yıl sonra, diğer vaka ise kronik ampiyem ve nekrotizan pnömoni sonrası sağ pnömonektomi ameliyatından yıllar sonra nefes darlığı ile başvurusu sırasında pulmoner vasküler güdük alanında tromboz görülmesi ile tanı almıştır. Bu vaka bildirileri gösteriyorki akciğer rezeksiyonundan yıllar sonra bile cerrahiye bağlı pulmoner vasküler yapıların primer trombozu gelişebilmektedir (224).

Akciğer kanseri hastaları VTE açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca bu hastalarda VTE geliştiğinde ise prognozun kötü olduğu ve erken ölümler ile sonuçlandığı görülmüştür (225-227). PE'ye bağlı 30 günlük mortalite %1.8 olarak bulunmuştur (29). Henna Maria ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladığı çalışmada akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan ve hastane yatışı boyunca tromboprofilaksi alan hastaları incelediği çalışmada 5 yıllık mortaliteyi %44,4 olarak raporlamıştır (228). Biz ise çalışmamızda postoperatif 6 aylık dönemi inceledik ve PE/DVT grubunda mortaliteyi %50 olarak saptadık.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan 45 olgunun PE/DVT gelişimi açısından incelendiği çalışmamızın sonuçları;

1. Hastaların 8'i (17,8) kadın, 37'si (82,2) erkekti.
2. Hastaların medyan yaşı 65 (31-79) idi.
3. En sık görülen kanser türü adenokanserdi. Hastaların 27'si (%60) adenokanser, 13'ü (%28,9) skuamöz hücreli, 1'i (%2,2) karsinoid tümör, 4'ü (%8,9) diğer grup (2 hasta büyük hücreli tümör, 2 hasta adenokarsinom ve skuamöz hücreli senkron tümör) kanser türüydü.
4. Hastalığın en sık görülen kanser evresi 1A'ydı. Hastaların 26'sı (%57,8) evre 1A, 6'sı (%13,3) evre 1B, 5'i (%11,1) evre 2B, 5'i (%11,1) evre 4A, 2'si (%4,4) evre 2A, 1'i (%2,2) evre 3A'ydı.
5. Hastaların %93,3'ünde en az bir komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbiditeler; KOAH (%24,4), KAH (%24,4) ve obezite (%24,4) olarak sıralanmaktadır. PE/DVT gelişen hastaların %75'inde KOAH eşlik etmektedir ve KOAH eşlik etme durumunun VTE riskini arttırdığı çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
6. 34 hasta (%75,6) VATS yöntemi ile opere edilmiş, en sık lobektomi prosedürü uygulanmıştı (%57,8, n=26). Ortalama cerrahi süresi 221.1±65.1'di.
7. Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın 4'ü (%8,9) VTE (2 hastada pulmoner PE, 2 hastada DVT) gelişti.
8. Hastaların 11'i (%24,4) Caprini RAM yüksek riskli grupta, 34'si (%75,6) orta risk grubunda yer almakta olup hiçbir hasta Caprini RAM düşük riskli saptanmadı. Hastaların Caprini RAM medyan değeri 9 (6-14)'du.
9. Yüksek riskli olan grubun %18,2'sinde, orta riskli grubun %5,9'unda PE/DVT gelişmesine; PE/DVT gelişenlerin de %50'sinin Caprini RAM skoru yüksek riskli olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
10. Hastaların postoperatif PE/DVT gelişme süresi ortalama 94.2±34,8 gündü.

11. Hastaların 3'ü (%6,7) takiplerinde exitus oldu. VTE gelişen hastaların 2'si (%50) takiplerinde exitus oldu. VTE gelişimi akciğer kanseri rezeksiyonu sonrası mortaliteyi arttırmaktadır.



7. ÖNERİLER

Çalışmamızdaki bulgular neticesinde; akciğer kanseri rezeksiyonu olan hastalarda Caprini RAM skorunun yüksek olması VTE için uyarıcı olmalıdır. Hastalarda KOAH eşlik etme durumu VTE riskini arttırmaktadır. Ancak Caprini RAM skorlamasında karşılığı düşüktür, bu nedenle puanlanmasının arttırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif PE/DVT gelişme süresi ortalama $94.2 \pm 34,8$ gün olup VTE gelişimi durumunda mortalitenin arttığı bulunmuştur. Bu sebeple postoperatif 4 aylık süreçte VTE açısından uyanık olunmalı, saptandığında erken tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Caprini RAM skoru yüksek riskli olan hastalarda VTE önlenmesi açısından da kemoprofilaksi süresinin uzatılması düşünülmelidir.

Araştırmamızın tek merkezli olması, araştırma süremizin kısıtlı olması sebebi ile çalışmaya dahil edilen hasta sayımız az olmuştur. Bu sebeple bazı değişkenlerimizin değerlendirilmesi kısıtlıdır. Caprini RAM ve komorbiditelerin VTE gelişimi üzerine çok merkezli ve geniş hasta serileri üzerinde çalışmalar yapılması; postoperatif VTE gelişiminin önlenmesi, geliştiğinde ise tanınması ve takibi açısından farkındalığın artışı ve mortalite azalmasını sağlayabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara: 2017.
3. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II nonsmall cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e278S-e313S.
4. Türkiye Kanser İstatistikleri. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Accessed Feb 7, 2020.
5. Heit JA, O'Fallon M, Pterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–8.
6. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res* 2009; 15:6830.
7. Regina S, Rollin J, Blechet C, et al. Tissue factor expression in nonsmallcell lung cancer: relationship with vascular endothelial growthfactor expression, microvascular density, and K-rasmutation. *J Thorac Oncol* 2008;3:689–97.
8. Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:73.
9. Martino RRD, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012 ; 55(4): 1035–40.
10. Akhtar-Danesh, G. G., Akhtar-Danesh, N., & Shargall, Y. (2022). Venous thromboembolism in surgical lung cancer patients: a provincial population based study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 114(3), 890-897.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
12. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-8.

13. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PTE in surgical department: analysis if PTEriond from1951 to 1968. Br J Surg 1991;78:849-52.
14. Stein PD, Henry JW. Prevelance of acute PTE among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995;108:978-81.
15. NICE clinical guideline 92: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients amitted to hospital.2010 (publications@nice.org.uk).
16. White RH. The epidemiology of venous tromboembolism. Circulation 2003;107:14-18.
17. Wendelboe, A. M. & Raskob, G. E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ. Res. 118, 1340–1347 (2016).
18. Heit JA. The epidemiology of venous tromboembolism in the community. Arterioscler Thromb VASC Biol 2008; 28(3):370-2.
19. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Greer IA, et al. Vneous thromboembolism in Europe. The number of VTE events ans associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756-64.
20. Bell, E. J. et al. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. Am. J. Med. 129, 339 e19–339.e26 (2016).
21. Arseven O., Bingöl Z, Okumuş N. G., Öngen H. G.,Uzun O., Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği 2021, Optimus yayıncılık.
22. Alataş F, Akut Pulmoner Venöz Ttromboembolik Hastalık. Küpeli E, Savaş Bozbaş Ş, Metintaş M, Pulmoner Vasküler Hastalıklar, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2020, 219-239.
23. Monreal M Ruiz J, Fraile M, Bonet M, Davant E, Muchart J, et al. Prospective study on the usefulness of lung study scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. Thromb Haemost 2001; 85:771-4.
24. Office of the Surgeon General. The surgeon general’s call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism [Internet]. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2008 [cited 2016 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>.
25. Hwang HG, Choi WI, Lee B, Lee CW. Incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2019;82:341-7.
26. Heit JA, predicting the risk of venous tromboembolism recurrence. AM J Hematol 2012; 87(suppl 1) S36-7.

27. Heith JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJIII, et al. Heparin and Varfarin antikoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011; 118(18):4992-9).
28. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous tromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481-8.
29. Jimenez D, de Miguel Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-70.
30. Nieto JA, Vicente JA, Prieto LM, et al. Thirty-day outcomes in patients with acute pulmonary embolism who discontinued anticoagulant therapy before 90 days. *Am Heart J* 2018;206:1-10.
31. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
32. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *JACC* 2010; 56:1-7.)(Kearon C, Aki EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123(12):1794-1801.
33. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6.
34. Agrawal V, Kim ESH. Risk of recurrent venous thromboembolism after an initial episode: risk stratification and implications for long-term treatment. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:24.
35. Hendriksen JM, Koster-van Ree M, Morgenstern MJ, Oudega R, Schutgens RE, Moons KG, Geersing GJ. Clinical characteristics associated with diagnostic delay of pulmonary embolism in primary care: a retrospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7: e012789. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012789>.
36. Giardano NJ, Jansson PS, Young MN, et al. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interventional Rad* 2017;20:135-40.
37. Kim HJ, Walcott-Sapp S, Leggett K, et al. Detection of pulmonary embolism in the postoperative orthopedic patient using spiral scans. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg* 2010;6:95-8.

38. Shea-budgell MA, Wu CM, EASAW JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:e504-14. 46.) (Bloom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, pro-thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2005;293:715-22.
39. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
40. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2017;117:57-65.
41. Frere C, Bournet B, Gourgou S, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed pancreatic cancer and factors associated with outcomes. *Gastroenterology* 2020;158:1346-58.
42. Trugilho IA, Renni MJP, Medeiros GC, et al. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer. *Thromb Res* 2020;185:49-54.
43. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al.; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131:24-30.
44. Mahe I, Chidiac J, Bertoletti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med* 2017;130:337-47.
45. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg med* 2009;54:147-52.
46. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with airtravel. *N Engl J Med* 2001;345:779-83.
47. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245–8.
48. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, BeyerWestendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nunez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American ~ Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2:3198–225.

49. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3: 3898–944.
50. NICE guideline. NG158; venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG158>; 2020. [accessed June 19, 2024].
51. Clapham RE, Roberts LN. A systematic approach to venous thromboembolism prevention: a focus on UK experience. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7:100030.
52. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349:1443-50.
53. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism. Asystematic review and meta-analysis for the U.S Preventive Services task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:680-90.
54. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134: 240-5.
55. Boersma RS, Jie K-SG, Verbon A, et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol* 2008; 19:433-42.
56. Chopra V, Anand S,, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Long Eng* 2013 ;382:311-25.
57. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, et al. Venous thrombosis in the elderly. More questions than answers. *Blood* 2007; 110:3097-3101.
58. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–93.
59. Eberhard RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005;111:2398-2409.
60. Goldhaber SZ, Groodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *Am J Med Assoc* 1997;227:642-5.

61. C. Hotoleanu, Association between obesity and venous thromboembolism, *Med. Pharm. Rep.* 93 (2) (2020) 162, <https://doi.org/10.15386/mpr-1372>.
62. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovascular Research*. 2017; 113: 1046-54. 10.1093/cvr/cvx086.
63. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*. 1999; 282: 2131-5. 10.1001/jama.282.22.2131.
64. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11: 85-97. 10.1038/nri2921.
65. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1600-7.
66. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet Long Engl* 2010; 375:657-63.
67. Koutroubakis IE. The relationship between coagulation state and inflammatory bowel disease: current understanding and clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(4):479–488. doi:10.1586/1744666X.2015.1019475.
68. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011;60(7):937–943. doi: 10.1136/gut.2010.228585.
69. Chu TPC, Grainge MJ, Card TR. The risk of venous thromboembolism during and after hospitalisation in patients with inflammatory bowel disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1099–1108. doi: 10.1111/apt.15010.
70. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146(3):835–848 e836. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.
71. Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, et al. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103447. doi:10.1016/j.autrev.2023.103447.
72. Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478-1493. doi:10.2174/138161212799504731.

73. Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, Ataullakhanov FI, Litvinov RI, Weisel JW. Accelerated spatial fibrin growth and impaired contraction of blood clots in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9434. doi:10.3390/ijms21249434.
74. Tamaki H, Khasnis A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: a narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vasc Med.* 2015;20(4):369-376. doi:10.1177/1358863X15573838.
75. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):169-175. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218419.
76. Yoshimura M, Fujieda Y, Sugawara M, et al. Disease activity as a risk factor for venous thromboembolism in rheumatoid arthritis analysed using time-averaged DAS28CRP: a nested case-control study. *Rheumatol Int.* 2022;42(11):1939-1946. doi:10.1007/s00296-022-05121-4.
77. Ferreira KS, Cicarini WB, Alves LCV, et al. Correlation between active disease and hypercoagulability state in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta.* 2019;490:107-112. doi:10.1016/j.cca.2018.12.008.
78. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long- term clinical course of acute deep venous thrombosis. *ANN Inter Med* 1996;125:1-7.
79. Schved JF, Dupuy-Fons C, Biron C, et al. Aprospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: The Montpellier Antiphospholipid(MAP) study. *Haemostasis* 1994; 24:175-82.
80. Stevens SM, Scott SW, Kenneth AB, et al. Guidance fort the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thrombolysis* 2016;41:154-64.
81. Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic evaluatiın in patients with acute pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:107-120.
82. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10; Suppl 11:1-47.
83. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
84. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Why the immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia are distinct from

- macrophage activation syndrome with disseminated intravascular coagulation. *Lancet Rheum* 2020; in press.
85. Oissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence[published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Circulation* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
 86. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Radiology* 2020;201561.
 87. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli A, Danchin N, Fitzmaurice D, Nazzareno G, et al. 2014 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(45):3145-6.
 88. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864-71.
 89. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent 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):416-20.
 90. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229-34.
 91. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency departments the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165-71.
 92. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Rignini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131-6.
 93. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta analysis *J Thromb Haemost* 2010;8(5):657-70.
 94. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am j Respir Crit Care Med* 2000;162(2):2105-8.

95. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843-8.
96. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127.
97. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
98. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;116(2):101-7.
99. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, d-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291-9.
100. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted d-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2013;346:2492.
101. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta analysis. *Circulation* 2007;116(4):427-33.
102. Kucher N, Printz G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
103. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, ET AL. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism.) *Eur Heart J* 2007;28(2):224-9.
104. Turedi S, Gündüz A, Menteşe A, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008;9:49.
105. Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE, et al. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Am Heart J* 1987;114:1432-5.

106. Elliott CG, Goldhaber SZ, V isani L, Derosa M, Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International COOPerative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33-8.
107. Righini M, Ebadi HR, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2017;15:1251-61.
108. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariai G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the rol of lung scintigraphy fort he diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl med Mol Imaging* 2009;36(3):505-21.
109. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:94-107.
110. Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, imaging and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology* 2017;284:5-24.
111. Stein PD, Fowler SE, Goddman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317-27.
112. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomografic angiography. *Clin Radiol* 2010; 65(1):1-5.
113. Van BEEK EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of anigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415-9.
114. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuarcy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM-EP study. *J Thromb Haemost* 2012;(1085):743-50.
115. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies fort he diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331:259.
116. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2817-22.

117. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187-95.
118. Le Gal G, Rignini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2008;95(6):963-6.
119. Brill A. Multiple facets of venous thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3853. doi: 10.3390/ijms22083853.0.
120. Wendelboe A, Weitz JI. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(5): 1007–1011. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320151.
121. Barco S, Valerio L, Ageno W, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000–18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):33–42. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30417-3.
122. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277–287. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
123. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
124. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4):248–262. doi: 10.1038/s41569-022-00787-6.
125. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476-481.
126. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92.
127. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44:503-10.

128. 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;8:957-70.
129. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-34.
130. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.
131. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24:429-33.
132. Miranda-Bacallado et al. *Journal of Medical Case Reports* (2019) 13:37 <https://doi.org/10.1186/s13256-019-1994-y>.
133. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019;00:1-61.
134. 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;172:1041-6.
135. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
136. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):7-47.
137. Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011;6:e26861.
138. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976-90.
139. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferior vena cava filters: why, who, and for how long? *Clin Chest Med* 2018;39:645-50.
140. Moriarty JM, Steinberger JD. Inferior vena cava filters: when to place and when to remove. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:84-93.

141. Tapson VF, Weinberg AS. Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism> , 2020.
142. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-2.
143. Banerjee TP, Mora JC. The management of pulmonary embolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.12.008>.
144. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise view of diagnosis and management. *Intern Med J* 2019;49:15-27.
145. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:163-696.
146. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. American College of Chest Physicians-Evidence based clinical practice guidelines (8th ed). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2008;133:454-545.
147. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):7-47.
148. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
149. Bahandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone module formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998;80:413-7.
150. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
151. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Jhonston M, et al. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
152. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176-93.
153. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19:3-12.

154. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14.
155. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
156. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349: 1695-702.
157. Morris TA. New synthetic antithrombotic agents for venous thromboembolism: pentasaccharides, direct thrombin inhibitors, direct Xa inhibitors. *Clin Chest Med* 2010;31:707-18.
158. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST Guideline and Expert Panel Report*. *Chest* 2016;149:315-52.
159. Kayaalp SO. Antitrombotik ilaçlar. Kayaalp SO (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2000:584-617.
160. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:431-40.
161. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
162. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: controversies in outpatient management of acute pulmonary embolism . *J Emerg Med* 2017;52:668-79.
163. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
164. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577.
165. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
166. 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;29:2276-315.
167. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):419-94.
 168. He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al. Acute pulmonary embolectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1087-95.
 169. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010;137:164-70.
 170. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995;129:826-7.
 171. Stein PD, Alnas M, Beemath A, Patel NR. Outcome of pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2007;99:421-3.
 172. Fukuda I, Taniguchi S. Embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: from Trendelenburg's procedure to the contemporary surgical approach. *Surg Today* 2011;41:1-6.
 173. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. Feb 17 2022;8(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>.
 174. Sood SL. Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:378-85.
 175. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014;21:504-14.
 176. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21:134-43.
 177. Lyman GH, Alok A, 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;31:2189-204.
 178. Egawa N, Hiromatsu S, Shintani Y, et al. Prevention of venous thromboembolism in thoracic and cardiovascular surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17: 505-9.

179. Gómez-Hernández MT, Rodríguez-Pérez M, Novoa-Valentín N, et al. Prevalence of venous thromboembolism in elective thoracic surgery. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 297-302.
180. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005;16:670-96.
181. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
182. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):419-94.
183. Akl EA, Labedi N, Barba M, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2011;(6):CD006650.
184. Vedovati MC, Giustozzi M, Munoz A, et al. Risk factors for recurrence and major bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* Feb 9 2023;112:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.003>.
185. McBane II RD, Vlazny DT, Houghton D, et al. Survival implications of thrombus recurrence or bleeding in cancer patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism treatment. *Thromb Haemost.* Dec 27 2023;123(5):535–544. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758835>.
186. Goldhaber ZS, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379: 1835-46.
187. Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Reviews* 2014;28:1-8.
188. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, Sun M, Sukumar S, Gervais MK, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends and patterns of care. *JAMA Surg.* 2014;149:43-9.
189. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 1.2022: cancer-associated venous thromboembolic disease. Accessed July 10, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category1/43&id1/41423>.
190. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011;254:131-7.

191. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-8.
192. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991(Suppl 3):304–312.
193. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619838052. doi:10.1177/1076029619838052.
194. Cronin MA, Dengler N, Krauss ES, et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemostas* 2013;25:1-10.
195. Pannucci CJ, Swistun L, MacDonald JK, et al. Individualized venous thromboembolism risk stratification using the 2005 Caprini score to identify the benefits and harms of chemoprophylaxis in surgical patients: a meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:1094-103.
196. Golemi I, Adum JPS, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score *Dis Mon* 2019;65:249-98.
197. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:37-44.
198. Slawomirski L, Klazinga N. The economics of patient safety: from analysis to action. OECD, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs Health Committee; 2022.
199. Slawomirski L, Aaraaen A, Klazinga NS. The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. OECD, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs Health Committee; 2017.
200. Goldsmith M, Whitelaw G, Cannaday DA. VTE as a quality indicator. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(8):754–759. doi: 10.6004/jnccn.2008.0056.
201. Haut ER, Lau BD, Kraus PS, et al. Preventability of hospital- acquired venous thromboembolism. *JAMA Surg*. 2015;150(9):912– 915. doi: 10.1001/jamasurg.2015.1340.
202. Lewis S, Glen J, Dawoud D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total hip replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Value Health*. 2019;22(8):953–969. doi: 10.1016/j.jval.2019.02.013.
203. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, et al. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med*. 2020;9(8): 2467. doi: 10.3390/jcm9082467.

204. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898–3944. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000975.
205. https://www.researchgate.net/figure/WHO-classification-of-obesity-based-on-BMI_tbl1_355233175.
206. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008 May 15;111(10):4902–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327> [Internet] Available from: (Ay C, Ünal UK. Epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2016;28(2):145–9.
207. Yu J, Li A, Laureano M, Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: a systematic review. *Thromb Res* 2019;184(July 2019):16–23. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.10.004> [Internet] Available from:
208. Rastan AJ, Gummert JF, Lachmann N, Walther T, Schmitt DV, Falk V, et al. Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1292–300.
209. Wang P, Zhao H, Zhao Q, et al. Risk Factors and Clinical Significance of D-Dimer in the Development of Postoperative Venous Thrombosis in Patients with Lung Tumor. *Cancer Management and Research* 2020;12 5169–5179. China. doi <https://doi.org/10.2147/CMAR.S256484>.
210. Cui S, Li H, Tian B, Song C, Hu B. [Risk factors associated with venous thromboembolism after lung cancer surgery: a single-center study]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(10):753–760. Chinese. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.10.04.
211. Hachey KJ, Sterbling H, Choi DS, Pinjic E, Hewes PD, Munoz J, McAneny D, Tripodis Y, Fernando HC, Litle VR, Prevention of Postoperative Venous Thromboembolism in Thoracic Surgical Patients: Implementation and Evaluation of a Caprini Risk Assessment Protocol, *Journal of the American College of Surgeons* (2016), doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.0039.
212. Hui MWQ, Pinheiro AA, Chen X, et al. A Thoracic Surgery–Specific Risk Assessment Model to Prevent Perioperative Venous Thromboembolism. *Ann Thorac Surg Short Reports* 2023;1:194–198.
213. Jiménez D, Agustí A, Tabernero E, Jara-Palomares L, Hernando A, Ruiz-Artacho P, et al. Effect of a pulmonary embolism diagnostic strategy on clinical outcomes in patients

- hospitalized for COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 326:1277–85.
214. Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, Olschewski A, Rocha S, Nicolls MR, et al. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur Respir Rev*. (2023) 32:220173. doi: 10.1183/16000617.0173-2022.
 215. Racanelli AC, Kikkers SA, Choi AMK, Cloonan SM. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease. *Autophagy*. (2018) 14:221–32. doi: 10.1080/15548627.2017.1389823.
 216. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for post-discharge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.039.
 217. Kızıllırmak, D., Kaya, Z. Y., Gökçimen, G., Havlucu, Y., Özyurt, B. C., Gündoğuş, B., ... & Çelik, P. (2023). Lung cancer from suspicion to treatment: An indicator of healthcare access in Turkey. *Cancer Epidemiology*, 87, 102480.
 218. Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, Powell HA, Hubbard RB, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data. *Br J Cancer*. (2017) 116:e1. doi: 10.1038/bjc.2016.364.
 219. Dou F, Li H, Zhu M, Liang L, Zhang Y, Yi J, et al. Association between oncogenic status and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer. *Respir Res*. (2018) 19:88. doi: 10.1186/s12931-018-0791-2.
 220. Lee YG, Kim I, Lee E, Bang SM, Kang CH, Kim YT, et al. Risk factors and prognostic impact of venous thromboembolism in Asian patients with non-small cell lung cancer. *Thromb Haemost*. (2014) 111:1112–20. doi: 10.1160/TH13-11-0956.
 221. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost*. (2004) 2:1760–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00928.x.
 222. Cui S, Jiang R, Zhao J, et al. Thromboelastography-based dynamic evaluation of perioperative coagulation changes and anticoagulant efficacy in lung cancer patients. *Thrombosis Journal* (2025) 23:31 <https://doi.org/10.1186/s12959-025-00718-8>.
 223. Ding Y, Yao L, Tan T, et al. Risk assessment for postoperative venous thromboembolism using the modified Caprini risk assessment model in lung cancer. *J Thorac Dis* 2023;15(6):3386-3396 | <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-23-776>.

224. Yoon HJ, Kim HK, Jeong MH, et al. Very late unusual thrombosis of the remnant pulmonary vasculatures after lung resection complicated by embolic events. Yoon et al. Journal of Cardiothoracic Surgery (2019) 14:196 <https://doi.org/10.1186/s13019-019-1013-9>.
225. Kuderer NM, Poniewierski MS, Culakova E, et al. Predictors of Venous Thromboembolism and Early Mortality in Lung Cancer: Results from a Global Prospective Study (CANTARISK). Oncologist 2018;23:247-55.
226. Thomas DC, Arnold BN, Hoag JR, et al. Timing and Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism After Lung Cancer Resection. Ann Thorac Surg 2018;105:1469-75.
227. Agzarian J, Hanna WC, Schneider L, et al. Postdischarge venous thromboembolic complications following pulmonary oncologic resection: An underdetected problem. J Thorac Cardiovasc Surg 2016;151:992-9.
228. HM Ala-Seppälä, MT Ukkonen, JO Laurikka, JA Khan. The early and long-term occurrence of symptomatic venous thromboembolism after lung cancer surgery without extended thromboprophylaxis-a single center experience with 435 patients. J Thorac Dis 2024;16(7):4329-4339 | <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-24-308>.