T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKCİĞER KANSERİ TANILI PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA TÜMÖRÜN PULMONER ARTER İLE İLİŞKİSİNİN PULMONER EMBOLİ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Dr. Efecan HASKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKCİĞER KANSERİ TANILI PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA TÜMÖRÜN PULMONER ARTER İLE İLİŞKİSİNİN PULMONER EMBOLİ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Dr. Efecan HASKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yalnızca mesleki bilgi ve deneyimlerini değil, aynı zamanda hekimliğe dair etik duruşunu, zarafetini ve özverisini de bana örnek olarak sunan; klinik yaklaşımı, bilimsel titizliği ve eğiticiliğiyle bakış açımı şekillendiren; tez sürecimin her aşamasında yol göstericiliğini, desteğini ve sabrını esirgemeyerek bu zorlu süreci benim için hem öğretici hem de ilham verici bir yolculuğa dönüştüren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşarak hem mesleki hem de kişisel anlamda gelişimime katkı sağlayan, aynı zamanda mutlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimizin kıymetli hekimleri Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Uzm. Dr. Nurdan Kalkan'a, Uzm. Dr. Nurdan Şimşek Veske'ye,

4. Klinikte birlikte uyum içinde çalıştığım, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Pelin Pamir'e, Uzm. Dr. Gülçehre Oğuztürk'e, Uzm. Dr. Dilşad Atasever'e, Uzm. Dr. Nevin Altungök'e, Uzm. Dr. Hüseyin Yunus Doğan'a, Uzm. Dr. Hatice Reva Saraç'a, sevdiğim çalışma arkadaşlarım Dr. Fatma Müge Batı Alyurt, Simay Tankut Doğan, Deniz Çağın İşler, Berke Mert İskender, Havvanur Özçelik, Sedanur Özyüksel, Merve Aydın Uyumaz, Hayriye Aydın, İrem Fazlıoğlu ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, sayın başhekimimiz Prof. Dr. Nurettin Yiyit'e, sayın şeflerimiz; Prof. Dr. Sedat Altın'a, Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Prof. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Prof. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. Seda Tural'a, Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Doç. Dr. Şenay Aydın'a, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl'a, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç.Dr. Demet Turan'a, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Doç. Dr. Funda Seçik Arkın'a, Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na, Doç. Dr. Işıl Kibar Akıllı'ya, Uzm. Dr. Belma Akbaba Bağcı'ya, Uzm. Dr. Zehra Büşra Özbolat'a, Uzm. Dr. Gülcan Yeşilmen'e, Uzm. Dr. Evin Demirkol'a, Uzm. Dr. Hülya Abalı'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Özkan Devran'a, Uzm. Dr. Esra Akkütük Öngel'e, Uzm. Dr. Nazan Köylü İlkaya'ya, Uzm. Dr. Ayşe Yeter'e, Uzm. Dr. Şule Gül'e, Uzm. Dr. Sariha Buyukluoğlu'na, Uzm. Dr. Binnaz Zeynep Yıldırım'a, Uzm. Dr. Ayşegül Erinç'e, Uzm. Dr. Tuğba Mandal Zirek'e, Uzm. Dr. Selma Altun'a, Uzm. Dr. Yasemin Özel'e, Uzm. Dr. Hüseyin Cem Tigin'e, Uzm. Dr. Kaan Kara'ya, Uzm. Dr. Barış Açıkmeşe'ye, Uzm. Dr. Çağla Koç'a, Uzm. Dr. Banu Kahriman'a, Uzm. Dr. Umut İlhan'a, Uzm. Dr. Ebru Özdemir Bek'e, Uzm. Dr. Furkan Atasever'e, Uzm. Dr. Cihan Aydın'a, Uzm. Dr. Çağan Asparuk'a, Uzm. Dr. Hanife Kara'ya, Uzm. Dr. Ali Kıraç'a, Uzm. Dr. Ramazan Eren'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve uyum içinde çalıştığımız tüm 4. Klinik hemşire, personellerine, sorumlu hemşiremiz Nezaket Cin ve sekreterlerimiz Sevda Ünal Savaş ve Emel Şengöz'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, yoğun çalışma temposunu dayanılır kılan destekleri, samimiyetleri ve bitmeyen enerjileriyle her zaman yanımda olduklarını hissettiren çok sevgili eşkıdemlerim Dr. Ayşenur İlkyaz ve Dr. Çetin Yakışık'a,

Hayatım boyunca her koşulda ve her zaman bana desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem ve babam Güler Haskan ve Birol Haskan'a, bana hem çok iyi bir kardeş ve çok iyi bir arkadaş olan canım kardeşim ve meslektaşım Sinem Haskan'a,

Tanışıtığım günden beri hayatıma anlam katan, iyi günde kötü günde her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini koşulsuz hissettiğim, bir ömür birlikte yaşlanmak istediğim, en yakın dostum, yol arkadaşım, sırdaşım, dert ortağım, meslektaşım ve canım eşim Dr. Gamze Hilal Gül Haskan'a

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Efecan Haskan

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
SİMGELER VE KISALTMALAR viii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. PULMONER EMBOLİ 4
2.2. PATOGENEZ 4
2.3. KLİNİK BULGULAR 5
2.4. PULMONER EMBOLİ TANISI 5
2.4.1 Akciğer Grafisi 6
2.4.2 Arter Kan Gazları 7
2.4.3 Elektrokardiyografi 7
2.4.4 D-dimer 7
2.4.5 Bilgisayarlı Toraks Anjiografi 8
2.4.6 Akciğer Sintigrafisi 9
2.4.7 Alt Ekstremite Venöz Ultrasonografi 9
2.5 PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE RİSK DEĞERLENDİRMESİ 9
2.6 ERKEN MORTALİTENİN BELİRLENMESİ 9
2.7 TEDAVİ YAKLAŞIMI 10
2.7.1 Antikoagülan Tedavi 10
2.7.2 Varfarin Ve Heparin Kombinasyonu 12
2.7.3 Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar 12
2.8 PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KANAMA YÖNETİMİ VE RİSK GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ 12
2.9 AKCİĞER KANSERİ 14
2.9.1 Giriş 14
2.9.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri 14
2.9.3 Histopatolojik Sınıflandırma ve Moleküler Patogenez 15
2.9.4 Klinik Bulgular Ve Tanı Yöntemleri 15
2.9.5 Akciğer Kanserinde Evreleme 16
2.9.6 Akciğer Kanserinde Tedavi 19

2.9.6.1 KHDAK'de Tedavi:.....19
2.9.6.2 KHAK'de Tedavi:.....21
2.9.7 Sonuç.....21
2.10 AKCİĞER KANSERİ VE PULMONER EMBOLİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....22
2.10.1 Epidemiyoloji.....22
2.10.2 Patofizyoloji Ve Mekanizmalar.....23
2.10.3 Akciğer Kanserinde İnsidental Ve Semptomatik Pulmoner Emboli.....24
2.10.4 Klinik Önemi.....25
2.10.5 Tedavi Ve Yönetim.....25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....28
3.1 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....28
3.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ.....28
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI.....29
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....31
4. BULGULAR.....33
5. TARTIŞMA.....42
5.1 ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI.....47
5.2 ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ.....47
6.SONUÇ.....49
7. KAYNAKLAR.....50

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Wells pulmoner emboli tahmin skorlaması 5

Tablo 2: Pulmoner emboli dışlama kriterleri 6

Tablo 3: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları 6

Tablo 4: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları 7

Tablo 5: Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama 10

Tablo 6: Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı 11

Tablo 7: Doğrudan etkili oral antikoagülanların özellikleri 12

Tablo 8: Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı 14

Tablo 9: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik- klinik bulguları 15

Tablo 10: 8.TNM tümör evrelemesi 17

Tablo 11: Çalışma grubunda yaş ve cins dağılımı 33

Tablo 12: Çalışma grubu ek hastalıklar n (%) 33

Tablo 13: Çalışma grubunu oluşturan hastaların tümörlerinin histopatolojik tipleri 34

Tablo 14: Çalışma grubunu oluşturan hastalarda bazı kan analiz sonuçları 34

Tablo 15: Pulmoner emboli saptanmış olan hastalarda embolinin lokalizasyonu 35

Tablo 16: Pulmoner emboli gelişmiş hastaların, emboli tanısı sırasında almakta oldukları akciğer kanserine yönelik tedavileri 37

Tablo 17: Çalışma grubu ile kontrol grubu akciğer kanseri hastalarının genel karakteristikleri 37

Tablo 18: Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarının tümörlerinin genel karakteristikleri 39

Tablo 19: Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalarda akciğer kanserinin akciğerdeki lokalizasyonu 39

Tablo 20: Pulmoner embolisi kanser ile aynı tarafta veya bununla birlikte karşı akciğerde olan hastaların akciğer kanserlerinin yerinin, pulmoner emboli olmayanlarla karşılaştırılması 40

Tablo 21: Sadece tümör ile aynı tarafta pulmoner embolisi bulunan hastaların, kontrol grubu ile karşılaştırması 40

Tablo 22: Tümör evresi 1,2 ya da 3 olan pulmoner embolili ve embolisiz hastalarda tümör yerleşimi.....41

Tablo 23: Evre 4 akciğer kanseri bulunan hastalardan, pulmoner embolisi olan ve olmayanlarda akciğer kanseri yerleşimi 41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Santral tümör 30

Şekil 2: Periferik tümör 30

Şekil 3: Periferik tümörü olan hastanın embolisi 31

Şekil 4: İpsilateral ve Kontralateral Emboli 36

Şekil 5: Kontrol grubunda ve çalışma grubunda cins dağılımı 38

Şekil 6: Kontrol grubunda ve çalışma grubunda akciğer kanseri histopatolojik tipleri dağılımı 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC CA : Akciğer Kanseri

ALK : Anaplastik Lösemik Kinaz

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BTPA : Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiografi

CRP : C Reaktif Protein

DMAH : Düşük Molekül Ağırlık Heparin

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DOAK : Doğrudan Oral Antikoagülanlar

DVT : Derin Ven Trombozu

EANM : European Association of Nuclear Medicine

EBUS : Endobronşial Ultrasonografi

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

INR : International Normalized Ratio

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Virus

KRT : Kemo-radyoterapi

KT : Kemoterapi

LND : Lenf Nodu Disseksiyonu

MPA : Majör Pulmoner Arter

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PDL1 : Programmed Death Ligand 1

PE : Pulmoner Emboli

PERC : Pulmonary Embolism Rule-out Criteria

PESI : Pulmonary Embolism Severity İndex

PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografisi

RATS : Robotic Assistant Thoracic Surgery

ROS-1 : Ros Oncogen-1

RT : Radyoterapi

rt-PA : Recombinant Tissue- Plasminogen Activator

SH : Standart Heparin

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

VATS : Video Assistant Thoracic Surgery

VCIF : Vena Cava Inferior Filter

VTE : Venöz Tromboemboli

V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon

AKCİĞER KANSERİ TANILI PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA TÜMÖRÜN PULMONER ARTER İLE İLİŞKİSİNİN PULMONER EMBOLİ GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri (AC CA) tanısı olup pulmoner emboli (PE) gelişmiş hastalarda, tümörün bir majör pulmoner arter (MPA) dalına bitişik olmasının PE gelişim riskini artırıp artmadığının araştırılması amaçlandı. Böyle bir artış varsa, bu hastalar, PE gelişimi açısından proflaktik olarak tedavi edilebilir, ya da PE gelişimi açısından daha yakından takip edilebilir. Bu nedenle çalışmanın klinik bir etkisinin de olması beklenmektedir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2018 – Aralık 2024 tarihleri arasında AC CA tanısı koyulan ve takip edilen, Bilgisayarlı Toraks Pulmoner Anjiografisi (BTPA) çekilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. PE tanısı alan hastalar çalışma grubunu, rastgele seçilen PE saptanmayan AC CA hastaları ise kontrol grubunu oluşturdu. Embolinin lokalizasyonu (ana pulmoner arter, segment, subsegment lokalizasyonu) tek taraflı ya da bilateral olması, tek ya da multiple emboli varlığı, tek taraflı ise tümörle aynı tarafta ya da karşı tarafta olması kaydedildi. AC CA evrelemesi yapılırken; Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi) kullanıldı. Ayrıca her iki grupta da demografik veriler, histopatolojik tip, tümör evresi, laboratuvar bulguları ve tümöre yönelik uygulanan tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Çalışma grubu 200 hastadan oluşmakta olup hastalarının ortalama yaşı 62.85 (SS;10.80, en küçük 36, en büyük 88) olup, hastaların %79'unu erkekler oluşturuyordu. PE gelişmemiş AC CA' lı kontrol grubu ise 289 hastadan oluşmuştu. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). PE gelişmemiş hastalarda kanserin MPA komşusu olma oranı %53,6 iken, PE gelişmiş hastalarda bu oran %64,5 bulundu. Bu fark, istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi (Çift yönlü $p=0.02$, Tek yönlü $p=0.01$). Her iki grupta da hastaların büyük bir kısmını evre 4 tümörü bulunanlar oluşturmakla birlikte, PE grubunda evre 4 tümör hastalarının

oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek idi (p =0.0001). Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de tümörün histopatolojik tipi hastaların çoğunda adenokarsinom iken iki grup arasında tümör alt tipi açısından anlamlı fark yoktu (p=0.18). Tek değişkenli analizde PE gelişimi üzerinde etkili bulunan iki değişken vardı (Evre (evre I-II-III'e karşı evre IV) ve tümörün MPA komşusu olup olmaması durumu). Bunların etkisi, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu analizde tümör evresinin etkisi sabit kaldı (OR:2.37; %95 güven aralığı 1.62-3.47; p<0.0001). Tümör MPA komşuluğu'nun etkisi ise, PE gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir eğilim düzeyinde idi (OR: 1.40; %95 güven aralığı 0.96-2.05; p=0.08).

Sonuç: Çalışmamızda, AC CA'lı hastalarda, PE gelişimi riskini artıran faktörlerden birinin, tümörün pulmoner arter dallarına bitişik yerleşimi olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada bu ilişki, güçlü bir şekilde gösterilememiştir. Daha geniş sayıda hastanın dahil olduğu ve prospektif düzende yapılacak çalışmalar, akciğer kanserinde tümörün pulmoner artere komşuluğunun, PE gelişme riski üzerindeki etkisini ortaya çıkarabilir. Sonuçlarımızın, daha sonra yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar için bir referans olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, Akciğer kanseri, Majör pulmoner arter, Venöz tromboemboli

THE ROLE OF TUMOR RELATIONSHIP WITH THE PULMONARY ARTERY IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY EMBOLISM İN PATIENTS WITH LUNG CANCER DİAGNOSED WITH PULMONARY EMBOLISM

ABSTRACT

Aim: The aim was to investigate whether the tumor being adjacent to a major pulmonary artery (MPA) branch increases the risk of pulmonary embolism (PE) development in patients diagnosed with lung cancer (LC) who have developed PE. If such an increase exists, these patients could be treated prophylactically for PE development or monitored more closely for PE development. Therefore, the study is also expected to have a clinical impact.

Materials and Methods: Patients diagnosed with pulmonary embolism (PE) and followed up at Istanbul Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital between January 2018 and December 2024, who underwent Computed Tomography Pulmonary Angiography (CTPA), were retrospectively evaluated. Patients diagnosed with PE formed the study group, while randomly selected LC patients without PE formed the control group. The location of the embolism (main pulmonary artery, segment, subsegment location), whether it was unilateral or bilateral, the presence of single or multiple emboli, and whether it was on the same side as the tumor or on the opposite side if unilateral, were recorded. When staging the lung cancer, the 8th Edition TNM Classification Staging System (IASLC Recommendation) was used. In addition, demographic data, histopathological type, tumor stage, laboratory findings, and treatments administered for the tumor were recorded in both groups.

Results: The study group consisted of 200 patients with a mean age of 62.85 (SD; 10.80, minimum 36, maximum 88), and 79% of the patients were male. The control group with LC without PE development consisted of 289 patients. There was no significant difference between the study and control groups in terms of age and gender distribution ($p<0.05$). The rate of cancer being adjacent to the MPA was 53.6% in patients without PE development, while this rate was 64.5% in patients with PE development. This difference was statistically significant (two-tailed $p=0.02$, one-tailed $p=0.01$). Although a large proportion of patients in both groups had stage 4 tumors, the proportion of stage

4 tumor patients in the PE group was statistically significantly higher (p=0.0001). Although the histopathological type of tumor was adenocarcinoma in most patients in both the study and control groups, there was no significant difference between the two groups in terms of tumor subtype (p=0.18). In the univariate analysis, two variables were found to be effective on PE development (stage (stage I-II-III vs. stage IV) and whether the tumor was adjacent to the MPA). Their effect was evaluated with logistic regression analysis. In this analysis, the effect of tumor stage remained constant (OR: 2.37; 95% confidence interval 1.62-3.47; p<0.0001). The effect of tumor MPA proximity, however, showed a trend that did not reach a statistically significant level on PE development (OR: 1.40; 95% confidence interval 0.96-2.05; p=0.08).

Conclusion: Our study suggests that one of the factors increasing the risk of PE development in patients with LC may be the tumor's location adjacent to the pulmonary artery branches. This relationship could not be strongly demonstrated in this study. Studies involving a larger number of patients and conducted in a prospective setting may reveal the effect of tumor proximity to the pulmonary artery on the risk of PE development in lung cancer. We believe that our results will serve as a reference for more comprehensive studies to be conducted in the future.

Key Words: Pulmonary embolism, Lung cancer, Major pulmonary artery, Venous thromboembolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanseri tanısı bulunan hastalar, kanserin kendisiyle savaşırken bir yandan da çeşitli komplikasyonlarla baş etmek zorunda kalırlar. Bu komplikasyonlardan biri, Venöz Tromboemboli (VTE)'dir. Kanserler, VTE gelişimi riskinde artışa neden olurlar. Kanser hücrelerinin doku faktörü ve prokoagülan moleküller salarak koagülasyon kaskadını aktive ettiği, böylece belirgin bir hiperkoagülabilite yarattığı bilinmektedir. Bunun sonucu olarak da malign hastalarda tromboza eğilim yüksektir. PE ve alt ekstremite Derin Ven Trombozu (DVT) birlikte VTE olarak adlandırılır. 2005 yılında yapılmış, geniş, popülasyon bazlı bir vaka-kontrol çalışmasında VTE riski en yüksek olan kanserlerin hematolojik malignensiler olduğu, bunların ardından ise akciğer kanserinin geldiği bildirilmiştir (1)

PE, malignite tanısı olan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında gösterilmektedir. Bununla birlikte VTE' nin malignitesi olan hastalarda ölüme neden olan en sık 2. morbidite olduğu ortaya koyulmuştur (2).

PE ile başvuran hastalarda genellikle malignitenin ileri evre olduğu, metastaz yaptığı ve pulmoner emboli tedavisi dolayısıyla çok sık şekilde komplikasyon meydana geldiği gösterilmiştir (3).

Son yıllarda özellikle kanser evrelemesi ve tedavi alan hastaların rutin takibinde Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) kullanımının sıklaşması sonucu tesadüfi olarak pulmoner emboli saptanma ihtimalini artırmıştır (4,5). Kanserli hastalarda PE tespit edilmesinin prognoz üzerine olumsuz etkisi olduğu bilindiğinden karşılaşılan bu durumun hastalar açısından önemi olabileceği vurgulanmaktadır (6).

VTE oluşum mekanizması temel olarak 3 faktöre dayanmaktadır: bunlar venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabiliteden oluşmaktadır. Bu faktörlerin tamamına Virchow Triadı denmektedir (7). Maligniteler ise bu 3 faktör üzerinde etkili olarak pulmoner emboli gelişme riskini artırmaktadır. Direkt etki ve invazyon sonucu ile damar endotel hasarı; damar basısı ve invazyonu nedeniyle de venöz staz yaparken, salgıladığı çeşitli sitokinler aracılığıya hiperkoagülabiliteye sebep olur (8).

PE gelişen hastalarda semptomlar hastalığa özgü olmamakla birlikte tanı koyma yolunda şüphe doğuran semptonmlar bulunmaktadır. Bunlar arasında ani gelişen nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi bulunur. Ancak bu semptomlara maligniteye bağlı

olarak da sık bir şekilde rastlanıldığı için PE şüphesi olup tanı koymak akciğer kanserli hastalarda zordur.

PE tanısında altın standardı kolay ulaşılabilir olması ve doğruluk oranının yüksek olması sebebiyle BTPA oluşturmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan, ilaç alerjisi olan hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Bu sebeple bu hastalarda Ventilasyon Perfüzyon (V/Q) sintigrafisi kullanılmaktadır. Fakat bu testin yüksek maliyetli olması, uzun bekleme sürelerinin olması gibi dezavantajlara sahip olması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (9).

Kanserli hastalarda PE saptanmasının prognozu kötü etkilediği bilindiği için, bu hastaların yönetimi önem arz etmektedir. PE tedavisinin temelini antikoagülanlar oluşturmaktadır. Bu ajanlar VTE' nin sebep olduğu mortalite ve morbidite üzerinde önemli oranda iyileştirici etkiye sahip oldukları için tedavide altın standart olarak kabul edilmektedir. Genel uygulama yöntemi ise tedaviye önce parenteral antikoagülasyonlar ile başlanıp sonra yeni oral antikoagülanlara geçilmesi şeklindedir (10).

Akciğer kanserli hastalarda PE, morbidite üzerinde kötü prognoza sebep olabileceği için erkenden saptanması, mümkünse önlenmesi, teorik olarak, hastaların yaşam kalitesinin yükselmesine, hastaneye bağımlılıklarının azalmasına, tedavi masraflarının azalmasına ve hatta yaşam sürelerinin uzamasına neden olabilir. Bu nedenle hangi AC CA hastalarının daha yüksek PE riskine sahip olduğunu tahmin etmek, bu hastalarda PE araştırması yapmak açısından verimli bir yol olabilir.

Kanserli hastalarda VTE oluşumu üzerinde tümörün lokal etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (11). Bu çalışmada, bir VTE formu olarak PE'nin gelişimi üzerinde, tümörün lokal etkilerinin olabileceği hipotezi oluşturuldu. Bu nedenle, tümörü bir majör pulmoner arter dalına bitişik olan hastalarda PE gelişimi ihtimalinin artıp artmadığının araştırılması amaçlandı. Böyle bir artış varsa, bu hastalar, PE gelişimi açısından proflaktik olarak tedavi edilebilir, ya da PE gelişimi açısından daha yakından takip edilebilir. Bu nedenle çalışmanın klinik bir etkisinin de olması beklenmektedir.

Açıklanan bu amaç doğrultusunda bu çalışmada, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde, hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş olsun ya da olmasın, AC CA tanısı olup BTPA ile pulmoner emboli saptanmış olan hastalarda, kanser lokalizasyonunun bir

majör pulmoner arter dalına bitişik olup olmamasının PE gelişme riski ile bir bağlantısı olup olmadığını araştırıldı. Sekonder olarak, akciğer kanserli hastalarda pulmoner emboli gelişimi ile ilgili olabilecek diğer risk faktörleri de değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PULMONER EMBOLİ

PE; DVT'nin hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonlarının başında gelmektedir. DVT tanısı konulan hastaların %30'unda pulmoner emboli gelişme riski düşük değildir (12). Bu sebeple DVT'nin tedavisi ve yönetimi oldukça önem arz etmektedir.

2.2. PATOGENEZ

Pulmoner embolilerin büyük kısmı alt ekstremitelerin derin venlerinden köken alıp akciğerlerde yerleşme eğilimi taşırlar. Akciğerlere yerleşen trombüslerden tromboksan A2 ve serotonin; akciğer dokularından ise histamin ve endotelin gibi vazokontriktör maddelerin salınımının uyarılması sonucu pulmoner damar yatağının direnci artar fakat pulmoner arteriyel kompliyans azalır (13). PE'nin hemodinamik etkilerinin şiddeti, pulmoner embolinin tuttuğu lokalizasyona ve özellikle yerleşim yerine bağlı olarak değişmektedir. Pulmoner dolaşımın bozulması sonucu sağ ventrikülün oksijen ihtiyacı ve tüketimi artar. Kalbin oksijen tüketiminin artması ve bu tüketime yeterince cevap verilememesi sonucu iskemi gelişir. İskemi sonucu ise PE'nin en önemli ve ciddi komplikasyonlarının başında gelen ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olur. Eğer PE yaygınlığı ortalama pulmoner arter basıncının 40 mmHg' ın üzerine çıkmasına neden olacak şiddette ise akut sağ ventrikül yetmezliği gelişir. Sağ ventrikülün normalden fazla genişlemesi sonucu sol ventrikül ile arasında bulunan interventriküler duvara baskı artar ve bunun sonucu olarak, sol ventrikül de etkilenmiş olur. Sol ventrikülün hasar görmesi sonucu kalp daha yavaş çalışmaya başlar ve kalbin pompaladığı kanın da azalması sonucu kardiyak debi azalır (14).

PE'nin en sık karşılaşılan sonuçlarından biri de hipoksemidir. Hipoksemiye sebep olduğu mekanizmalar ise ventilasyon/perfüzyon bozukluğu ve şant yapması olarak sayılabilir. Akciğerden salgılanan sürfaktanın fonskiyonunu yerine getirememesi ve bunun sonucunda atelektazi gelişmesi akciğerde şant oluşumunu açıklamaktadır. Pulmoner embolinin sebep olduğu inflamatuar yanıt ise beyindeki solunum merkezine uyarı gönderir. Bunun sonucunda takipne ve respiratuar alkaloz gelişir. Fakat hastada hemodinaminin bozulması sonucu şok gelişmiş ise hiperkapni ve respiratuar asidoza da rastlanabilir (15).

Masif PE gelişen hastaların yaklaşık 1/3'ünde sağ atrium basıncının artması sonucu patent foramen ovale açıldığı görülmektedir. Bunun sonucunda sağdan sola intrakardiyak şant gelişir. Bu olay hipokseminin derinleşmesine yol açar.

2.3. KLİNİK BULGULAR

Pulmoner embolide klinik bulgular, genellikle embolinin sayısı ve yaygınlığı ile hastanın komorbid hastalıklarına ve genel durumuna göre değişmektedir. En sık başvuru şikâyeti dispne ve plöretik tarzda göğüs ağrısıdır. Bunların dışında öksürük, hemoptizi, özellikle ileri evre ise aritmi görülebilir.

Pulmoner damar yatağının %50'den fazlasının tutulması durumunda sağ ventrikül disfonksiyonu gelişir ve bunun sonucunda hemodinamik insitabilite gelişir (16).

2.4. PULMONER EMBOLİ TANISI

Pulmoner emboli tanısının konulmasında en önemli unsurların başında klinik şüphe gelmektedir. Eğer şüphe duyulursa VTE için risk faktörleri ayrıntılı sorgulanmalıdır. Pulmoner emboli şüphesi güçlüyse bu hastalarda ilk olarak hemodinamik değerlendirme yapılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda klinik tahmin olasılığı belirlenmelidir. Bu sebebe yönelik en sık Wells skorlaması kullanılır. Wells skoruna göre düşük-orta risk skorlanmasında olan hastalarda D-dimer bakılmalıdır. D-dimer'ın özgüllüğü düşük olmasına rağmen negatif prediktif değeri yüksek olduğu için ek hastalığı olmayan ve skoru düşük-orta seviyede olan hastalarda başka bir görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan VTE dışlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Wells pulmoner emboli tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Kalp hızı >100/dk	1.5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon / cerrahi öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Aktif kanser varlığı	1
DVT semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Toplam puan 6: yüksek klinik olasılık. Toplam puan ≤4: PE olası değil, >4: PE olası	

İlk başvuruda dispne şikâyeti olan ve PE şüphesi olan hastalarda gereksiz tanısal yöntemlerin önüne geçmek için Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri ortaya konulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Pulmoner emboli dışlama kriterleri

Değişkenler	
Yaş	<50 yıl
Nabız Sayısı	<100/dk
Saturasyon	>%94
VTE öyküsü	Yok
Tek taraflı bacak şişmesi	Yok
Hemoptizi	Yok
Yakın zamanda travma veya ameliyat	Yok
Hormon kullanımı	Yok
PERC'nin tüm kriterlerini karşılayan düşük klinik olasılıklı olgularda PE güvenli şekilde dışlanabilir.	

2.4.1 Akciğer Grafisi

Pulmoner emboli tanısı koyulan olguların büyük kısmında Akciğer Grafisi'nde çeşitli bulgular bulunur fakat bu bulgular pulmoner emboliye özgü değildir (17) (Tablo 3). Eğer hastada kardiyopulmoner hastalık öyküsü bulunmuyorsa yaklaşık %20'sinde akciğer grafisinde herhangi bir bulguya rastlanılmaz.

Tablo 3: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek akciğer grafisi bulguları

• Çizgisel (subsegmental) atelektazi • Plevra sıvısı • Plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü) • Diyafragma yükselmesi • Pulmoner arter genişlemesi • Ani damar kesilmesi • Sağ ventriküler belirginleşmesi • Lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermark işareti)

2.4.2 Arter Kan Gazları

Akut PE tanısı konulmuş olguların önemli kısmında arter kan gazında şiddetli hipoksemi ve respiratuar alkaloz sıkça görülmektedir. Ancak respiratuar alkaloz görülmesi akut pulmoner emboliye has bir durum değildir. Arter kan gazına bakılması pulmoner embolinin ciddiyetiyle ilgili yol göstermesi açısından kritiktir (18).

2.4.3 Elektrokardiyografi

Pulmoner embolide tutulumun şiddetine bağlı çeşitli Elektrokardiyogram (EKG) bulguları görülebilir. En sık görülen bulgular arasında taşikardi, non spesifik ST segment ve T dalga değişiklikleri sayılabilir (Tablo 4). Bu bulgulara EKG'de rastlanılmasının pulmoner emboliye özgü olmadığı akılda tutulmalıdır. Eğer non masif emboli tutulumu söz konusu ise EKG bulguları normal görülebilir. Submasif ve masif pulmoner emboli şeklinde tutulumlarda ise sağ kalp yetmezliği geliştiği için bununla ilişkili EKG bulguları tespit edilir. Bunlar arasında V1-V4'te T dalgalarının negatifleşmesi, S1Q3T3 paterni, bradikardi veya taşikardi ve dal bloğu sayılabilir. Bu bulguların EKG'de görülmesi ise kötü prognoz göstergesi olarak sayılabilir (19).

Tablo 4: Pulmoner tromboembolizmli hastalarda saptanabilecek elektrokardiyografi bulguları

- Sinüs taşikardisi
- Atriyal aritmiler
- Akut kor pulmonale paterni (S1 Q3 T3)
- DIII ve aVF'de Q dalgası
- V1'de QR
- Sağ aks sapması
- Sağ ventrikül yüklenme bulguları

2.4.4 D-dimer

D-dimer; kan ve/veya plazmada ölçümü yapılabilen, parçalanan fibrinlerin yıkım ürünü olan bir biyobelirteçtir (20). Sağlıklı bir insanda D-dimer değerleri düşük olarak görülür. Eğer yüksek bulunursa sadece pulmoner emboliyi düşündürmemelidir. D-dimer değerlerini yükseltebilecek nedenler arasında birçok durum sayılabilir. Bunlar; operatif müdahale, nefrolojik hastalıklar, maligniteler, gebelik, ciddi sistemik enfeksiyonlar,

inflamatuar rahatsızlıklar olabilir (21–26). D-dimer değerlerinin duyarlılığı yüksektir fakat özgüllüğü düşüktür; bu sebeple sadece pulmoner embolide yüksek görülmesi beklenmez. Kan düzeylerinin ölçümünde kantitatif ve kalitatif olmak üzere başlıca iki yöntem kullanılmaktadır. Kantitatif ölçümler içinde ELISA ve turbidimetrik yöntemler yer alırken; kalitatif yöntemler içinde mikrolateks ve aglütinasyon testleri bulunur. Hemogram aglütinasyon testleri sadece pozitif veya negatif sonuçlar verir. Bu testler spesifik antikor konjugatı kullandığı için D-dimer değerlerinin yükseldiği durumda eritrosit aglütinasyonu oluşur. Lateks aglütinasyon testleri otomatik pıhtılaşma analizörleri kullandığı için hızlı sonuç verir ve bu sebeple sık kullanılır. ELISA ise D-dimer'i yakalayan monoklonal antikor ile ikinci bir işaretli antikor kullanılarak ölçüm yapar. Sayılan testler arasında ELISA ve türbidimetrik yöntemler ile D-dimer' in ölçülmesi yaklaşık %95 ve üzerine varan bir oranla en duyarlı olanlarıdır (27).

D-dimer ölçülen testlerin negatif prediktif değerlerinin yüksek olması düşük emboli riski ile başvuran hastalarda D-dimer değerinin yüksek olmaması hastalığı dışlayabilir.

D-dimer değerinin özgüllüğü yaşa göre farklılık gösterir. Genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha fazladır. Bu sebeple 50 yaş üstü hastalar için yaş çarpı 10 formülünün kullanılması daha uygun olur (9).

2.4.5 Bilgisayarlı Toraks Anjiografi

BTPA, pulmoner emboli tanısı koymada en önemli testlerden biridir. Öyle ki bir hastada klinik olarak yüksek şüphe varsa D-dimer bile istenmeden tomografi ve akciğer grafisi istenmelidir. Yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olması onu birinci basamak tanı yöntemleri arasına koyar. Düşük ve orta risk bulunan hastalarda bakılan BT'de emboliye dair bulgu yoksa başka bir test sonucuna bakmadan PE tanısı koyulabilir. Yüksek emboli riski olan hastalarda eğer BT'de bulgu yoksa ileri diğer testlere başvurulmalıdır. BT günümüzde akciğer sintigrafisinden daha yaygın olarak başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. Bunun önemli sebeplerinden biri BT pulmoner arterlerin subsegmenter düzeyine kadar trombüs varlığını gösterebilirken; aynı zamanda göğüs duvarının diğer patolojilerini de gösterebilmesidir (4,28). Her BT çekiminde yaklaşık 10 mSv değerinde radyasyon maruziyeti bulunduğu için 30 yaş altı kadınlarda ve gebelerde tekrarlayan çekimler yapılması önerilmez. BT çekimi sırasında intravenöz olarak verilen

kontrast madde nefrotoksik özellikte olduğu için kreatinin klirensinin 30'un altında olduğu durumlarda BT çekilmesi önerilmez (29).

2.4.6 Akciğer Sintigrafisi

BTPA'nın yaygınlaşması sonucu kullanımı azalmış olsa da Pulmoner emboli tanısında hala çok önemli yeri vardır. Özellikle BTPA'nın çekilemediği gebe hastalar, böbrek yetmezliği, kontrast maddeye karşı gelişen alerji, meme dokusuna daha az etki ettiği için genç kadın hastalar gibi durumlarda önemini korumaktadır. Akut embolide özellikle akciğerin etkilenen bölümlerinde kan akışı bozulup ventilasyon normal kaldığı için şant denilen durum oluşur. Akciğer sintigrafisinde son zamanlarda "The European Association of Nuclear Medicine (EANM)'nin ortaya koyduğu sınıflamaya göre değerlendirme yapılmaktadır. Eğer akciğer sintigrafisinde pulmoner vasküler anatomi ile uyumlu olarak en az bir segment veya iki alt segmentin Ventilasyon/Perfüzyon uyumsuzluğu saptanırsa pulmoner emboli tanısı koyulur (21). Pulmoner emboli geliştikten sonra özellikle trombüsün tıkadığı taraftaki damarlarda ilk saatlerde reperfüzyon geliştiği için mümkün olduğunca erken çekilmelidir.

2.4.7 Alt Ekstremite Venöz Ultrasonografi

Pulmoner emboli tanısı almış hastaların çok büyük çoğunluğunda DVT pozitifliği de saptanır (30). DVT tanısında altın standart kontrast venografi olsa da komplikasyon fazlalığı ve zor ulaşılması gibi sebeplerden dolayı yerini Doppler USG almıştır.

2.5 PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

PE, klinik seyri oldukça değişken bir tablo olup, erken mortalite riskinin doğru şekilde belirlenmesi prognozun tahmin edilmesi ve uygun tedavi stratejisinin seçilmesi açısından kritik öneme sahiptir (31,32). Hastalar risk sınıflamasına göre masif, submasif ve nonmasif risk gruplarına göre dağılmaktadır. Yüksek riskli PE olgularında erken mortalite oranı %30–50'ye kadar ulaşabilmekte, orta riskli olgularda mortalite yaklaşık %10–15 seviyelerinde seyretmekte, düşük riskli olgularda ise bu oran %1–2 düzeylerinde kalmaktadır (33).

2.6 ERKEN MORTALİTENİN BELİRLENMESİ

Klinik karar verme aşamasında otuz günlük mortalite oranı, en sık kullanılan prognostik belirteçler arasındadır (Tablo 5). Bu nedenle, özellikle orta-yüksek ve yüksek

riskli olguların hızlı şekilde tanımlanması, tedaviye yönelik kararların dinamik olarak verilmesi açısından kritiktir (9,30). Erken dönemde prognozun gidişatını belirleyen klinik, biyokimyasal ve görüntüleme parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi hasta yönetimini bariz şekilde kolaylaştırmaktadır.

Tablo 5: Akut PE olgularında erken mortalite riskine göre sınıflama

<table>
<tr><td colspan="2">30 Günlük Mortalite Riski</td><td colspan="4">Risk Belirteçleri</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Hemodinamik İnsitabilite</td><td>PE şiddetinin klinik parametreleri/ komorbidite: PESI sınıf III-IV veya sPESI ≥ 1</td><td>TTE veya BT anjiyoda sağ ventrikül işlev bozukluğu</td><td>Artmış kardiyak troponin seviyeleri</td></tr>
<tr><td colspan="2">Yüksek</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Orta</td><td>Orta-yüksek</td><td>-</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr>
<tr><td>Orta-düşük</td><td>-</td><td>+</td><td colspan="2">Birisi (+) veya ikisi de (-)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Düşük</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>Değerlendirme gerekmez İstenmiş ise negatif olmalı</td></tr>
<tr><td colspan="6">PE: Pulmoner tromboembolizm, PESI: Pulmoner embolizm şiddet indeksi, sPESI: Basitleştirilmiş pulmoner embolizm şiddet indeksi, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, BT: Bilgisayarlı tomografi.</td></tr>
</table>

2.7 TEDAVİ YAKLAŞIMI

PE tedavisinde temel ilke, klinik ciddiyete göre uygun tedavi modelinin belirlenmesidir. Tedavi seçenekleri arasında antikoagülan tedavi, trombolitik tedavi, kateter aracılı girişimler ve cerrahi embolektomi bulunmaktadır (34–36).

2.7.1 Antikoagülan Tedavi

PE'de ilk basamak tedavi çoğunlukla antikoagülan tedavidir. Başlangıç tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK) tercih edilebilir (37). Heparin tedavisi başlanan olgularda, bu tedavi en az beş gün sürdürülmeli ve ilk 24 saatte varfarin veya uygun bir DOAK ile oral antikoagülasyona geçişi yapılmalıdır (Tablo 6). Eğer tedaviye

oral faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban) ile başlanmışsa, idame tedavi aynı ilaç üzerinden sürdürülür (38). Düşük riskli non-masif PE olguları, kardiyopulmoner rezervi iyi, PESI veya sPESI skorları düşük, tedavi uyumu yüksek ve acil sağlık merkezine erişimi kolay hastalar ise kısa süreli hastane izlemi sonrası taburcu edilebilir veya doğrudan ayaktan tedavi edilebilir (39). Ayaktan tedavi verilecek hasta seçimi için Hestia kriterleri de kullanılmaktadır. Bu hastalarda pratik olması nedeniyle genellikle hastanın kilosuna göre ayarlanan dozda, subkutan yolla günde iki kez DMAH veya doğrudan DOAK başlanabilmektedir (37).

Tablo 6: Standart heparin ile antikoagülan tedavi yaklaşımı

Endikasyon	Yapılması Gerekenler
VTE kuşkusu	• Bazal aPTZ, INR (veya protrombin zamanı) ve hemogram alınır. • Heparin için kontrendikasyon varlığı araştırılır. • Tanıyı doğrulayıcı testler istenir.
VTE tanısı	• Yükleme dozunda (80 IU/kg) heparin verilir. • Heparin infüzyonuna (18 IU/kg/saat) başlanır. • Altı saat sonra aPTZ değerine bakılır ve hedef aPTZ değerine ulaşmak için uygun heparin dozu verilir • Tedavi başlangıcından itibaren SH kesilene kadar günaşırı trombosit sayımı yapılır (Son 100 gün içinde heparin almış olanlarda tedaviden önce bazal tedavi başladıktan sonra 4. saatte tekrar trombosit sayımı istenir.). • Hedef aPTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde*). • En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. • INR değeri 24 saat arayla iki defa 2-3 aralığında bulunduğunda SH kesilir. • INR değeri 2-3 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile tedaviye devam edilir.
aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: International normalized ratio, SH: Standart heparin.	

2.7.2 Varfarin Ve Heparin Kombinasyonu

DMAH veya SH ile tedaviye başlanan olgularda, ilk 24 saat içinde tedaviye varfarin (genellikle 5 mg/gün) eklenmelidir. Varfarin K vitamini metabolizması üzerinden etki yaparak antikoagülan etki sağlar. Fakat bu etkisi 48-72 saat içinde oluşmaktadır. Bu yüzden varfarin ve heparin birlikte başlanır ve optimal İnternational Normalized Ratio (INR) aralığına ulaşıldıktan sonra heparin kesilir ve tedavi varfarin ile sürdürülür (40).

2.7.3 Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar

Bu gruptaki ilaçların etki mekanizması farklılık göstermektedir. Faktör Xa inhibitörleri arasında rivaroksaban, apiksaban, edoksaban bulunurken; dabigatran direkt trombin inhibitörüdür (Tablo 7). Bu ilaçların kullanımında en önemli dezavantaj bu ilaçlara bağlı gelişen yan etkilerin tedavisinde kullanılan ajanların ülkemizde bulunmamasıdır (41,42).

Tablo 7: Doğrudan etkili oral antikoagülanların özellikleri

Parametre	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Hedef	Faktör Xa	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin
Yarılanma ömrü, saat	5-13	8-15	9-11	12-14
Renal eliminasyon	%33	%25	%35	%80
VTE dozu	3 hafta 2 x 15 mg, sonra 20 mg/gün	7 gün 2 x 10 mg, sonra 2 x 5 mg	7 gün IV antikoagülan, sonra 60 mg/gün	5-10 gün IV antikoagülan, 2 x 150 mg
Yiyecek etkileşimi	Yok	Yok	Yok	Yok
IV: İntravenöz, VTE: Venöz tromboembolizm.				

2.8 PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE KANAMA YÖNETİMİ VE RİSK GRUPLARINA GÖRE TEDAVİ

Antikoagülan tedavi açısından en önemli kontrendikasyonlar arasında aktif iç organ kanaması ve intrakranial kanamalar sayılabilir. Eğer tedavi uygulandığı esnada kanama gelişirse tedavi hemen kesilmelidir.

Heparine bağlı kanama gelişirse tedavisinde antidotu olan protamin sülfat kullanılmaktadır. Dozu standart heparin dozuna göre ayarlanarak 10-30 dakikada yavaş infüzyon şeklinde verilir. Varfarin kullanımı esnasında gelişen kanamalar ise genellikle INR'nin 4-5 in üstüne çıktığı durumlarda gelişir. Bu durumda ise varfarin hemen kesilir ve K vitamini başlanır. Antikoagülan tedavinin verilemediği durumlarda veya yeterli tedavi verildiği halde tekrarlayan PE olgularında ise Vena Cava İnferior Filtreleri kullanılabilmektedir. Bu tedavinin dezavantajı ise uzun süreli kullanımda tromboz riskini artırmasıdır (43,44).

Hemodinamik olarak stabil olan, fakat sağ ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalar submasif PE olarak değerlendirilir. Bu hastalarda prognozun belirlenmesinde kardiyak belirteçler önemli bir yeri vardır. Troponin değerinin negatif olduğu durumlar bu grubun çoğunluğunu oluşturur ve tedavide DMAH veya DOAK tercih edilmektedir (45). Eğer troponin değeri pozitif ise bu hastalarda kardiyak yetmezlik gelişme olasılığı yüksek olduğu için infüzyon şeklinde heparin verilmektedir (46). Bu tedavinin avantajları kritiktir. Hem böbrek yetmezliğinde kullanılabilmesi hem de yarılanma ömrünün kısa olması sayesinde trombolitik tedaviye hızlı geçilebilmesi sayesinde avantajlı bir konuma sahiptir.

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar ise masif PE grubunda değerlendirilir ve bu hastaların tedavisinde hızlı ve agresif olunmalıdır (Tablo 8). Başlangıç için 80IU/kg şeklinde IV infüzyon ve yanında replasman tedavisi başlanmalıdır. Trombolitik tedavi ilk 48 saatte en etkili tedavi olduğu için tüm hastalar hızlıca değerlendirilmelidir. En sık tercih edilen ajan rt-PA olup hızlı etki ettiği ve alerji yapmadığı için çok avantajlıdır. Fakat intrakranyal kanama riski olduğu için dikkatli olunmalıdır. Trombolitik infüzyon tamamlanınca heparin tedavisine devam edilir ve hemodinamik stabilite sağlanınca oral antikoagülanlara geçilir. Trombolitik tedavi alınmasına karşı bir durum var ise cerrahi embolektomi veya kateter infüzyon seçenekleri de değerlendirilmelidir.

Tablo 8: Pulmoner tromboembolizmde hemodinamik instabilite tanımı

Kardiyak Arrest	Obstrüktif Şok	Persistan Hipotansiyon
Kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi	- Sistolik kan basıncı <90 mmHg Veya - Yeterli sıvı desteğine rağmen sistolik kan basıncını ≥ 90 mmHg'da tutabil mek için vazopressör gereksinimi Birlikte - Uç organ hipoperfüzyonu (bilinç değişikliği, soğuk-nemli cilt, oligüri/ anüri, artmış serum laktat düzeyi) varlığı	- Sistolik kan basıncı <90 mmHg Veya - Sistolik kan basıncında 40 mmHg'dan fazla düşüş (15 dakikadan uzun süren ve yeni başlamış aritmi, hipovolemi ve sepsis ile açıklanamayan)

2.9 AKCİĞER KANSERİ

2.9.1 Giriş

Akciğer kanseri, günümüzde hem insidansı hem de mortalitesi açısından tüm dünyada sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün 2022'de yaptığı açıklamaya göre her yıl 1,8 milyon civarında insan bu hastalık sebebiyle ölmektedir. Bu bilgiler bize gösteriyor ki akciğer kanserine sadece medikal olarak değil aynı zamanda toplum sağlığı açısından da multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (47).

2.9.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Tütün ürünlerinin dumanında bulunan aromatik hidrokarbonlar ve nitrozamin gibi ürünler Deoksiribonükleik Asit (DNA)'da hasar meydana getirerek kansere doğru giden süreci başlatmaktadır. Sigara ve diğer tütün ürünleri akciğer kanseri oluşumunun yaklaşık %90'ından sorumlu tutulmaktadır (48). Bunun dışında radon gazı, asbest, krom ve arsenik gibi çevresel karsinojenler de hastalığın ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Çevresel faktörlerin yanında ailesel ve genetik faktörlerin de akciğer kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

2.9.3 Histopatolojik Sınıflandırma ve Moleküler Patogenez

Akciğer kanseri başlıca iki ana grupta sınıflandırılmaktadır; bunlar küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK) (49) (Tablo 9). Bu grubun çoğunluğunu yaklaşık %80 gibi oranla küçük hücreli dışı kanser oluşturmaktadır (50). EGFR mutasyonları, ALK translokasyonları, ROS1 yeniden düzenlenmeleri ve KRAS mutasyonları, KHDAK gelişiminde önemli rol üstlenmektedir. Bu genetik faktörlerin tespit edilmesi tedavi planı açısından önemli bir yol göstermektedir (51,52). KHAK ise agresif ve metastaz yapmaya yatkın olduğundan genellikle ileri evreye geldiğinde tanı alabilmektedir. Çok sık ve özellikle uzak metastaz yaptığı için tedavide sistemik kemoterapi verilmektedir.

Tablo 9: Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik- klinik bulguları

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
Adenokarsinom - En sık görülen tür - Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür - Sıklıkla periferik yerleşimli - Radyolojik olarak hava bronkogramları şeklinde prezente olabilir
Skuamoz Hücreli Kanser - İkinci en sık rastlanılan tür - Sigara ile yakın ilişkili - Sıklıkla santral yerleşimli - Kaviteleşme gösterebilir
Büyük Hücreli Kanser - En nadir görülen tür - Sıklıkla periferik yerleşimli
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
- Sigara ile yakın ilişkili - Sıklıkla santral yerleşimli - Mediastinal lenfadenopati birlikteliği sıktır - En kötü prognozlu tür

2.9.4 Klinik Bulgular Ve Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri genellikle uzun süre semptom vermeden ilerlediği için erken tanı koyulması güçtür. En sık karşılaşılan semptomlar arasında inatçı öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yer almaktadır. İleri evrelerde özellikle uzak organ

metastazlarına bağlı kilo kaybı, kemik ağrıları ve nörolojik bulgular gibi semptomlar daha sık görülmektedir (53). Tanıda BT ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Kesin tanı için altın standart tümörden biyopsi alınmasıdır ve bu amaçla bronkoskopi, transtorasik biyopsi veya cerrahi rezeksiyon gibi yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde ayrıca likid biyopsi yöntemleri ile tümör DNA'sının tespiti yapılabilmekte olup bu da erken tanı ve tedaviye cevabın izlenmesinde fayda sağlamıştır (54–57).

2.9.5 Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserinde metastaz durumunun değerlendirilmesi açısından en sık başvurulan yöntem BT dir. Özellikle kontrast kullanımı sebebiyle; tümörün mediastene invazyonu, lenf nodu tutulumu, plevra ve perikard infiltrasyonu ile göğüs duvarında tutulum yapıp yapmadığını değerlendirmede daha değerlidir. PET/BT, kanserin tanısı koyulmasında ve tanı koyulduktan sonra evreleme yapılmasında sıkça kullanılan yöntemlerden biridir. PET/BT, primer tümörün metabolik aktivitesini gösterebildiği gibi, uzak metastazların değerlendirilmesinde de çok önemli bir yere sahiptir. Ancak santral sinir sistemi metastazlarının gösterilmesinde beyin aktivitesi yanlış pozitifliğe sebebiyet verebileceği için PET/BT'nin kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle beyin metastazlarının incelenmesinde kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Benzer şekilde kemik ve karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde PET/BT genellikle yeterli gelir fakat şüphe varsa ek olarak MRG incelemesi önerilmektedir.

Endoskopik yöntemler de akciğer kanserinin tanı ve evreleme basamaklarında kritik rol oynamaktadır. Fiberoptik bronkoskopi sayesinde primer tümörden veya mediastinal lenf nodlarından biyopsi alınıp tanı ve evreleme yapılabilir. Ayrıca transbronşiyal iğne aspirasyonu ile hem tanı hem de evreleme yapılabilmektedir. Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS), mediastinal lenf nodlarının örneklenmesine olanak sağlayarak invaziv girişimlere olan ihtiyacı azaltır. EBUS'un yetersiz kaldığı durumlarda Endoskopik Ultrasonografi (EUS) devreye girmekte ve her iki yöntemin birlikte kullanımı tanı oranlarını belirgin şekilde artırmaktadır (58). Buna rağmen yeterli bilgi elde edilemezse mediastinoskopi gibi cerrahi girişimler uygulanabilmektedir.

Genel olarak evreleme tanısal ve patolojik olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Yapılan görüntülemeler ve minimal invaziv işlemler sonucunda

tanısal evreleme elde edilirken (Tablo 10); tümörün çıkarılması sonrası histopatolojik olarak incelenmesi patolojik evrelemeyi verir (59).

Tablo 10: 8.TNM tümör evrelemesi

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer ttümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı> 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı> 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı> 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör3 * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm

T3		Tümörün en geniş çapı> 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı> 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
N-Bölgesel Lenf Bezleri		
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok	
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon	
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz	
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz	
M-Uzak Metastaz		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.9.6 Akciğer Kanserinde Tedavi

2.9.6.1 KHDAK'de Tedavi: KHDAK; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdan oluşmaktadır. KHDAK tanısında immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılması bu alt tiplerin belirlenmesinde rol oynar. Bu grubun tedavisinde temel olarak radyoterapi, sistemik kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler kullanılmaktadır. Bu tedaviler hastalığın evresine ve biyolojik olarak özelliklerine göre tek başlarına ya da kombine olarak kullanılmaktadır. Bunların yanında cerrahi tedavi ise özellikle evre 1-2 de en etkili tedavi yöntemidir (60).

Küratif cerrahi sonrası nüks riskini azaltmak için erken evrede neoadjuvan ve adjuvan tedavi önemli yer tutmaktadır. Özellikle evre 2-3 kanserde adjuvan tedavinin 5 yıllık sağ kalıma etkisi olduğu gösterilmiştir (61). Genellikle platin bazlı tedaviler protokolü oluşturmaktadır. Sisplatin tedavisinin yüksek toksisite riski olduğu için metastatik ve palyatif tedavi tercihinde karboplatin kullanılmaktadır (62).

KHDAK'da onkojenik sürücü mutasyonlarının saptanması sonucunda günümüzde buna yönelik tedaviler standart haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar EGFR mutasyonu saptanan evre 1B-3B hastalarda tirozin kinaz inhibitörü olan osimertinib kullanımının sağkalıma fayda sağladığını göstermiştir (63). Buna benzer olarak ALK

pozitif olan olgularda ise alektinib kulalnımının sağkalıma etkisi olduğu gösterilmiştir (64).

Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin özellikle ileri evre olgularda sağkalıma ciddi etkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek PD-L1 ekspresonu olan hastalarda pembrolizumab tek başına kullanılabilmektedir. Rezektabl evre 2-3A KHDAK'larda adjuvan atezolizumab'ın sağ kalımı artırdığı görülmüştür (65).

KHDAK tedavisinde cerrahi, günümüzde hâlâ en önemli temel yaklaşımlardan biridir. Son yıllarda akciğer kanseri biyolojisindeki gelişmeler, sistemik tedavilerdeki yenilikler, minimal invaziv cerrahi teknikler, perioperatif bakımın iyileştirilmesi ve değişen hasta profilleri ile cerrahi yöntemler de önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Bu bağlamda cerrahi, KHDAK'nin yalnızca primer tümör tedavisinde değil; preinvaziv lezyonlarda, erken evre hastalıkta, rekürrenslerin kontrolünde ve seçilmiş olgularda palyatif amaçla da değerini sürdürmektedir. Özellikle dispne kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılması açısından cerrahi girişimler, multidisipliner tedavi algoritmasında önemli bir yere sahiptir (52).

Cerrahi yaklaşımda torakotomi hâlâ "altın standart" yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS) ve Robot Yardımlı Cerrahi (RATS) gibi minimal invaziv yöntemler son yıllarda önemli bir gelişim göstermiştir. Bu teknikler, kot ekartasyonuna gerek kalmadan küçük kesiler aracılığıyla onkolojik prensiplere uygun rezeksiyon yapılmasına imkân tanımaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar, VATS ve RATS'ın erken evre KHDAK'de etkinliğini ve güvenilirliğini ortaya koymuş; torakotomiye kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi, daha düşük morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (66,67). Bununla birlikte, minimal invaziv yöntemlerin sağkalım ve uzun dönem onkolojik sonuçlar açısından torakotomiye üstünlüğü halen tartışmalıdır.

KHDAK cerrahisinde komplet lenf nodu diseksiyonu (LND) ile yapılan açık lobektomi uzun yıllardır "altın standart" tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda segmentektomiye yönelik veriler giderek artmış ve özellikle erken evre akciğer kanseri olgularında daha sık gündeme gelmeye başlamıştır. Segmentektomi, yalnızca gerçek bir komplet rezeksiyon sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda LND ile doğru evreleme imkânı ve tatmin edici uzun dönem sağkalım sonuçları da sunmaktadır (58,68,69).

Santral veya hiler yerleşimli KHDAK olgularında pnömonektomi endike olabilmektedir. Ancak yüksek postoperatif morbidite ve mortalite riski ile yaşam kalitesindeki belirgin düşüş göz önünde bulundurulduğunda, uygun hastalarda sleeve lobektomi tercih edilmektedir. Bu yaklaşım hem onkolojik yeterliliği korumakta hem de pnömonektomiye kıyasla komplikasyon oranlarını anlamlı şekilde azaltmaktadır.

2.9.6.2 KHAK'de Tedavi: Küçük hücreli akciğer kanseri, hızlı proliferasyon ve erken metastaz eğilimi nedeniyle akciğer kanserleri arasında en agresif seyirli alt tiplerden biridir. KHAK'nin evrelemesinde KHDAK için kullanılan TNM sınıflaması uygulanabilse de klinik pratikte hastalığın biyolojik davranışı göz önünde bulundurularak iki evreli sistem tercih edilmektedir. Buna göre; Sınırlı Evre, hastalığın yalnızca aynı taraf hemitoraksla sınırlı olduğu ve radyoterapi alanı içerisinde güvenle kapsanabildiği durumları ifade eder. Sınırlı evre hastalarda standart yaklaşım kemoradyoterapidir (11). Platin (sisplatin veya karboplatin) ile etoposid kombinasyonu birinci basamakta en sık kullanılan rejimdir (70). Yaygın Evre ise toraks dışına veya karşı akciğere yayılan olguları kapsamaktadır. Yaygın evre hastalıkta temel tedavi platin bazlı kemoterapidir (71).

KHAK'de cerrahi tedavinin rolü oldukça sınırlıdır. Yalnızca evre I–IIA (T1–2, N0) hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Bu olgularda cerrahi sonrası patolojik değerlendirmeye ek olarak adjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi önerilmektedir. Ancak hastalığın büyük çoğunluğunda sistemik tedavi temel yaklaşımı oluşturmaktadır (11).

KHAK'de nüks geliştiğinde ikinci basamak tedavi seçimi, ilk tedavi sonrası progresyon zamanına göre belirlenir: Duyarlı hastalık; ilk tedaviden progresyona kadar geçen sürenin ≥3 ay (bazı kılavuzlarda ≥6 ay) olduğu olgular (72). Bu hastalarda yeniden platin-etoposid uygulanabilir. Dirençli hastalık ise ilk tedaviden sonraki 3 ay içerisinde progresyon görülen olguları kapsar; Topotekan ve Lurbinectedin kullanılabilir (73).

2.9.7 Sonuç

Akciğer kanseri, preinvaziv lezyonlardan ileri evrelere kadar geniş bir spektrumda cerrahi gereksinim doğurabilmektedir. Onkolojik cerrahinin temel amacı, tam medikal tedavi stratejileri ile uyumlu, morbidite ve mortalitenin en düşük olduğu, fonksiyonel kaybı minimal düzeyde tutan ve yaşam kalitesini artıran bir yaklaşım geliştirmektir.

Cerrahi tedavi yalnızca küratif rezeksiyonu değil, aynı zamanda rekürrenslerin tanısına katkı sağlamayı, tedavi edici girişimler yapmayı, palyatif cerrahilerle semptomları kontrol altına almayı hedeflemektedir.

Akciğer kanserinin kronik bir hastalık olarak kabul edildiği günümüzde, komplet cerrahi rezeksiyon gerekliliği değişmez bir gerçek olsa da akciğer parankimini ve fonksiyonlarını koruyucu yaklaşımların da ön planda tutulması büyük önem taşımaktadır.

2.10 AKCİĞER KANSERİ VE PULMONER EMBOLİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Akciğer kanseri, dünya genelinde hem insidansı hem de mortalitesi en yüksek malignitelerden biri olup, yalnızca primer tümör yükü ile değil, aynı zamanda yol açtığı sistemik komplikasyonlarla da klinik açıdan önem arz etmektedir (74). Bu komplikasyonlardan en dikkat çekici olanı, VTE ve bunun en ciddi klinik yansıması olan PE' dir. VTE, kanserli olgularda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir (75). Hematolojik, jinekolojik, gastroenterolojik ve pulmoner kanserler; en çok VTE görülen kanserler arasında sayılmaktadır (76). Yapılan geniş popülasyonlu vaka-kontrol çalışmasında, hematolojik kanserlere sahip hastaların en fazla VTE riski olduğu gösterilmiştir. Bunu akciğer kanseri ve gastrointestinal kanserler izlemektedir (1). Çeşitli epidemiyolojik veriler, kanser tanısı olan hastalarda VTE'nin, kanser dışı nedenler arasında ikinci en sık ölüm nedeni olduğunu ortaya koymuştur (77). Özellikle akciğer kanseri olan hastalarda pulmoner emboli gelişim riskinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78). Pulmoner emboli oluşma olasılığını artırdığı çalışmalarla belirlenen ek risk faktörleri arasında yüksek D-dimer düzeyleri, kemoterapi, DVT öyküsü, hastalığın ileri evresi ve adenokarsinom alt tipi sayılabilir. Genellikle akciğer kanseri ve pulmoner embolinin birlikte görüldüğü vakalarda prognozun kötü seyrettiği bildirilmiştir (79). Ayrıca, akciğer kanseri sırasında uygulanan tümör gelişimini önleyici tedavilerin pulmoner emboli gelişimini ve mevcut emboliyi şiddetlendirebildiği, ek enfeksiyon varlığında ise kronik pulmoner hipertansiyona ilerleyebileceği rapor edilmiştir.

2.10.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, VTE gelişimi açısından en riskli malignitelerden biri olarak tanımlanmaktadır. Yapılan büyük kohort çalışmalarında, akciğer kanserli hastalarda VTE

insidansı %3 ile %15 arasında bildirilmiştir (80,81). Bu oran hem kanserin histolojik alt tipine hem de hastalığın evresine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle adenokarsinom alt tipi, KHDAK kıyasla daha yüksek tromboemboli riski ile ilişkilendirilmiştir (82). Akciğer adenokarsinomu olan hastalarda sıklıkla EGFR mutasyonu saptanmakta ve bu nedenle tedavide EGFR tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır; ancak bu tedavinin pulmoner emboli gelişimine olumsuz yönde etkileri gösterilmiştir. EGFR inhibitörleri, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu tetikleyerek tromboz riskini artırabilir (83). Bunun dışında anti-anjiojenik bir ajan olan Bevacizumab'ın, endotel hücrelerine etki ederek prokoagülan mekanizmaları uyardığı bildirilmektedir (84). Ayrıca ileri evre ve metastatik yayılımı bulunan olgularda pulmoner emboli insidansı belirgin şekilde artmaktadır.

2.10.2 Patofizyoloji Ve Mekanizmalar

Venöz trombozun patogenezini açıklamak için Virchow Triadı temel alınır; bu üçlü damar endotel hasarı, hiperkoagülabilite ve venöz stazdan oluşur (85). Akciğer kanseri, tromboembolik olaylara yatkınlığı birden fazla mekanizma üzerinden artırmaktadır. Malign hücrelerin doku faktörü ve kanser prokoagülanı gibi prokoagülan moleküller salarak koagülasyon kaskadını aktive ettiği, böylece belirgin bir hiperkoagülabilite yarattığı bilinmektedir. Özellikle adenokarsinom alt tipinde bu mekanizma daha belirgindir (82).

Tümör dokusunda gelişen immün yanıt ve kronik inflamasyon vasküler hemostazı bozarak tromboz eğilimini artırır. Akciğer tümörünün anatomik lokalizasyonu ve büyüme paterni, büyük venöz yapılara (ör. vena cava superior veya pulmoner venler) bası yaparak venöz staza yol açabilir. Ayrıca tümör invazyonu, damar endotelini doğrudan zedeleyerek lokal tromboz gelişimini kolaylaştırır (78).

Malignite tedavisinde kullanılan ajanlar da sürece katkıda bulunur. Platin bazlı kemoterapiler başta olmak üzere birçok kemoterapik ilaç inflamasyonu ve oksidatif stresi artırarak damar geçirgenliğini ve endotel hasarını tetikler; bu yolla VTE riski yaklaşık altı kat artabilir (83). Santral venöz kateter kullanımı ve uzun süreli immobilizasyon ek risk faktörleridir.

Pulmoner vasküler dallardaki tıkanma, akciğerlerin gaz değişim yüzeyini azaltarak solunum yetmezliğine yol açar; ciddi VTE'de mortalitenin başlıca nedeni ise

pulmoner arter basıncındaki artışa bağlı gelişen sağ ventrikül yetmezliğidir (86). Maligniteye eşlik eden pulmoner embolide senkop normalden daha sık görülür; hemodinamik instabilite, şok ve hipotansiyon varlığında yaygın ve santral emboli olasılığı yüksektir (87).

Kanser ile tromboembolik olaylar arasındaki ilişki ilk kez 19. yüzyılda Armand Trousseau tarafından tanımlanmış ve "Trousseau sendromu" olarak adlandırılmıştır. Trousseau sendromu; özellikle spesifik karsinom tiplerinde görülen, venöz tromboz ve hiperkoagülabilite ile giden bir sendromdur. Bir hastada maliginite varsa, trombofilebit ve DVT aynı anda ortaya çıkıyorsa, rekürren ve migratuar tromboflebit atakları görülüyorsa hastada bu sendrom akla gelmelidir. Günümüzde de özellikle akciğer kanseri gibi solid tümörlerde bu ilişki klinik açıdan önemini korumaktadır (88).

Akciğer kanseri hastalarında anti-tümör tedavileri de riski artırır. Trombositoz, yüksek D-dimer, yükselmiş hemoglobin ve düşük PaO_2 düzeyleri PE gelişme olasılığını artırır (89). Bazı genetik değişiklikler, özellikle EML4/ALK yeniden düzenlemesi, pulmoner emboli riskinde önemli rol oynar (82). Cerrahi girişim uygulanan akciğer kanserli hastalarda, cerrahi uygulanmayanlara göre yaklaşık üç kat daha fazla emboli gelişir; bunun nedeni cerrahi sırasında gelişen venöz staz, salınan doku faktörleri ve postoperatif immobilizasyondur. Kemoterapi alan akciğer kanserli hastalarda tromboz riski tedavi almayanlara göre yaklaşık altı kat yüksektir; özellikle sisplatin, karboplatin, gemsitabin ve paklitaksel gibi ajanlar damar endoteline doğrudan hasar vererek ve trombosit reaktivitesini artırarak trombozu tetikler (83).

2.10.3 Akciğer Kanserinde İnsidental Ve Semptomatik Pulmoner Emboli

Akciğer kanserinde evreleme, nüks değerlendirmesi ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla toraks BT incelemelerinin giderek daha sık yapılması, hem insidental hem de semptomatik PE saptanma oranlarının belirgin şekilde artmasına yol açmıştır (90). Akciğer kanseri olan hastalarda mevcut semptomların kötüleşmesi, yeni başlayan veya artan dispne, göğüs ağrısı ya da hemoptizi gibi bulgular ortaya çıktığında, yalnızca tümör progresyonu değil, eşlik eden pulmoner emboli olasılığı da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.10.4 Klinik Önemi

PE, akciğer kanserinde yalnızca sık görülen bir komplikasyon değil, aynı zamanda hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen bağımsız bir faktördür. Çeşitli kohort çalışmalarında, PE gelişen akciğer kanserli hastalarda mortalitenin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (91). Hatta bazı olgularda pulmoner emboli, henüz tanı konmamış akciğer kanserinin ilk klinik bulgusu olabilir.

PE'nin semptomatolojisi primer akciğer kanseri bulguları ile örtüşebildiğinden, doğru tanıya ulaşmak zorlaşır ve klinisyenlerin yüksek şüpheyle yaklaşmasını gerektirir.

D-dimer, pulmoner emboli gelişen kanser hastalarının tanısında önemli bir biyobelirteçtir ancak akciğer kanserli bireylerde de D-dimer düzeyi yüksek olabileceğinden, pulmoner emboliyi doğrulamak için BTPA önerilmektedir.

Ayrıca, EKG sağ ventrikül hipertrofisini düşündüren bulguların bulunması, pulmoner trunkusa ilişkin emboli olasılığını destekler. Ekokardiyografi (EKO) ise düşük PE riski olan hastalarda sınırlı tanısal değere sahip olsa da yüksek riskli olgularda normal bir EKO'nun pulmoner emboliyi dışlamada önemli katkı sağladığı bildirilmektedir (92). Bununla birlikte onkolojik hastalarda maligniteye bağlı pulmoner arter basıncı artışı, tanısal özgüllüğü azaltabilir.

2.10.5 Tedavi Ve Yönetim

Tedavi, çok sayıda komorbidite ve değişken içerdiğinden karar verilmesi en zor alanlardan biridir. Malignite hastalarının genel durumu, beslenme yetersizlikleri ve eşlik eden hastalıklar da tedavi sürecini zorlaştırır.

Akciğer kanserine eşlik eden pulmoner embolide temel tedavi yaklaşımı antikoagülasyondur. Antikoagülan tedavi, trombüsün yayılımını ve yeni trombüs oluşumunu önlemede son derece etkilidir ve bu nedenle altın standart kabul edilir (93). Uzun yıllar boyunca DMAH ilk tercih iken, günümüzde DOAK kanser ilişkili VTE'de güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak malign hastalarda gastrointestinal veya serebral kanama riski yüksek olduğundan, tedavi mutlaka bireyselleştirilmelidir.

Genellikle tedavi parenteral antikoagülan ile başlar ve en az 3 ay süreyle oral antikoagülanlarla devam eder; aktif kanser veya devam eden onkolojik tedavi varlığında bu süre uzatılmalıdır (94). Risk altındaki hastalarda (örneğin hastanede yatan, immobil

veya cerrahi girişim geçiren akciğer kanserli olgular) tromboemboli profilaksisi büyük önem taşır. Yeni oral antikoagülanların, birçok kemoterapik ve immünmodülatör ajanla etkileşime girebilmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır; bu nedenle pek çok olguda DMAH hâlâ ilk seçenek olarak görülmektedir.

Yüksek riskli pulmoner emboli olgularında, hemodinamik instabilite varsa veya antikoagülan tedavi yetersiz/kontrendike ise, invaziv ve non-invaziv reperfüzyon yöntemleri gündeme gelir. Sistemik tromboliz, pulmoner damar tıkanıklığını gidererek pulmoner arter basıncını düşürür ve sağ ventrikül yüklenmesini hızla azaltır; semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saatte uygulanırsa en yüksek yarar sağlanır (18). Ancak intrakraniyal kanama dâhil ciddi hemorajik komplikasyon riski nedeniyle, düşük riskli hastalarda kullanımı tartışmalıdır.

Kateter aracılığıyla mekanik fragmantasyon, trombüs aspirasyonu veya düşük doz lokal tromboliz ile kombine edilen mekanik reperfüzyon teknikleri; özellikle kanama riski yüksek olgularda kurtarıcı bir seçenek olabilir, ancak mevcut kanıtlar çoğunlukla gözlemsel verilere dayanmaktadır (95). Kateter bazlı ultrason eşliğinde pıhtı parçalama ile düşük doz in situ trombolizin, sağ ventrikül fonksiyonlarını korumada heparine üstün olabileceğine dair veriler olsa da ciddi kanama riskinin sistemik trombolizle benzer olabileceği rapor edilmiştir (96).

Genel olarak, reperfüzyon tedavilerine ilişkin görüş birliği yoktur ve karar, merkezin deneyimi ve hastanın klinik koşullarına göre verilmelidir. Kanser hastalarında kemoterapiye bağlı ek komorbiditeler ve artmış kanama riski nedeniyle risk–fayda analizi titizlikle yapılmalıdır. Malignite, intrakraniyal tümörler dışında, sistemik tromboliz için mutlak kontrendikasyon değildir; ancak malign hastalarda trombolitik tedaviye dair veriler sınırlıdır ve çoğu vaka raporları düzeyindedir (97).

Vena Cava İnferior Filtreleri (VCİF), venöz kaynaklı pıhtıların pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak engelleyen cihazlardır. Antikoagülasyon yapılamadığı veya yeterli antikoagülasyona rağmen VTE nüksü gelişen olgularda endikedir. PE insidansını azaltabilmelerine rağmen, uzun vadede DVT riskini artırırlar; bu nedenle özellikle zaten yüksek trombotik riski bulunan kanser hastalarında kullanım kararı dikkatle değerlendirilmelidir. ASCO kılavuzları, vena kava filtresinin yalnızca yerleşik veya kronik trombozu bulunan ve antikoagülasyona geçici ancak mutlak

kontrendikasyonu olan hastalarda düşünülmesini, primer koruma amacıyla kullanılmamasını önermektedir (98).

Yakın tarihli geniş kapsamlı kohort çalışmalarında, malignitesi olan ve akut alt ekstremite DVT'si saptanan hastalarda VCİF yerleştirilmesinin pulmoner emboli ile ilişkili mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir; ancak bu sonuçlar heterojen hasta gruplarına ve gözlemsel verilere dayandığından, her hastada ayrı risk–fayda analizi yapılması önemini korumaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Etik Kurul onayı alındı (25.05.2025-38907),

Çalışmaya başlamadan önce Güç Analizi istatistiği ile çalışmaya gerekli denek sayısı hesaplandı. Bu analiz için, kullanımı serbest olan bir bilgisayar programı olan G-Power programı kullanıldı (G-Power Version 3.1.9.4 Frans Faul, Universitat Kiel, Germany). Yapılan ön çalışmada, pulmoner emboli bulunmayan hasta grubunda tümör yerleşimi, hastaların yaklaşık %50'sinde santral, diğer %50'sinde periferik bulundu. Güç analizi, pulmoner emboli bulunan akciğer kanseri grubunda, tümör yerleşiminin santral olması oranının, emboli olmayan gruptakinden %15 daha fazla (%65) olmasının anlamlı (alfa değeri 0.05) olacağı bir çalışma için yapıldı. Testin gücünün %80 olacağı, tek kuyruklu, çift gruplu böyle bir karşılaştırma çalışması için, her bir grupta en az 143'er denek bulunması gerektiği görüldü.

Ocak 2018 ile Aralık 2024 tarihleri arasında hastanemizde hem akciğer kanseri hem de pulmoner emboli tanısı girilmiş olan hastalar, hastane veri tabanı üzerinden tarandı. ICD Kodları; C34.0 (Ana Bronş Malign Neoplazi), C34.9 (Bronş veya Akciğer Malign Neoplazmı, tanımlanmamış), I26 (Pulmoner Embolizm), I26.9 (Pulmoner Embolizm, Kor Pulmonale ile birlikte) olan hastalar tarandı. Pulmoner embolinin akciğer kanserinin mekanik etkisi ile ilgisi araştırıldığı için, bu hastalar içinden, her iki durumun tanısının birbirlerine yakın tarihlerde konduğu hastalar seçildi. Bunun için, PE tanısı, kanser tanısından en fazla 3 ay (90 gün) önce ya da en fazla 6 ay (180 gün) sonra konmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı olup BTPA ve/veya V/Q sintigrafisi ile kesin PE tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

3.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ

Akciğer kanseri veya pulmoner emboli tanısı kesin olmayanlar,

Eş zamanlı başka malignitesi bulunuyor olanlar,

Pulmoner emboli için bilinen başka bir majör risk faktörü taşıyor olanlar,

Kanser histopatolojik sonucu verifiye edilemeyen,

Pulmoner emboli BTPA görüntüsüne ulaşılamayanlar,

Kanser tanısı alıp tedavi takip protokülüne ulaşılamayan,

Emboli varlığı ispatlanmamış ve/veya şüpheli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tanı kriterlerini karşılayan birden fazla hastane kabulü varsa ilk başvuru esas alındı.

Bu kriterler kullanılarak, akciğer kanseri ile birlikte pulmoner emboli saptanmış olan ardışık 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma bir vaka-kontrol çalışması şeklinde, retrospektif düzende yürütüldü. Kontrol grubu olarak, PE bulunmayan akciğer kanserli hastalardan oluşan bir başka grup oluşturuldu. Bu grupta 2018-2024 yılları arasında emboli olmayan diğer kanser hastaları alfabetik soyadı sırasına göre sıralandı ve çalışma grubunun iki katı olacak şekilde ilk 400 hasta tarandı. Bu hastaların içinden dahil edilme kriterlerine ulaşılan (başka kanser tanısı olmayan, tümör histopatolojisine ulaşılabilen ve tanı sırasında kontrastlı BT ve PET-BT görüntülerine ulaşılan) 289 hasta kriterlere uyduğu için kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

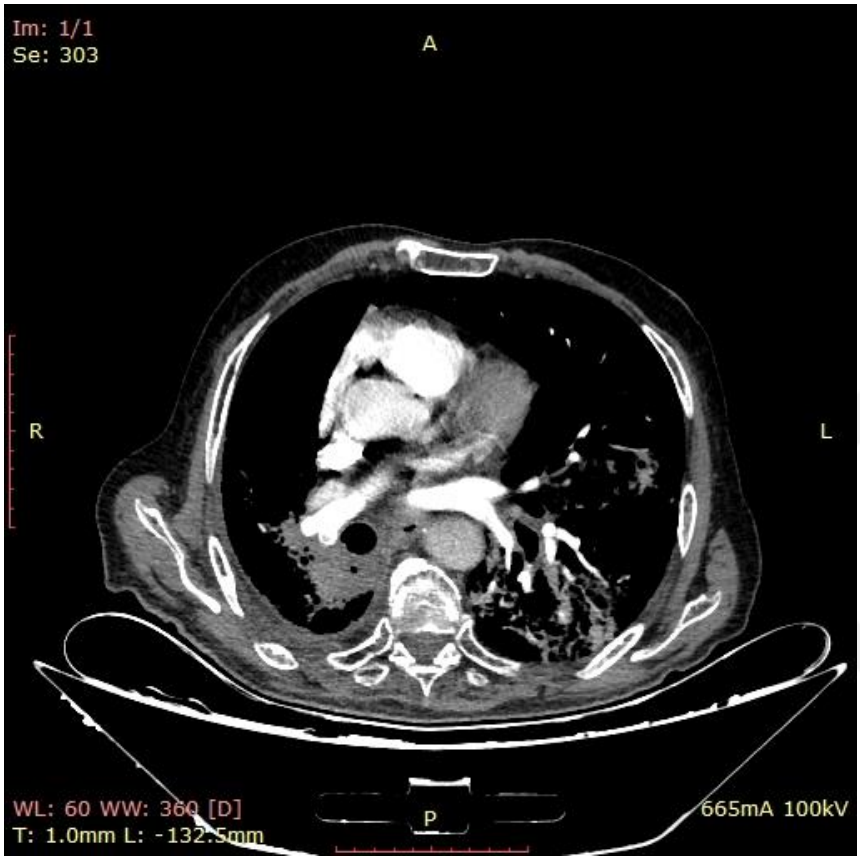
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Hem çalışma grubundaki hem de kontrol grubundaki hastaların hastalık tanı sırasındaki bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri incelendi. Ayrıca pulmoner emboli tanısı olan çalışma grubunda emboli tanısı aldığı sırasındaki BTPA görüntüleri değerlendirildi. BT'de en az iki kesitte pulmoner arterde dolum defekti olması ve damar santralinde yerleşip damar duvarı ile emboli arasındaki arayüzü korunmuş olan akut emboliler dahil edildi (99).

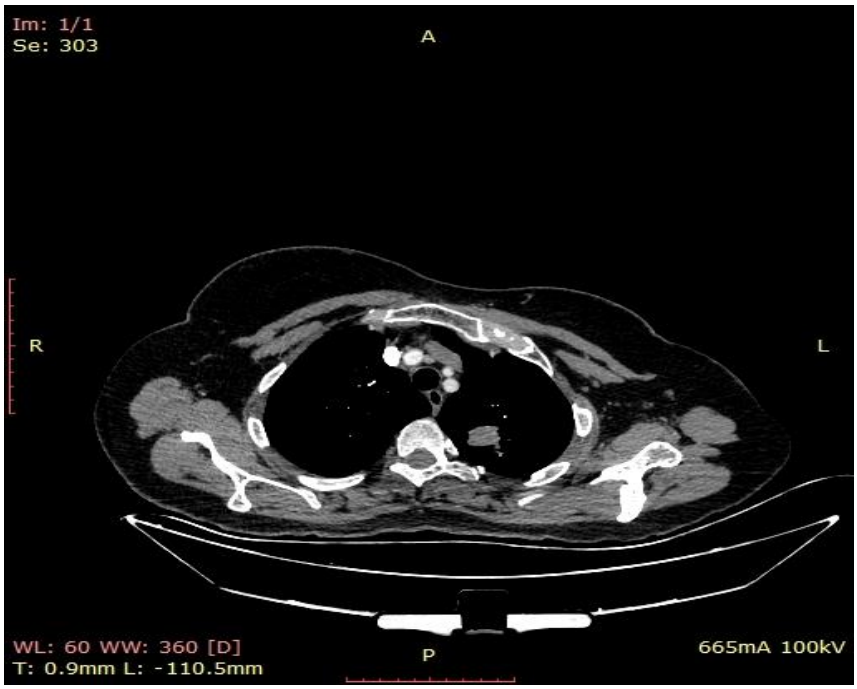
Eş zamanlı ya da yakın tarihli varsa PET-CT görüntüleri de tümöral lezyon ve eşlik eden atelektazi alanını ayırabilmek amacıyla değerlendirildi. Tümörleri ana bronş, lob ve segment bronş düzeyinde pulmoner arter komşuluğunda olan hastaların tümörleri, majör pulmoner arter (MPA) komşusu, Bunun dışında olan hastaların tümörleri ise MPA komşusu olmayan tümör olarak sınıflandırıldı. Aşağıda, tümörü MPA komşusu olan

(Şekil 1) ve olmayan (Şekil 2), (Şekil 3) şeklinde sınıflandırılmış olan iki hastaya ait tomografi kesiti örnekleri görülmektedir.

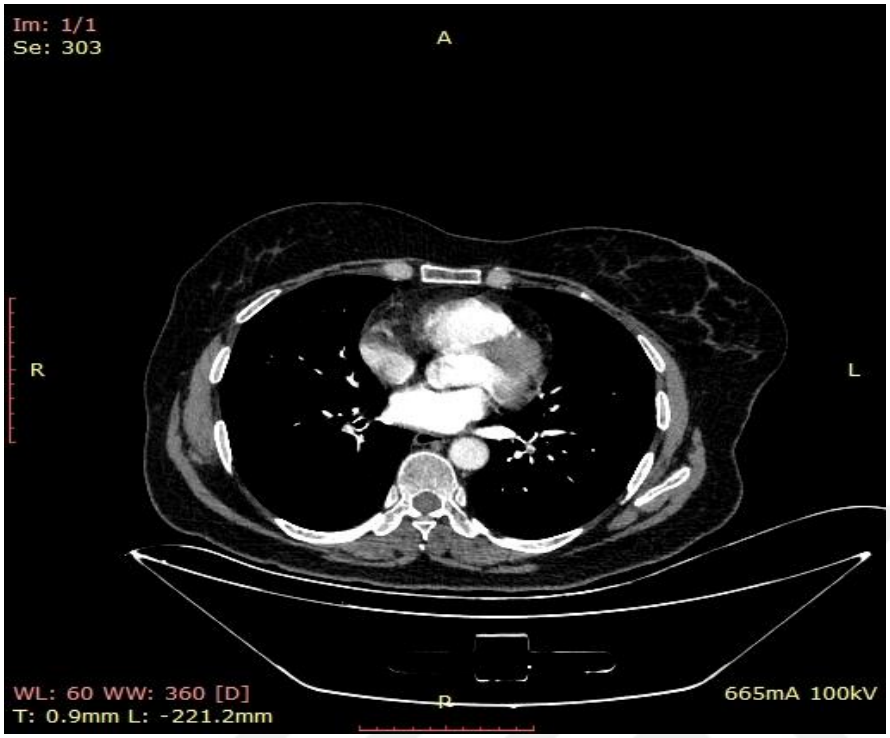
Şekil 1: Santral tümör



Şekil 2: Periferik tümör



Şekil 3: Periferik tümörü olan hastanın embolisi



Hastalarla ilgili diğer değişkenler, hastane elektronik veritabanından, oluşturulan çalışma veritabanına girildi. Hastaların kimlik bilgileri gizli tutularak; yaş, cinsiyet, varsa ek hastalıkları, sigara içimi, varsa geçirdiği cerrahi süreç, kan D-dimer düzeyi, akciğer kanseri histopatolojik türü, emboli tanısı aldığı sıradaki kanser evresi, kanser nedeniyle aldığı tedavi (izlem, cerrahi, kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi), pulmoner emboli masif/submasif ayrımı için ise hastane başvurusu sırasındaki klinik bulguları, ortalama sistemik tansiyonları kaydedildi. Embolinin lokalizasyonu (ana pulmoner arter, segment, subsegment lokalizasyonu) tek taraflı ya da bilateral olması, tek ya da multiple emboli varlığı, tek taraflı ise tümörle aynı tarafta ya da karşı tarafta olması kaydedildi.

Akciğer kanseri evrelemesi yapılırken; Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi) kullanıldı (49).

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Elektronik veritabanına kaydedilen değişkenler SPSS 20.0 for Windows programına aktarıldı ve istatistiksel analizler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer şeklinde verildi. Ölçüm değerlerinin ortalamalarının

karşılaştırması, normal dağılım koşulları yerine getirilmişse Student’s t testi ile, yerine getirilmemişse Mann Whitney U testi ile yapıldı. Frekansların karşılaştırılması için Ki-Kare veya Fisher’s Exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası korelasyon parametrik test koşulu sağlanıyorsa Pearson’s, sağlanmadığında Spearman’s Korelasyon Analizi ile incelendi. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli analize, tek değişkenli analizlerde olasılık oranı 0.1 ve altında bulunan değişkenler dahil edildi. İstatistik testlerinde p değerinin <0,05 olması, anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu 200 hastadan oluşmakta olup hastalarının ortalama yaşı 62.85 (SS;10.80, en küçük 36, en büyük 88) olup, hastaların %79'unu erkekler oluşturuyordu (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma grubunda yaş ve cins dağılımı

Değişken	Değer
Yaş, yıl (standart sapma)	62.85 (10.80)
Cinsiyet	n (%)
Kadın	42 (21)
Erkek	158 (79)

PE tanısı, kanser tanısından en fazla 76 gün önce, en fazla 179 gün sonra konmuştu. Bu sürenin ortalaması 27,5 gün sonra şeklinde idi (standart sapma +53,43 gün).

Çalışma grubunda komorbiditeler arasında en fazla sayıda Hipertansiyon (85) bulunurken; ikinci en çok Diyabetes mellitus (46) ve üçüncü sırada KOAH (45) bulunuyordu (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışma grubu ek hastalıklar n (%)

Hipertansiyon, n (%)	85 (38,28)
Diyabetes Mellitus, n (%)	46 (20,72)
KOAH, n (%)	45 (20,27)
Atriyal Fibrilasyon, n (%)	7 (3,15)
Kronik Böbrek Yetmezliği, n (%)	10 (4,50)
Diğer Hastalıklar, n (%)	29 (13,06)

Tümörün histopatolojik tipi hastaların çoğunda adenokarsinom iken, kanser evresi hastaların %68,5'inde evre 4 bulundu.

Tablo 13: Çalışma grubunu oluşturan hastaların tümörlerinin histopatolojik tipleri

Tümörün Histopatolojik Tipi	n (%)
Adenokarsinom, n (%)	91 (45,5)
Skuamoz hücreli karsinom, n (%)	46 (23)
Küçük hücreli karsinom, n (%)	29 (14,5)
Diğerleri, n (%)	34 (17)

Çalışma grubundaki hastaların bazı kan analiz sonuçları tablo 14'de görülmektedir. Kan beyaz küre sayısı ve troponin düzeylerinin ortalaması normal sınırlar içinde bulundu. D-dimer düzeylerinin ortalama değeri, normal sınırın ancak hafifçe üzerinde bulundu. CRP düzeyi ortalaması 95,93 mg ile normal düzeyin oldukça üzerindeydi.

Tablo 14: Çalışma grubunu oluşturan hastalarda bazı kan analiz sonuçları

Değişken	Ölçüm (standart sapma)
D-dimer düzeyi (mg/L)	6.27 (7.23)
CRP düzeyi (mg/L)	95.93 (81.13)
Troponin düzeyi (ng/L)	0.05 (0.17)
Beyaz Küre sayısı (10e3/uL)	11.37 (6.10)

Çalışma grubu hastalarının sadece %49'unda derin venöz tromboz incelemesi yapılmıştı. Yapılanların yarısından azında (tüm hastaların %20'si) DVT saptanmıştı.

Hastaların %71,5'inda segment arteri düzeyinde emboli saptanmıştı. Ancak hastaların %62'sinde aynı anda multipl yerde emboli bulunuyordu. Masif emboli saptanan hastaların oranı ise sadece %4 idi. Hastalarda pulmoner emboli lokalizasyonu tablo 15' te görülmektedir

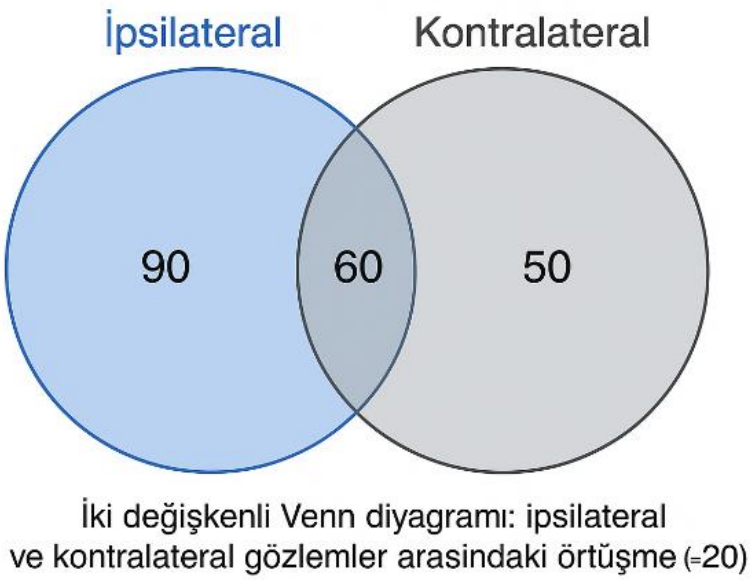
Tablo 15: Pulmoner emboli saptanmış olan hastalarda embolinin lokalizasyonu

Emboli lokalizasyonu	n (%)
Santral, n (%)	44 (18)
Segment, n (%)	143 (71,5)
Subsegment, n (%)	21 (10,5)
Sayısı	
Tek, n (%)	76 (38)
Multipl, n (%)	124 (62)

Çalışma grubunda 90 hastada emboli tümör ile aynı tarafta iken hem ipsilateral hem de kontralateral emboli görülen hasta sayısı 150 idi. 50 hastada tümör tarafında emboli olmayıp sadece kontralateral emboli mevcuttu.

Hasta sayılarına göre pulmoner embolinin tümör ile aynı tarafta, karşı tarafta ya da aynı+karşı tarafta yerleşimini gösteren venn diagramı (Şekil 4) görülmektedir.

Şekil 4: İpsilateral ve Kontralateral Emboli



PE gelişmiş hastaların yarısından çoğu, PE tanısı sırasında kansere yönelik spesifik bir tedavi almıyordu. Hastaların %34,5'i ise, yalnız başına ve/veya radyoterapi ile kemoterapi alıyordu (Tablo 16). Hastalar, PE nedeniyle ortalama 15 gün hastanede yatırılmıştı.

Tablo 16: Pulmoner emboli gelişmiş hastaların, emboli tanısı sırasında almakta oldukları akciğer kanserine yönelik tedavileri

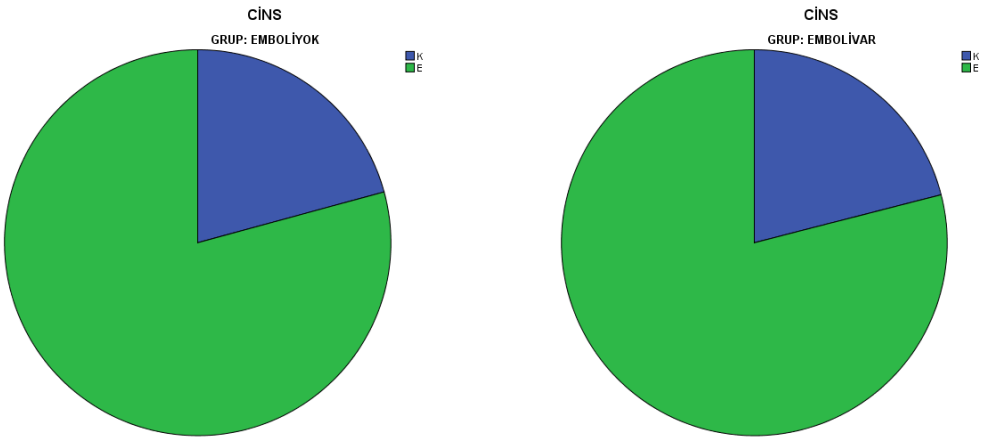
Emboli tanısı sırasında tedavi	n (%)
Spesifik tedavi yok, n (%)	113 (56.5)
KRT, n (%)	36 (18)
KT, n (%)	33 (16.5)
RT, n (%)	18 (9)

Kontrol grubu ile PE grubunun genel kanser değişkenleri, kanser açısından iki grubun birbirine mümkün olduğunca eşdeğer olup olmadığını doğrulamak üzere karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki hastaların genel karakteristikleri, çalışma grubu ile karşılaştırmalı olarak tablo 17' de görülmektedir. Yaş ortalamaları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuyordu. Her iki grupta da erkek hastaların oranı yüksek idi. Şekil 5'te her iki gruptaki cins dağılımı karşılaştırmalı olarak görülmektedir. Cins dağılımı açısından da gruplar, istatistiksel olarak homojen idi.

Tablo 17: Çalışma grubu ile kontrol grubu akciğer kanseri hastalarının genel karakteristikleri

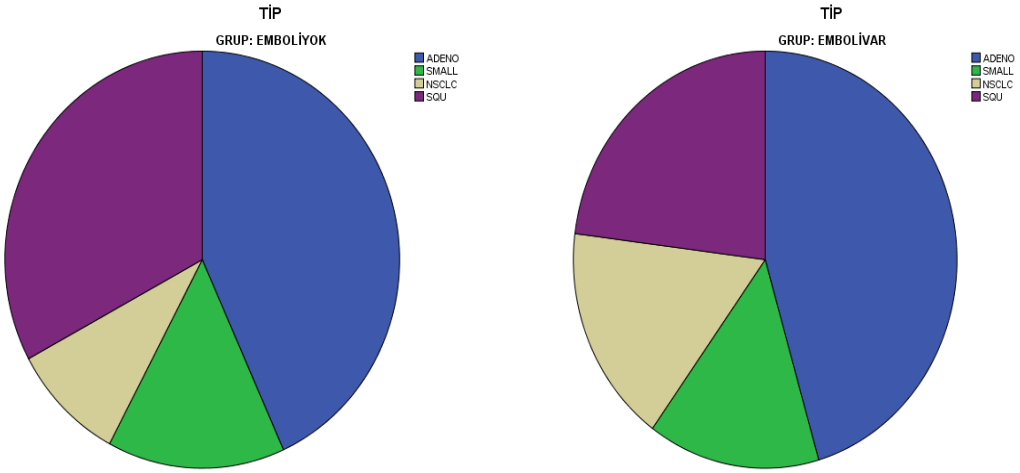
Değişken		Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Yaş, yıl (Standart sapma)		62.85 (10.80)	63.71 (9.79)	0.36
Cinsiyet n, (%)				
	Kadın	42 (21)	60 (20.8)	0.94
	Erkek	158 (79)	229 (79.2)	

Şekil 5: Kontrol grubunda ve çalışma grubunda cins dağılımı



Tümörün genel karakteristikleri açısından yapılan karşılaştırmalarda, her iki grupta da hastaların büyük kısmını adenokarsinom histopatolojik tipindeki tümöre sahip hastalar oluşturuyordu. Şekil 6'da her iki grupta, tümör histopatolojik tiplerini gösteren pay grafikleri görülmektedir.

Şekil 6: Kontrol grubunda ve çalışma grubunda akciğer kanseri histopatolojik tipleri dağılımı



Tiplendirmesi yapılamamış tümörler analiz dışı bırakıldığında, diğer tümörler açısından her iki grup istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmadı (Tablo 18). İki grup arasında kanserin genel karakteristikleri açısından tek fark, tümör evreleri konusunda ortaya çıkmıştı. Her iki grupta da hastaların büyük bir kısmını evre 4 tümörü bulunanlar

oluşturmakla birlikte, PE grubunda evre 4 tümör hastalarının oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek idi (p =0.0001) (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarının tümörlerinin genel karakteristikleri

Değişken	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Tümörün histopatolojik tipi	n (%)	n (%)	
Adenokarsinom	91 (45.5)	125 (43.3)	0.18
Skuamoz hücreli karsinom	46 (23)	95 (%33)	
Küçük hücreli karsinom	29 (14.5)	42 (14.5)	
Diğerleri	34 (17)	27 (9.3)	
Tümörün evresi			
Evre 1-2-3	63 (31.5)	154 (53.3)	0.0001
Evre 4	137 (68.5)	135 (46.7)	

İki grup arasında, kanserin MPA komşuluğu açısından bir fark olup olmadığı analiz edildi (Tablo 19). Pulmoner emboli gelişmemiş hastalarda kanserin MPA komşusu olma oranı %53,6 iken, PE gelişmiş hastalarda bu oran %64,5 bulundu. Bu fark, istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi (Çift yönlü p=0.02, Tek yönlü p=0.01).

Tablo 19: Pulmoner embolisi olan ve olmayan hastalarda akciğer kanserinin akciğerdeki lokalizasyonu

Grup	Kanser yerleşimi		p
	MPA komşusu	MPA komşusu değil	
Çalışma grubu	129 (%64.5)	71 (%35,5)	Çift yönlü p=0.02
Kontrol grubu	155 (%53,6)	134 (%46,4)	Tek yönlü p=0.01

Çalışma grubunda, embolinin, sadece kanserin bulunduğu taraftaki akciğer ya da onunla beraber karşı taraftaki akciğerde bulunduğu hastaların sayısı 150 olup, bu sayı, tüm çalışma grubunun %75'ini oluşturuyordu (Tablo 20).

Tablo 20: Pulmoner embolisi kanser ile aynı tarafta veya bununla birlikte karşı akciğerde olan hastaların akciğer kanserlerinin yerinin, pulmoner emboli olmayanlarla karşılaştırılması

Grup	Kanser yerleşimi	
	MPA komşusu	MPA komşusu değil
Çalışma grubu (Sadece ipsilateral ve ipsilateral + kontrlateralde PE bulunanlar)	93	57
Kontrol grubu	155	134

İpsilateral ± kontralateral embolisi olan hastalarda, tümörün MPA komşusu olma oranı %62 idi (kontrol grubunda %53,6). Bu grupta tümörün MPA komşusu olma oranı yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (çift yönlü p=0.09, tek yönlü p=0.057).

Pulmoner emboli grubunda, embolinin, sadece kanserin bulunduğu tarafın pulmoner arterinde olduğu hastaların oranı %45 olup, bu oran, 90 hastaya tekabül ediyordu (Tablo 21).

Tablo 21: Sadece tümör ile aynı tarafta pulmoner embolisi bulunan hastaların, kontrol grubu ile karşılaştırması

Grup	Kanser yerleşimi	
	MPA komşusu	MPA komşusu değil
Çalışma grubu (Sadece ipsilateralde PE bulunanlar)	57	33
Kontrol grubu	155	134

PE grubunda sadece tümörle aynı tarafta emboli gelişen bu hastalar dahil edildiğinde, tümörün MPA komşusu olduğu hastaların oranı %63,3 bulundu (kontrol grubunda %53,6). Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (çift yönlü p=0.11, tek yönlü p=0.067).

Tümör yerinin etkisi ile ilgili analiz, tümör evresine göre tekrarlandı. Hastaların çoğunda tümör evresi 4 olduğu için diğer evrelerde bulunan hastalar ayrı gruplarda incelendiğinde sayıları analiz için azalıyordu. Bu nedenle diğer evrelerdeki hastalar analiz

için birleştirildi. Tümörün MPA komşusu olma oranı, evre 1-2-3 kanser hastalarından çalışma grubunda bulunanlarda %55,5, kontrol grubunda ise %47,4 idi. İki oran arasında yaklaşık 8 puanlık bir fark olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.28)(Tablo 22).

Tablo 22: Tümör evresi 1,2 ya da 3 olan pulmoner embolili ve embolisiz hastalarda tümör yerleşimi

Grup	Kanser yerleşimi	
	MPA komşusu	MPA komşusu değil
Çalışma grubu	35	28
Kontrol grubu	73	81

Evre 4 tümörü olan hastalar içinden kanser yerleşimi MPA komşusu olanların oranı, PE grubunda %68,6, kontrol grubunda ise %60,7 idi (Tablo 23). Bu iki oran arasında da yaklaşık 8 puanlık bir fark saptandı. Ancak yine, bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.17).

Tablo 23: Evre 4 akciğer kanseri bulunan hastalardan, pulmoner embolisi olan ve olmayanlarda akciğer kanseri yerleşimi

Grup	Kanser yerleşimi	
	MPA komşusu	MPA komşusu değil
Çalışma grubu	94	43
Kontrol grubu	82	53

Tek değişkenli analizde PE gelişimi üzerinde etkili bulunan iki değişken vardı (Evre (evre I-II-III'e karşı evre IV) ve tümörün MPA komşusu olup olmaması durumu). Bunların etkisi, çok değişkenli analizle (lojistik regresyon analizi) değerlendirildi. Bu analizde evrenin etkisi sabit kaldı (OR:2.37; %95 güven aralığı 1.62-3.47; p<0.0001). Tümör MPA komşuluğu'nun etkisi ise, PE gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir eğilim düzeyinde idi (OR: 1.40; %95 güven aralığı 0.96-2.05; p=0.08).

5. TARTIŞMA

GLOBOCAN 2020 verilerine göre AC CA, dünyada ikinci sıklıkta yaygın görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerin ise en sık görülen sebebidir (74). Bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları, diğer sık görülen kanser hastalarına göre oldukça düşük, %7-25 olarak bildirilmiştir (100). AC CA hastalarının ölüm nedenleri genellikle, hastalığın evresine göre sıklığı da artan, tedavi sonrası hastalık progresyonudur. Ancak hastaların önemli bir kısmında ölüm nedeni kanser dışı nedenlerdir. Çeşitli komplikasyonlar, ya ölüme neden olmakta ya da morbidite oranını artırmaktadır.

Akciğer kanserli hastalarda ölüme de neden olabilecek ciddi komplikasyonlardan biri pulmoner emboli'dir. PE'nin akciğer kanserli hastalarda kanser olmayan genel popülasyondan 6 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (2). Kanserler VTE gelişimi eğilimini artırdıkları için bu sıklık sürpriz değildir. VTE formlarından biri olan PE'de, kanserli hastalarda sık görülen komplikasyonlardan biridir. Özellikle AC CA hastaları için, PE gelişme ihtimali, diğer kanser hastalarına göre daha yüksektir (1).

41 çalışmayı içeren bir metaanalizde AC CA ilişkili PE insidansı %3.7 olarak rapor edilmiştir. Bu insidans daha da yüksek olabilir. Çünkü PE, AC CA hastalarının bir çoğunda ya semptoma neden olmadığından ya da semptomlar başka nedenlere bağlandığından gözden kaçırılmaktadır. AC CA hastalarında semptom vermeden tesadüfi olarak saptanan PE insidansı'nın %29.4- %63.0 arasında olması (101), bu teoriyi desteklemektedir. Yaygın olarak yapılabilse otopsi serilerinde PE sıklığının daha da yüksek olacağı tahmin edilebilir.

Farklı çalışmalar incelendiğinde AC CA'da PE için risk faktörleri 3 kategoride değerlendirilmiştir; tümör ilişkili olanlar, hasta ilişkili olanlar ve tedavi ilişkili olanlar (102). Hasta ilişkili ve tedavi ile ilişkili risk faktörleri hemen hemen bütün kanserler için benzerdir. Bütün kanserler ve özelde akciğer kanseri, indirekt sebeplerle (hiperkoagülabite, hastanın immobil olması, tedavi komplikasyonu gibi) emboli riskini artırır. Ancak akciğer kanseri hastalarında PE riski diğer kanserlerden daha fazla artıyorsa, bu artışın temel nedenini, tümöre bağlı faktörler içinde aramak uygun olur. Bu açıdan bakıldığında, AC CA'nın lokal özelliklerinin de PE eğiliminin artışına katkısı bulunduğu düşünülebilir. Bu faktörler içinde tümörün yerleşiminin etkisi de olabilir. Tümörün pulmoner artere komşu olması pulmoner damarlarda bası ile akımı bozarak kan

akımında staza sebep olabilir. Buna ek olarak, BT görüntülemelerinde seçilemese de, damar invazyonuna neden olarak endotel hasarına ve sonuç olarak tromboz gelişimine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda, kanserin pulmoner arterlerin dallarına bitişik olduğu hastalarda, diğer hastalara göre PE ile daha sık karşılaşılıp karşılaşılmayacağı analiz edilmiştir. Ulaşabildiğimiz literatürde, böyle bir analiz sadece yeni yayınlanmış bir çalışmada yapılmıştır (103). Bu nedenle çalışmamız orijinal bir soruya yanıt veriyor görünmektedir. Çalışmamıza benzer sonuçları olan bu çalışma Wang tarafından 2025 yılı içinde yayınlanmıştır. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, PE ile komplike olan AC CA grubu ile embolisiz AC CA grubu karşılaştırılmıştır. Tümörün yerleşim lokalizasyonunun (üst lob, alt lob, sağ, sol gibi) emboli oluşum üzerine etkisi görülmemekle birlikte pulmoner arterde kompresyon oluşturan tümör lokalizasyonun PE gelişiminde risk faktörü olabileceği görülmüştür. Ancak çalışmamızda olduğu gibi çoklu regresyon analizinde bu risk faktörü istatistiksel anlamını yitirmiştir. Çalışmamızda pulmoner arter dallarına bitişik tümörü bulunanlarda diğer hastalara göre PE sıklığının daha yüksek saptanmış olması tümör yerleşiminin, PE gelişimi üzerinde etkisi olduğunu hipotezini doğrulayabilir. Ancak bu sonucun dikkatle değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Çünkü bu çalışma bir veritabanı çalışması olduğu için bu sonuç, bir seçim hatasının da sonucu olabilir. Bundan şüphe ettiren faktörlerden biri, çok değişkenli analizde tümör yerleşiminin etkisinin istatistiksel olarak anlamını kaybetmesidir. Ancak saptanan Odds Oranının yüksek ve %95 güven aralığı alt sınırının 1'e çok yakın olması, ve anlamlılık seviyesine yaklaşan p değeri (0.057), tümör yerleşiminin PE gelişimi üzerinde etkisi için anlamlı olmaya bir eğilim bulunduğunu göstermektedir. Daha büyük hasta gruplarıyla ve seçim hatası yönünden daha kontrollü çalışmalarla, bu etkinin gerçek olup olmadığı daha iyi analiz edilebilir.

Çalışmamızda embolinin, kanserin bulunduğu taraftaki akciğerin (yalnız başına veya karşı akciğerle birlikte) arterlerini etkilediği hastaların sayısı 150 olup, bu sayı, tüm çalışma grubunun %75'ini oluşturmaktaydı. Pulmoner emboli gelişen hastaların 4'te 3'ünde tümörün bulunduğu taraftaki akciğerin arterlerinde emboli gelişmiş olması, yine, tümörün PE gelişimi üzerindeki lokal etkilerine işaret ediyor olabilir. Bu hastalarda tümörün majör pulmoner arter komşusu olduğu hastaların oranı, kontrol grubuna göre yaklaşık 9 puan daha yüksek idi. Ancak oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. Bu anlamsızlığın nedeni muhtemelen hasta sayısının yetersizliğidir. Çalışmaya başlamadan önce yaptığımız güç analizinde, iki grup arasında %15 düzeyinde bir oran farkının anlamlı bir fark olduğunu göstermek için, gruplarda 143'er denek bulunması gerektiğini görmüştük. Embolinin tümörle aynı tarafta olduğu hastaların sayısı bu analiz için yeterli görünse de (n=150), tümörü majör pulmoner arter komşusu olan hastaların, emboli grubu ve kontrol grubundaki oranları arasındaki fark %15'ten küçük (yaklaşık %9) olduğu için, bu hasta sayısı ile bu farkın anlamlı olduğunu gösteremedik. Ancak daha büyük hasta grubuyla yapılacak bir çalışmada, bu seviyedeki bir farkın bile anlamlı olduğunun saptanabileceğini tahmin ediyoruz.

Malign tümör hücreleri ile pıhtılaşma ve fibrinolitik yolaklar arasında etkileşimler mevcuttur. Bu yolaklar arasındaki etkileşim tümör anjiyogenezisi ve metastaza katkıda bulunur. Bu da kanser progresyonuyla da ilişkilendirilmiştir (104). Bu durum aynı zamanda VTE ile de ilişkilidir. Bu nedenle yalnız PE değil, DVT da AC CA hastalarında sık görülür. Bizim çalışmamızda, pulmoner emboli grubundaki hastaların yaklaşık yarısına (%49) DVT incelemesi yapılmış, bunların ancak %20'sinde DVT saptanabilmişti. Bu oranlara bakılırsa, PE grubunda eşlik eden DVT oranı %10 civarındadır. Bu sonuç, PE'ye eşlik eden DVT oranının yüksek olmayabileceğini düşündürmektedir. Akciğer kanseri hastalarında PE gelişimi, birçok risk faktörüne bağlıdır. Bunlardan biri DVT varlığıdır. Ancak kanser hastalarında pulmoner embolinin en sık alt ekstremite DVT'si kaynaklı olduğunu destekleyen çalışma yoktur. Çalışmamız da, AC CA - PE hastalarında embolinin kaynağının DVT olması ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte DVT riski her hastada ayrı ayrı değerlendirilmeli, örneğin, uzun süreli immobilitesi olan ya da bir cerrahi işlem geçirmiş hastalarda DVT saptama olasılığının daha yüksek olacağı beklenmelidir.

Akciğer kanseri hastalarında PE gelişimi riskini artıran bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan biri tümörün histopatolojik tipinin adenokarsinom olmasıdır. Bu ilişki, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AC CA'lı hastalarda PE için risk faktörleri analiz edilmiştir (79). Bu çalışmada tümör tipinin adenokarsinom olması, PE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Cui ve arkadaşları tarafından yapılan ve propensity skoru ile eşleştirme analizinde de aynı sonuç gösterilmiştir (89,105) . Wang ve arkadaşları tarafından yapılan ve tümör lokalizasyonunun PE gelişimi üzerindeki etkisinin analiz edildiği güncel çalışmada da

tümör histopatolojik tipinin etkisi incelenmiştir (103). Bu çalışmada yapılan çok değişkenli analizde, yine adenokarsinom tipinde, PE gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Bu risk artışı, adenokarsinomların, hiperkoagulabiliteye eğilim oluşturmaları ile ilişkilendirilmiştir. Bu eğilim, adenokarsinomların, trombosit aktivasyonu ve trombin oluşumunu kapsayan süreç üzerindeki etkileri, prokoagülan etkisi olan fosfolipitlerin salınımını artırması, non metastatik lokalize adenokarsinomda fosfatidil-serin'in salınımını artırması gibi etkilerine bağlanmaktadır (106). Bizim çalışmamızda ise, her ne kadar PE gelişen hastaların büyük kısmı adenokarsinom hastası olsa da, kontrol grubunda da adenokarsinom hastası oranı yüksek bulundu. İki grup arasında, adenokarsinom tipinde tümöre sahip olma açısından, istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı. Bu çelişki, hasta popülasyonunun genel özelliklerine bağlı olabileceği gibi, çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle oluşabilecek seçim hatasına da bağlı olabilir. Çalışmamızda, tümör histopatiolojik tipleri ilgili analizde bir eksiklik de, alt tipi belirlenememiş küçük hücreli dışı AC CA tipinde tümör oranının, çalışma grubu içinde göreceli olarak yüksek düzeyde bulunuyor olmasıdır. Analiz sürecinde bu hastalar gözardı edilmek zorunda kalınmıştır. Bu hastalar içinde adenokarsinom'a sahip hastaların oranı, adenokarsinomun PE gelişimi üzerindeki etkisinin görülmesini maskelemiş olabilir.

AC CA hastalarında PE gelişimi üzerinde risk oluşturduğu gösterilmiş faktörlerden biri de tümörün evresidir. PE, evre IV kansere sahip hastalarda daha sık görülmektedir. İleri evre AC CA'da daha sık PE görülmesinin sebebi olarak bu hastalardaki pıhtılaşma süresinin daha kısa olması ve yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü seviyesinin olması düşünülebilir (107). Yapılan birçok çalışmada akciğer kanseri hastalarının hastalıklarının evre IV olması, PE gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (89,105,108). Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğer kanserinde tümörün evre III-IV olması, PE riskini artıran bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır (79). Cui'nin çalışması de PE riski artışı bulgusunu desteklemektedir (89). Wang'ın çalışması da, çok değişkenli analizde, tümörün ileri evrede olmasını PE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (103). Aslında, tanı konmuş akciğer kanserlerinin çoğu, ileri evrede saptanmaktadır (79). Ülkemizde de durumun böyle olduğu, ulusal verilerde gösterilmiştir (109). Bu nedenle, PE ile komplike olmuş AC CA hastalarının çoğunun ileri evrede tümöre sahip olması, beklenmedik değildir. Ancak, PE gelişmiş AC CA hastalarından tümörü ileri evrede olanların oranı, sadece bu

durumla açıklanamayacak derecede yüksek bulunmaktadır. Bizim çalışmamız da aynı sonucu göstermekte, tümörü evre IV olan hastalarda PE gelişimi riskinin yüksek olduğunu, çok değişkenli analiz sonuçlarıyla da desteklemektedir. Buna ek olarak çalışmamız, evresi ne olursa olsun, tümörün pulmoner arter ile temasının da PE gelişimi riski üzerinde etkisi olabileceğini göstermektedir. Çünkü, sadece evre IV tümörü bulunan hastalar üzerinde yapılan analizde de PE riskinin, tümörün bir majör pulmoner artere komşu olduğu hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Her ne kadar bu evre IV-AC CA hastalarında tümörün bir majör pulmoner arter ile komşu olma oranı PE bulunmayanlarda %60.7'den PE bulunanlarda %68.6'ya çıkıyor olsa da, muhtemelen hasta sayımızın azlığı nedeniyle bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmeye yetmemiş görünmektedir. Benzer şekilde, sadece evre I-II-III tümörü bulunan hastalarda yapılan analiz de tümörün majör pulmoner arter komşusu olması oranının PE olmayanlarda %47.4 iken PE hastalarında %55.5'e çıktığını göstermekte ise de, bu farkın anlamlı olduğunu saptamaya yetecek hasta sayısına ulaşamadığımız görülmektedir. Daha fazla hasta içeren çalışmalar, evreden bağımsız şekilde, tümörün lokalizasyonunun etkisini göstermede faydalı olabilir.

Çalışmamızda, AC CA hastalarında PE tanını desteklemede kullanılabilecek biyokimyasal parametreler de incelendi. Kanda troponin düzeyi nedeniyle PE hastalarında yükselebilir ancak çalışmamızda hastaların ortalama kan troponin düzeyleri normal aralık içinde bulundu. Bu sonuç, majör PE hastası sayımızın az olduğunu işaret ediyor olabilir. C Reaktif Protein (CRP), bakteriyel infeksiyon ve yaygın inflamasyon gibi çeşitli nedenlerle kan düzeyi yükselebilen bir proteindir. Bu çalışmada, PE hastalarının ortalama CRP düzeyi 95,93 bulundu. Bu seviye, normal seviyenin üstünde olsa da, spesifik bir anlamı olup olmadığı ek araştırmaları gerektirmektedir. Bir çalışmada, kan sayısı yapılan PE ile komplike AC CA hastalarında, hemogramda, beyaz küre sayısının > 11×10^9/L olması, PE gelişim riskini gösterebilen bir bağımsız faktör olarak bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda da PE hastalarının ortalama kan beyaz küre sayısı 11.370 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, kontrol grubundaki hastaların kan beyaz küre sayısı veritabanına kaydedilmemiş olduğundan, PE bulunmayan akciğer kanseri hastalarına göre, PE hastalarında kan beyaz küre sayısının yüksek olup olmadığı analiz edilememiştir. Aslında böyle bir analizin son derece karmaşık olacağını da düşünmek gerekir. Çünkü AC CA hastalarının takip ve tedavi süreleri uzun olup bu süre boyunca karşılaştıkları çeşitli olaylar nedeniyle hastalarda takip boyunca kan beyaz küre

sayısı çok geniş bir aralıkta ölçülebilir. Ancak diğer her türlü değişkenin etkisinin nötralize edildiği bir prospektif çalışma dizaynında, beyaz küre sayısının etkisi analiz edilebilir.

D-dimer, tam kan plazmasında ölçülebilen, fibrin oluşumu ve yıkımını gösteren bir biyobelirteçtir. Kanda yüksek D-dimer konsantrasyonu tromboz tanısını düşündürür. Bununla sınırlı olmamak üzere, pulmoner emboli durumunda da, kansere eşlik eden PE durumunda da düzeyi yükselir (111). Akciğer kanserli PE hastalarında, D-dimer düzeyinin> 500 µg/L olması (OR: 3,15; %95 GA: 2,044–3,863; p = 0,025), PE varlığını destekleyen bağımsız bir faktör olarak saptanmıştır (110). Çalışmamızda akciğer kanserli pulmoner emboli olgularında D-dimer düzeylerinin ortalamasının 6.27 (mg/L) olduğu görüldü. Bu düzey, hastanemiz laboratuarının D-dimer referans üst değerinin hafifçe üstündedir. Bizim çalışmamız, kan D-dimer düzeyinin, AC CA hastalarında PE varlığını desteklemedeki rolünü ispat edememiştir.

5.1 ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Bizim çalışmamızın kısıtlılıklıklarından biri MPA komşuluğundaki tümörün damar lümeni üzerindeki kompresyon etkisinin incelenmemiş olmasıdır. Wang'ın çalışmasında pulmoner arter kompresyonu olan hastalardaki risk analiz edilmiş ancak bu çalışmada pulmoner arter kompresyonu ifadesinden kastedilen durum tam olarak açıklanmamıştır (103). Kompresyon ve komşuluk tanımlarının standardize hale gelmemiş olması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Radyolojik olarak verilen bu kararların, deneyimli bir toraks radyoloğu tarafından verilmesi de, çalışmanın gücünü artırabilirdi, ancak bu çalışmada radyolojik değerlendirme, deneyimli Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı.

Bir başka kısıtlılık, çalışmanın retrospektif dizaynı ve bunun getirdiği bias ihtimalidir. Buna ek olarak, hasta seçimi ile ilgili de bias ihtimali bulunmaktadır. Hasta sayısının azlığı da bazı alt grup analizlerinin etkin şekilde yapılmasını önlemiştir.

5.2 ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Daha önce akciğer kanseri ve PE'nin birlikteliği ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak, tümörün pulmoner artere komşuluğunun etkisini inceleyen, literatürde ancak bir çalışma bulunabilmiştir. Bizim çalışmamız AC CA'lı olup PE gelişmiş hastalarda tümörün pulmoner arter ile komşuluğununun PE üzerindeki etkisini

inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Hasta sayısı azlığı ve veri kısıtlılığına rağmen sonuçlarımızın literatüre farklı bir bakış açısı sunduğu görüşündeyiz. Mevcut veriler ışığında çok merkezli daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara sonuçlarımızın ışık tutacağını düşünmekteyiz. Tümör yerleşiminin akciğer kanserli hastalarda PE gelişimi için risk oluşturduğu doğrulanabilirse, bunun, hastaların yönetiminde bir etkisinin olabileceğini, riskli hastalarda proflaktik antikoagulan kullanımının önerilebileceğini düşünüyoruz.

6.SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma, akciğer kanserli hastalarda, pulmoner emboli gelişimi riskini artıran faktörlerden birinin, tümörün pulmoner arter dallarına bitişik yerleşimi olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada bu ilişki, güçlü bir şekilde gösterilememiştir. Daha geniş sayıda hastanın dahil olduğu ve prospektif düzende yapılacak çalışmalar, akciğer kanserinde tümörün pulmoner artere komşuluğunun, PE gelişme riski üzerindeki etkisini ortaya çıkarabilir. Sonuçlarımızın, daha sonra yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar için bir referans olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothromboticmutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293:715–22).

2. Yang HH, Chen H. Research progress of lung cancer combined with pulmonary embolism. Chin J Tuberc Respirat Dis. 2020;43(7):577–81.

3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: A population-based cohort study. Blood. 2021;137(14):1953–1961.

4. Carrier M, Lee AYY, Bates SM, et al. Incidental pulmonary embolism in cancer patients. J Thromb Haemost. 2012;10(10):2032–2035.

5. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: Clinical characteristics and outcomes. Blood. 2011;118(7):1512–1518.

6. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Impact of incidental pulmonary embolism on the survival of patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(7):1311–1316.

7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Mechanisms of thrombosis. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 113–132.

8. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nat Rev Dis Primers. 2022;8:11.

9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2020;41(4):543–603.

10. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315–352.

11. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992;327(23):1618-24.

12. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost. 1999;82:610-69.

13. Bauersachs RM. Clinical presentation of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25:243-51.

14. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. Section Editor: Jess Mandel, Thistopic last updated: Jun 09, 2020. www.uptodate.com (accessedon Jun 21 2020).

15. Nakos G, Kitsiouli EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage al terations in pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(5 Pt 1):1504-10.

16. Bartu S, Karabıyıkoğlu G, Enacar N ve ark. Son on yılda klini ğimizde izlenen pulmoner embolili olgulardaki klinik, labora tuar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi. Tuberk Toraks 1991;39:239-49.

17. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roent genographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pul monary disease. Chest 1991;100:598-603.

18. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical charac teristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). J Am Cardiol 2011;57:700-6.

19. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12 lead electrocardiography that predict circulatory shock from pul monary embolism: systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med 2015;22:1127.

20. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systemat ic review. Ann Intern Med 2004;140:589-602.

21. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. Arch Bronconeumol 2004;40:580-94.

22. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med 2002;162:747-56.

23. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, et al. Performance of 4 clini cal decision rules in the diagnostic management of acute pul monary embolism: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2011;154:709-18.

24. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. Thromb Haemost 2006;95:715-9.

25. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, et al. Contribution of non invasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. Eur Respir J 1999;13:1365-70.

26. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. Br J Haematol 2001;115:150-2.

27. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al. Sensitivity and specific ity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ann Intern Med 1998;129:1006-11.

28. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector comput ed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006;354:2317-27.

29. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-in duced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized con trolled trial. JAMA 2004;291:2328-34.

30. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging 2005;5:6.

31. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognosticvalue of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2019;40:902-10.

32. Howard LSGE, Barden S, Condliffe R, et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE). Thorax 2018;73(Suppl2):ii1-ii29.

33. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, 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.

34. J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39:1330-93.

35. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med2013;369:799-808.

36. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med2012;366:1287-97.

37. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2019;73:1336-49.

38. Comparative effectiveness of anticoagulants in patients with cancer-associated thrombosis. JAMA Netw Open. 2023;6:e2807546.

39. 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.

40. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for ve nous thromboembolic disease. Chest 2001;119:176-93.

41. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagu lants. J Intern Med 2014;275:1-11.

42. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: controversies in outpa tient management of acute pulmonary embolism . J Emerg Med 2017;52:668-79.

43. Holly BP, Funaki B, Lessne ML. Inferiorvena cava filters why, who, and for how long? Clin Chest Med 2018;39:645-50.

44. Moriarty JM, Steinberger JD. Inferiorvena cava filters: when to place and when to remove. Semin Respir Crit Care Med2017;38:84-93.

45. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005;51:70-8.

46. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study Lancet 2008;371:387-.

47. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.

48. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J. 2016;48(3):889-902.

49. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706-14.

50. Brainard J, Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. Mod Pathol. 2019;32(S1):S16-S26.

51. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non–small cell lung cancer. Nature. 2018;553(7689):446-454.

52. NCCN Guidelines Version 11.2024. Non-Small Cell Lung Cancer. www.nccn.org/ professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

53. Beckles MA, Spiro SG, Colice G, Rudd RM. Initial evaluation of the patients with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003;123(1s): 97S-104S.

54. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Current Radiopharmaceuticals, 2020, 13, 238-242.

55. Owens C, Hindocha S, Lee R et al. The lung cancers: staging and response, CT, 18F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives. Br J Radiol;2023; 96:20220339.

56. Strange CD, Strang TA, Erasmus LT. Imaging in Lung Cancer Staging. Clin Chest Med 2024; (2): 295-305.

57. Yu B, Zhu X, Liang Z, Sun Y, Zhao W, Chen K. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/ CT for the detection of distant metastases in patients with non-small cell lung cancer at initial staging: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2018; 10: 1859-64.

58. Osarogiagbon RU, Schil PV, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Overview of Challenges and Opportunities in Revising the Nodal Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2022;18(4):410-8.

59. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. Mart 2017;67(2):93-9.

60. Pennathur A, Brunelli A, Criner GJ, et al. Definition and assessment of high risk in patients considered for lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: The American Association for Thoracic Surgery expert panel consensus document. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021;162(6):1605-18.e6.

61. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.

62. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847-57.

63. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(10):1830-40.

64. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non.

65. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-85.

66. Torre M, Reda M, Musso V, et al. Diagnostic accuracy of EBUS-TBNA. Mediastinum. 2021;5:15.

67. Takeshita J, Masago K, Kato R, et al. CT-guided fine-needle aspiration. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:29-34.

68. Andrew G, Nicholson DM, Ming S, et al. 2021 WHO Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol. 2022;17(3):362-87.

69. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, et al. Lung cancer staging: concise update. Eur Respir J. 2018;51:1800190.

70. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1116-25.

71. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-8.

72. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.

73. Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(9):1224 33.

74. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

75. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. Thromb Res. 2018;164(Suppl 1):S112-8.

76. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med. 2006;166:458-64.

77. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000;343:1846-50.

78. Maia R, Neves I, Morais A, Queiroga H. Venous and lung thromboembolism in the context of lung cancer: clinical manifestations, risk factors and prognosis. Acta Med Port. 2019;32:647-53.

79. Ma L, Wen Z. Risk factors and prognosis of pulmonary embolism in patients with lung cancer. Medicine (Baltimore). 2017;96(16):e6638.

80. Hua X, et al. Clinical features of pulmonary embolism in patients with lung cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2019;14:e0223230.

81. Joshi A, et al. Thromboembolic events in patients with advanced stage non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy: a prospective observational study. Ecancermedicalscience. 2018;12:876.

82. Dou F, Zhang Y, Yi J, et al. Association of ALK rearrangement and risk of venous thromboembolism in patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study. Thromb Res. 2020;186:36-41.

83. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol. 2020;17:503-22.

84. Zeng G. Risk factors analysis of non-small cell lung cancer combined with pulmonary embolism. Zhengzhou University. 2022.

85. Stone J, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(Suppl 3):S276–S284.

86. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. Pulm Circ. 2011;1:365–76.

87. Prandoni P, et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. N Engl J Med. 2016;375:1524–31.

88. Calender N, Rapaport SI. Trousseau's syndrome. West J Med 1993;158(4):364-71.

89. Cui YQ, et al. Analysis on risk factors of lung cancer complicated with pulmonary embolism. Clin Respir J. 2021;15:65–73.

90. Bach AG, et al. Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. Acta Radiol. 2014;55(1):45–53.

91. Chuang YM, Yu CJ. Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. Oncology. 2009;77:100–6.

92. Marcus JT, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. J Am Coll Cardiol. 2008;51:750–7.

93. Streiff MB. Thrombosis in the setting of cancer. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:196–205.

94. Konstantinides SV, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Respir J. 2019;54:1901647.

95. Barco S, et al. Differential impact of syncope on prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2018;39:4186–95.

96. Raskob GE, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2363–71.

97. Qdaisat A, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of incidental pulmonary embolism in cancer patients. Blood Adv. 2020;4:1606–11.

98. American Society of Clinical Oncology. Vena cava filters in patients with cancer-associated thrombosis: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2019;37:414–20.

99. Gladish GW, Choe DH, Marom EM, et al. Incidental pulmonary emboli in oncology patients: prevalence, CT evaluation, and natural history.Radiology 2006;240:246–55.

100. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. Accessed July 15, 2021. https://www.cancer.org/cancer/lungcancer/ about/key-statistics.html.

101. Li Y, Shang Y, Wang W, et al. Lung cancer and pulmonary embolism:what is the relationship? A review. J Cancer. 2018;9:3046-3057.

102. Danwang C, Temgoua MN, Agbor VN, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in Africa: A systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2017;7(10):e016223. Chen F, Xiong JX, Zhou WM. Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients. Phlebology.2015;30(4):242–248.

103. Wang P, Liang L, Ma K, Duan W. Clinical Characteristics and Risk Factors of Patients with Lung Cancer Complicated with Pulmonary Embolism: A Case Control Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2025 Jan-Dec;31:10760296241311902.

104. Francis JL, Biggerstaff J, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy Semin Thromb Hemost 1998;24:93–109.

105. Junjun L, Pei W, Ying Y, et al. Prognosis and risk factors in older patients with lung cancer and pulmonary embolism: a propensity score matching analysis. Sci Rep. 2020;10:1272.

106. Papageorgiou C, Vandreden P, Marret E, Bonnet F, Robert F, Spyropoulos A, et al. Lobectomy and postoperative thromboprophylaxis with enoxaparin improve blood hypercoagulability in patients with localized primary lung adenocarcinoma. Thrombosis research. 2013; 132: 584-91.

107. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood. 2013;122(10):1712-1723.

108. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. Lung cancer. 2010; 69: 330-6.

109. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf.

110. Sun W, Wang H, Wen Z, Ma N, Xiao Y, Ma L, Wei X, Xie X. [Clinical characteristics of lung cancer complicated with pulmonary embolism]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2016 Mar;39(3):198-202.

111. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, 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;135:98-107.