



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. SUAT SEREN
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA D-DİMER
DÜZEYİ PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISINI
PREDİKTE EDER Mİ?**

Dr. Zeynep Ümmü TURSUN

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2019



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. SUAT SEREN
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ**

**AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA D-DİMER
DÜZEYİ PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISINI
PREDİKTE EDER Mİ?**

Dr. Zeynep Ümmü TURSUN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Dursun ALİZOROĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlıkta ilk eğitimcim, tecrübe ve hoşgörüsü ile hayatıma katkıda bulunan, desteğini her zaman hissettiren değerli hocam Uzm. Dr. Ayşe ÖZSÖZ'e,

Birlikte çalıştığımız süre boyunca desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU'ya,

Tez konumun belirlenmesi, çalışmaların yürütülmesi ve hayata dair desteğim olan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Dursun ALİZOROĞLU'na,

Tezimi hazırlama ve sunma aşamasında bana yol gösteren, çokça emeği geçen ve desteğim olan Uzm. Dr. Nimet AKSEL'e,

Çalışma hayatımda birlikte olmaktan memnuniyet duyduğum uzmanlarım Dr. Gülsüm ARI ve Dr. Mine GAYAF'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma, uzmanlarıma, doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Herzaman sevgisini ve ilgisini üzerimde hissettiğim biricik anneme, onunla birlikte tüm aileme,

Tanıştığımız günden bu yana tezim ve hayatım konusunda her türlü yardımını esirgemeyen müstakbel hayat arkadaşım Erdem ÇELEBİ'ye

Çok teşekkürler...

Dr. Zeynep Ümmü TURSUN

İzmir, 2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Kanseri.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Histopatoloji	3
2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular.....	3
2.1.5. Tanı Yöntemleri	4
2.1.6. Evreleme.....	6
2.2. Pulmoner Tromboemboli.....	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Patofizyoloji	7

2.2.4. Risk Faktörleri.....	8
2.2.5. Klinik Değerlendirme.....	9
2.2.6. Klinik Olasılık Skorlamaları	9
2.2.7. Tanısal Yaklaşımlar.....	10
2.3. Kanser ve Venöz Tromboembolizm	14
2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	14
2.3.2. Fizyopatoloji.....	14
2.3.3. Klinik Bulgular ve Tanı	15
2.3.4. Primer VTE Profilaksisi	15
2.3.5. Tedavi ve Sekonder Profilaksi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	18
5. BULGULAR.....	19
6. TARTIŞMA.....	30
7. SONUÇ.....	34
8. KAYNAKLAR.....	35
9. ÖZGEÇMİŞ.....	47

KISALTMALAR

Akc ca	: Akciğer kanseri
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AUC	: Area under the curve
BNP	: Beyin natriüretik peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CRP	: C reaktif protein
CYFRA21-1	: Cytokeratin 19 fragment
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin ven trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FAKTÖR VIII R:AG	: Faktör VIII Related antigen
KHAK	: Küçük hücreli akciğer karsinomu
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDBT	: Multi-dedektör bilgisayarlı tomografi

MI	: Miyokard infarktüsü
MR	: Manyetik rezonans
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PaCO2	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PaO2	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi
PROGRP	: Progastrin-releasing peptide
PTE	: Pulmoner tromboemboli
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SaO2	: Arteryel oksijen saturasyonu
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
SUV	: Standart uptake volümü
TAPSE	: Tricuspid annulus plane sistolic excursion
TAT	: Trombin-antitrombin
USG	: Ultrasonografi
V-CATS	: Vienna Cancer and Thrombosis Study
VTE	: Venöz tromboemboli
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Akciğer kanseri+pulmoner tromboembolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.	20
Tablo 2 : Akciğer kanseri+ pulmoner embolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların D-dimer değerlerinin dağılımı.	21
Tablo 3 : D-dimer test sonuçları	22
Tablo 4 : Akciğer kanseri+ pulmoner embolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların yaş, tam kan sayımı, protein, albumin, D-dimer, troponin, saturasyon değerlerinin dağılımı.	23
Tablo 5 : Khorana ve V-CATS VTE risk değerlendirme modelleri.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların D-Dimer Değerlerinin Dağılımı.	21
Şekil 2	: D-Dimer sensitivite ve spesifite hesaplaması, Roc eğrisi	22
Şekil 3	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Yaş Dağılımı.....	24
Şekil 4	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların WBC Değerlerinin Dağılımı.	24
Şekil 5	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Hemoglobin Değerlerinin Dağılımı.	25
Şekil 6	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Hemotokrit Değerlerinin Dağılımı.	25
Şekil 7	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Platelet Değerlerinin Dağılımı.	26
Şekil 8	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Protein Değerlerinin Dağılımı.	26
Şekil 9	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Albumin Değerlerinin Dağılımı.	27
Şekil 10	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların PO2 Değerlerinin Dağılımı.	27
Şekil 11	: Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların pCO2 Değerlerinin Dağılımı.	28

Şekil 12 : Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların SpO2 Değerlerinin Dağılımı	28
Şekil 13 : Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Ph Değerlerinin Dağılımı.	29



ÖZET

Amaç: Akciğer kanserinde pulmoner tromboemboli (PTE) gelişme riski yüksektir. PTE kanserin mortalite ve morbiditesini artırdığından erken tanı ve tedavi çok önemlidir. D-dimer, hem kanser, hem de PTE’de yüksek seyreden, kanseri olmayan olgularda PTE açısından negatif prediktif değeri yüksek olan bir parametredir. Çalışmamızda, akciğer kanserli PTE kuşkulu olgularda d-dimer düzeyinin tanısal katkısının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç Yöntem: Hastanemizde 2012-2017 yılları arasında akciğer kanseri tanısıyla izlediğimiz olgular ‘retrospektif’ olarak incelendi. PTE saptanan 126 kanser olgusu çalışmaya alındı. Akciğer kanseri olup PTE’si olmayan 101 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Ekstrapulmoner malignitesi, romatolojik, kronik renal, hepatik hastalığı, gebelik ve enfeksiyonu olan, kontrol grubunda ayrıca, kalp hastalığı, derin ven trombozu (DVT) bulunan, kanda ProBNP değeri yüksek olan olgular dışlandı. Olguların demografik verileri ve kan d-dimer düzeylerine ek olarak, komorbiditeleri, rutin laboratuvar değerleri, tümörün histolojik tipi, evresi, eşlik eden DVT ve ek risk faktörü varlığı kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 227 akciğer kanseri olgusu alındı. PTE’li grupta 126 olgunun 102’si (% 81) erkek, 24’ü (% 19) kadın olup yaş ortalaması 61,5 ($\pm$ 8,91) idi. Kontrol grubundaki 101 olgunun 84’ü (% 83,2) erkek, 17’si (% 16,8) kadın olup yaş ortalaması 62,5 ($\pm$ 8,72) idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kanser evresi, komorbidite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). D-dimer düzeyleri karşılaştırıldığında PTE grubunda d-dimer düzeyi ortalama $4910,67 \pm 5665$ ng/dl (median 2916; min. 169- max. 45000 ng/ml) iken, kontrol grubunda ortalama $1917,78 \pm 2122$ ng/dl (median 1196; min. 44- max. 1000 ng/ml) bulundu ($p<0,05$). PTE ile birlikte seyreden akciğer kanseri için ‘cut off’ değeri belirlenebilirliğine bakıldı. ROC analizinde AUC: 0.726, sensitivite % 67, spesifite % 66,3 bulundu. Anlamlı bir ‘cut off’ değeri belirlenemedi. PTE’li grupta hemoglobin, hematokrit, protein, albümin, PaCO₂, PaO₂ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük

saptanırken, lökosit, pH, CRP değerlerinde yükseklik saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Akciğer kanserli olup PTE gelişen hastalarda d-dimer değerleri yüksek seyretse de, tanıda yol gösterici olacak bir ‘cut off’ değeri saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, D-dimer, pulmoner tromboemboli, PTE



ABSTRACT

Does d-dimer level predict pulmonary thromboembolism diagnosis in patients with lung cancer?

Aim: Lung cancer has a high risk of developing pulmonary thromboembolism (PTE). Because PTE increases the mortality and morbidity of the cancer, early diagnosis and treatment is very important. D-dimer is a parameter that has high levels at both cancer and PTE, with high negative predictive value for PTE in patients without cancer. In our study, we aimed to determine the diagnostic contribution of d-dimer level in patients with lung cancer, suspected pulmonary thromboembolism.

Materials and Methods: The cases followed-up with lung cancer diagnosis between 2012-2017 were examined retrospectively. A total of 126 cancer patients diagnosed with PTE were included in the study. A total of 101 lung cancer patients without PTE formed control group. The cases with extrapulmonary malignancy, rheumatic, chronic renal, hepatic disease, pregnancy and infection and in control group, additionally, patients with cardiac disease, deep vein thrombosis (DVT) and high ProBNP value in blood were excluded. In addition to demographical findings and blood d-dimer levels of cases; comorbidities, routine laboratory values, histologic type of tumour, accompanied DVT and additional risk factor presence were reported.

Results: A total of 227 lung cancer patients were included in the study. In the group with PTE, consisting of 126 cases, 102 cases were male (81%), 24 were female (19%) and mean age was 61,5 ($\pm$ 8,91) years. In control group, consisting of 101 cases, 84 of cases were male (83,2%), 17 were female (16,8%) and mean age was 62,5 ($\pm$ 8,72) years. No statistically significant difference was identified between

groups with regard to age, sex, cancer stage and comorbidity. While mean level of d-dimer was $4910,67 \pm 5665$ ng/dl in PTE group (median 2916; min. 169- max. 45000 ng/dl), mean level was $1917,78 \pm 2122$ ng/dl in control group (median 1196; min. 44- max. 1000 ng/dl) ($p < 0.05$). For lung cancer accompanied with PTE; determinability of “cut off” value was checked. In ROC analysis, AUC was 0.726, with sensitivity 67% and specificity 66,3%. A significant “cut off” value could not be identified. In group with PTE hemoglobin, hematocrit, protein, albumin, PaCO₂, PaO₂ levels were significantly lower; leucocyte, pH, CRP levels were significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Although d-dimer values were higher in lung cancer patients, who developed PTE, no “cut off” value was determined as predictive for diagnosis of PTE.

Keywords: Lung cancer, d-dimer, pulmonary thromboembolism, PTE

1. GİRİŞ

Kanser birçok yoldan tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Malign hücrelerden doku faktörü salgılanması, diğer proinflatuar sitokinler, doğal koagülasyon inhibitörlerinin azalması (kazanılmış aktive protein C direnci gibi), azalmış fibrinolizis ve tümör hücreleri ile trombosit, monosit ve makrofajlar arasında artmış ‘adeziv’ etkileşimler, tromboz sürecinde önemli rol oynamaktadırlar (1). Kanser cerrahisi, ‘immobilizasyon’, tümörün direkt vasküler invazyonu, tümör kitlesi yada lenfadenopatilerin vasküler yapılara dıştan basısı tromboz gelişimine katkıda bulunan diğer önemli faktörlerdir (2-4).

Kanserli olguların % 4-15’inde venöz tromboemboli (VTE) gelişmektedir (5). İleri evre kanserlerde VTE gelişimi daha sıktır (6). Aynı zamanda tekrarlayan idiopatik VTE olgularının % 20’ye yakın bir kısmına daha sonraki dönemlerde kanser tanısının konulduğu gösterilmiştir (7-11).

Bu çalışma, akciğer kanserli olgularda PTE riskini öngörmede kanda bakılan D-dimer düzeyinin katkısını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Çoğu kanser türünde azalma varken, akciğer kanseri dünya çapında epidemi yapmıştır (12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer kanserinin 2012 yılında toplam 1.8 milyon yeni olgu ile tüm kanserlerin % 12.9'unu meydana getirdiğini bildirmiştir. Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık rastlanan kanser olma özelliği taşımaktadır (yıllık 1.2 milyon yeni olgu, tüm kanserler içinde % 16.7). Kadınlarda beklenen 'insidans' hızları genellikle daha düşüktür (yıllık 583000 yeni olgu, tüm kanserler içinde % 8.7) (13). Ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin % 21.8'ini, kadınlarda ise % 4.9'unu oluşturmaktadır. Dünya ile benzer şekilde akciğer kanseri tüm kanser türleri içinde mortalite açısından en ön sırada yer almaktadır(14).

2.1.2. Etyoloji

Sigara dumanından pasif etkilenebilirlik ile akciğer kanseri riski erkeklerde %37, kadınlarda %22 artış göstermektedir. Radon gazı, akciğer kanser riskini %8-11 oranlarında artırmaktadır. Ev içi radon kaynağının önemli bir kısmı (%90), binanın temelindeki toprak ve kayalardır. Asbest maruziyeti akciğer kanser riskini 1.5-5.4 kat artırmaktadır. Türkiye'de asbest teması çoğunlukla kırsal alanda gerçekleşmektedir. Taşocağı veya yeraltında çalışanların maruz kaldığı silika, zararlılara karşı kullanılan kimyasallar olan pestisid, ağır metaller (nikel, kadmiyum, krom), polisiklikaromatik hidrokarbonlar ve klorometil eterler bilinen diğer kanserojen maddelerdir (15).

Akciğerde skar gelişimine yol açan tüberküloz, bronşektazi, pnömoni ve abse gibi hastalıklar da akciğer kanseri gelişme riskini artırırlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığında da bu risk yükselmektedir (18-19).

2.1.3. Histopatoloji

Skumöz hücreli akciğer karsinomu, bronş epitelinde skumöz metaplazi/displazinin ilerlemesiyle gelişen, sigara ile ilişkili, genelde santral yerleşimli tümörlerdir (16).

Adenokanser, özellikle genç yaş, kadın cinsiyet ve sigara içmeyen grupta daha sık görülür. Tüberküloz, pnömoni, pnömokonyoz, interstisyel fibrozis gibi akciğer hastalıklarının skarları üzerinde tümör geliştiği düşünülmektedir. Periferik olduklarından metastatik adenokanser ayrımı zordur (21).

Küçük hücreli akciğer karsinomu, genellikle sigara içenlerde görülmekte ve akciğer kanserlerinin % 20-25'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık olup, sigara ile ilişkilidir. Nekroz ve hemoraji sıktır. KHAK hızlı progrese olur. Erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür (22).

Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında toplanmıştır. Böylece daha önce farklı başlıklar altında olan küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir grup oluşturmaktadır (17,20).

2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular

Endobronşiyal santral tümörlerde öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, periferik olanlarda ise plöritik göğüs ağrısı ve nefes darlığı görülür. Metastatik olgularda metastaz bölgesine göre baş ağrısı, mental bozukluk, karın ağrısı, mide bulantısı, kemik ağrısı gibi yakınmalar görülebilir (22).

2.1.5. Tanı Yöntemleri

2.1.5.1. Akciğer Grafisi:

2 yönlü akciğer grafisi akciğer kanseri görüntülenmesinde ilk başvurulacak kolay, non invaziv, ucuz bir tanı yöntemidir.

2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) :

Akciğer kanseri görüntülenmesinde BT temel modalitedir. MR ile karşılaştırıldığında, BT daha hızlı, daha ucuz, daha iyi rezolusyonuyla akciğer parankimini değerlendirmede ve kalsifikasyonları göstermede daha üstündür (23).

2.1.5.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme:

Yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması, vasküler yapıları ayrıntılı tanımlayabilmesi ve multiplanar görüntüleme özellikleri sayesinde MR bazı durumlarda BT'ye tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (23).

2.1.5.4. Balgam Sitolojisi:

Sabah çıkarılan ilk balgam yüksek tanısal değere sahiptir ve hastalar için ucuz, risksiz bir tetkiktir. Endobronşiyal santral yerleşimli lezyonlarda tanı koyma olasılığı artmaktadır. Ayrıca bronkoskopi sonrası postbronkoskopik balgamın da sitolojik incelemesinin tanı şansını artırdığı ifade edilmektedir (25).

2.1.5.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

Hücrelerin metabolik aktivitelerinin bir glukoz analogu olan 18 fluoro deoksiglukoz kullanılarak görüntülenmesi esasına dayanan non invaziv bir yöntemdir.

Tanı amaçlı PET/BT incelemesi diğer yöntemlerle tespit edilen malignite şüpheli kitlelerde metabolik karakterizasyon amacıyla yapılır. Örneğin, akciğerde 1 santimetre ve daha büyük tek nodül veya kitlelerde kullanılabilir (24).

2.1.5.6. Girişimsel Tanı Yöntemleri:

Akciğer kanseri tanısında bronkoskopik inceleme en sık başvuru yöntemlerinin başında gelmektedir. Santral yerleşimli endobronşiyal lezyonu olan hastalarda tanı koyma şansı daha yüksektir (25).

Endobronşiyal ‘ultrasonografi’, konvansiyonel bronkoskopun ucuna bir ‘ultrason’ probu yerleştirilmesi ile geliştirilmiş son zamanlarda kullanıma giren bir yöntemdir. Periferik lezyonların ‘USG’ eşliğinde görüntülenerek biyopsi yapılma olanağı sağladığı gibi, mediastendeki lenf bezlerinden de tanı veya evreleme amaçlı görerek biyopsi alma olanağı sağlaması nedeniyle önemli bir tanı yöntemidir.

Bronkoskobik olarak ulaşılamayan daha çok akciğerin periferinde yer alan lezyonlara görüntüleme yöntemleri aracılığı ile ince iğne aspirasyon sitolojisi veya tru cut biyopsi yapılabilmektedir.

Mediastinoskopi, mediastinostomi, torakoskopi, torakostomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodu örneklemesinde, lenf noduna metastaz saptanmasında operasyon öncesi önemlidir. Mediasteninin normal görüldüğü santral yerleşimli akciğer kanserlerinin % 50’sinde mediastinoskopik inceleme ile lenf bezi tutulumu saptanmıştır (24).

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanserinde tedavi planlaması prognoz tayini hastalığın evresine göre değişmektedir. Uluslararası kabul gören evreleme sistemi tümörün TNM sistemi ile evrelendirilmesidir. TNM evreleme sistemi, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N), uzak metastaz varlığını ya da yokluğunu (M) belirler. Kanser yayılımının anatomik kapsamını göstermek için en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi TNM sistemidir (26).

2.2. Pulmoner Tromboemboli

2.2.1. Tanım

Pulmoner emboli, pulmoner arter ve/veya dallarının sistemik venler aracılığı ile taşınan trombus veya trombus dışı maddeler ile (hava, yağ, tümör hücreleri, amniotik sıvı, septik materyal gibi) tıkanmasıdır. Pulmoner damar yatağında tıkanıklık % 90'ın üzerinde derin bacak venlerinden kopan trombus veya parçasına bağlı gelişmekte, diğer trombus dışı nedenler nadiren karşımıza çıkmaktadır (28). PTE, genellikle DVT' nin bir komplikasyonudur. PTE ve DVT' nin genellikle birlikte olması sebebiyle, tanımlarken iki olayı da ifade eden VTE terimi de kullanılabilir (29).

2.2.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli yıllık ortalama 'insidansı' 23-269/100.000 arasındadır (32-38). 'İnsidansı' yaşla birlikte artmaktadır ve 80 yaşından sonra 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 8 katına yükselmektedir (39). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (27,30,31). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğru orantılıdır (40-41). İdiopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (41,43,44). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (42,47,49).

2.2.3. Patofizyoloji

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “ 1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz” olarak, 1856 yılında virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının % 75’inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (45). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (46). Hiperkoagülabilité edinsel ya da kalıtsal olarak gelişebilir. Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı, hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu hiperkoagülabilitenin en sık saptanan kalıtsal nedenleridir. Sigara kullanımı, obezite, nefrotik sendrom, ileri yaş, gebelik, puerperium, antifosfolipid antikor sendromu, oral kontraseptif kullanımı ve maligniteler de hiperkoagülabilitenin edinsel nedenlerini oluşturmaktadırlar (48).

Pulmoner tromboemboli olgularının % 75’inden fazlası bacaklardaki derin venlerde oluşan trombüslere bağlı gelişir (50). Bu olguların da % 75’inde proksimal venler etkilenmiştir (50,52). Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal veya daha proksimal venler) daha yüksek PTE insidansı taşırlar (53).

Damar yatağının tıkanmasıyla önce ölü boşluk ventilasyonu, ardından histamin, serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant oluşur, böylece hastalarda hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve enflamasyon sonucu sürfaktan disfonksiyonu ve 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektaziler oluşur (53,55,56). Pulmoner arter yatağının % 30-50’si tromboemboli ile tıkanıldığında pulmoner arter basıncı yükselir (57).

Pulmoner vasküler rezistansın ani yükselişi, sağ ventrikül miyokardiyumunun kontraktilesini değiştirerek sağ ventrikülün dilatasyonu ile sonuçlanmaktadır (59). Sağ ventriküldeki bu dilatasyon sol ventrikülün dolumunda ve kardiyak outputta azalmaya yol açar, buna bağlı olarak koroner perfüzyon azalır ve dolaşım kollaps ve şok meydana gelir (54,58).

Erken diastolde sağ ventrikül kontraksiyon süresinin uzaması interventriküler

septumun sola doğru kavislenmesine yol açar. Ventriküllerin desenkronizasyonu sağ dal bloğu gelişme riskini artırır. Sonuç olarak sol ventrikülün erken diastolde dolması engellenir, bu durum kardiyak 'outputta' azalmaya, sistemik hipotansiyona ve hemodinamik instabiliteye yol açabilir (60,61).

2.2.4. Risk Faktörleri

Derin ven trombozu (DVT) ve PE oluşması için çok değişik risk faktörleri söz konusudur. Bunlar arasında genetik risk faktörleri olabileceği gibi sonradan oluşan faktörler de vardır (51).

Venöz tromboemboli'ye tanıdan önce son 6 hafta ile 3 ay arasındaki süre içinde 'reversibl' risk faktörlerinin varlığının (cerrahi, travma, immobilizasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon 'replasman' tedavisi) zemin hazırladığı düşünülmektedir. PTE, bilinen herhangi bir risk faktörü olmadığı durumlarda da meydana gelebilir (64).

Major travma, cerrahi, alt ekstremitte kırık ve çıkıkları, spinal kord hasarı VTE için güçlü provakatif faktörlerdir. (65).

Kalıtsal risk faktörleri VTE olgularının yaklaşık olarak % 25-50'sinde bulunur. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G 20210A mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenleridir. Bu ikisi dışında sık görülenler protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğidir (66). Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olan, ailesinde VTE öyküsü olan, olağan dışı bölgelerde tromboz gelişen, neonatal dönemde tromboz öyküsü olan, varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olan hastalarda kalıtsal risk faktörlerinin araştırılması gerektiği bildirilmektedir (67). Bilinen bir risk faktörü yoksa prokave edilmeden oluşan trombüs söz konusudur ki, bu durum tedavi süresini belirlemede önemlidir(51).

2.2.5. Klinik Değerlendirme

Klinik bulgular nonspesifiktir. En sık görülen yakınma göğüs ağrısıdır. Ani başlayan plöritik tipte göğüs ağrısı daha distal pulmoner arter (PA) embolilerinde görülürken, santral PA embolileri göğüs ön yüzünde baskı ve ağrı yapar; bu durumda akut koroner sendromla ve aort disseksiyonu ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Nefes darlığı ikinci sık görülen yakınmadır. Daha önce kardiyopulmoner hastalığı olanlarda zaten var olan nefes darlığında ani artış ve yanı sıra oksijenasyonda bozulma PE tanısını akla getirmelidir (62).

Arteriyel hipotansiyon ve şok nadir görülür fakat santral PTE'nin ve/veya hemodinamik rezervin ciddi düzeyde azaldığının göstergesidir. Senkop, PTE'nin nadir görülen ama önemli bir bulgusu olup, ağır derecede azalmış hemodinamik rezervin göstergesi olabilir. PTE olgularının % 9-35'inde gelişebilmektedir (69).

Şok ve hipotansiyonla gelen olguların mortalitesi yüksektir. Şokla gelen olgularda 30 günlük mortalite oranı %16-25 olarak bulunmuştur. Kardiyak arrest ile gelenlerdeki mortalite oranı ise çok yüksektir ve %52-65 arasındadır (63).

Klinik semptom ve bulgular embolinin büyüklüğüne, sayısına (tek/multipl), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmemesine, rezolüsyon hızına, tekrarlayıcı olup olmamasına, hastanın yaşına ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının rezervine bağlı olarak değişebilir (70).

2.2.6. Klinik Olasılık Skorlamaları

PTE kuşkusu olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak “ düşük, orta ve yüksek olasılıklı” olarak sınıflanmaları, ampirik tanı ve tedavi yaklaşımında yarar sağlar. D-dimer ve klinik skorlamanın birlikte kullanılması PTE kuşkulu hastaların yaklaşık % 30'unda görüntüleme yöntemlerine gerek kalmadan tanının dışlanmasını sağlar (71).

Klinik olarak PTE olasılığını tahmin etmede en yaygın kullanılan skorlama

sistemleri Wells ve Modifiye Geneva skorlamalarıdır (72). Bunun yanı sıra PE dışlama kriterleri de (PEDK) belirlenmiştir (68).

2.2.7. Tanısal Yaklaşımlar

2.2.7.1. Akciğer Grafisi:

Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PTE'li hastaların yaklaşık % 20-40'ında akciğer grafisi normaldir. PTE'de görülebilecek akciğer grafisi bulguları lineer atelektazi, plevral efüzyon, hemidiyafram yükselmesi, Hampton hörgücü, Westermarck işareti, hiler dolgunluk olup bu bulgular özgül değildir (73).

2.2.7.2. Elektrokardiyografi (EKG):

Submasif ve masif PTE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır. En sık nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri, sağ aks deviasyonu, S1Q3T3 paterni, atriyal fibrilasyon ve flutter, inkomplet sağ dal bloğu ve DII-DIII-aVF'de büyük p dalgaları görülebilir (74).

2.2.7.3. Arter Kan Gazı:

Akut PTE'li hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (73). Alveolo arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Hastaların % 20'sinde arter kan gazı ve gradiyent normal olabilir (73).

2.2.7.4. Troponin I veT:

Sağ ventrikül iskemisi ve miyokard hücre hasarı olan PTE hastalarında kardiyak troponinler yüksek bulunmuştur. Miyokard infarktüsü (MI) ile karşılaştırıldığında kardiyak troponinler PTE'de daha az ve daha kısa süreyle yüksek

seyretmektedir (75).

2.2.7.5. Beyin Natriüretik Peptit (BNP):

Submasif PTE hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında yükselmektedir (75).

2.2.7.6. D-Dimer:

Endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (76). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (122). Genel olarak günümüzde 3 yöntemle kalitatif ve kantitatif olarak kandaki D-dimer düzeyi saptanabilmektedir. Bu yöntemler ELISA, lâteks aglütinasyon ve tam kan aglütinasyon yöntemleridir. En duyarlı yöntem ELISA yöntemi olup, spesifitesi düşüktür. ELISA yönteminin en önemli dezavantajı pahalı ve zaman alıcı yöntem olmasıdır. Ancak son yıllarda çıkarılan hızlı ELISA kitleri ile zaman problemi ortadan kaldırılmıştır. Lâteks aglütinasyon yöntemi daha kısa zamanda yapılması ve özel teknik gerekmemesi ve ucuz olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (127).

500 ng/ml üzerindeki D-dimer seviyeleri genellikle anormal kabul edilir (77). D-dimer spesifitesi PTE'den şüphelenilen hastalarda yaşla birlikte azalır, 80 yaş üzerinde hemen hemen % 10 azalma görülmektedir (78). Bu nedenle PTE düşünülen 50 yaş üzeri hastalarda D-dimer eşik değerleri yaşa göre düzeltilerek kullanılmalıdır. Düzeltme “yaş x 10 µg/L” formülü kullanılarak yapılır (124-126).

D-dimer sonucunun negatif olması klinik olasılığın düşük ya da orta düzeyde olduğu hastalarda PTE tanısını dışlarken, yüksek klinik kuşkulu hastada PTE'yi dışlamada kullanılamaz. Öte yandan kanser, inflamasyon, gebelik, cerrahi girişim, travma ve böbrek hastalıkları gibi pek çok durumda D-dimer değeri artmış saptanır. Bu nedenle pozitif D-dimer değeri PTE tanısını doğrulamada kullanılamaz (77).

ELISA gibi kantitatif yöntemlerle çalışılan D-Dimer negatifliği, özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan, klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanması için kullanılabilir (122,123,86-89).

Klinik olasılık ve D-dimer birlikte değerlendirildiğinde, tanı için ileri işlemler %30 oranında azaltılabilir (90).

2.2.7.7. Akciğer Sintigrafisi:

Ventilasyon/Perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PTE şüphesi taşıyan hastalarda yeri kanıtlanmış bir tanı testidir. Prosedür ve kontrast maddeden koruduğu için V/Q sintigrafisi tercihen düşük klinik risk olanlarda ve normal göğüs röntgeni olanlarda, gençlerde (özellikle kadınlarda), gebelikte, kontrast madde alerjisi olanlarda, ileri böbrek yetmezliğinde ve myeloma hastalarında ayaktan uygulanabilir (79).

Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini saptamada duyarlı fakat özgül olmayan bir testtir (80). Ventilasyon sintigrafisi, akut PTE dışında perfüzyon defektlerine neden olabilen, ancak ventile olmayan anormal akciğer sahalarını göstererek perfüzyon sintigrafisinin özgüllüğünü artırır.

Ventilasyon sintigrafisinin çekilemediği durumlarda akciğer grafisi ile değerlendirme yapılır. Akciğer grafisi normal olan, eşlik eden kardiyopulmoner öyküsü olmayan hastalarda perfüzyon sintigrafisi normal ise PTE dışlanabilir (81).

2.2.7.8. BT Pulmoner Anjiyografi:

En az pulmoner arterlerin segmental seviyelerine kadar yeterli görüntüleme sağlamaktadır (82).

Anjiyo BT ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda, BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (83).

2.2.7.9. Alt Ekstremitte Venöz ‘Ultrasonografi’:

Pulmoner emboli kuşkulu hastada, alt ekstremitte ‘ultrasonografisinin’ ‘pozitif’ bulunması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedavinin başlanmasını sağlar.

2.2.7.10. Ekokardiyografi (EKO):

PE olgularının $\geq$ %25’inde sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanmaktadır. Bu durum kötü gidiş için bağımsız bir risk faktörüdür. Sağ ventrikül yükünde artma, sistolik PA basıncında (sPAB) artma, interventriküler septumda düzleşme, D septum, sağ ventrikül serbest duvar hareketinde bozukluk varken sağ ventrikül apexinin kontraktilesinin normal olması (Mc Connell işareti) gibi bulgular PE tanısı için önemlidir. Tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE) ölçümü faydalı olabilir(51). Bu sağ ventrikul sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır.

Trikuspid kapak anuler planının apekse doğru sistolik hareketini gösterir. Normal değeri 15-20 mm’dir. TAPSE < 15 mm olduğunda sağ ventrikul sistolik fonksiyonunda bozukluk olduğunu gösterir (84). Submasif PTE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı, erken mortalite riskini gösterebilen bir bulgudur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (85).

2.2.7.11. Pulmoner Anjiyografi:

Yüksek klinik olasılıklı hastalarda noninvaziv tanı yöntemleriyle PTE tanısının dışlanamadığı olgularda endikedir. Ayrıca kateter ve cerrahi embolektomi öncesi, trombüs yaygınlığının gösterilmesi amacıyla da yapılması önerilir.

2.3. Kanser ve Venöz Tromboembolizm

2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kanserli olguların yaklaşık % 4-20'sinde VTE gelişmekte ve VTE, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (91).

Zaman içinde yapılan çalışmalar, kanser hücrelerinin prokoagülan sitokinleri aktive etmesi, verilen tedaviler, immobilizasyon ve hastaya bağlı faktörlerin tromboz gelişiminde birlikte rol aldığını ortaya çıkarmıştır (92).

Kanser hastalarında VTE gelişimine katkı sağlayan pek çok etmen bulunmaktadır. İleri yaş, hareketsizlik, tromboz öyküsü, obezite gibi VTE için genel risk faktörlerine ek olarak; kanserin bölge ve evresi, kanser sebebiyle hastaneye yatırılma, cerrahi girişimler, kemoterapi (özellikle sisplatin), hormonoterapi, radyoterapi, antianjiyojenik tedavi, eritropoezi uyaran ilaçlar, kan transfüzyonu ve santral venöz kateterizasyon gibi kanserle ilişkili faktörler de VTE gelişimine yol açabilmektedir (93).

Hemogram parametrelerinden trombositoz varlığının VTE sıklığını arttırması nedeniyle yüksek riskli hasta gruplarında kemoterapi sürecinde primer profilaksi verilmesi önerilmektedir (94).

2.3.2. Fizyopatoloji

Kanser hastalarındaki protrombotik durum, Virchow üçlüsünde yer alan üç faktörün etkileşimleri ile ortaya çıkmaktadır. Hareketsizlik ve tümör basısı staza neden olabilmekte, kanser hücreleri ve bazı kemoterapi ilaçları (anjiyogenez inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, hormon tedavileri) ve ilaçları uygulanabilmesi için takılan kanüller vasküler hasarla sonuçlanmakta; kanser hücresinden prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabilitateye yol açmaktadır (95).

2.3.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Venöz tromboemboli’de de tanı süreci şüphe ve fizik muayeneye başlayıp laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle doğrulanır. Ekstremitelerde çap farkı, ağrı ve sıcaklık artışı DVT’yi düşündürürken, ani gelişen göğüs ağrısı, hipoksemi, siyanoz ve dispne varlığı PTE’nin habercisidir. Ancak VTE’si olan kanser hastalarının büyük bir kısmında semptomlar silik olabilir veya altta yatan malign hastalığa ait belirtiler tarafından maskelenebilir (96).

Normal ‘popülasyonda’ kullanılan D-dimer değerinin ‘negatif’ tahmin değeri malignite varlığında düşmektedir. Çünkü bu hastalarda salınan prokoagülan sitokinler fibrin formasyonunu sürekli uyarmakta ve D-dimer düzeylerinin zaten yüksek saptanmasına neden olmaktadır (96).

Pulmoner tromboemboli tanısında ise, normal ‘popülasyonda’ olduğu gibi, BT pulmoner anjiyografi altın standarttır. BT anjiyo ile, PTE tanısı koyabilmenin yanı sıra akciğer kanserine eşlik edebilecek diğer komplikasyonları da görüntüleme şansı elde edilebilmektedir (97).

2.3.4. Primer Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Venöz tromboemboli gelişiminin engellenmesi için en akılcı yaklaşım, kanser tanısı aşamasında, VTE için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve ona yönelik önlemler alınmasıdır (91). Oldukça trombojenik olan akciğer kanserinde ne zaman ve hangi hasta grubunda primer profilaksi verileceği önemlidir. Tedavisi ayaktan devam eden hastalarda, rutin antikoagülan kullanımı önerilmemekte ancak hastane yatışı olduğunda hastanın kanaması ya da herhangi bir kontrendikasyonu yok ise tromboprofilaksi alması önerilmektedir. Ayaktan takip edilenlerde özellikle antianjiyogenik ilaç kullanımı ve santral venöz kateter varlığı gibi ek risk faktörleri bulunuyorsa DMAH’lar ile primer profilaksi yapılması önerilmektedir (98).

2.3.5. Tedavi ve Sekonder Profilaksi

Genel VTE ‘popölasyonu’ ile karşılaştırıldığında, kanserli VTE olgularında tedavi komplikasyonları daha sık görölmektedir. Bu nedenle antikoagölün tedavi dikkatle ve yakın takip altında yapılmalıdır (99).

Aktif kanser ile ilişkili VTE olgularında yüksek nüks riski nedeni ile antikoagölün tedavinin uzun süreli olarak uygulanması önerilmektedir (100).

Kanserli olgularda gelişen akut semptomatik VTE’nin uzun süreli tedavisinde DMAH monoterapisi önerilmektedir (101).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki veriler, 2012-2017 yılları içinde İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen akciğer kanserli hastalar retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden alınan tez konusu onayı ve ardından Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu onayı ile başlandı. Hastaların BT pulmoner anjiyografileri ve akciğer V/Q sintigrafileri incelendi ve PTE birlikteliği bulunan 126 hasta saptandı. Bu hasta 'popülasyonu' Grup 1 olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak akciğer kanseri tanısı olan fakat herhangi bir VTE öyküsü bulunmayan 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hasta 'popülasyonu' da Grup 2 olarak kaydedildi. Her iki grupta akciğer dışı organ malignitesi olan, romatolojik hastalığı, kronik karaciğer-böbrek hastalığı, gebelik ve enfeksiyon durumları olan olgular, kontrol grubunda ayrıca, kalp hastalığı olan, kanda ProBNP değeri yüksek olan ve derin ven trombozu bulunan olgular dışlandı.

Hastaların dosyaları geriye dönük incelendi ve yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, akciğer kanseri histolojik tipi, evresi, DVT durumu, varsa ek risk faktörü, d-dimer ve bunun yanında diğer laboratuvar parametreleri (hemoglobin, hemotokrit, lökosit, platelet, protein-albümin, CRP, , PROBNP, Troponin I, arter kan gazında parsiyel oksijen (PaO₂), karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH ve oksijen saturasyonu(SaO₂) değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen akciğer kanserli hastaların evrelemesi TNM 8 evreleme sistemine göre yapıldı.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizinde SPSS 20.0 İstatistik Paket Programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde; sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) olarak sunuldu. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin testi ve ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için normal dağılıma uygunluk testi yapıldı ve değerler normal dağılmadığı için gruplar arası karşılaştırmalarda non-parametrik testler kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

D-dimer 'cut off' değeri belirlenebilirliği açısından Roc analizi, sensitivite ve spesifite hesaplaması yapıldı. AUC değeri bulundu.

Tüm istatistiksel yöntemlerde 1. tip hata katsayısı $\alpha=0.05$ olarak belirlendi, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 227 akciğer kanserli olgunun verileri incelendi. Hastaların yaşları 43-82 arasında idi. Toplam 186 erkek, 41 kadın hasta mevcuttu.

Grup 1’de 126 hasta olup, yaş ortalaması $61,46 \pm 8,91$ (yaş aralığı: 45-82) idi. Grup 2’de 101 hasta olup, yaş ortalaması $62,51 \pm 8,72$ (yaş aralığı: 43-81) idi (Şekil 3). İki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1’de 102 (% 81’i) erkek, 24 (% 19’u) kadın mevcut iken; grup 2’de 84 (% 83,2’si) erkek, 17 (% 16,8’i) kadın bulunmaktaydı. İki grup arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 1)

Hastalar komorbiditeleri açısından incelendiğinde Grup 1’de 72 (% 58,5), Grup 2’de 47 (% 47,5) komorbiditesi olan hasta vardı. En sık görülen komorbidite her 2 grupta hipertansiyon idi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 1)

Pulmoner emboli açısından ek risk faktörü varlığına bakıldığında grup 1’de 28 (% 22,2), grup 2’de 13 (% 17,6) ile iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 1)

Derin ven trombozu 1. grupta 42 hastada (% 33,3 oranında) saptandı. Grup 2’de ise DVT’si olanlar katılmadığı için hiç DVT’li olgu yoktu. Histolojik alt tip 1. grupta 72 (% 57,1) adenokarsinom, 33 (% 26,2) skuamöz hücreli karsinom, 17 (% 13,5) küçük hücreli akciğer karsinomu iken, 2. grupta 34 (% 33,7) adenokarsinom, 48 (% 47,5) skuamöz hücreli karsinom, 15 (% 14,9) küçük hücreli akciğer karsinomu olarak saptandı. Grup 1 de adenokarsinom, grup 2 de skuamöz hücreli karsinom istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,05$)(Tablo 1).

Grup 1 ve 2’de evre 3 ve 4 ağırlıktaydı. Fakat gruplar arasında evre dağılımı yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 1)

Tablo 1. Akciğer kanseri+pulmoner tromboembolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı.

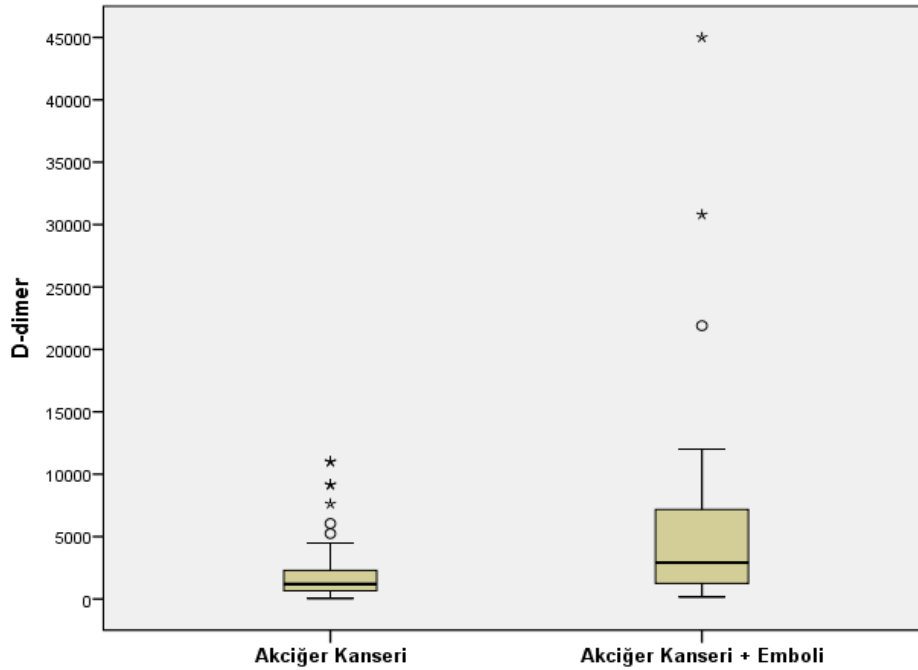
Değişkenler	Grup1		Grup 2		P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Erkek	102	81,0	84	83,2	0,797
Kadın	24	19,0	17	16,8	
Ek hastalık varlığı					
Yok	51	41,5	52	52,5	0,100
Var	72	58,5	47	47,5	
Risk faktörü varlığı					
Yok	98	77,8	61	82,4	0,545
Var	28	22,2	13	17,6	
Evre					
I	13	10,3	17	16,8	0,191
II	16	12,7	16	15,8	
III	48	38,1	41	40,6	
IV	49	38,9	27	26,7	
Patolojik tip					
SCC	33	26,2	48	47,5	0,005
Adeno	72	57,1	34	33,7	0,005
KHAK	17	13,5	15	14,9	
Diğer	4	3,2	4	4,0	

%; Sütun yüzdesi Ki-kare testi uygulanmıştır.

D-dimer değeri'ne bakıldığında 1. grupta ortalama $4910,67 \pm 5665,24$ iken 2. grupta $1917,78 \pm 2122,12$ idi. 1.grupta ortanca 2916 (169-45000) ng/ml iken 2. grupta 1196ng/ml (44-1000) idi (Şekil 1). İlk grubun D-Dimer düzeyleri istatistiksel açıdan da 2. gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak değerlendirildi ($p<0.05$). (Tablo 2)

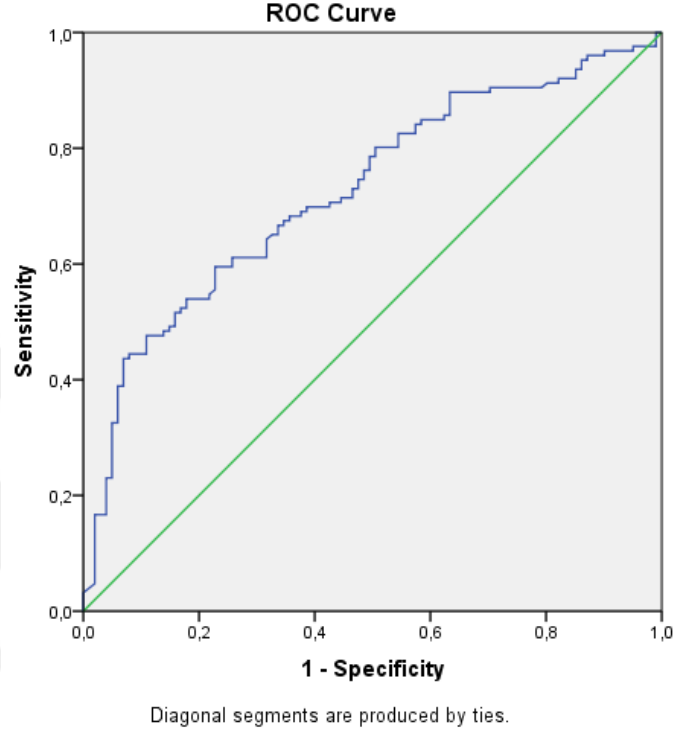
Tablo 2. Akciğer kanseri+ pulmoner embolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların D-dimer değerlerinin dağılımı.

		Grup 1 n=126	Grup 2 n=101	P
D-dimer	ortalama ($\pm$ standart sapma)	$4910,67 \pm 5665,24$	$1917,78 \pm 2122,12$	
	ortanca (minimum-maksimum değer)	2916 (169-45000)	1196 (44-1000)	<0,001



Şekil 1. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların D-Dimer Değerlerinin Dağılımı.

İki grubun D-dimer değerleri karşılaştırılarak PTE ile birlikte seyreden akciğer kanseri için ‘cut off’ değeri belirlenebilirliğine bakıldı. ROC analizi yapıldı, AUC: 0.726, sensitivite % 67, spesifite % 66,3 idi. Bu durumda anlamlı bir ‘cut off’ değeri belirlenemedi (Şekil 2, Tablo 3).



Şekil 2: D-Dimer sensitivite ve spesifite hesaplaması, Roc eğrisi

Tablo 3. D-dimer test sonuçları

Test Result Variable(s): Ddimer

Area Eğri altında kalan alan	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b p değeri	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,726	,033	,000	,660	,791

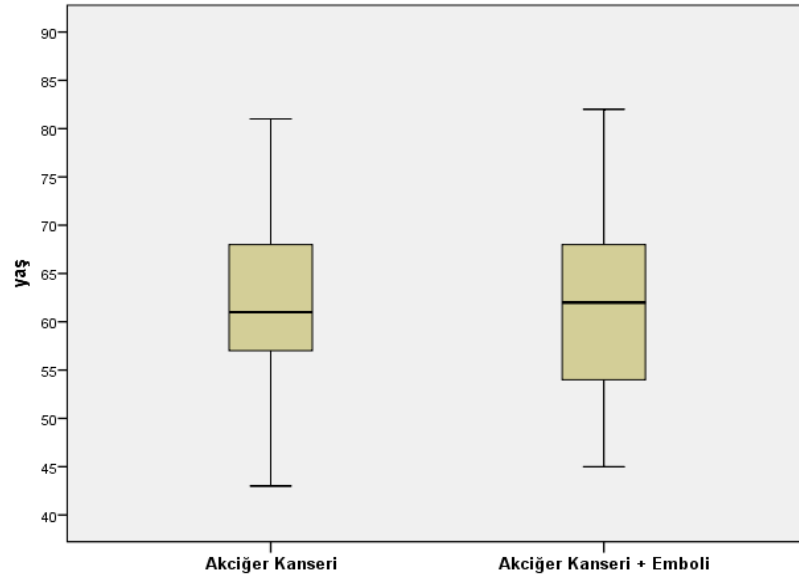
(P değeri anlamlı, eğri altında kalan alan 1 e ne kadar yakınsa o kadar iyi bir ‘cut off’ değeri belirlenebilir.)

Grupların diğer laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; 1. gruptaki hastalarda periferik kanda hemoglobin, hemotokrit, protein, albümin, pCO₂, pO₂, SpO₂ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (p<0.05). Lökosit, CRP, pH değeri ise 1. grupta istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek düzeyde saptandı (p<0.05) (Tablo 4). Platelet ve troponin değerleri ise iki grupta istatistiksel açıdan benzer olarak değerlendirildi (p>0,05) (Tablo 4, şekil 4-13).

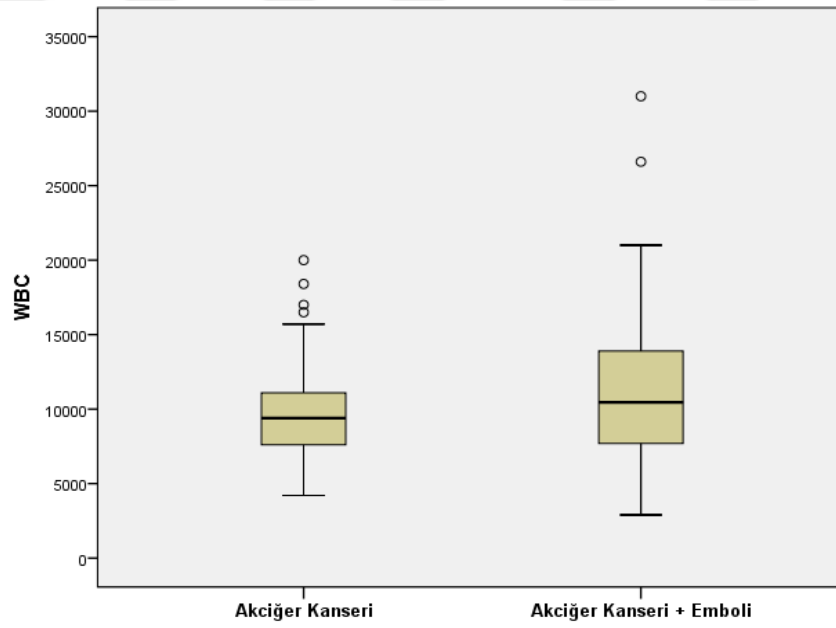
Tablo 4. Akciğer kanseri+ pulmoner embolisi olan hastaların ve embolisi olmayan akciğer kanserli hastaların yaş, tam kan sayımı, protein, albumin, troponin, saturasyon değerlerinin dağılımı.

Değişkenler	Grup 1		Grup 2		P değeri
	Sayı	ortalama±SS ortanca (min-maks)	Sayı	ortalama±SS ortanca (min-maks)	
Yaş	126	61,46±8,91 62 (45-82)	101	62,51±8,72 61(43-81)	0,476
WBC	126	11069,05±4527,13 10450 (2900-31000)	101	9635,64±3083,88 9400 (4200-20000)	0,017
HGB	126	11,83±1,64 11,95 (7,80-16,30)	101	12,92±1,94 13,10(7,80-17,40)	<0,001
HTC	126	35,68±4,83 36,30(24,50-47,00)	101	38,84±5,27 39,30(25,90-49,80)	<0,001
PLT	126	295849,20±142774,79 275000(31000-912000)	101	304792,07±113410,60 283000 (105000-722000)	0,296
Protein	124	6,60±0,71 6,60 (4,40-9,30)	99	6,88±0,71 6,90(4,70-8,50)	0,001
Albumin	124	3,44±0,48 3,40(2,20-5,20)	99	3,91±0,55 4,00 (2,20-5,10)	<0,001
Troponin	123	0,26±1,46 0,01(0,01-13,00)	49	0,05±0,17 0,01(0,01-1,00)	0,124
CRP	125	6,71±6,32 4,90(0,14-39,00)	98	4,45±5,72 1,85(0,05-25,30)	<0,001
PO2	124	70,17±17,11 68,00(43-130)	79	77,88±16,80 75,00 (47-113)	0,002
PCO2	124	32,72±6,63 32,00(16-58)	79	40,60±9,02 40,50 (25-87)	<0,001
SpO2	124	93,25±4,14 94,00(81-100)	79	94,53±3,97 95,50(84-100)	0,009
Ph	124	7,46±0,04 7,47(7,26-7,63)	79	7,41±0,06 7,42 (7,16-7,60)	<0,001

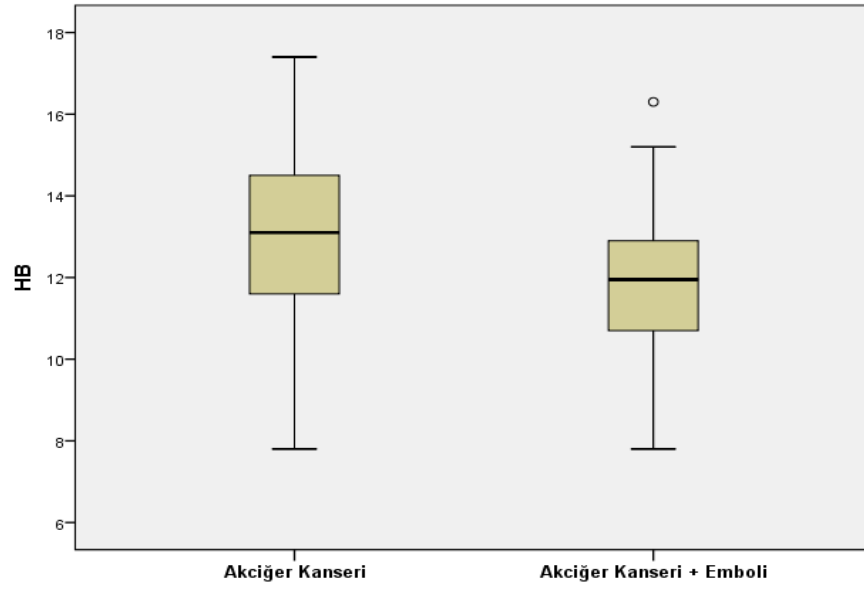
SS: standart sapma Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.



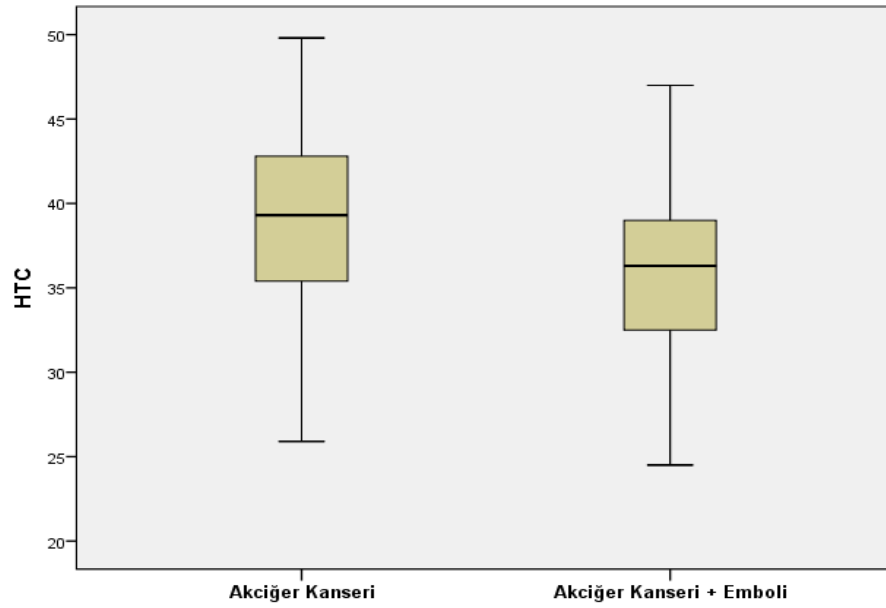
Şekil 3. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Yaş Dağılımı.



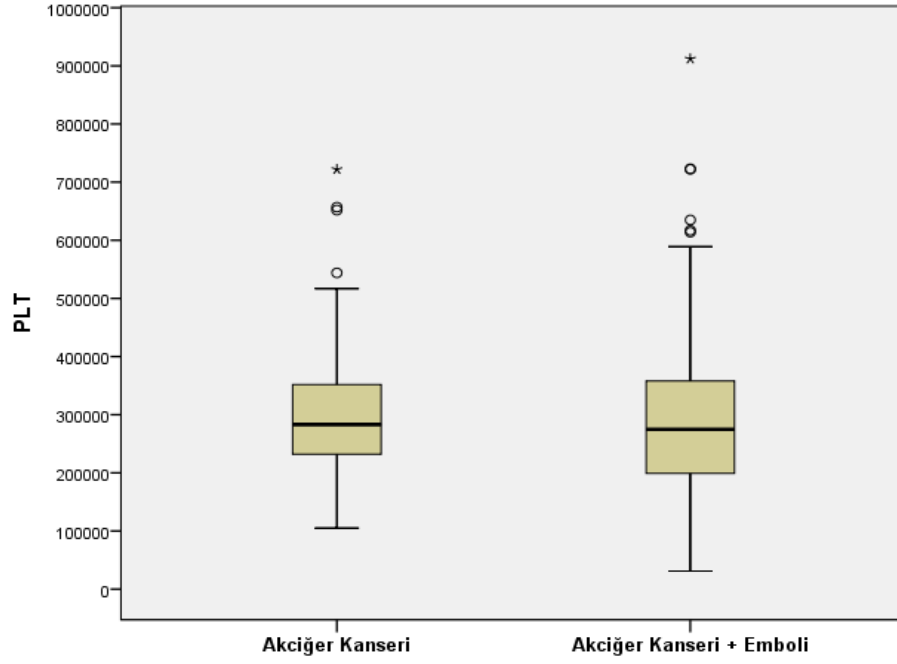
Şekil 4. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların WBC Değerlerinin Dağılımı.



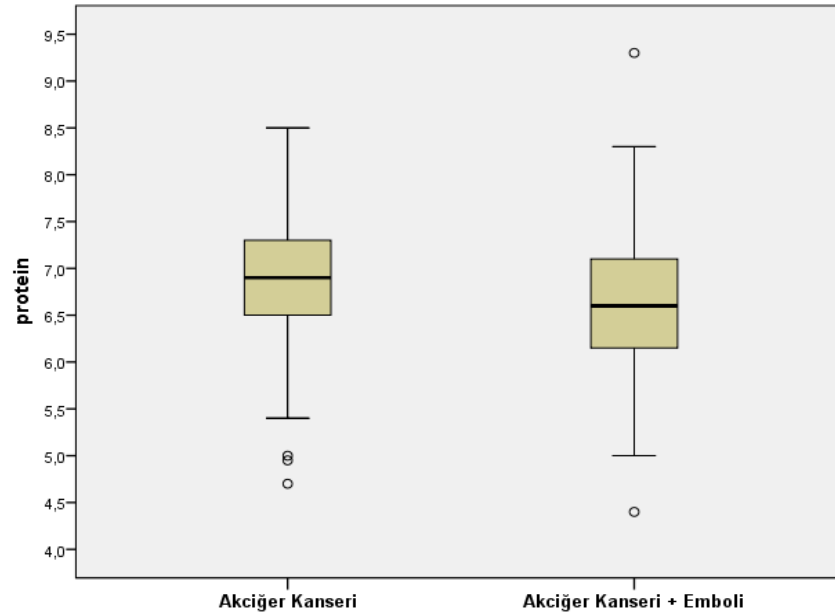
Şekil 5. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Hemoglobin Değerlerinin Dağılımı.



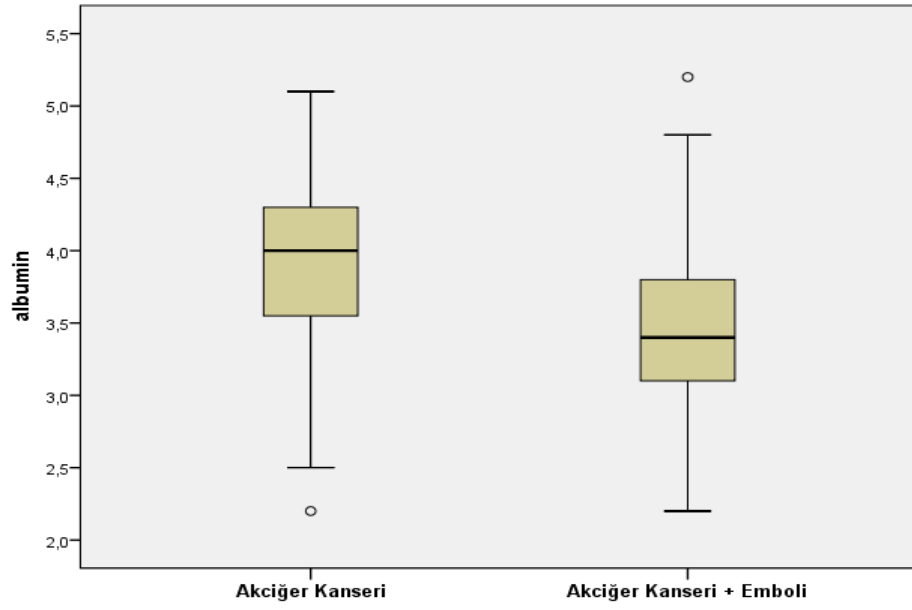
Şekil 6. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Hemotokrit Değerlerinin Dağılımı.



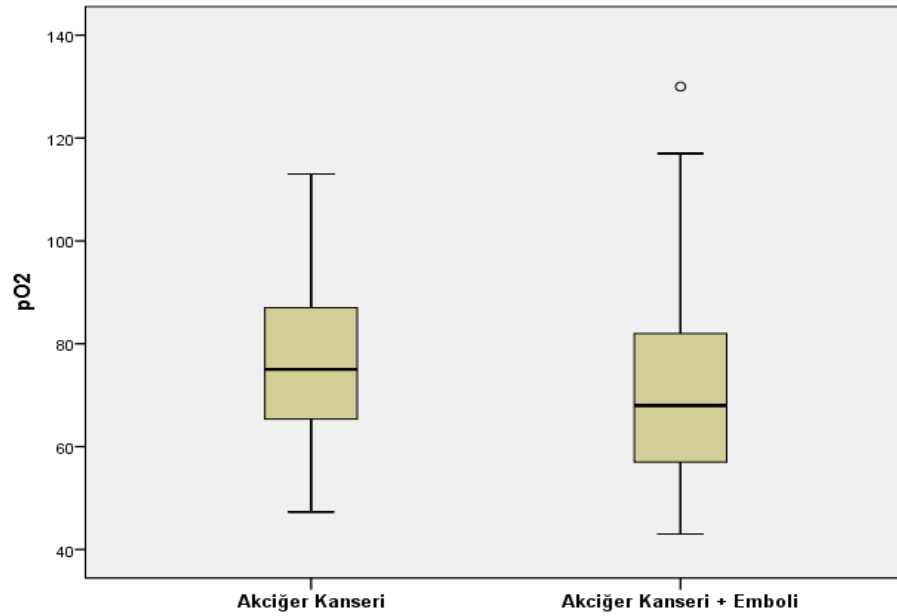
Şekil 7. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Platelet Değerlerinin Dağılımı.



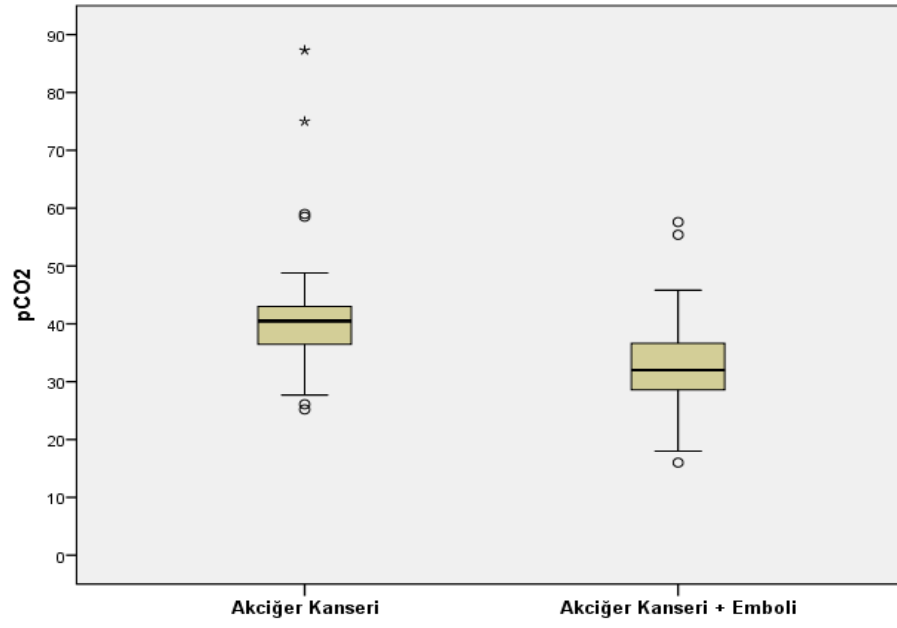
Şekil 8. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Protein Değerlerinin Dağılımı.



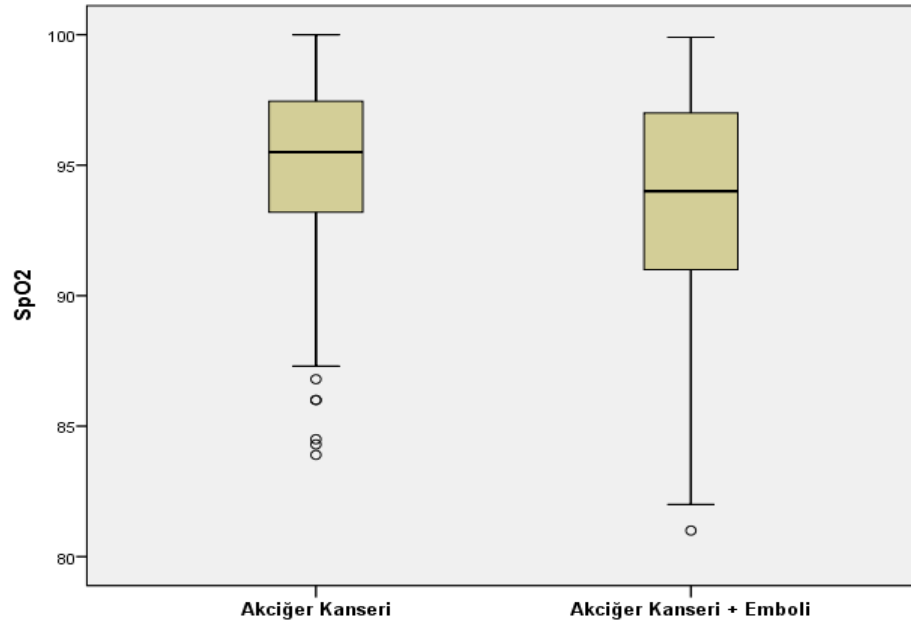
Şekil 9. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Albumin Değerlerinin Dağılımı.



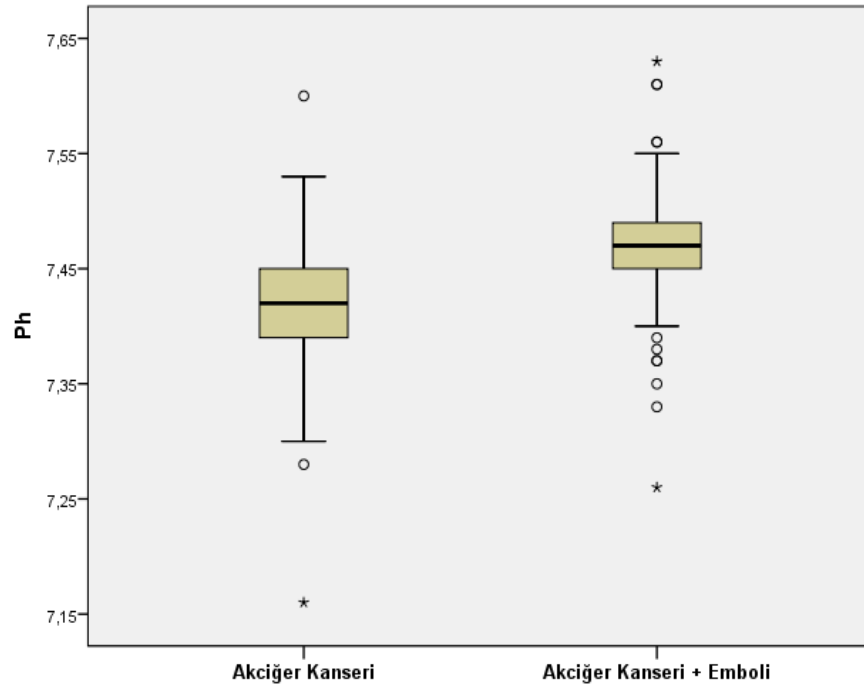
Şekil 10. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların PO2 Değerlerinin Dağılımı.



Şekil 11. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların pCO2 Değerlerinin Dağılımı.



Şekil 12. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların SpO2 Değerlerinin Dağılımı.



Şekil 13. Akciğer Kanseri ve Akciğer Kanseri+Embolisi Olan Hastaların Ph Değerlerinin Dağılımı.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda pulmoner tromboemboli ile birlikte seyreden akciğer kanserli hastaların D-dimer düzeyleri, embolisi olmayan akciğer kanserli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bunun yanında kanser evresi, histolojik alt tip, komorbiditeler, yaş, laboratuvar parametreleri de değerlendirilmiştir.

Levitan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kanser hastalarında VTE ‘insidansının’ yüksek olduğunu ve akciğer kanserinin de bu kanser türleri içinde üst sıralarda yerleştiğini bildirmektedir (102). ABD kayıt çalışmasında, 91.933 akciğer kanseri hastası 6 yıllık bir periyotta izlenmiş, ileri kanser evresi ve metastazın pulmoner tromboemboli gelişmesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (104). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, PTE tesbit edildiği anda hastaların % 80’inden fazlasının evre 3B ve 4’te bulunduğu gösterilmiştir (103). Çalışmamızda da PTE’ bulunan hastaların % 77’sinin evre 3 ve 4 hastalığa sahip olduğu görüldü.

Akciğer kanserinde sadece evre değil, histolojik tip de PTE ile ilişkili görünmektedir. KHDAK’dan adenokarsinom şu anda en trombojen tümör olarak düşünülmekte ve hastayı VTE’ye daha yatkın hale getirmektedir (103). Bizim çalışmamızda pulmoner emboli görülen grupta (grup 1) adenokarsinom en sık görülen histolojik alttıpti (% 57,1). Grup 2’de ise en sık skuamöz hücreli akciğer karsinomu olduğu görüldü (% 48).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer kanseri hastalarında genç yaş ile pulmoner emboli riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (105). Bununla uyumlu olarak Chew ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında 45 yaşın altındaki hastalarda, 75 yaşın üzerindeki hastalara göre VTE riski yaklaşık üç kat fazla olarak saptanmıştır (104). Çalışmamızda iki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kadlec ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada öne sürülen bir diğer bulgu

ciddi komorbiditelerin (özellikle kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar ve KOAH) artması ile tromboembolik olay insidansının arttığı yönünde olmuştur (106). Yine Türkiye’de Arslan ve arkadaşlarının yaptığı 137 akciğer kanseri olgusunu kapsayan çalışmada, olguların % 58.3’ünde kronik komorbidite bulunmuş ve kronik komorbiditesi olan kanserli hastalarda olmayanlara göre yaklaşık 2 kat fazla VTE tesbit edilmiştir (107). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında komorbidite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D-dimer seviyesinin yüksekliğiyle kötü prognoz ilişkili bulunmuştur (108). Ursavaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D-dimer’in yaş ve evreden bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (109). Buccheri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, artmış D-dimer düzeylerinin özellikle adenokanser tanıli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişler ve ayrıca cerrahi olarak kür kabul edilen hastalarda D-dimer ile adjuvan tedavi adayı hastaların belirlenebileceğini öne sürmüşlerdir (112). Kurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma plazma D-dimer düzeyinin akciğer kanserinde azalmış sağkalım ve tedaviye kötü yanıtın bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (114). Jiang ve arkadaşlarının çalışması, artmış D-dimer seviyesine sahip küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) hastalarının daha kısa sağkalım süresine sahip olduğunu göstermiştir. Tedavi öncesi D-dimer seviyesinin değerlendirilmesi, KHAK’li hastaların prognozunu tahmin etmede yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. (116). Xiong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CEA, SCC, CYFRA21-1, NSE ve ProGRP gibi bazı tümör belirteçlerine benzer şekilde, PTE’nin bir prediktörü olan D-Dimer’in aynı zamanda akciğer kanserinin bir prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır (113). Bizim çalışmamızda D-Dimer’in prognostik değil, tanısal bir gösterge olma özelliği araştırılmıştır.

Yapılan çalışmalarla kanser hastaları için tromboembolik olayların teşhisinde D-dimer düzeylerinin ‘pozitif prediktif’ değeri sorgulanmıştır (108). Wersch ve arkadaşları, yeni tanı konmuş 46 akciğer kanserli hastanın aPTT, PT, trombosit, fibrinojen, faktör VIII R: Ag, D-dimer, fibrin monomerleri, trombin-antitrombin III kompleks (TAT III) değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulmuşlardır (115). Bunun aksine Kadlec ve arkadaşlarının yaptığı ‘Akciğer Kanserli

Hastalarda Tromboembolik Olayların Sıklığı ve Öngörücüleri' başlıklı çalışmada akciğer kanserli hastalarda, pıhtılaşma parametrelerinin (D-dimer, fibrinojen, trombin zamanı ve aPTT) anlamlı şekilde yüksek bulunmadığı tespit edilmiştir (118). Khorana ve arkadaşları kemoterapi yapılan 'ambulator' kanser hastaları için klinik faktörler ve laboratuvar belirteçlerini birleştirdikleri 5 maddeli bir model geliştirmiştir. V-CATS (Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması) ile bu skora 2 biyobelirteç daha eklenmiş (P-selektin ve D-dimer) ve VTE öngörü değeri belirgin düzeyde yükselmiştir (110,111) (Tablo 5). Birçok farklı kanser tipini analiz eden Viyana CAT çalışmasında D-dimer $\geq 1.44 \mu\text{g} / \text{mL}$ daha yüksek VTE insidansı ile ilişkili bulunmuştur (117). Patell ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da Khorana skorlamasının hastanede yatan kanser hastalarında yatan hasta VTE riskini öngörmeye kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmadır (119). Pozitif D-dimer sonuçlarında, kanser hastalarında ortaya çıkan nonspesifik D-dimer artışları da akılda bulundurulmalıdır. Bu durumdan yola çıkarak Douma ve arkadaşları yaşa göre D-dimer üst sınırını kullanarak ya da D-dimer üst sınırını 700 mcg/L'ye çekerek, emboli tanısının dışlanma oranını % 8.4'ten yaklaşık % 13'e kadar çıkarabilmiştir. Ancak bu durumun klinik önemi için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (121).

Tablo 5. Khorana ve V-CATS VTE risk değerlendirme modelleri* (110,111,120)

Risk Faktörü		Puan
Kanser yerleşimi	Çok yüksek riskli kanser (mide, pankreas)	2
	Yüksek riskli (akciğerlenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1
Trombosit sayısı	≥350000/mm ³	1
Lökosit sayısı	≥11000/mm ³	1
Hemoglobin	<10g/dl ve/veya eritropoez uyarıcı ilaç kullanımı	1
Beden kitle indeksi	≥35 kg/m ²	1
V-CATS sonucunda eklenen belirteçler		
D-dimer	≥1,44 mcg/ml	1
P-selektin	≥53,1 mg/ml	1

* Khorana VTE risk değerlendirme modelinde toplam skorun 0 olması düşük riski gösterir (Semptomatik VTE riski: %0.8-3), 1-2 olması orta derecede riski (Semptomatik VTE riski: %1.8-8.4) ve ≥3 olması yüksek riski (Semptomatik VTE riski: %7.1-41) işaret eder(120).

Bizim çalışmamızda ise D-dimer düzeyi PTE ile birlikte olan akciğer kanserli hastalarda daha yüksek olarak saptanmış ve istatistiksel olarak D-dimer düzeyleriyle PTE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur. Fakat % 67 sensitivite ve % 66,7 spesifite nedeniyle anlamlı bir ‘cut off’ düzeyi belirlenememiştir.

7. SONUÇ

Akciğer kanseri PTE gelişiminde belirgin bir risk faktörüdür. Her iki grupta ileri evre akciğer kanseri hakimdir. Vaka grubunda adenokarsinom ve kontrol grubunda skuamöz hücreli karsinom histopatolojisinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkması düşündürücüdür. Çalışmamızda akciğer kanserli olup PTE gelişen hastalarda D-Dimer değerleri yüksek seyretse de, tanıya yol gösterici olacak bir ‘cut off’ değeri belirlenememiştir. Eğer belirlenebilirse hangi hastaların risk düzeyinin daha fazla olduğu konusunda ön fikir sahibi olunabilecek ve koruyucu tedavi başlanabilecektir. Fakat bunun için daha fazla olgu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Sood SL, Cancer-associated thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 378-85.
2. Shea-Budgell MA, Wu CM, Easaw JC. Evidence-based guidance on venous thromboembolism in patients with solid tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: e504-14.
3. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014; 21: 134-43.
4. Lyman GH, Alok A, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
5. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 670-96.
6. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-82.
8. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital varfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2208-15.
9. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
10. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs varfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2199-207.
11. Torbicki A, Van Beek E JR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-36.

12. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Vol. 166, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002. p. 1166-96.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136 (5): E359-86.
14. İ Ş, B K. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2010. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
15. Bulaşıcı olmayan hastalıklar-programlar ve kanser. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser daire Başkanlığı. 2015-Ankara. <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/birim.pdf>
16. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127: 2893-917 [CrossRef]
17. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2015
18. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. Int J Cancer (Internet). 2002; 100 (6): 706-13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209611>
19. Osann KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. Cancer Res. 1991; 51 (18): 4893-7.
20. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243-60.
21. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S, Ertuğrul M, Saltürk C, Ögütçü Karabay E, et al. Primer akciğer kanserinde tümör tipi ve cinsiyet dağılımı değişiyor mu? 2004 yılı sonuçlarının daha önceki yıllar ile karşılaştırılması. Tuberk Toraks. 2007; 55 (1): 59-63.
22. Grippi MA, Elias JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (Internet). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e. 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1122347234>
23. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Past, present, and future. Radiol Clin North Am. 2000;38:593-620. [CrossRef]

24. Savaş R. PET/BT Nedir, Endikasyonları Nelerdir? Klinik Gelişim 2010; 23: 40-4.
25. Derneği TT. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. 2006.
26. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. Vol. 11, Journal of Thoracic Oncology. 2016. p. 39-51.
27. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. JAMA 2003;290:1071-4.
28. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. Hum Genet. 2001; 109 (4): 369-84.
29. Horlander KT, Mannino DM, Leeper K V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: An analysis using multiple cause mortality data. Arch Intern Med. 2003; 163 (14): 1711-7.
30. RoShrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity varfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006;4:1208-14.
31. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. Thromb Haemost 2002;87:7-12.
32. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med (Internet). 2002; 162 (10): 1182-9. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020191%5Cnhttp://www.uptodate.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/contents/overview of the causes of venous thrombosis/abstract/155?utdPopup=true](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020191%5Cnhttp://www.uptodate.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/contents/overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis/abstract/155?utdPopup=true)
33. Pomero F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C, Ageno W, Dentali F. Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: A population based study. Vol. 24, European Journal of Internal Medicine. 2013.
34. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. Phlebology (Internet). 2012; 27 Suppl 2:2-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457300>

35. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): A population based study. *Thromb J*. 2014; 12 (1).
36. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28 (4): 401-9.
37. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011; 171 (9): 831-6.
38. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Results from the Copenhagen city heart study. *Circulation*. 2010; 121 (17): 1896-903.
39. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med (Internet)*. 2002; 162 (10): 1182-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020191>[http://www.wuptodate.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/contents/overview of the causes of venous thrombosis/abstract/155?utdPopup=true](http://www.wuptodate.com.ezproxy.is.ed.ac.uk/contents/overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis/abstract/155?utdPopup=true)
40. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MHH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest*. 2007; 131 (2): 517-23.
41. F U, J B, F C, A1. E. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40: 580-94.
42. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
43. Prandoni P, Noventa F, Ghiraduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica (Internet)*. 2007; 92 (2): 199-205. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=17296569&retmode=ref&cmd=prlinks><http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publication/17296569>
44. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007; 44 (2): 62-9.
45. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41 (1): 3-14.

46. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* (Internet). 2002; 162 (11): 1245-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038942>
47. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190i
48. N B, J G, Al. AS et. Clinical features of patients with acute pulmonary embolism: four year data of 334 patients. *Chest*. 2012; 142: 855A-855A.
49. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
50. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004; 91 (1): 187-95.
51. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-80 doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
52. Girard p, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest*. 2005; 128 (3): 1593-600.
53. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 29, *European Heart Journal*. 2008. p. 2276-315.
54. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-80 doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
55. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute Pulmonary Embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. Vol. 108, *Circulation*. 2003. p. 2726-9.
56. Nakos G, Kitsiouli EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (5 PART I): 1504-10.

57. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: The pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Vol. 48, Cardiovascular Research. 2000. p. 23-33.
58. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. Clin Exp Emerg Med 2016;3(3):117-125.
59. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (7): 750-7.
60. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. Heart. 2011; 97 (6): 473-8.
61. Begieneman MP V, Van De Goot FRW, Van Der Bilt IAC, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. Heart. 2008; 94 (4): 450-6.
62. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381-453.
63. Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, et al. Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. Circ J 2004; 68: 816-8.
64. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 123, Blood. 2014. p. 1794-801.
65. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation. 2012; 125 (17): 2092-9.
66. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Vol. 107, Circulation. 2003.
67. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism Part I: Epidemiology and diagnosis. Vol. 114, Circulation. 2006.
68. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2004; 2:1247-55.

69. Duplyakov D, Kurakina E, Pavlova T, Khokhlunov S, Surkova E. Value of syncope in patients with high to intermediate risk pulmonary artery embolism. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2015; 4(4): 353-8.
70. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism: Data from PIOPED II. *Am J Med (Internet)*. 2007; 120 (10): 871-9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934307004639>
71. Huisman M V. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J Am Med Assoc*. 2006; 295 (2): 172-9.
72. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (3): 165-71.
73. Stein P, Terrin M, Hales C, Palevsky H, Saltzman H, Thompson B, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991; 100 (3): 598-603.
74. A G, M Z, W K, A1. E. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2005; (25): 843-8.
75. Fengler BT, Brady WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence based treatment algorithm. Vol. 27, *American Journal of Emergency Medicine*. 2009. p. 84-95.
76. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (11): 812-21.
77. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost (Internet)*. 2008; 6 (5): 772-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318689>
78. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier a. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med (Internet)*. 2000; 109 (5): 357-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020391>
79. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008; 246 (3): 941-6.

80. Worsley DF, Alavi a. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. J Nucl Med. 1995; 36 (12): 2380-7.
81. Ferda J, Ferdova E, Mirka H, Baxa J, Bednarova A, Flohr T, et al. Pulmonary imaging using dual energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. Eur J Radiol. 2011; 77 (2): 287-93.
82. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, et al. Peripheral Pulmonary Arteries: How Far in the Lung Does Multi Detector Row Spiral CT Allow Analysis? Radiology (Internet). 2001;219(3):629-36. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.219.3.r01jn32629>
83. Mayo JR, Remy Jardin M, Müller NL, Remy J, Worsley DF, Hossein Foucher C, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. Radiology (Internet). 1997; 205 (2): 447-52. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.205.2.9356627>
84. Özben B, Başaran Y. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel sayı 1;27-35.
85. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of Pulmonary Angiography for the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Relation of Interpreter Agreement to the Order of the Involved Pulmonary Arterial Branch. Radiology (Internet). 1999; 210 (3): 689-91. Available from: <http://radiology.rsna.org/content/210/3/689.abstract>
<http://radiology.rsna.org/content/210/3/689.full.pdf>
<http://radiology.rsna.org/content/210/3/689.short>
86. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003;138:941-51.
87. Lee AY, Hirsh J. Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Annu Rev Med 2002;53:15-33.
88. Michiels JJ. Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. Semin Thromb Hemost 1998;24:413-8.
89. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009;101:886-92.

90. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
91. AM D, EG. Ü. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klin J Hematol Special Top.* 2015; 8 (3): 66-74.
92. Connolly GC, Francis CW. Cancer associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (Internet). 2013; 2013: 684-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319253>
93. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: Biological and clinical aspects. Vol. 11, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. p. 223-33.
94. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104 (12): 2822-9.
95. Khalil J, Bensaid B, Elkacemi H, Afif M, Bensaid Y, Kebdani T, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: An underestimated major health problem. Vol. 13, *World Journal of Surgical Oncology*. 2015.
96. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* (Internet). 2015; 13 (9): 1079-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358792>
97. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed Tomographic Pulmonary Angiography vs Ventilation Perfusion Lung Scanning in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA* (Internet). 2007; 298 (23): 2743. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.23.2743>
98. You JJ, Singer DE, Hooward PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines. Vol. 141, *Chest*. 2012.
99. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. (Internet). Vol. 115, *The New Zealand medical journal*. 2002. P. 257-60. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12117159>

100. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease. *Chest*. 2012; 141 (2 SUPPL.): e419S-e494S.
101. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011; 22 (SUPPL. 6).
102. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78 (5): 285-91.
103. Lee J W, Cha S I, Jung C Y, Choi W I, Jeon K N, Yoo S S, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration (Internet)*. 2009;78(1):42-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023192>
104. Chew HK, Davies a M, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost (Internet)*. 2008;6(4):601-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208538>
105. Zhang Y, Yang Y, Chen W, Guo L, Liang L, Zhai Z, et al. Prevalance and Associations of VTE in Patients with Newly Diagnosed Lung Cancer. *CHEST J(Internet)*. 2014;146(3):650. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?doi=10.1378/chest.132379>
106. Kadlec B, Skrickova J, Merta Z, Dusek L, Jarkovsky J. The incidence and predictors of thromboembolic events in patients with lung cancer. *Sci World J*. 2014; 2014.
107. Arslan S, Karadayi Ş, Özşahin SL, Şahin E, Akkurt I. Akciğer kanserli hastalarda venöz tromboembolizm riski. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;18(4):305-9.
108. Ünsal E, Atalay F, Atikcan S, Yilmaz A. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respir Med*. 2004;98(2):93-8.
109. Ursavaş A, et al. *Eur J Gen Med* 2010 7 (2), 155-160.
110. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):423-429.
111. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124-4129.

112. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance. *Cancer* 2003; 97: 3044-52.
113. Wei Xiong, Yunfeng Zhao, Mei Xu, Jian Guo, Bigyan Pudasaini, Xueling Wu, Jinming Liu *Oncotarget*. 2017 Jun 20; 8(25): 41412–41421. Published online 2017 May17. doi: 10.18632/oncotarget.17916
114. Bahar KURT, Özlem KAR KURT, Defne KALAYCI, Tuncer TUĞ, Fahrettin TALAY *Tuberk Toraks* 2013; 61(4): 269-274. doi: 10.5578/tt.6128
115. Van Wersch JW, Tjwa MK. Coagulation/Fibrinolysis balance and lung cancer. *Haemostasis* 1991;21:117-23 (Pubmed)
116. Xuqin Jiang, Xiaodong Mei, Huimei Wu, Xiaojuan Chen *Ann Transl Med*. 2017 Oct; 5(20): 394. doi: 10.21037/atm.2017.07.35
117. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4124–9. (PubMed) Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636003>
118. Kadlec, et al. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 125706. Published online 2014 Jan 20. doi: 10.1155/2014/125706 (PubMed). Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/125706>
119. Patell et al. *Am J Hematol*. 2017 Jun; 92(6): 501–507. Published online 2017 May 2. doi: 10.1002/ajh.24700. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729904/>
120. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216292>
121. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104(4):831-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397075>
122. Bertolotti L, Gal GL, Aujesky D, et al. Prognostic value of the Geneva prediction rule in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;132:32-6.

123. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
124. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10:1291-6.
125. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:2492.
126. Righini M, Van Es J, den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUSTPE study. *JAMA* 2014;311:1117-24
127. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:556-560.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Zeynep Ümmü TURSUN

Doğum yeri ve tarihi : Soma 20.04.1988

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Eğitimi : 2005-2012 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2005 Savaştepe Anadolu Öğretmen Lisesi

1994-2001 Soma 13 Eylül İlköğretimokulu

Ünvanları : 2012 Tıp Doktoru

2014 Göğüs Hastalıkları Asistanı

Mesleki Deneyimi : 15 ay pratisyen hekimlik, 5 yıl asistanlık

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Toraks Derneği, Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğunbakım Derneği

İletişim Adresi : zeynep.tursun@saglik.gov.tr

Yabancı Dili : İngilizce