

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANSER HASTALARINDA TROMBOZ RİSKİNİN VE ANTİKOAGÜLAN
TEDAVİNİN REHBERE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Esin Aysel KANDEMİR

**Klinik Eczacılık Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilimsel olarak bana yol gösteren, her konuda desteklerini aldığım saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na,

Tez konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel olarak ilerlememize katkıda bulunan hocalarımız Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Çalışma süresi boyunca sağladıkları hoşgörülü çalışma ortamı nedeni ile Hacettepe Onkoloji Hastanesi Bölüm 93 ve Gündüz Tedavi Ünitesi doktor ve hemşirelerine,

Çalışmaya katılarak bu çalışmanın yapılmasını olanaklı kılan değerli hastalara ve doktorlara,

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'ndaki sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında üzerimde emeği olan sevgili aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kandemir, E.A., Kanser Hastalarında Tromboz Riskinin ve Antikoagülan Tedavinin Rehberine Uygunluğunun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020. Kanser hastaları venöz tromboembolizm (VTE) açısından yüksek risk altındadır ve kanser ile ilişkili VTE hastalığın seyrini kötüleştirir, tedavi maliyetlerini artırır ve kanser tedavisini geciktirebilmesi nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada, National Comprehensive Cancer Network kanser ile ilişkili VTE rehberine göre yatarak tedavi alan kanser hastalarında antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi, ayakta tedavi alan kanser hastalarında Khorana risk değerlendirme yöntemi kullanılarak VTE risk profilinin oluşturulması ve yüksek riskli hastalar hakkında hekimlerin bilgilendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, bir anket çalışması ile medikal onkologların kanser hastalarında antikoagülan tedavi hakkındaki tutumları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; rehberine uygunluk retrospektif ve prospektif olarak değerlendirilmiş ve prospektif grupta klinik eczacı tarafından rehber doğrultusunda yapılan öneriler ile yatış itibarı ile profilaktik antikoagülan başlanması ve uygun dozda antikoagülan ajanın kullanılması konularında rehberine uygunlukta artış saptanmıştır ($p=0,002$ ve $p=0,001$; McNemar testi). Yatarak tedavi alan 60 hasta için klinik eczacı tarafından 68 öneri yapılmış ve bu önerilerin %32,35'i kabul edilmiştir. Ayaktan tedavi alan hastalarda ise VTE açısından yüksek riskli hastalar (%5,5) saptanmış ve sorumlu hekime bilgi verilmiştir. Anket çalışması sonucunda, medikal onkologların çoğunun (*yatan ve ayakta tedavi gören*) kanser hastalarında profilaktik antikoagülan tedaviye başlarken özellikle; geçirilmiş VTE (%55 ve %58), immobilizasyon (%52 ve %50) ve tümör/kanser tipi (%42 ve %40) gibi faktörleri göz önünde bulundurduğu saptanmıştır. Hekimlerin %40,3'ünün yatarak tedavi alan kanser hastalarında 'çoğunlukla', %77,4'ünün ayakta tedavi alan hastalarda ise 'bazen' antikoagülan kullanımını tercih ettikleri saptanmıştır. Hekimler; ilaç etkileşimleri (%73,8), hasta eğitimi (%65,6), doz ayarlaması (%36,1) ve risk değerlendirme (%24,6) gibi konularda multidisipliner ekip içerisinde bir klinik eczacının olmasını istediklerini belirtmiştir. Sonuç olarak, kanser ile ilişkili VTE tedavisinin rehberine uygun şekilde sürdürülmesinde ve kanser hastalarında VTE riskinin değerlendirilmesinde klinik eczacı etkin rol alarak tedavi sürecine katkı sunabilecektir.

Anahtar kelimeler: Kanser, venöz tromboembolizm, antikoagülan, rehberine uygunluk, klinik eczacı.

ABSTRACT

Kandemir, E.A, An Evaluation of The Risk of Thrombosis and An Appropriateness of Anticoagulant Therapy to The Guideline In Patients with Cancer, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2020. Cancer patients are at high risk for venous thromboembolism (VTE) and cancer-associated VTE is a major health problem due to its effects on deterioration of disease prognosis, increased treatment costs and delayed cancer treatment. This study aimed to assess the adherence of anticoagulant therapies of cancer inpatients to the National Comprehensive Cancer Network cancer-associated VTE guidelines, to identify the VTE risk profiles of cancer outpatients using the Khorana risk assessment tool and to inform the physicians about patients at high risk. Furthermore, the attitudes and opinions of medical oncologists on anticoagulant therapy in cancer patients was assessed via a survey. As a result, the guideline adherence was assessed retrospectively and prospectively, and an increase in adherence was observed after the guideline-related recommendations made by a clinical pharmacist regarding the initiation of prophylactic anticoagulant upon hospital admission and the appropriate dosing of anticoagulant drug ($p=0.002$; $p=0.001$; McNemar Test) in the prospective group. A total of 68 recommendations for 60 cancer inpatients were made by a clinical pharmacist and 32.35% was accepted. Among the outpatients, at high risk patients for VTE (5.5%) were identified, then the consultant physicians were informed. According to the results of the survey, it was shown that the most of medical oncologists particularly consider the risk factors (*for inpatients and outpatients*) as; a history of VTE (55% and 58%), immobilization (52% and 50%) and tumor/cancer type (42% and 40%) while initiating anticoagulants in cancer patients. It was found that 40.3% of the physicians usually prefer to use anticoagulants for the inpatients and 77.4% of the physicians sometimes prefer to use for the outpatients. The physicians (%) indicated that a clinical pharmacist should be presented in the multidisciplinary team for the issues related with drug interactions (73.8%), patient education (65.6%), dose adjustment (36.1%) and the risk assessment (24.6%). In conclusion, a clinical pharmacist can contribute into the maintenance of cancer related VTE therapy according to the guideline and in the VTE risk assessment of cancer patients by playing an active role in treatment process.

Keywords: Cancer, venous thromboembolism, anticoagulant, guideline adherence, clinical pharmacist.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iv
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	v
ETİK BEYAN	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Epidemiyolojisi	2
2.2. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Etiyolojisi ve Patolojisi	3
2.3. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Üzerinde Etkili Faktörler	4
2.4. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm İçin Risk Değerlendirme Modelleri	8
2.5. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizmin Klinik Yönetimi	14
2.6. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Yönetiminde Rehberlere Uygunluğun Değerlendirilmesi	23
2.7. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizmin Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	35
4.1. Yatarak Tedavi Alan Kanser Hastalarında Retrospektif Olarak Antikoagülan Tedavinin Rehberine Uygunluğunun Değerlendirilmesi	35
4.2. Yatarak Tedavi Alan Kanser Hastalarında Prospektif Olarak Antikoagülan Tedavinin Rehberine Uygunluğunun Değerlendirilmesi	38
4.3. Ayaktan Tedavi Alan Kanser Hastalarında Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Riskinin Prospektif Değerlendirilmesi	47
4.4. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Tedavisinde Hekim Tutumunun Değerlendirilmesi	49

5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	76
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Eczacı Veri Toplama Formu	
EK-3: Khorana Risk Değerlendirme Kriterleri	
EK-4: NCCN Rehberine Göre Oluşturulan Rehber Uyumluk Değerlendirme Kriterleri	
EK-5: Kanser Hastalarında Tromboz Riski ve Profilaktik Antikoagülan Tedavide Hekim Görüşü Anketi	
EK-6: Anket Araştırmaları İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-7: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu (Hastalar için)	
EK-8: Dijital Makbuz, Orijinallik Ekran Çıktısı	
9. ÖZGEÇMİŞ	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP	Amerikan Klinik Eczacılık Derneği <i>(American College of Clinical Pharmacy)</i>
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği <i>(American Society of Clinical Oncology)</i>
BKİ	Beden Kitle İndeksi
c	Konkordans istatistiği
CATS	Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması <i>(The Vienna Cancer and Thrombosis Study)</i>
COMPASS-CAT	Tromboembolik Risk Değerlendirme Yöntemlerinin Klinik Bakış Açısı ile Gerçek Yaşam Hastalarında Prospektif Karşılaştırılması-Kanser ile İlişkili Tromboz <i>(Prospective Comparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real life patients-Cancer Associated Thrombosis)</i>
CONKO	İlerlemiş Pankreatik Kanseri Olan Ayaktan Kemoterapi Alan Hastalarda Tromboembolik Olayların İlaç Tedavisi İle Birincil Koruması <i>(Primary Pharmacological Prevention of Thromboembolic Events in Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemotherapy)</i>
CP	Kanser Prokoagülanı
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler
DOAK	Direkt Oral Antikoagülanlar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu

ESA	Eritropoiezisi Stimüle edici Ajanlar
ESCP	Avrupa Klinik Eczacılık Derneği <i>(European Society of Clinical Pharmacy)</i>
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği <i>(European Society of Medical Oncology)</i>
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran <i>(International Normalized Ratio)</i>
ISTH	Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği <i>(International Society on Thrombosis and Haemostasis)</i>
IU	Uluslararası Ünite <i>(International Unit)</i>
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>
NPV	Negatif Prediktif Değer
PE	Pulmoner Emboli
PPV	Pozitif Prediktif Değer
PROTECHT	Kemoterapi Sırasında Tromboembolizm Profilaksisi <i>(Prophylaxis of Thromboembolism During Chemotherapy)</i>
RDM	Risk Değerlendirme Modeli
SH	Standart Heparin
SOP	Standart Çalışma Prosedürü
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi <i>(Statistical Package for Social Science)</i>

TF	Doku Faktörü
TiC	Thrombo inCode
TiC-Onco	Thrombo inCode-Onco
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-alfa
VKA	Vitamin K Antagonistleri
VTE	Venöz Tromboembolizm

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Tümör hücresi ve hemostatik sistem arasındaki temel etkileşim yolları.	4
3.1.	Çalışma akışı.	29
4.1.	Yatarak ve ayaktan tedavi alan hastalarda profilaktik antikoagülan ilaç tedavisine başlarken hekimlerin göz önünde bulundurduğu ilk 3 risk faktörü.	51

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmi etkileyen faktörler	4
2.2. Kanser tedavisinde kullanılan ve tromboz riskini arttıran ilaçlar.	7
2.3. Khorana risk değerlendirme modelinin güçlü ve zayıf yönleri.	10
2.4. Venöz tromboembolizm risk değerlendirme modelleri ve bileşenleri.	12
2.5. Uluslararası ve ulusal rehberlere göre antikoagülan kullanımında göreceli ve kesin kontrendikasyonlar.	19
2.6. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm yönetiminde uluslararası ve ulusal rehberlerin önerileri.	21
3.1. NCCN rehberine göre oluşturulan antikoagülan tedavi uygunluk kriterleri.	32
4.1. Retrospektif değerlendirilen yatarak tedavi alan kanser hastalarına ait demografik veriler (n=89 hasta).	36
4.2. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında retrospektif olarak antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi (n=89 hasta).	37
4.3. Prospektif değerlendirilen yatarak tedavi alan kanser hastalarına ait demografik veriler (n=100 hasta).	38
4.4. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında prospektif olarak antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi (n=100 hasta)	40
4.5. Klinik eczacı tarafından yatan hastalarda VTE yönetimi ile ilgili öneriler (n=68).	41
4.6. Hastanede yatış süresince kullanılan antikoagülan ilaçlar ve endikasyonları (n=70 hasta).	42
4.7. Taburculuk sırasında antikoagülan reçetelenen hastalar ve reçetelenen ilaçlara ait bilgiler (n=14 hasta).	43
4.8. Taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenen ve reçetelenmeyen hastaların hastanede yatış süresi boyunca rehberine uygunluk kriterleri açısından değerlendirilmesi.	45
4.9. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında retrospektif ve prospektif olarak antikoagülan tedavinin yatış itibari ile rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi.	46

4.10.	Ayaktan tedavi alan hastalarda Khorana risk skoru (n=200 hasta).	47
4.11.	Ayaktan tedavi alan ve Khorana riski yüksek olan hastalarda antikoagölan ilaç tedavisi (n=11).	49
4.12.	Hekimlere ait demografik veriler (n=62 hekim).	50
4.13.	Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumu.	52

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre kanser, olağan sınırları dışında büyüyen anormal hücreler ile karakterize edilen geniş bir hastalık topluluğudur ve sıklıkla “malign tümör” ve “neoplazm” terimleri ile de ifade edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılı kanser raporuna göre, kanser küresel olarak 14 milyon yeni vakadan ve 8 milyon kanser ile ilişkili ölümden sorumlu tutularak, 2012 yılında mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebini oluşturmuştur (1).

Kanser ile ilişkili venöz trombotik hastalıklar ilk defa Armand Trousseau'nun (2) 1865 yılında kanser ve trombotik hastalıklar arasındaki ilişkiyi tanımlaması ile bilinmektedir. Kanser hastalarında görülen trombotik hastalıklar; arteriyel ya da venöz tromboembolik olaylar olarak sınıflandırılmaktadır. Venöz tromboembolik olaylar, kanser tedavisine ara verilmesine neden olabilmekte ve tedavi maliyetlerinin artmasına sebep olarak sağlık harcamalarında ek maliyetler ve hastanın klinik durumunda olumsuz sonuçlar oluşturabilmektedir (3). Bu gibi durumların önlenmesi için bu hastalarda profilaktik veya tedavi amaçlı uygun antikoagülan kullanımının sağlanması önem taşımaktadır.

Kanser ile ilişkili venöz tromboembolik olayların önlenmesinde ve tedavisinde yol gösterici olarak kullanılabilen uluslararası klinik rehberler mevcuttur (4–6). Bu rehberler arasında bu çalışmanın tasarlandığı ve yürütüldüğü sırada en güncel olan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) rehberine göre (4), yatan hastalarda kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan kullanımı önerilmekte iken; ayaktan tedavi alan hastalarda risk değerlendirilmesi yapılması ve yüksek riskli hastalarda profilaktik antikoagülan kullanımına hekimin klinik deneyimi doğrultusunda karar verilmesi önerilmektedir.

Bu çalışma ile, kanser hastalarının antikoagülan tedavisi ile ilgili süreçlerde medikal onkologların tutumlarının değerlendirilmesi ve klinik eczacının tedavi izlem sürecine katılması sonucu antikoagülan ilaç tedavisinin optimizasyonu ve güncel rehberlere uygun antikoagülan tedavinin sürdürülmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Epidemiyolojisi

Kanserin venöz tromboemboli gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (7,8). Kapsamlı bir kohort çalışmasına göre, teşhisten sonraki ilk 6 ay içerisinde kanser hastalarında venöz tromboembolik olayların kümülatif insidansı 12,3/1.000 kişi olarak bulunmuştur (9). Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması (*The Vienna Cancer and Thrombosis Study, CATS*)'nda 19 ay boyunca takip edilen 1.544 kanser hastasında kümülatif venöz tromboemboli (VTE) insidansı %7,4 olarak belirlenmiştir (10). Ayrıca venöz tromboemboli geçiren hastaların %18'inde malignite olduğu gösterilmiştir (11).

Toplumdaki VTE insidansını gösteren güncel çalışmalar ise kısıtlıdır. Cohen ve arkadaşları (12) genel toplumdaki toplam VTE insidansını 131,5/100.000 kişi yılı olarak belirlerken; aktif kanseri olan hastalar dışlandığında bu insidans 107,0/100.000 kişi yılı olarak saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise kanser hastalarındaki VTE insidansı (%12,6; n=2.170) kontrol grubuna (%1,4; n=237) göre oldukça yüksek bulunmuştur (13). Ülkemizde ise kanser ile ilişkili venöz tromboemboli insidansını gösteren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, VTE insidansı meme kanseri olan hastalarda %2,2 (n=500) (14) ve akciğer kanseri olan hastalarda %8,8 (n=137) (15) olarak gösterilmiştir. Diğer yandan, venöz tromboemboli geçiren hastaların %9,9-35,2'sinde malignite saptanırken (16,17) idiyopatik VTE geçiren hastaların 1 yıl içerisinde daha yüksek oranda kanser teşhisi aldığı gösterilmiştir (2).

Venöz tromboemboli, mortaliteye neden olan en önemli etkenlerden biridir. Kemoterapi alan kanser hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada, mortalite sebeplerinin %70,9'u altta yatan kanser hastalığının progresyonu iken, %9,2'si tromboembolik olaylar olarak gösterilmiştir (18). Ayrıca kanser hastalarında gelişen bu hiperkoagülabilitate durumu kötü prognozla da ilişkilendirilmiştir (19,20).

Kanser ile ilişkili venöz tromboembolik olay riski kanser türüne göre de değişebilmektedir. Tüm kanser tiplerinde VTE riski 7 kat artarken, uzak metastaz

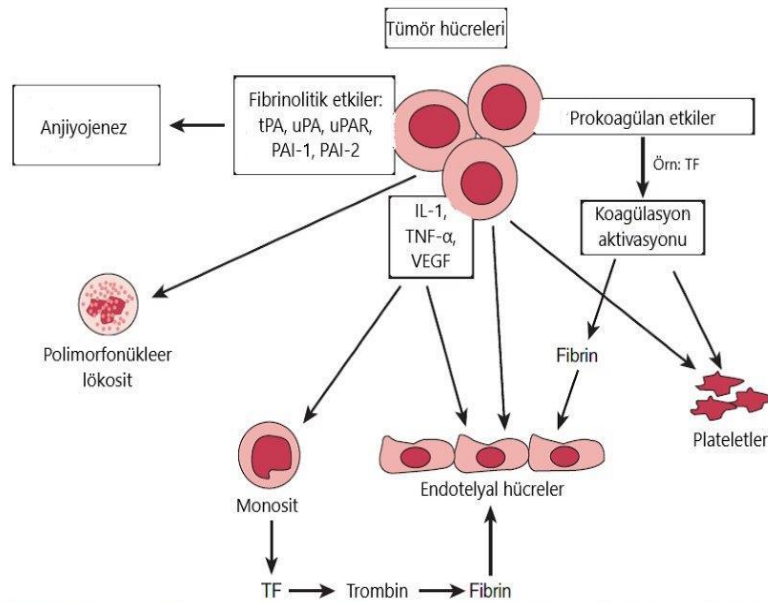
durumunda 19,8 kat, gastrointestinal kanserde 20 kat, akciğer kanserinde 22 kat ve hematolojik malignitelerde 28 kata kadar artabildiği gösterilmiştir (9).

2.2. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Etiyolojisi ve Patolojisi

Kanser ile ilişkili tromboembolik olaylar venöz ya da arteriyel olaylar olarak iki farklı temelde oluşabilmektedir. Venöz olaylar; derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) ile birlikte venöz tromboembolik olaylar olarak adlandırılır. Arteriyel tromboembolik olaylar ise başlıca inme ve miyokard infarktüsünü kapsamaktadır.

İnsan vücudunda hemostazın bozulması sonucu pıhtı oluşumunun gerçekleşmesi birbiri ile ilişkili birçok faktörü içeren karmaşık mekanizmalardan etkilenmektedir. 1865 yılında Rudolf Virchow tarafından öne sürülen ve “Virchow Triadı” olarak bilinen teori (21), pıhtı oluşumunu staz, hiperkoagülabilite ve endotel hasarına bağlı olarak gelişen üç ana yolaktaki patolojik değişiklikler sonucu gerçekleşen bir süreç olarak açıklamaktadır.

Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm farklı mekanizmalarla gerçekleşebilir (Şekil 2.1). Tümör hücreleri direkt veya indirekt yollarla hemostatik dengeyi bozabilir. Tümör hücrelerinden salınan tümör prokoagülanları olan; doku faktörü (TF), kanser prokoagülanı (CP) ve karsinoma müsinleri direkt olarak trombositleri aktive eder (22). Doku faktörü birçok farklı tümör hücresi tarafından salınabilen, fizyolojik olarak koagülasyon başlatıcı özellikte, transmembran bir glikoproteindir. Tümör hücrelerinden koparak ayrılan mikropartiküller/mikroveziküller de dolaşıma geçerek gittikleri yerlerde doku faktörü salımı yapar (23). Yine tümör hücrelerinden salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1beta (IL-1 β) gibi sitokinler ise; indirekt yollarla trombin ve pıhtı oluşumuna sebep olur (22,24). Tümör kitlesinin çevre dokulara uyguladığı vasküler baskı da hemostazı bozabilir (22).



Şekil 2.1. Tümör hücresi ve hemostatik sistem arasındaki temel etkileşim yolları (25).

IL: İnterlökin, PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü, TF: Doku faktörü, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α , tPA: Doku plazminojen aktivatörü, uPAR: ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü, uPA: ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

2.3. Kanser İle İlişkili Venöz Tromboembolizm Üzerinde Etkili Faktörler

Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmi etkileyen faktörler; hasta, kanser ve tedavi ile ilgili faktörler olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir (Tablo 2.1) (26).

Tablo 2.1. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmi etkileyen faktörler.

Kanser ile İlgili Faktörler	Hasta ile İlgili Faktörler	Tedavi ile İlgili Faktörler
Primer kanser yerleşimi	Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, etnisite)	Majör cerrahi
Kanser evresi	Komorbiditeler	Hastaneye yatış
Kanser histolojisi	Geçirilmiş VTE	Kanser tedavisi
Tanı konulduktan sonraki süre	Kalıtsal protrombotik mutasyonlar	Transfüzyon Venöz erişim cihazları

Çeşitli kanser türleri arasında tromboz riski açısından değişiklik görülebilir. Horsted ve arkadaşlarının (27) farklı kanser tiplerindeki venöz tromboz riskinin değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında, pankreas (VTE insidansı: 59/1000 kişi yılı) ve beyin (VTE insidansı: 48/1000 kişi yılı) tutulumlu malignitelerde risk daha yüksek bulunurken; meme (VTE insidansı: 5/1000 kişi yılı) ve prostat (VTE insidansı: 8/1000 kişi yılı) kanserlerinde risk düşük saptanmıştır. Bu meta-analiz çalışmasında, risk değerlendirilirken hasta takibinin kanser tanısının alınması itibari ile yapılmış olması, tanıdan kısa bir süre sonra VTE'ye bağlı gerçekleşen ölümlerin de değerlendirilmesini sağlamıştır. Özellikle biyolojik olarak daha agresif olan kanser türlerinde VTE insidansının daha yüksek olduğu göz önüne alındığında (28), bu yönde çalışmaların yapılması ve sonuçların değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir.

Kanser evresi ile VTE arasındaki ilişki birçok farklı çalışmada değerlendirilmiştir (29–31). Danimarka'da yapılan (29) ve kanser evresi ile VTE riskini değerlendiren bir çalışmada düzeltilmiş göreceli risk; Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 kanser tanıları için sırasıyla 2,9; 2,9; 7,5 ve 17,1 olarak bulunmuştur. İskandinav Kanser ve Tromboz Kohortu'nda da ileri evre kanserde VTE riskinin daha yüksek olduğu ve bu riskin farklı kanser tiplerinde değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir (31).

Kanser evresinin yanı sıra kanser derecesinin de VTE riski için önemli olduğu düşünülmektedir. Viyana Kanser ve Tromboz Çalışmasında yüksek dereceli tümörlerde VTE riskinin 2 kat daha fazla, D-dimer ve lökosit sayısının daha yüksek, hemoglobin seviyelerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür (32). Bu belirteçler ile VTE gelişimi arasındaki ilişki bilinmekle birlikte (33,34), kanser derecesi ile de ilişkili bulunması destekleyici bir sonuç ortaya koymaktadır. Kanserdeki histolojik alt tiplerin de VTE riski açısından farklılıkları mevcuttur; adenokarsinomalar, skuamöz hücreli karsinomalara göre daha yüksek risk taşımaktadır (35).

Kanser hastalarında VTE riskinin, teşhis konulduktan sonraki aylarda daha yüksek olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (8,9,30,36). Tromboz riskinin ilk aylarda daha yüksek olmasının nedenleri; teşhisten sonra kullanılan birçok farklı kanser tedavi rejiminin venöz tromboz riskini arttırması, tedavi alan hastaların bir

kısının remisyona girmesi ile ilerleyen süreçte tromboz riskinin azalması, hastaların sağ kalım sürelerinin yeteri kadar uzun olmaması sebebiyle trombotik olayların tespit edilmesinin olanaksız hale gelmesi olarak sayılabilir (37). Bu nedenle, tanı konulmasını takiben hastaların VTE riski açısından değerlendirilmesi ve takip edilmesi kritik öneme sahiptir.

Hastaların demografik verileri ile ilgili olarak; ileri yaş (18,38), kadın cinsiyet (39) ve siyah ırk (40,41) kanserli hastalarda daha yüksek VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların öyküsünde daha önceden geçirilmiş VTE olması da önemli etkenlerden biridir. Geçirilmiş VTE birçok farklı çalışmada yeni bir VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (38,42–46). Obezite ve enfeksiyon durumu da farklı çalışmalarda VTE ile ilişkilendirilmiştir (13,33,40,47,48). Bu ve benzeri durumların varlığı hastaların risk faktörlerinin bireysel olarak değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Koagülasyona ve staza yol açabilen en önemli faktörlerden biri olan immobilité ise genelde yatağa bağımlı ve yatarak tedavi alan hastalarda görülür. Yatarak tedavi almanın VTE riskini arttırdığı gösterilmiştir (11,38). Ayrıca kanser tedavisi için önemli olan, intravenöz ilaçların verilmesi ve kan örneklerinin alınması için kullanılan santral venöz kateter varlığı, ciddi bir komplikasyon olan kateter ile ilişkili tromboza yol açabilmektedir (22).

Kanser hastaları antikanser tedaviler nedeniyle de tromboz gelişimi açısından risk altındadır. Kanser tedavisinde kullanılan farklı etki mekanizmasına sahip birçok ilacın VTE riskini arttırdığı bilinmektedir (Tablo 2.2). Kemoterapi ilaçları, antianjiyojenik ilaçlar (bevasizumab, sunitinib, regorafenib, sorafenib gibi), hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar (tamoksifen) ve anemide kullanılan eritropoiezisi stimüle edici ajanlar (ESA) kanser hastalarında kullanılan ve VTE riskini arttırdığı bilinen ilaçlardır.

Tablo 2.2. Kanser tedavisinde kullanılan ve tromboz riskini arttıran ilaçlar.

İlaç	Endikasyon	Tromboz riski oluşturan mekanizma
5-Fluorourasil	Gastrointestinal sistem kanserleri	Endotel hasarı (49,50)
Bleomisin	Testis kanseri, Hodgkin lenfoma	Endotel hasarı (51)
Sisplatin	Mesane, over ve testis kanserleri	TF ve platelet aktivasyonu (52,53)
Dokсорubisin	Meme kanseri	TF aktivasyonu, endotel hasarı (52,54)
Bevasizumab	Over, serviks ve kolon kanserleri	VEGF inhibisyonu (55)
Tirozin kinaz inhibitörleri	Tiroit kanseri, renal ve hepatik hücreli kanserler	VEGF inhibisyonu (56)
Talidomid	Multipl myelom	Trombosit aktivasyonu (57)
Eritropoietin	Anemi	Kan viskozitesinde ve vasküler dirençte artış (58)
Filgrastim, Lenograstim	Kemoterapiye bağlı myelosupresyon	TF ve trombosit aktivasyonu (59,60)
L-Asparaginaz	Akut lenfoblastik lösemi	Antikoagülan faktörlerin sentezinde azalma (61)
Tamoksifen	Meme kanseri	Antikoagülan proteinlerde azalma (62)

TF: Doku faktörü, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

Kanser hastalarına özgü VTE risklerini araştıran çalışmalarda kemoterapi önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (7,9,13,40,45,63,64). Retrospektif yapılan Kemoterapi Sırasında Tromboembolizm Profilaksisi (*Prophylaxis of Thromboembolism During Chemotherapy*, PROTECHT) alışmasında platin ve gemsitabin bazlı kemoterapi alan hastalarda VTE riskinin daha yüksek olduğu ve bu hastaların tromboprofilaksiden fayda görebileceği belirtilmiştir (65).

Kemoterapi ve ilaçlara ek olarak kanser hastalarında kullanılan diğer tedavi yöntemleri de tromboz riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Li ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde (66), VTE riskinin onkolojik operasyonlardan sonra yüksek seyrettiği ve bu riskin kanser türü, operasyon bölgesi ve tromboprofilaktik stratejiye göre değiştiği gösterilmiştir. Buna göre VTE insidansının iki kanser türünde (kemik ve yumuşak doku kanserinde %10,6; akciğer kanserinde %8,1) en yüksek olduğu görülürken; abdominopelvik operasyonlarda (%2,8) diğer operasyonlara göre (%1,9) ve operasyon sonrası farmakolojik tromboprofilaksi kullanılmayan hastalarda (%8,3) kullanılan hastalara (%6,6) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca kanser hastalarında görülen anemi nedeni ile kullanımı tercih edilen kan transfüzyonu ve ESA gibi tedaviler de VTE riskini arttırarak hastaneye yatışı arttırabilmektedir (47,67).

2.4. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm İçin Risk Değerlendirme Modelleri

Kanser hastalarında VTE'ye sebep olabilen karmaşık mekanizmalar ve etkili faktörler klinikte antikoaglan tedaviye başlanma kararını zorlaştırmakta ve risk değerlendirme modelleri geliştirilmesini daha önemli hale getirmektedir. Genel olarak, medikal onkoloji kliniklerinde yatan hastaların yüksek riskli kabul edilmesi sebebiyle profilaktik tedavi konusunda daha çok uzlaşıya varılabilmekte iken; ayaktan tedavi alan kanser hastalarında tromboprofilaksiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesi bir eksiklik olarak ön plana çıkmaktadır. 2004-2009 yıllarında Amerika'da ayaktan tedavi alan kanser hastalarında kemoterapiden sonra 12 aylık takip süresinde VTE insidansının %12,6 olarak bulunması (13), tromboprofilaksiden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinin önemine dikkat çekmiştir.

Bir risk değerlendirme modelinin klinikte faydalı olabilmesi için aşağıdaki özellikleri taşıması istenir (25):

- VTE riski yüksek olan hastaları doğru bir şekilde belirleyebilmesi (Pozitif kestirim değeri PPV, yüksek),
- VTE riski düşük olan hastaları güvenilir bir şekilde dışlayabilmesi (Negatif kestirim değeri NPV, yüksek),
- Klinikte kullanımının pratik olması (Kısa sürede hesaplanabilir olması, tüm kanser türlerine uygulanabilir olması vb.),
- İçerdiği kestirim parametrelerinin rutin bakılan parametreler olması,
- Antikoagülasyondan fayda görebilecek ve göremeyecek hastaları iyi bir şekilde ayırabilmesi,
- Kanıta dayalı olması, heterojen popülasyonlarda ve iç ve dış merkezlerde validasyonunun yapılmış olması.

VTE risk modellerinin geliştirildiği çalışmalar; mümkün olduğunca çok hasta ile, yeterli takip süresince ve objektif sonlanım noktaları (venöz tromboemboli, DVT, PE gibi) kabul edilerek tasarlanmış olmalı ve sonlanım noktalarına ait tanı kriterlerinin objektif bir şekilde belirlenmiş olması gerekmektedir.

Kanser hastalarında VTE riskini belirlemeye yönelik ilk risk değerlendirme modeli Khorana ve arkadaşları tarafından 2008 yılında öne sürülmüştür (33). Bu çalışmada hastaların kemoterapi öncesi VTE riskini belirleyecek parametreler; kanser yerleşimi (çok yüksek risk kategorisi için 2 puan, yüksek risk kategorisi için 1 puan), trombosit sayısının $350 \times 10^9/L$ veya üzerinde olması (1 puan), hemogloblin değerinin 10 g/dL veya altında olması (1 puan) ve/veya ESA kullanımı (1 puan), lökosit sayısının $11 \times 10^9/L$ veya üzerinde olması (1 puan) ve beden kitle indeksinin (BKİ) 35 kg/m^2 veya üzerinde olması (1 puan) olarak bulunmuştur (33). Yapılan skorlama sonucu her bir parametrenin karşılığı olan puanlar toplanır ve buna göre Khorana Skoru 1 olan hastaların venöz tromboemboli açısından düşük riskli, 2 olan hastaların orta riskli ve 3 ve daha büyük olan hastaların yüksek riskli olduğu belirtilir. Khorana Skoru'nun birçok farklı çalışmada valide edilmiş olması (34,68–78) bu skorun yaygın bir şekilde

kabul edilmesini ve rehberlerde de yer almasını sağlamıştır (4,5). Ancak Khorana Skoru'nun da avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 2.3) (79).

Tablo 2.3. Khorana risk değerlendirme modelinin güçlü ve zayıf yönleri (79).

Güçlü Yönleri	Zayıf Yönleri
Klinik pratikte bakılan parametreleri içermesi	Düşük pozitif kestirim değerine sahip olması
Yüksek negatif kestirim değerine sahip olması	Hastaların çoğunun orta risk kategorisine girmesi
Birçok dış merkez validasyon çalışmasının var olması	Bazı kanserlerde (akciğer gibi) etkinliğinin tutarlı olmaması
Tromboprofilaksiden görülecek faydayı öngörebilmesi	BKİ değişkeninin Amerika dışındaki popülasyonlarda gerekliliğinin tartışmalı olması
Görüntüleme ile tespit edilen DVT'yi öngörebilmesi	
Mortaliteyi öngörebilmesi	

Khorana risk skoru, Viyana Kanser ve Tromboz Çalışması'nda valide edilmiş ve D-dimer ($\geq 1,44$ $\mu\text{g/mL}$ ise 1 puan) ve çözünür P-selektin ($\geq 53,1$ ng/mL ise 1 puan) parametreleri de eklenerek yeni bir skor (CATS Skoru) elde edilmiştir (34). Khorana skorlamasında beyin tümörleri ve myelom için bir ayırım yapılmamıştır; ancak CATS çalışması yüksek riskli olduğu bilinen bu kanser tiplerine ek puan vererek karıştırıcı faktörleri azaltmaya çalışmıştır (beyin tümörleri = 2 puan, myelom = 1 puan, böbrek kanseri = 1 puan) (34). Bu çalışma, Khorana risk skorunu valide ederek, D-dimer ve çözünür P-selektin parametrelerinin de değerlendirmeye eklenmesinin skorun gücünü arttıracaklarını belirtmiştir.

Khorana risk skorunu modifiye ederek genişleten başka bir çalışma olan PROTECHT çalışmasında ise, hastaların aldıkları kemoterapiye göre

(sisplatin/karboplatin içeren kemoterapilerde 1 puan, gemsitabin içeren kemoterapilerde 1 puan olmak üzere) puanlama yapılarak, PROTECHT skorunun Khorana skoruna göre yüksek VTE riskine sahip hastaları belirlemede daha iyi olduğu öne sürülmüştür (72).

Tromboembolik Risk Değerlendirme Yöntemlerinin Klinik Bakış Açısı ile Gerçek Yaşam Hastalarında Prospektif Karşılaştırılması-Kanser ile İlişkili Tromboz (*Prospective Comparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and AwareneSS in real life patients-Cancer Associated Thrombosis*, COMPASS-CAT) çalışmasında ayaktan kemoterapi alan hastaların VTE risk değerlendirilmesi için; meme, akciğer, kolorektal ve over kanseri olan 1023 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir (80). Venöz tromboembolik olayların önceden objektif olarak tanımlandığı çalışmada, 8 risk faktörü (antrasiklin içeren kemoterapi ya da antihormonal tedavi protokolü, kanser tanısından sonra geçen süre, santral venöz kateter varlığı, kanser evresi, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, yakın zamanda hastane yatışı olması, VTE öyküsü, trombosit sayısı) sonuç modelde yer almış olup, skorun başka merkezlerde de validasyonunun yapılması beklenmektedir.

ONKOTEV skoruna ait çalışmada ise 843 hasta 8,3 ay (medyan) boyunca takip edilmiş ve Khorana skorunun 2'den büyük olması, VTE öyküsü, metastaz varlığı ve vasküler/lenfatik makroskopik kompresyon bileşenlerinden oluşan bir risk modeli elde edilmiştir (81). Bu çalışma, Khorana skorunu düşük riskli olarak belirlenen hastaların VTE riskini belirleyememesi açısından eleştirerek, 73 VTE vakasının 32'sinde (Khorana skoru 0 olarak hesaplanmıştır) Khorana Skoru kullanılmak suretiyle riskin tespit edilemediğini belirtmiştir (81).

Bu skorların yanı sıra, genetik risk durumunu dikkate alarak oluşturulan Thrombo inCode-Onco (TiC-Onco) skoru, bu yönüyle diğer skorlamalardan ayrılmaktadır. Bu çalışma daha önce genel dahiliye hasta profili için tasarlanan Thrombo inCode (TiC) skorunu (82) onkolojik hastalarda çalışmış ve tromboz gelişimi riskini arttırdığı bulunan genleri skorlamaya ekleyerek yeni bir skor haline getirmiştir (83).

Farklı risk değerlendirme modelleri Tablo 2.4.'te özet olarak belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Venöz tromboembolizm risk değerlendirme modelleri ve bileşenleri.

Risk Değerlendirme Modeli	Değerlendirilen parametreler	Duyarlılık	Özgüllük
Khorana Skoru (Subjektif VTE teşhisi)	Kanser yerleşimi Trombosit sayısı Lökosit sayısı Hemoglobin değeri/ESA kullanımı BKİ	%40	%88
CATS Skoru (Objektif VTE teşhisi)	Khorana Skoru'na ek olarak; D-dimer Çözünür P-selektin	%31,9	%91,9
COMPASS-CAT Skoru (Objektif VTE teşhisi)	Antrasiklin/antihormonal tedavi Kanser tanı tarihi Santral venöz kateter Kanser evresi Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı Yakın zamanda akut hastalık nedeni ile hastane yatışı VTE öyküsü, trombosit sayısı	%88	%52
TiC-Onco Skoru (Objektif VTE teşhisi)	Khorana Skoru'na ek olarak; Genetik risk skoru	%49,3	%81,2
PROTECHT Skoru	Khorana Skoru'na ek olarak; Platin/gemcitabin bazlı kemoterapi		
ONKOTEV Skoru	Khorana Skoru >2 VTE öyküsü Metastaz varlığı Vasküler/lenfatik makroskopik kompresyon		

ESA: Eritropoiesisi stimüle edici ajan, BKİ: Beden kitle indeksi, VTE: Venöz tromboembolizm

Ayaktan tedavi alan kanser hastalarında tromboz riskini değerlendirmek için birçok risk değerlendirme modeli geliştirilmiş olmasına rağmen, bu modeller VTE riskini öngörmeleri açısından güçlü kestirim değerlerine ulaşamamış olmaları nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Dört farklı risk değerlendirme modelinin karşılaştırıldığı prospektif bir kohort çalışmada, tüm skorların ayaktan tedavi alan kanser hastalarındaki VTE riskini öngörmekte yetersiz kaldığı; CATS (c=0,57) ve PROTECHT skorlarının (c=0,54), Khorana (c=0,5) ve İlerlemiş Pankreatik Kanseri Olan Ayaktan Kemoterapi Alan Hastalarda Tromboembolik Olayların İlaç Tedavisi İle Birincil Koruması (*Primary Pharmacological Prevention of Thromboembolic Events in Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Chemotherapy, CONKO*) skoruna (c=0,5) göre yüksek ve düşük riskli hastaları ayırmaları açısından daha iyi olduğu hesaplanan konkordans istatistikleri ile belirtilerek tüm risk değerlendirme modellerinin klinikte kullanılmasına başlanmadan önce iyileştirilmeleri gerektiği vurgulanmıştır (70). Bir başka çalışmada ise 776 hastada retrospektif olarak Khorana (c=0,61), PROTECHT (c=0,61), CONKO (c=0,60) ve ONKOTEV (c=0,59) skorları karşılaştırılmıştır ve her biri ile hastalarda benzer risk değerlendirmesi elde edilmiştir (84).

VTE riski, birbiri ile de ilişkili birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, neden-sonuç ilişkisini değerlendiren, klinikte kullanılacak ve kestirim gücü yüksek risk modellerinin geliştirilerek valide edilmesinin; klinisyen açısından tromboprolaksi kararını vermeyi kolaylaştıracağı ve böylece fayda görebilecek hasta popülasyonunda venöz tromboembolik olayların insidansını azaltarak tedavi sürecine katkı sağlayacağı tahmin edilmektedir.

2.5. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizmin Klinik Yönetimi

Kanser hastalarında venöz tromboembolizm yönetimi ile ilgili NCCN, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) tarafından oluşturulan üç uluslararası klinik rehber bulunmaktadır (4,6,85). Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmin yönetiminde ulusal rehberler arasında Güven Platformu tarafından 2016 yılında yayımlanmış olan kanserle ilişkili venöz tromboembolizm profilaksi, tanı ve tedavi kılavuzu mevcuttur (86). Ayrıca 2010 yılında yayımlanan ve Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin (*International Society on Thrombosis Hemostasis, ISTH*) önerilerinden uyarlanarak hazırlanmış Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu'nda kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm için öneriler de yer almaktadır (87).

2013 yılında ASCO tarafından yayınlanan venöz tromboemboli profilaksi ve tedavi rehberinde (5); kanama ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa, aktif malignitesi olan, akut hastalığı olan ya da mobilitesi azalmış tüm yatan hastalarda tromboprofilaksi olarak ilaç tedavisi önerilmektedir. Sadece aktif malignitesi olup, ek risk faktörü olmayan yatan hastalarda ilaç tedavisi düşünülebileceği; minör işlemler, kısa süreli kemoterapi infüzyonları ve kök hücre/kemik iliği nakli için yatırılan hastalarda rutin tromboprofilaksiyi destekleyen ya da karşı çıkan verilerin ise yetersiz olduğu rehberde belirtilmektedir. Yatan hastaları da kapsayan tüm randomize kontrollü çalışmalar, azalmış mobiliteyi bir değerlendirme kriteri olarak kabul etmekle birlikte immobilitenin açık tanımına yer vermemektedir.

Ayaktan tedavi alan kanser hastalarında ise rutin tromboprofilaksi ASCO tarafından önerilmemektedir. Sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak, solid tümörü olan ve kemoterapi alan yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi, tedaviyi sürdüren hekimin tercihinin bırakılmıştır (5). 2019 yılındaki güncel rehberde ise ayaktan tedavi alan yüksek riskli kanser hastaları Khorana Skoru \geq 2 olarak tanımlanarak, bu

hastalarda apiksaban, rivaroksaban ya da DMAH grubu ilaçlarla profilaksi düşünölebileceği belirtilmiştir (88).

Yeni venöz tromboembolizm tanısı alan hastaların tedavisinde ilk 5-10 gün DMAH'lerin standart heparine (SH) tercih edilmesi (kreatinin klirensi < 30 ml/dk olduğu durumlar hariç) ve uzun süreli antikoagölasyon için en az 6 ay süre ile DMAH kullanımının vitamin K antagonistlerine (VKA) tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (5). Aktif kanseri olan (örneğin metastatik hastalığı olan veya kemoterapi alan) bazı hastalarda ise 6 aydan sonra DMAH ya da VKA ile antikoagölün tedavinin düşünölebileceği belirtilmektedir. Eğer DMAH'ler erişilebilir değilse, VKA'lar da uzun dönem tedavi için kabul edilebilir bir alternatif oluşturmaktadır.

ASCO 2015 rehberinde direkt oral antikoagölünler (DOAK) kanser hastalarında VTE profilaksisi veya tedavisi için önerilmezken; 2019 yılında yayımlanan rehberde VTE geçiren hastalarda ilk antikoagölasyon için DMAH, SH, fondaparinuks ya da rivaroksabanın seçilebileceği, uzun dönem antikoagölasyon için VKA'lar yerine DMAH, edoksaban ve rivaroksabanın tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (88). DOAK grubu ilaçların kullanımı, gastrointestinal ve genitoüriner kanserlere sahip hastalarda kanamaya yatkınlığa neden olabileceği için DOAK'ların bu hastalarda kullanımı konusunda ve DOAK'lar ile diğer ilaçlar arasında oluşabilecek olası ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunması gerektiği de rehberde vurgulanmıştır.

Son olarak, ASCO rehberinde VTE tanısı olmayan kanser hastalarında, sağ kalımı arttırmak amacıyla antikoagölün kullanımı önerilmez iken, kemoterapiye başlamadan, kemoterapi öncesi ve sonrasında periyodik olarak valide edilmiş bir değerlendirme modeli olan Khorana Skoru ile risk değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir.

2011 yılında ESMO tarafından yayınlanan klinik rehberde (6); yatağa bağımlı, akut medikal bir komplikasyonu olan yatarak tedavi alan kanser hastalarında SH, DMAH ya da fondaparinuks ile profilaksi önerilmektedir. Ayaktan tedavi alan hastalardaki tedaviye yönelik olarak;

- lokal ileri veya metastatik hastalık için palyatif kemoterapi (ayaktan tedavi) alan hastalarda rutin profilaksi önerilmemekte, fakat yüksek riskli hastalarda profilaksi düşünölebileceği belirtilmektedir.

- adjuvan kemoterapi ve/veya hormon tedavisi alan kanser hastalarında profilaksi önerilmemektedir.

- talidomid ve deksametazon ya da talidomid ve kemoterapi alan myelom hastalarında DMAH, aspirin ya da Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (*International Normalized Ratio*, INR) değeri 1,5 civarında olacak şekilde varfarin kullanımının düşünölmesi gerektiği belirtilmektedir.

Venöz tromboembolik atak geçiren hastaların akut tedavisinde ise DMAH ya da SH; sonrasında ise 6 ay süre ile DMAH'lerin kullanımı önerilmektedir. VTE rekürrensini önlemeye yönelik olarak ise;

- adjuvan olarak tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarda: tamoksifenin bir aromataz inhibitörü ile değıştirilmesi ve 6 ay boyunca DMAH'lerin ilk kullanıldığı dozun %75-80'i dozda antikoagölan tedavi düşünölmesi,

- adjuvan tedavide kemoterapi alan kanser hastalarında, DMAH'lerin ilk kullanıldığı dozun %75-80'i dozda antikoagölan tedavi kullanımı,

- potansiyel olarak kütatif bir hastalığın tam remisyonu sağlanan hastalarda (örneğin, germinal kanser), DMAH'lerin ilk kullanıldığı dozun %75-80'i dozda antikoagölan tedavi uygulanması,

- tam remisyon sağlanan ancak rekürrens riski yüksek olan palyatif olarak kemoterapi alan kanser hastalarda tedavi seçeneklerinin hasta ile tartışılması önerilmektedir.

Uygun antikoagölan tedavi almasına rağmen VTE gelişen hastalar kanser progresyonu açısından değeriendirilmelidir. VKA ile uzun dönem antikoagölan tedavi alırken VTE gelişen hastalar INR değeri supratherapötik aralıkta ise, istenen aralığa gelene kadar SH veya DMAH ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir. INR terapötik aralıkta iken VTE gelişmiş ise, SH veya DMAH tedavisine başlanması gerekmektedir.

NCCN tarafından 2018 yılında yayınlanan rehberde (4); yatarak tedavi alan kanser hastalarında antikoagülasyonu sağlamak için bir kontrendikasyon yoksa DMAH, SH ya da fondaparinux ile profilaksi önerilmektedir. Ayaktan tedavi alan kanser hastalarında ise multipl myelom hastaları hariç, rutin profilaksi önerilmemektedir. Multipl myelom hastaları aldıkları tedavi rejimine göre düşük ve yüksek riskli olarak belirlendikten sonra, düşük riskli hastalar için aspirin; yüksek riskli hastalar için antikoagülan ilaç (DMAH ya da varfarin) kullanımı önerilmektedir. Myelom olmayan hastalarda VTE gelişiminin önlenmesi için aspirin kullanılmaması özellikle belirtilmektedir. 2017 yılı NCCN rehberinden farklı olarak (89), 2018 yılında güncellenen bu rehberde; VTE tedavisi için tekli ya da kombine tedavi seçenekleri önerilmektedir. İlaç seçiminde kreatinin klirensi, yatan/ayaktan hasta olma durumu, yetkili otorite tarafından onaylanmış ilaç olması, maliyet, uygulama kolaylığı, izlem parametreleri, kanama riski ve antikoagülasyonun geri çevrilebilme durumu gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç uygulama zamanları için standart çalışma prosedürlerinin kullanılması, bunlar yoksa Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Birliği rehber önerilerinin dikkate alınması önerilmektedir. Kanser hastalarının VTE tedavisinde SH ve fondaparinux yerine DMAH'ler tercih edilirken; özellikle dalteparin kategori 1 kanıt düzeyinde (yüksek seviyedeki kanıta dayalı olarak söz konusu önerinin uygun olduğuna dair NCCN konsensusu olduğu durumlar) öneri olarak sınıflandırılmıştır. Dalteparinin, diğer DMAH'lerden farklı olarak, kanser hastalarında VTE tedavisinde ve uzun dönem tedavide kullanımı onaylanmıştır (90). DMAH kullanımını reddeden hastalar için, DOAK'lardan apiksaban ve rivaroksaban kullanımı kabul edilebilir bir alternatif olarak belirtilmektedir. VTE tedavisinde önerilen kombine tedavi seçenekleri ise; varfarin, edoksaban ya da dabigatranın sıklıkla DMAH ile birlikte kullanımı yönündedir. Edoksaban ile DMAH kombinasyonu kategori 1 seviyesinde öneriler arasında sınıflandırılmıştır.

Yatan hastaların tümünün yüksek riskli kabul edilip kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan başlanmasının önerilmesi, NCCN rehberinin diğer rehberlere kıyasla daha sıkı bir profilaksi eğilimi olduğunu göstermektedir. Ayrıca diğer rehberlerde detaylandırılmamış olmakla birlikte, kemoterapiye bağlı trombositopeni

gelişen hastalarda antikoagülan tedavinin yönetilmesi ile ilgili olarak, trombosit değerleri 25.000-50.000/ μ L arasında olan hastalarda enoksaparin dozunun yarı yarıya azaltılarak kullanılması önerilmektedir. Trombosit değerleri <25.000/ μ L ise enoksaparin tedavisinin geçici olarak durdurulması gerektiği, ancak rekürrens riski yüksek ve trombositopeninin devam edeceği öngörülen hastalarda trombosit sayısını 25.000/ μ L'nin üzerinde tutmak için trombosit transfüzyonu yapılmasının ve aynı zamanda antikoagülasyona devam edilmesinin düşünülebileceği belirtilmektedir.

Güven Platformu'nun 2016 yılında yayımladığı "Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm" rehberinde ISTH önerileri izlenmiş olup, rehber önerileri şu şekilde özetlenebilir:

- Aktif kanser nedeniyle yatışı yapılan hastalarda kontrendikasyon yoksa DMAH ya da SH ile tromboprofilaksi önerilir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi<25-30 mL/dk) düşük biyobirikimli DMAH (tinzaparin) ya da SH ile tromboprofilaksi önerilir.
- Kemoterapi ve/veya steroid ile birlikte IMiD'ler ile tedavi edilen multipl myelom dışındaki ayaktan tedavi alan kanser hastalarında rutin tromboprofilaksi önerilmemekle birlikte tromboprofilaksi kararının risk değerlendirilmesi yapılarak alınması gerektiği belirtilmektedir.
- Kanser hastalarında akut VTE tedavisinde en az 3 ay süre ile DMAH uygulaması önerilmektedir.

Tablo 2.5'te uluslararası rehberlerin antikoagülan tedavi için göreceli ve kesin kontrendikasyon olarak kabul ettiği durumlar ve Tablo 2.6.'da uluslararası ve ulusal rehberlerin önerileri özetlenmektedir.

Tablo 2.5. Uluslararası ve ulusal rehberlere göre antikoagülan kullanımında göreceli ve kesin kontrendikasyonlar.

	Göreceli Kontrendikasyonlar	Kesin Kontrendikasyonlar
NCCN (4)	<ul style="list-style-type: none"> -Kronik, >48 saat, klinik anlamlı ölçülebilir kanama -Trombositopeni (<50.000 µL); -Ciddi trombosit disfonksiyonu -Yüksek kanama riski olan yeni majör operasyon -Hemorajik koagülopati; -Düşme riski -Nöraksiyal anestezi/lomber ponksiyon; -Girişimsel spinal ya da ağrı işlemleri; -Santral sinir sistemi metastazları; -Uzun dönem antiplatelet tedavi 	<ul style="list-style-type: none"> -Yeni santral sinir sistemi kanaması -Hemorajik santral sinir sistemi metastazları -Aktif majör kanama (24 saat içinde >2 ünite kan transfüzyonu)
ASCO (5)	<ul style="list-style-type: none"> -Yüksek kanama riskli intrakranyal ya da spinal lezyon -Yüksek kanama riskli aktif peptik ya da gastrointestinal ülserasyon -Aktif ama yaşamı tehdit etmeyen kanama -Geçmiş 4 hafta içinde intrakranyal ya da santral sinir sistemi kanaması -Geçmiş 2 hafta içinde majör cerrahi ya da ciddi kanama -Israrcı trombositopeni (<50.000 µL) 	<ul style="list-style-type: none"> -Aktif majör, ciddi ve yaşamı tehdit etmesi olası, medikal ya da cerrahi girişimle tersine çevrilemeyen kanama; -Ciddi ve kontrolsüz malign hipertansiyon; -Ciddi ve dekompanse koagülopati; -Ciddi trombosit disfonksiyonu ya da kalıtsal kanama hastalığı; -Israrcı ciddi trombositopeni (<20.000 µL); -Cerrahi ya da invaziv işlem

Tablo 2.5. Uluslararası ve ulusal rehberlere göre antikoagülan kullanımında göreceli ve kesin kontrendikasyonlar (Devam).

	Göreceli Kontrendikasyonlar	Kesin Kontrendikasyonlar
ESMO (6)	<ul style="list-style-type: none"> -Aktif, kontrolsüz kanama; - Aktif serebrovasküler hemoraji -Yüksek kanama riskli intrakranyal ya da spinal lezyonlar -Perikardit; -Aktif peptik ya da gastrointestinal ülserasyon -Ciddi kontrolsüz malign hipertansiyon;-Aktif kanama (24 saat içinde >2 ünite kan transfüzyonu); -Kronik ve klinik anlamlı, ölçülebilir kanama -Trombositopeni (<50.000/mL); -Ciddi trombosit disfonksiyonu -Kanama riski yüksek yeni operasyon 	
Ulusal Rehber (87)	<ul style="list-style-type: none"> -Yüksek kanama riski taşıyan intrakranyal veya spinal lezyon -Yüksek kanama riski taşıyan aktif peptik veya diğer gastrointestinal ülser; -Aktif ancak yaşamsal tehdit oluşturmayan kanama (ör. Hafif hematüri) -Son 4 hafta içerisinde intrakranyal veya merkezi sinir sistemi kanaması -Son 2 hafta içerisinde majör cerrahi veya ciddi kanama -Persistan trombositopeni (50.000/L); -Kronik, >48 saat, klinik olarak anlamlı, ölçülebilir kanama -Düşme riskinin yüksek olması (kafa travması) 	<ul style="list-style-type: none"> -Aktif majör, şiddetli veya tıbbi ve cerrahi girişimlere yanıt vermeyen yaşamsal tehdit oluşturabilen kanama, önemli bir bölgede (intrakranyal, perikardiyal, retroperitoneal, intraoküler, intraartiküler, intraspinal...) aktif kanama (majör kanama: 24 saatte >2 ünite kan transfüzyonu); -Kronik, şiddetli, kontrol altına alınmayan malign hipertansiyon; - Şiddetli, kompanse edilemeyen koagülopati (ör. Karaciğer yetersizliği) Şiddetli trombosit disfonksiyonu veya kalıtsal kanamalı hastalık; -Persistan, şiddetli trombositopeni (20.000/L); -Cerrahi veya invazif girişim (lomber ponksiyon, spinal anestezi, epidural kateter uygulaması dahil)

Tablo 2.6. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm yönetiminde uluslararası ve ulusal rehberlerin önerileri.

	Yatan hastalarda VTE profilaksisi	Ayaktan hastalarda VTE profilaksisi	VTE tedavisi
NCCN (91)	Kanser tanısı/şüphesi ile yatışı olan ve kontrendikasyon olmayan hastalarda VTE profilaksisi önerilir. <ul style="list-style-type: none"> - DMAH - SH - Fondaparinux 	Multipl myelom hastaları dışında ayaktan hastalarda rutin VTE profilaksisi önerilmez, ancak yüksek riskli hastalar ($KS \geq 3$) için profilaksi düşünülebilir.	En az 3 ay sekonder profilaksi önerilir. <ul style="list-style-type: none"> - DMAH - DMAH ile birlikte edoksaban
ASCO (92)	Kanser tanısı olan ve akut medikal hastalığı/azalmış mobilitesi olan yatan hastalarda kanama/kontrendikasyon yoksa VTE profilaksisi önerilir. Yalnızca minör işlemler/kemoterapi verilmesi için yatırılan hastalarda rutin profilaksi önerilmez.	Multipl myelom hastaları dışında ayaktan hastalarda rutin VTE profilaksisi önerilmez. Yüksek riskli hastalarda ($KS \geq 2$) önemli derecede kanama ya da ilaç etkileşimi yoksa apiksaban, rivaroksaban ya da DMAH ile VTE profilaksisi düşünülebilir.	En az 6 ay sekonder profilaksi önerilir. <ul style="list-style-type: none"> - DMAH - Edoksaban - Rivaroksaban

Tablo 2.6. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm yönetiminde uluslararası ve ulusal rehberlerin önerileri (Devam).

	Yatan hastalarda VTE profilaksisi	Ayaktan hastalarda VTE profilaksisi	VTE tedavisi
ESMO (6)	Akut medikal komplikasyonu olan yatağa bağımlı kanser hastalarında VTE profilaksisi önerilir. - DMAH - SH - Fondaparinuxs	Multipl myelom hastaları dışında kemoterapi alan ileri evre kanser hastalarında rutin tromboprofilaksi önerilmez, ancak yüksek riskli hastalarda düşünülebilir.	En az 6 ay sekonder profilaksi önerilir. - DMAH - SH
Ulusal rehber (87)	Aktif kanser nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, farmakolojik tedavi kontrendikasyonu yoksa, tromboprofilaksi önerilir. - DMAH - SH	Multipl myelom hastaları dışındaki ayakta tedavi edilen hastalarda rutin VTE profilaksisi önerilmez. Solid tümör nedeniyle aktif kanser tedavisi gören ve Khorana risk modeline göre yüksek risk grubunda olan hastalara, tromboprofilaksi yararı ve yan etkileri anlatılarak karar verilmelidir.	En az 3 ay sekonder profilaksi önerilir. - DMAH

KS: Khorana skoru, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SH: Standart heparin.

2.6. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Yönetiminde Rehberlere Uygunluğun Değerlendirilmesi

Klinik rehber önerilerinin pratikte uygulanması, tedavideki uygulamaların kanıta dayalı olarak sürdürülmesi açısından oldukça önemlidir. Ancak kanser ile ilişkili venöz tromboemboli profilaksi ve tedavisine yönelik bu önerilerin her zaman uygulanması mümkün olmayabilmektedir.

Mahe ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu derlemede yer alan 14 çalışma, uzun dönem antikoagülasyon için DMAH seçimi ve en az 3 ay süre ile tedavi gereksinimi uygunluk açısından değerlendirilmiş ve hastaların sadece %50'sinde rehber önerisine göre tedavinin yapıldığı belirtilmiştir. Rehberlere uygun olmayan tedavi ile ilgili nedenler; süregelen alışkanlıklar, tedavi rehberlerine olan inancın ve güvenin az olması, güvenlik ile ilgili endişeler bulunması, kırılğan hastalara günlük enjeksiyonları vermedeki isteksizlik olarak sıralanmıştır. Çalışma sonucunda, tedavi kararını veren hekim ve hasta ile ilgili faktörlerin daha iyi anlaşılmasının tedavinin rehberlere uygun sürdürülmesini olumlu yönde etkileyeceği ve kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm yönetimini iyileştirmek için multidisipliner yaklaşımlar içeren etkin farkındalık programlarının gerekli olduğu belirtilmiştir (93).

Bu konudaki çalışmalardan biri hepatopankreatobiliyer cerrahların operasyon sonrası VTE için tromboprofilaksi tercihlerini değerlendirmek için yapılmıştır ve hekimlerin %93'ünün operasyon sonrası yatarak tedavi alan kanser hastalarında VTE profilaksisi uyguladığı bulunmuştur (94). Kanada'da yapılan anket çalışması ise farklı sağlık çalışanlarının, yatarak tedavi alan hastaların DVT profilaksisi hakkındaki görüşlerini incelemek üzere tasarlanmıştır (95). Bu çalışmanın sonucuna göre, tüm sağlık çalışanlarının DVT profilaksisini önemli gördükleri, ancak güncel DVT profilaksi stratejilerinin az kullanılıyor olması ile ilgili olarak farkındalığa sahip olmadıkları gösterilmiştir (95). Onkoloji alanında hekimlerin kanser hastalarında uzun dönem tromboprofilaksi tercihlerini incelemek için Fransa'da yapılan çalışmada hem anket hem de vaka senaryoları ile hekimlere sorular yöneltilmiştir ve sonuçta hekimlerin çoğunun tedavide DMAH tercih ettiği ve 3 aydan uzun süre antikoagülan kullanımını

desteklediği gösterilmiştir (96). ASCO önerileri konusunda hekimlerin görüş ve tutumunu araştıran bir başka çalışma, kanser nedeni ile majör operasyon geçiren hastalarda profilaktik olarak antikoagölan kullanılması (%84) ve DMAH'lerin primer ve sekonder profilaksi amacı ile kullanılması konusunda (%80) hekimlerin ASCO önerilerini desteklediğini göstermiştir (97). Anket çalışmaları literatürde sınırlı olmakla birlikte, yatan ve ayaktan tedavi alan medikal onkoloji hastalarındaki antikoagölan tedavi ile ilgili hekim tutumunu değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Kanserle ilişkili venöz tromboemboli geçiren hastalarda antikoagölan tedaviyi değerlendiren ve 2000-2007 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada (1089 hasta) hastaların sadece %25'inde ilk tercih olarak DMAH kullanıldığı saptanmıştır (98). Bir başka çalışma, VTE nedeni ile hastaneye yatışı olan hastalarda taburculuk sırasında rehber önerileri doğrultusunda antikoagölan reetelenmesinin kanser durumu, yaş ve düşük gelir düzeyinden etkilendiğini göstermiştir (99). VTE geçiren 2941 kanser hastasının tedavilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, rehber önerilerine rağmen kanserle ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinde varfarin ve rivaroksabanın, DMAH'ler kadar tercih edildiği gösterilmiştir (100).

Hastanede yatarak tedavi alan kanser hastalarında retrospektif olarak yapılan çalışmalar hastaların önemli bir kısmının profilaktik antikoagölan tedavi almadığını göstermektedir (101,102). Awar ve arkadaşlarının çalışmasında (101) rehberlere uygunluk retrospektif olarak değerlendirilmiş, antikoagölan reçetelenen hastaların sadece %47,6'sında uygun ilacın uygun dozda reçetelendiği tespit edilmiştir. Bunun sonucunda, hekimlerin VTE profilaksisi konusundaki farkındalığını arttırmak için eğitim, risk değerlendirme ve bilgisayar programları ile yüksek riskli hastaların belirlenmesi gerektiği önerilmiştir. Kucher ve arkadaşları (102) ise, akut VTE tanısı olan ve bu tanıdan önce 30 gün içerisinde hastaneye yatarak tedavi alan hastaların yüksek riskli olmalarına rağmen %40'ının herhangi bir profilaktik tedavi almadığını saptamıştır.

Zwicker ve arkadaşlarının 2014 yılındaki prospektif çalışmasına göre, yatan hastalarda profilaktik antikoagülan kullanımının yaygın olduğu gözlenmiştir (103). Almanya'da ayaktan tedavi alan kanser hastalarında yapılan prospektif başka bir çalışmada ise VTE tedavi rejimleri ilk 3 ay içerisinde rehberlere uygun olarak bulunurken, sonrasında oral ajanlara geçilmesi ile uygunluk oranının azaldığı bildirilmiştir (104).

2000-2014 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada, incelenen multipl myelom tanılı vakaların %33,9'unda NCCN rehberine uygun olarak antikoagülan tedavinin sürdürüldüğü gösterilmiştir (105). Rehber önerilerine uygun tedavi alan hastalarda daha az VTE gözlenmiş olmasına rağmen, muhtemelen gözlem sayısının az olması nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, DMAH ya da varfarin ile profilaksi alan hastaların hiçbirinde VTE gelişmemiş olması, VTE gelişen hastaların aspirin tedavisi alan grupta (%7,9) ya da hiç profilaksi almayan grupta (%23,1) olması bu hasta grubunda tromboprofilaksinin önemini bir kez daha göstermektedir.

Rehberlere uygunluğu değerlendiren ve 2013-2016 yıllarını kapsayan bir başka çalışmada, NCCN rehberi temel alınarak hastaların sadece %20,8'inde uygun antikoagülan reçetelendiği, ancak dokümente edilen tromboembolik olay insidansının literatürde yer alan önceki çalışmalara göre daha az olduğu belirtilmiştir (106).

Tüm bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, ülkemizde de bu yönde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir. Rehberlere uygun tedavinin sağlanması ile klinik pratikte elde edilen tedavi süreçlerinin optimize edilmesi, hastanede yatış süresinin kısılması ve bununla ilişkili olarak maliyetlerin azalması gibi sağlık çıktılarında olumlu yönde iyileşme sağlanacağı ve hastaların tedavi süreçlerinin iyileştirileceği düşünülmektedir.

2.7. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizmin Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Amerikan Klinik Eczacılık Derneği (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP*), klinik eczacılığı eczacıların ilaç tedavisini optimize ederek ve sağlığın ve hastalıkların önüne geçilmesini geliştirerek hasta bakımını sağladığı bir sağlık bilimi disiplini olarak tanımlamaktadır (107). Avrupa Klinik Eczacılık Derneği (*European Society of Clinical Pharmacy, ESCP*) ise klinik eczacılığı klinik eczacının tıbbi ürünlerin ve cihazların akılcı ve uygun bir şekilde kullanımını sağladığı bir uzmanlık alanı olarak tanımlar (108).

Klinik eczacılık uygulamalarının yaygın olarak sürdürüldüğü ülkelerden biri olan Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında eczacının antikoagülan tedaviye olan katkısını inceleyen bir çalışmada (109), hastanelerde antikoagülan tedavinin eczacı tarafından yönetimi ile mortalitede azalma, yatış süresinde kısalma ve maliyetlerde azalma, kanama komplikasyonları ve buna bağlı transfüzyon oranlarında azalma olduğu saptanmıştır.

Talidomid bazlı ilaç tedavisi alan multipl myelom hastalarında hekimlerin reçeteleme pratiklerini ve rehber uyumunu değerlendirmek üzere literatürde farklı çalışmalar mevcuttur (105,106,110). Bu çalışmalardan biri, VTE açısından yüksek ve düşük riskli multipl myelom hastalarında aspirin veya enoksaparin tercih edilmesi nedeniyle rehberlerden sapma olduğunu göstermektedir (110).

Kanser hastalarında antikoagülan tedavide her zaman rehberlere uygun bir profilaksi veya tedavi sağlanamamaktadır. Klinik eczacı bu durumda uygun ve etkin bir risk değerlendirmesi yaparak, tedavi ve izlemine yönelik öneriler sunarak ve hasta bilgilendirmesi yaparak verilen hizmet kalitesinin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (111). Genel dahiliye hastalarında antikoagülan tedavi yönetiminde eczacının katkısı ile uygun tromboprofilaksinin sağlandığı ve hastalarda tromboz riskinin azaltıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (112–116). Ancak literatürde medikal onkoloji hastalarında eczacının antikoagülan tedaviye katkısını gösteren çalışmalar daha azdır. Steward ve arkadaşlarının 2012 (117) yılında yaptıkları çalışmada eczacının sürece

olan katkısından önce ve sonra olmak üzere tedavide rehberine uygunluk değerlendirmesi yapılmıştır. Eczacı tarafından sağlık personeline eğitim verilmesi, antikoagülan tedavi ile ilgili olarak endikasyon, doz, tedavi süresi ve izlem parametreleri gibi bilgileri içeren VTE tedavi formlarının dağıtılması ve son olarak doğrudan hekimlere öneri yapılması ile DMAH monoterapisinin VTE tedavisinde reçetelenme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Bu çalışmalara benzer şekilde eczacının kanser hastalarının antikoagülan tedavisinde ilaç etkileşimleri, doz ayarı ve hasta uyuncu gibi konularda etkin olarak faydalı olabileceğini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (118–120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

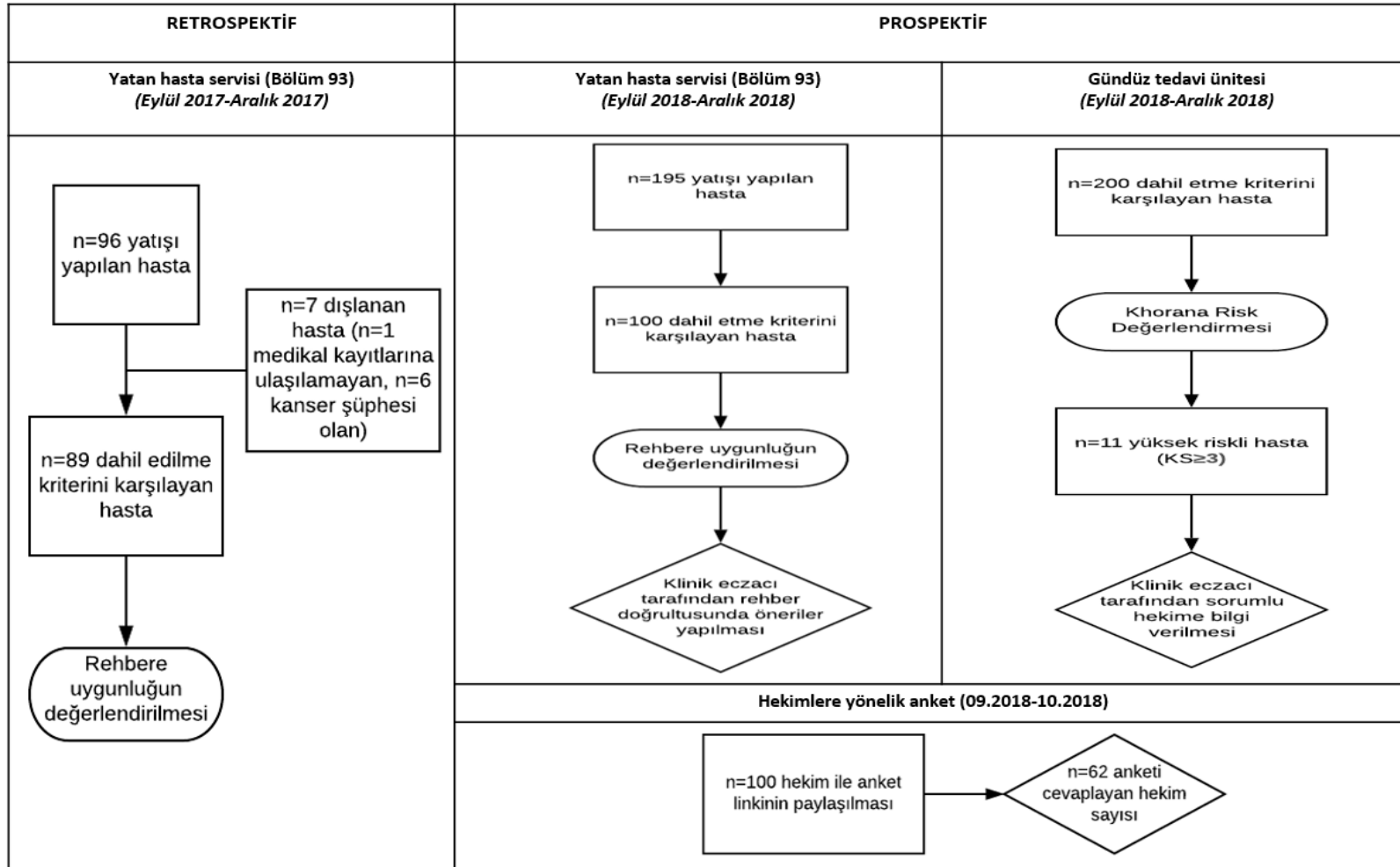
Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Yatan Hasta Servisi (Bölüm 93) ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde 17 Eylül 2017 – 17 Aralık 2017 ve 17 Eylül 2018 – 17 Aralık 2018 tarihleri arasında yapılmış; retrospektif ve prospektif olarak sürdürülmüş bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (11.09.2018 tarihli GO-18/831-18 karar sayılı Etik Kurul Onayı) (EK-1).

Çalışma, kanser ilişkili venöz tromboembolizm tedavisini farklı açılardan değerlendirebilmek için 2 farklı kısımdan oluşmaktadır (Şekil.3.1).

1. Kısım: Yatarak tedavi alan hastalarda kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinin rehberle uygunluğunun ve ayakta tedavi alan hastalarda tromboz riskinin değerlendirilmesi

Kanser ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinin rehberle uygunluğu; literatürdeki çalışmalar ve ulusal/ uluslararası klinik rehberler doğrultusunda, klinik eczacı ve medikal onkolog tarafından bu çalışma için oluşturulan ve Tablo 3.1'de özetlenen kriterler göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Rehberle uygunluğun değerlendirilmesi için (çalışma zamanı göz önüne alınarak) retrospektif grupta 2017 yılında yayımlanan NCCN rehberi (89) kullanılmış olup; prospektif grupta ise 2018 yılında yayımlanan NCCN rehberi (4) kullanılmıştır.

Çalışmanın bu kısmı, retrospektif ve prospektif olarak 2 aşamada gerçekleştirilmiştir.



KS: Khorana skoru.

Şekil 3.1. Çalışma akışı.

Retrospektif kısımda, 17 Eylül 2017 – 17 Aralık 2017 tarihleri içerisinde Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Yatan Hasta Servisi (Bölüm 93)'ne;

- yatışı yapılan,
- 18 yaş ve üstü,
- kanser tanısı ile tedavi almış ya da almakta olan

hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bilinen hiperkoagülabilitesi ve hamilelik durumu olan, son 3 hafta içerisinde cerrahi operasyon geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klinik eczacı, belirlenen tarihler arasında, Bölüm 93'e yatışı yapılan hastalara ait demografik ve gerekli klinik bilgileri 'Eczacı Veri Toplama Formu (EK-2)' kullanarak hasta dosyalarından veya hastane yazılım programı Nucleus®'dan alarak kaydetmiştir. Her hasta için servise ilk yatış günü itibari ile yatış süresince tromboz riski Khorana risk değerlendirme kriterleri (EK-3) ile ve antikoagülan tedavisi NCCN kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavi rehberine göre belirlenen uygunluk kriterleri (EK-4) ile klinik eczacı tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Prospektif kısımda ise; 17 Eylül 2018 – 17 Aralık 2018 tarihleri içerisinde Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Yatan Hasta Servisi (Bölüm-93) ve kemoterapi infüzyonu almak için Gündüz Tedavi Ünitesi'ne;

- yatışı / başvurusu yapılan,
- 18 yaş ve üstü,
- kanser tanısı ile tedavi almış ya da almakta olan,
- çalışmaya katılmak için yazılı onam veren

hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Yatan hastalar için; bilinen hiperkoagülabilitesi olan, hamile olan, son 3 hafta içerisinde cerrahi operasyon geçirmiş olan ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar; ayaktan tedavi alan hastalar için hamile olan ve antikoagülan ilaç kullanan ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik ve gerekli klinik bilgiler 'Eczacı Veri

Toplama Formu (EK-2)' kullanılarak hastaların kendisinden ve hastane yazılım programı Nucleus®'dan alınarak kaydedilmiştir.

Bölüm 93'te yatan her hasta için servise ilk yatış günü itibari ile antikoagülan tedavisi NCCN kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavi rehberine göre belirlenen uygunluk kriterleri (EK-4) kullanılarak klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi rehberine olan uyumu artırmak ve optimal antikoagülan tedavi kullanımını sağlamak amacı ile klinik eczacı tarafından tedaviyi sürdüren hekime gerektiğinde sözel olarak rehber doğrultusunda öneriler yapılmıştır. Eczacı tarafından yapılan önerilerin hekim tarafından kabul ve/veya red durumları kaydedilmiştir.

Kriter-1: Antikoagülan tedavi kontrendikasyonlarının varlığının değerlendirilmesi. Hastada var olan kesin kontrendikasyonların (yeni santral sinir sistemi kanaması, yüksek kanama riski olan intrakranyal ya da spinal lezyonların varlığı, 24 saat içinde 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren majör aktif kanama) ya da göreceli kontrendikasyonların (kronik, klinik olarak anlamlı kanama, yüksek kanama riski olan yeni majör cerrahi, yüksek baş travması ya da düşme riski, trombositopeni, ciddi platelet disfonksiyonu, hemorajik koagülopati, nöraksiyal anestezi, lomber ponksiyon) uygun bir şekilde tespit edildiği ve tedaviyi yöneten ekibin ilgili durumların farkında olması ile rehberde 'uygun' olarak değerlendirilmiştir.

Kriter-2: Herhangi bir kontrendikasyon yoksa yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması. Kontrendikasyon olmamasına rağmen profilaktik antikoagülan başlanmamışsa, bu durum rehberde 'uygun değil' olarak değerlendirilmiştir. Göreceli kontrendikasyon varlığında profilaktik antikoagülan kullanımı hekimin tercihi yönünde olduğu için, bu durum rehberde 'uygun' olarak kabul edilmiştir. Kontrendikasyon olmamasına rağmen yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanmayan hastalarda; 3., 4. ve 5. kriterler de rehberde 'uygun değil' olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. 1. NCCN rehberine göre oluşturulan antikoagülan tedavi uygunluk kriterleri.

Kriter	Rehbere Uygunluk
1.	Antikoagülan tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi
2.	Yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması
3.	Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi
4.	Antikoagülan ajanın uygun dozunun belirlenmesi
5.	Hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması
6.	Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi
7.	IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan tedaviye başlama/devam etme kararı
8.	IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan ajan seçilmesi

Kriter-3: Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında öncelikle düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ya da standart heparinin seçilmesi rehberde önerilmiştir. Bu ajanların seçilmiş olması durumunda tedavi rehberine ‘uygun’ olarak değerlendirilmiştir.

Kriter-4: Antikoagülan ajanın profilaksi, tedavi gibi farklı endikasyonlarda ya da renal yetmezlik, obezite ya da aşırı zayıflık gibi özel durumların varlığında uygun dozda kullanılması. Bu kriter değerlendirilirken rehberlerin önerileri ve yönlendirmeleri doğrultusunda gerekli görüldüğünde ilaçların ürün bilgisi ve NCCN kılavuzunda kaynak olarak gösterilmiş kılavuzlara başvurulmuştur.

Kriter-5: Yatış süresi boyunca hastanın klinik tablosu ile orantılı olarak antikoagülan tedavinin uygun bir biçimde devam ettirilmesi.

Kriter-6: Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi (hekimlerin klinik deneyimi ve tercihen Khorana risk skoru ile). Hastaların taburculuk işlemleri gerçekleştirilememişse (devir/eksitus durumundan dolayı) “değerlendirilemez” olarak kabul edilmiştir.

Kriter-7 ve Kriter-8: Sadece multipl myelom tanısı olan hastalarda değerlendirmek için uygun olup, talidomid, pomalidomid grubuna ait ilaç tedavisi alan hastalarda taburculuk sırasında antikoagülan tedaviye başlanması kararını ve uygun antikoagülan ajanın seçilmesini ifade eder. Multipl myelom tanısına sahip olmayan hastalar için bu kriter “değerlendirilemez” olarak kabul edilmiştir.

Gündüz Tedavi Ünitesi’nde takip edilen ayaktan tedavi alan hastalarda ise klinik eczacı tarafından Khorana risk skoru (EK-3) hesaplanmış ve yüksek riskli (Khorana skoru \geq 3) olduğu belirlenen hastaların Khorana risk skoru ve özet klinik bilgileri tedaviyi sürdüren hekim ile paylaşılmıştır. Bunun sonucunda hekimlerin ayaktan tedavi alan hastalarda antikoagülan tercih etme durumları kayıt altına alınmıştır.

Çalışma süresince Yatan Hasta Servisi (Bölüm 93)’ne yatışı olan veya Gündüz Tedavi Ünitesi’ne başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sürdürüleceği serviste 1 ay içerisinde yatışı yapılan ortalama hasta sayısı göz önünde bulundurularak, çalışmanın retrospektif ve prospektif kısmının her biri için çalışmaya 100 yatan hastanın dahil edilmesi öngörülmüştür. Gündüz Tedavi Ünitesinde prospektif olarak yürütülecek çalışmada ise, Gündüz Tedavi Ünitesindeki günlük ortalama hasta sayısı göz önünde bulundurularak, 200 hastanın dahil edilmesi öngörülmüştür.

Çalışmanın sonucunda elde edilmesi hedeflenmiş temel çıktılar; kanser hastalarının venöz tromboembolizm tedavisinde rehberine uygunluk oranının elde edilmesi, ayaktan tedavi alan kanser hastalarında Khorana risk skorunun hesaplanması ile VTE risk profilinin oluşturulması ve kanser hastalarında venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumunun tespit edilmesidir.

II. Kısım: Kanser hastalarında tromboz riski ve profilaktik antikoagülan tedavide hekim görüşlerinin değerlendirilmesi

Çalışmanın prospektif olarak sürdürülen II. kısmında, klinik eczacı ve medikal onkolog işbirliği ile hazırlanan, kanser hastalarında tromboz riski ve profilaktik antikoagülan tedavide hekim görüşlerini değerlendiren ve 22 sorudan oluşan bir anket

(Ek-5), elektronik ortamda (Google Anketler), Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'ne kayıtlı medikal onkoloji alanında çalışan hekimlere 15 Eylül 2018, 5 Ekim 2018 ve 25 Ekim 2018 tarihlerinde e-posta yoluyla gönderilmiştir. Hekim görüşlerinin değerlendirileceği anket için yaklaşık 100 medikal onkolog hekime ulaşılması hedeflenmiştir.

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (*Statistical Package for Social Science, SPSS*) versiyon 23.0 programı kullanılmıştır (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp). Bağımsız iki grubun sayısal verilerinin analizi için Mann-Whitney U testi kullanılırken, niteliksel verilerinin analizi için Ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanılmıştır. Bağımlı iki grubun sayısal verilerinin analizi McNemar testi kullanılırken, bağımsız ikiden çok grubun sayısal verilerinin analizi için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tek grup içeren durumlarda tek örneklem testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Rehbere uygunluğun değerlendirilmesi yatarak tedavi alan hastalarda retrospektif (n=89 hasta) ve prospektif (n=100 hasta) olarak yapılmıştır. Prospektif hasta grubunda çalışma suresince VTE görülme sıklığı %13 olarak bulunmuştur. Prospektif olarak değerlendirilen ayaktan tedavi alan 200 kanser hastasında Khorana risk skoru hesaplanarak VTE risk profili oluşturulmuş ve 11 hastanın yüksek riskli (Khorana skoru \geq 3) olduğu gösterilmiştir.

Kanser hastalarının venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumunun değerlendirilmesi için hazırlanan ankete 62 hekim (cevap oranı: %62) cevap vermiştir.

4.1. Yatarak Tedavi Alan Kanser Hastalarında Retrospektif Olarak Antikoaglan Tedavinin Rehberine Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Çalışmanın retrospektif olarak değerlendirme yapılan kısmında, dahil edilme kriterlerini karşılayan 89 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %38,2'si kadın olup genel yaş ortancası (minimum-maksimum) 59 (26-84) yıldır. Hastalar ortanca 7 (0-49) gün süre ile hastanede yatmış olup, eş zamanlı hastalık sayısı ortancası 1 (0-4) olarak gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 4 hasta daha öncesinde VTE tanısı almıştır. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1'de ve antikoaglan tedavinin rehberine uygunluğu Tablo 4.2'de özetlenmiştir. (Bir hasta için birden fazla yatış nedeni kayıt altına alınabilmiştir.).

Tablo 4. 1. Retrospektif değerlendirilen yatarak tedavi alan kanser hastalarına ait demografik veriler (n=89 hasta).

Kanser Tanısı	n (%)
- Gastrointestinal maligniteler (Kolanjiyosellüler kanser, mide kanseri, pankreas kanseri, hepatosellüler kanser, özefagus kanseri, kolon kanseri)	36 (40,4)
- Akciğer kanseri	14 (15,73)
- Hematolojik maligniteler (Hodgkin lenfoma, Non-hodgkin lenfoma, santral sinir sistemi lenfoması, Burkitt lenfoma, B hücreli lenfoma, multipl myelom)	8 (9)
- Meme kanseri	7 (7,9)
- Ürolojik maligniteler (Renal hücreli kanser, prostat kanseri, mesane kanseri, testis kanseri)	5 (5,6)
- Nörolojik maligniteler (Glial tümör, glioblastoma, periferik sinir kılıfı tümörü, glomus tümörü)	4 (4,5)
- Dermatolojik maligniteler (Malign melanom)	2 (2,2)
- Diğer maligniteler (Nazofarenks kanseri, over kanseri, serviks kanseri, primeri bilinmeyen kanser)	4 (4,5)
Yatış Nedeni	
- Destek tedavisi (Ağrı palyasyonu, nefes darlığı ve öksürük, genel durum bozukluğu, halsizlik, palyatif bakım ve nütrisyonel destek, kilo kaybı, şişlik, ascit, sarılık, plevral efüzyon, lenfadenopati, kitle, denge bozukluğu)	37 (40,66)
- Yan etki tedavisi (Trombositopeni ve anemi tedavisi, ishal, bulantı kusma, enfeksiyon, elektrolit bozukluğu, nötropenik ateş, idrarda yanma, idrara çıkamama, ekstremitasyon, akut böbrek yetmezliği, kızarıklık, ateş)	28 (30,77)
- Girişimsel işlem planı (Stent/kateter/pigtail takılması, biyopsi yapılması, nefrostomi açılması, biliyer drenaj yapılması, radyofrekans ablasyon, ileri tetkik)	16 (17,58)
- Kemoterapi verilmesi	10 (10,99)

Tablo 4.2. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında retrospektif olarak antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi (n=89 hasta).

Rehberine Uygunluk Kriterleri	n (%)		
	Uygun	Uygun Değil	Değerlendirilmek için uygun değil
1. Antikoagülan tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi	89 (100)	-	-
2. Yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması	26 (29,21)	63 (70,78)	-
3. Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi	31 (34,83)	58 (65,16)	-
4. Antikoagülan ajanın uygun dozunun belirlenmesi	23 (25,84)	66 (74,15)	-
5. Hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması	28 (31,46)	61 (68,54)	-
6. Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi	-	89 (100)	-
7. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan tedaviye başlama/devam etme kararı	-	-	89 (100)
8. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan ajan seçilmesi	-	-	89 (100)

4.2. Yatarak Tedavi Alan Kanser Hastalarında Prospektif Olarak Antikoagülan Tedavinin Rehberine Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Çalışmanın prospektif kısmında yatışı yapılan ve dahil etme kriterlerini karşılayan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %48'i kadın olup, genel yaş ortancası (minimum-maksimum) 59 (20-86) yıldır. Hastalar ortalama 10-11 (2-70) gün süre ile hastanede yatmış olup, eş zamanlı hastalık sayısı ortancası 1 (0-5) olarak gözlenmiştir. Hastaneye VTE tanısı ile yatırılan hasta sayısı 11 iken; 6 aydan daha uzun süre öncesinde öyküsünde VTE olan hasta sayısı 2'dir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.3'te ve antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi Tablo 4.4'te özetlenmiştir. (Bir hasta için birden fazla yatış nedeni kayıt altına alınabilmiştir.).

Tablo 4.3. Prospektif değerlendirilen yatarak tedavi alan kanser hastalarına ait demografik veriler (n=100 hasta).

Kanser Tanısı	n (%)
- Gastrointestinal maligniteler (Kolanjiyosellüler kanser, mide kanseri, pankreas kanseri, hepatosellüler kanser, özefagus kanseri, kolon kanseri)	34 (34)
- Akciğer kanseri	17 (17)
- Meme kanseri	12 (12)
- Ürolojik maligniteler (Renal hücreli kanser, prostat kanseri, mesane kanseri, testis kanseri)	10 (10)
- Hematolojik maligniteler (Hodgkin lenfoma, Non-hodgkin lenfoma, Santral sinir sistemi lenfoması, Burkitt lenfoma, B hücreli lenfoma, Multipl myelom)	7 (7)
- Diğer (Koryakarsinom, leiomyosarkom, liposarkom, parakordoma, timik nöroendokrin tümör, kemiğin dev hücreli tümörü)	6 (6)
- Jinekolojik maligniteler (Over kanseri, endometrium kanseri, serviks kanseri)	5 (5)
- Baş boyun kanserleri (Nazofarenks kanseri, larinks kanseri, dil skuamöz hücreli kanseri)	4 (4)
- Dermatolojik maligniteler (Malign melanom)	2 (2)
- Primeri bilinmeyen kanser	2 (2)
- Nörolojik maligniteler (Beyin malign neoplazmi)	1 (1)

Tablo 4.3. Prospektif değerlendirilen yatarak tedavi alan kanser hastalarına ait demografik veriler (n=100 hasta) (Devam).

	n (%)
Yatış Nedeni	
- Destek tedavisi (Nefes darlığı, oral alım bozukluğu, genel durum bozukluğu, sarılık, ağrı, bilinç bulanıklığı, kanama, PTE ön tanısı)	44 (48,35)
- Yan etki tedavisi (Ateş, Trombositopeni, pansitopeni ve anemi tedavisi, pnömoni, enfeksiyon tedavisi, nötropenik ateş, bulantı kusma, elektrolit bozukluğu)	33 (36,26)
- Kemoterapi/radyoterapi verilmesi	9 (9,9)
- Girişimsel işlem planı (Perkütan endoskopik gastrotomi yapılması, stent takılması, biyopsi yapılması)	5 (5,5)

Yatarak tedavi alan hastalarda antikoagülan tedavide klinik eczacı önerileri ile 2. kriterin rehberine uygunluk oranı %63'ten %73'e yükselirken ($p=0,002$); 4. kriterin rehberine uygunluk oranı %59'dan %70'e yükselmiştir ($p=0,001$) (McNemar testi). Klinik eczacı tarafından 60 hastanın antikoagülan tedavileri ile ilgili olarak rehberine yönelik 68 öneriden 22'si (%32,35) tedaviyi sürdüren hekim tarafından kabul edilmiş olup, 46 (%67,64)'sı kabul edilmemiştir ve bunlar için 52 kabul edilmeme nedeni belirtilmiştir (Tablo 4.5) (Bir hasta için birden fazla kabul edilmeme nedeni belirtilebilmiştir.).

Yatarak tedavi alan hastaların (n=100) 70'inde hastanede yatış süresince antikoagülan ilaç kullanılmıştır. Taburculuk sırasında ise 14 hastaya antikoagülan ilaç reçetelenerek taburculuk işlemi gerçekleştirilmiştir. Yatış süresince kullanılan antikoagülan ilaçlar ve endikasyonları Tablo 4.6'da ve taburculuk sonrası antikoagülan tedaviye devam etme kararı alınan hastalara ait bilgiler ise Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenme oranı komorbiditesi (n=55) (Ki-kare testi, $p=0,046$) ve VTE öyküsü olan (n=13) hastalarda (Fisher's exact test, $p<0,001$) daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde yeni VTE geçiren hastalarda (n=11) da taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenme oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Fisher's exact test, $p<0,001$).

Tablo 4.4. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında prospektif olarak antikoagülan tedavinin rehberine uygunluğunun değerlendirilmesi (n=100 hasta).

Rehbere Uygunluk Kriterleri	Rehbere Uygun n (%)	Rehbere Uygun Değil n (%)	Değerlendirilmek için uygun değil n (%)
1. Antikoagülan tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi	100 (100)	-	-
2. Yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması	63 (63)	37 (37)	-
3. Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi	74 (74)	26 (26)	-
4. Antikoagülan ajanın uygun dozunun belirlenmesi	59 (59)	41 (41)	-
5. Hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması	71 (71)	29 (29)	-
6. Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi	-	73 (73)	27 (27)
7. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan tedaviye başlama/devam etme kararı	1 (1)	-	99 (99)
8. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan ajan seçilmesi	1 (1)	-	99 (99)

Tablo 4.5. Klinik eczacı tarafından yatan hastalarda VTE yönetimi ile ilgili öneriler (n=68).

Klinik Eczacı Önerisi (n=68)	Kabul / Red Durumu	Hekim Değerlendirilmesi Sonucu Önerinin Kabul Edilmeme Nedeni
Profilaktik dozda antikoagülan ilaç başlanması (n=45)	n=11 kabul (%24,44) n=34 red (%75,55)	<ul style="list-style-type: none"> Hastanın mobilize olması (n=20) Girişimsel işlem planı (n=10) Kısa süre içinde taburculuk planı (n=3) Klinik olarak anlamlı kanama (n=3) Genç hasta (n=2) INR yüksekliği (n=2) Sebebi bilinmeyen hemoptizi (n=1) Uyunçsuzluk (n=1) Karaciğer fonksiyon bozukluğu (n=1) Trombosit sayısındaki artışın yeni başlamış olması (n=1) Akciğer tüpü olması (n=1) Kanama odağının araştırılıyor olması (n=1)
Profilaktik antikoagülan ilaç için doz ayarlaması (n=8)	n=8 kabul (%100)	
Terapötik antikoagülan ilaç için doz ayarlaması (n=6)	n=2 kabul (%33,34) n=4 red (%66,67)	<ul style="list-style-type: none"> 2x0,7 mL gibi tek sayı olan ara dozların tercih edilmemesi (n=2) Ödem varlığında doz artışına gerek duyulmaması (n=1) Hastanın eksitus olması (n=1)
Aspirin kullanımının yeniden değerlendirilmesi ve uygun görüldüğünde aspirin tedavisine son verilmesi (n=1)	n=1 kabul (%100)	
VTE tedavisinde dalteparin kullanılması (<i>rehber önerisi doğrultusunda</i>) (n=6)	n=6 red (%100)	<ul style="list-style-type: none"> Hastane eczanesinde dalteparinin olmaması (n=6)
Beden kitle indeksine göre antikoagülan ilaç dozunun ayarlanması (n=1)	n=1 red (%100)	<ul style="list-style-type: none"> Hekim tercihi (n=1)
Taburculuk sırasında apiksaban/edoksaba n ya da dalteparin tercih edilmesi (n=1)	n=1 red (%100)	<ul style="list-style-type: none"> Hekim tercihi (n=1)

Tablo 4.6. Hastanede yatış süresince kullanılan antikoagölan ilaçlar ve endikasyonları (n=70 hasta).

Antikoagölan ilaç	Endikasyon	n (%)
Enoksaparin	VTE profilaksisi	52 (74,28)
	VTE tedavisi	11 (15,71)
	Geçirilmiş serebrovasküler olay	3 (4,28)
	Atrial fibrilasyon	2 (2,85)
	Mitral kapak replasmanı profilaksisi	1 (1,42)
Apiksaban	Atrial fibrilasyon	1 (1,42)

Her bir kriter için rehberine uygunluk durumu ile yatış süresi, kanser tanısı ve komorbidite sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ancak; antikoagölan tedavi kontrendikasyon varlığının değerlendirilmesi (1. kriter) tüm hastalar için %100 uygun ve taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi (6. kriter) hastaların tümünde (%100) uygun değil/değerlendirilmek için uygun değil olarak belirlendiği, multipl myelom hastalarında antikoagölan tedaviye başlanması ve uygun antikoagölan ajanın seçilmesi (7. ve 8. kriter) de sadece multipl myelom tanısı olan hastalar (n=1) için geçerli olması sebebiyle bu kriterler arasındaki ilişki ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Yatış süresi ile rehberine uygunluk kriterleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yatış itibari ile profilaktik antikoagölan tedavi başlanmayan hastalarda yatış süresi daha uzun bulunmuştur (Mann-Whitney U testi, p=0,048).

VTE tanısının varlığı ile rehberine uygunluk değerlendirildiğinde (Ki-kare testi); yatış itibari ile profilaktik antikoagölan başlanması (2. kriter, p=0,003), uygun antikoagölan ajanın seçilmesi (3. kriter, p=0,021) hastanede yatış süresince antikoagölan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5. kriter, p=0,013) kriterleri rehberine 'uygun' olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.7. Taburculuk sırasında antikoagülan reçetelenen hastalar ve reçetelenen ilaçlara ait bilgiler (n=14 hasta).

Kanser tanısı (n=hasta sayısı)	Antikoagülan ilaç ve dozu	Endikasyon	Öngörülen tedavi süresi
Mide (n=2)	Bemiparin* (1x7.500 IU)	VTE tedavisi	En az 3 ay
	Enoksaparin (2x0,8 mL)	VTE tedavisi	En az 3 ay
Meme (n=2)	Tinzaparin* (1x12 000 IU)	VTE tedavisi	En az 3 ay
	Enoksaparin (2x0,6 mL)	Mitral kapak replasmanı profilaksisi	Ömür boyu
Pankreas (n=1)	Bemiparin‡ (1x3.500 IU)	Serebrovasküler olay profilaksisi	Belirsiz
Akciğer (n=1)	Apiksaban† (2x2,5 mg)	Atrial fibrilasyon	Kardiyoloji kontrolüne göre
	Enoksaparin (1x0,2 mL)	Profilaktik	Belirsiz
	Tinzaparin (1x17 000 IU)	VTE tedavisi	En az 3 ay
Kolon (n=1)	Enoksaparin (2x0,6 mL)	VTE tedavisi	En az 6 ay
Endometrium (n=1)	Enoksaparin (2x0,8 mL)	VTE tedavisi	En az 3 ay
Over (n=1)	Apiksaban (2x5 mg)	VTE profilaksisi	Belirsiz
Larinks (n=1)	Enoksaparin (1x0,4 mL)	VTE profilaksisi	Ömür boyu
Testis (n=1)	Enoksaparin (2x0,6 mL)	VTE tedavisi	En az 3 ay
Primeri bilinmeyen (n=1)	Enoksaparin (1x0,4 mL)	Profilaktik	Diğer: Ömür boyu

IU: Uluslararası Ünite (*International Unit*).

*Taburculuk sırasında günde tek doz kullanım kolaylığı nedeni ile enoksaparininden tinzaparin/bemiparine geçiş yapılmıştır.

†Taburculuk sırasında enoksaparin ile trombositopeni gelişmesi nedeni ile apiksabana geçiş yapılmıştır.

‡Taburculuk sırasında yatış öncesinde de serebrovasküler olay profilaksisi endikasyonu için kullanılan bemiparine geçiş yapılmıştır.

Rehbere uygunluk ile kanser tanısı arasındaki ilişki çalışmaya katılan hastalarda en sık gözlenen kanser türlerinin yer aldığı gruplar olan akciğer kanseri (n=17) ve gastrointestinal malignite varlığı (n=34) açısından değerlendirilmiş olup; akciğer kanseri tanısı ile rehber uygunluk kriterlerinde herhangi bir ilişki saptanamazken (Ki-kare testi, $p>0,05$), gastrointestinal malignite varlığında yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması (2.kriter, $p=0,018$), uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (3.kriter, $p=0,045$) ve hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5.kriter, $p=0,004$) daha yüksek oranda rehber 'uygun değil' olarak değerlendirilmiştir (Ki-kare testi).

Hastanın yaşı (Mann-Whitney U testi, $p=0,942$) ve komorbidite varlığı ile tedavi sürecinde rehber uygunluk kriterleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Ki-kare testi; 2., 3., 4. ve 5. kriterler için sırasıyla $p=0,534$; $0,648$; $0,839$; $0,508$).

Taburculuğu gerçekleştirilen 74 hasta arasında antikoagülan reçetelenen (n=14 hasta) ve reçetelenmeyen (n=60 hasta) hastalarda rehber uygunluk kriterleri açısından istatistiksel olarak bulunan fark Tablo 4.8'de görülmektedir. Hastaneye VTE tanısı ile yatışı yapılan ve antikoagülan tedavi endikasyonu olan 11 hastadaki tedavi süreci değerlendirildiğinde; diğer hastalara göre tedavinin yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması (2. kriter, $p=0,006$), uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (3. kriter, $p=0,033$) ve hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5. kriter, $p=0,031$) açısından rehber uygunluğu daha fazla bulunmuştur.

Genel bir değerlendirme olarak, yatarak tedavi alan kanser hastalarında antikoagülan tedavinin rehber uygunluğu retrospektif (n=89 hasta) ve prospektif (n=100 hasta) olarak irdelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.9 'da özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenen ve reçetelenmeyen hastaların hastanede yatış süresi boyunca rehber uygunluk kriterleri açısından değerlendirilmesi.

Rehbere Uygunluk Kriterleri		Taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenen hastalar (n=14) n (%)	Taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenmeyen hastalar (n=60) n (%)	p
2.	Yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması	13 (92,85)	29 (48,33)	0,008 ¹
3.	Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi	14 (100)	37 (61,66)	0,007 ²
4.	Antikoagülan ajanın uygun dozunun belirlenmesi	11 (78,57)	28 (46,67)	0,091 ¹
5.	Hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması	14 (100)	34 (56,67)	0,003 ¹

¹Ki-kare testi, ²Fisher's exact test

Tablo 4.9. Yatarak tedavi alan kanser hastalarında retrospektif ve prospektif olarak antikoagülan tedavinin yatış itibari ile rehberle uygunluğunun değerlendirilmesi.

	Retrospektif (n=89)			Prospektif (n=100) (Klinik eczacı önerisi öncesi)			Prospektif (n=100) (Klinik eczacı önerisi sonrası)		
	%			%			%		
Rehberle Uygunluk Kriterleri	U	UD	DUD	U	UD	DUD	U	UD	DUD
1. Antikoagülan tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi	100	-	-	100	-	-	100	-	-
2. Yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması	29,21	70,78	-	63	37	-	73	27	-
3. Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi	34,83	65,16	-	74	26	-	74	26	-
4. Antikoagülan ajanın uygun dozunun belirlenmesi	25,84	74,15	-	59	41	-	71	29	-
5. Hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması	31,46	68,54	-	71	29	-	71	29	-
6. Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi	-	100	-	-	73	27	-	73	27
7. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan tedaviye başlama/devam etme kararı	-	-	100	1	-	99	1	-	99
8. IMiD tedavisi alan multipl myelom hastalarında taburculuk sırasında antikoagülan ajan seçilmesi	-	-	100	1	-	99	1	-	99

U: Uygun, UD: Uygun değil, DUD: Değerlendirilmek için uygun değil.

4.3. Ayaktan Tedavi Alan Kanser Hastalarında Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Riskinin Prospektif Değerlendirilmesi

Çalışmanın ayaktan tedavi alan kanser hastaları ile yürütülen prospektif kısmına dahil edilme kriterlerini karşılayan 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verilerinin Khorana risk skorlamasına göre dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir. Khorana skoruna göre yüksek riskli bulunan 11 hasta hakkında tedavisini sürdüren hekim ile iletişime geçilerek bu bilgilendirme yapılmıştır.

Düşük riskli ve yüksek riskli gruptaki hastaların yaşları normal dağılım göstermiş olup, bu hastaların yaş ortalaması ve standart sapması sırasıyla 55,56±12,72 ve 62,64±5,88 yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.10. Ayaktan tedavi alan hastalarda Khorana risk skoru (n=200 hasta).

	Khorana Risk Skoru			p
	0 (Düşük)	1-2 (Orta)	≥3 (Yüksek)	
Hasta Sayısı	72	117	11	
Yaş, Medyan (minimum-maksimum)		56 (19-84)		
Komorbidite sayısı, Medyan (minimum- maksimum)	0 (0-3)	0 (0-4)	1 (0-2)	0,013
Kanser Tanısı, n (%)				
- Akciğer kanseri	-	33 (28,2)	4 (36,4)	
- Meme kanseri	14 (19,44)	16 (22,22)	-	
- Nörolojik maligniteler	4 (5,55)	1 (0,9)	-	
- Jinekolojik maligniteler	-	10 (8,5)	-	
- Gastrointestinal maligniteler	47 (65,27)	35 (29,9)	7 (63,6)	
- Ürolojik maligniteler	1 (1,38)	5 (4,33)	-	
- Baş boyun kanserleri	3 (4,16)	2 (1,7)	-	
- Primeri bilinmeyen kanser	-	1 (0,9)	-	
- Diğer	3 (4,16)	5 (4,33)	-	
Kemoterapi Protokolü				
- Sisplatin/gemsitabin içerenler	12 (16,67)	33 (28,20)	5 (45,45)	p<0,001
- Bevasizumab içerenler	23 (31,94)	11 (9,4)	0 (0)	p<0,001
- Diğer	37 (51,38)	73 (62,4)	6 (54,54)	

Khorana risk skorunun düşük ve orta riskli hastaları VTE riski açısından ayırt edemediğine yönelik literatürde eleştiriler olması (81) sebebiyle düşük, orta ve yüksek riskli gruba giren hastalar arasında Khorana risk skorlamasında yer almayan parametreler (yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı) incelenmiş; komorbidite sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu (Kruskal-Wallis testi, $p=0,013$) ve yüksek riskli grupta yer alan hastalarda, düşük riskli gruptaki hastalara göre daha fazla komorbidite olduğu saptanmıştır (Kruskal-Wallis testi, $p=0,113$). Komorbidite varlığı niteliksel bir değişken olarak (komorbidite var/yok) ele alınıp incelendiğinde de, yüksek riskli hastaların düşük ve orta riskli hastalara göre komorbiditeye sahip olma oranı daha yüksek bulunmuştur (Ki kare testi, $p=0,027$).

Çalışmada yaygın gözlenen kanser tanıları ile Khorana risk skoru değerlendirildiğinde; düşük riskli grupta yer alan 47 gastrointestinal maligniteye sahip hastanın 36 (%50)'sı kolon kanserine sahip olup; toplam 45 kolon kanseri hastasının 36'sı düşük riskli ve 9'u orta riskli grupta yer almıştır. Buna göre kolon kanseri hastalarının çoğunlukla düşük riskli grupta yer aldığı saptanmıştır (Tek örneklem testi, $p<0,001$).

Hastaların kemoterapileri sisplatin/gemsitabin içeren ya da bevasizumab içeren protokoller şeklinde gruplandırılarak değerlendirildiğinde; düşük riskli grupta daha fazla bevasizumab içeren protokol alan hasta bulunurken, orta riskli grupta ise daha fazla sisplatin/gemsitabin içeren protokol alan hastalar yer almıştır (Ki-kare testi, $p<0,001$).

Khorana Risk skoru ile yüksek riskli ($n=11$; risk skoru 4 olan $n=4$ hasta) olduğu saptanan hastaların tedavisini sürdüren hekimin bilgilendirilmesi sonrası, 11 hastanın (6 mide kanseri, 4 akciğer kanseri ve 1 pankreas kanseri; yaş ortalaması $62,63 \pm 5,61$ yıl) yeteri kadar mobilize olduğunun düşünülmesi sebebiyle antikoagülan ilaç tedavisine başlanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ayaktan tedavi alan ve Khorana riski yüksek olan hastalarda antikoagülan ilaç tedavisi (n=11).

Kanser Tanısı	Khorana Risk Skoru	Yaş	Antikoagülan ilaç tedavisi
Mide kanseri (n=6)	4	61	Hastanın mobilize olduğu düşünülmesi sebebiyle profilaktik antikoagülan ilaç başlanmadı.
	3	68	
	3	59	
	3	65	
	3	57	
	3	69	
Akciğer kanseri (n=4)	4	63	
	4	59	
	4	54	
	3	60	
Pankreas kanseri (n=1)	3	74	

4.4. Kanser ile İlişkili Venöz Tromboembolizm Tedavisinde Hekim Tutumunun Değerlendirilmesi

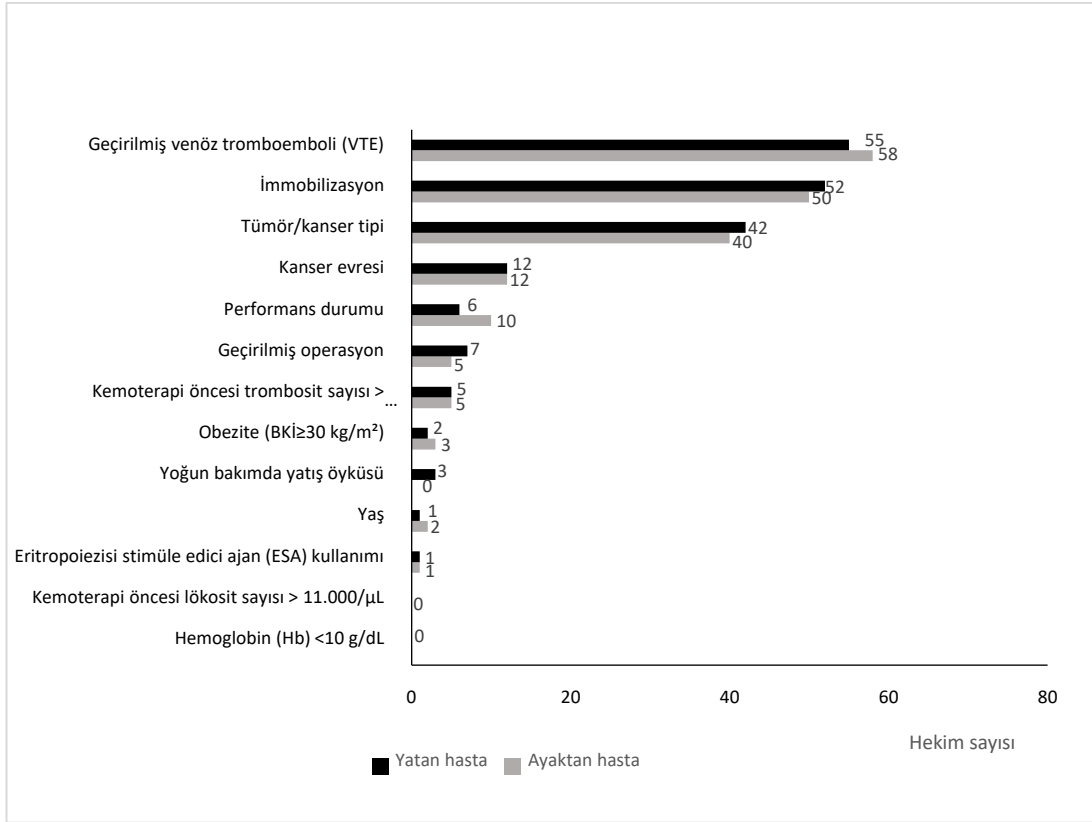
Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumunun değerlendirilmesi amacı ile düzenlenen anket, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'ne kayıtlı 100 hekim ile paylaşılmış olup, 62 hekim (15 kadın, 47 erkek) anketi cevaplamıştır (yanıt oranı: %62). Ankete katılan hekimlere ait demografik veriler Tablo 4.12'de özetlenmiştir. Hekimlerin demografik bilgileri ile tedavi ile ilgili tercih ve/veya tutumları arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma sonunda hekimlerin hem ayaktan hem de yatarak tedavi alan kanser hastalarında profilaktik antikoagülan ilaç tedavisine başlarken göz önünde bulundurduğu en önemli 3 risk faktörünün; geçirilmiş venöz trombemboli, immobilizasyon ve tümör/kanser tipi olduğu gözlenmiş (Şekil 4.1) ve bu risk faktörlerinde ayaktan veya yatan hasta olması açısından bir fark olmadığı saptanmıştır (Ki-kare testi, $p<0,001$). Öncelikli üç risk faktörü arasında tümör/kanser tipi düşünüldüğünde; hekimlerin ayaktan tedavi alan kanser hastalarında sırasıyla en

çok pankreas kanseri (n=61, %98,4), mide kanseri (n=34, %54,8) ve akciğer kanseri (n=16, %25,8) için profilaktik antikoagülan ilaç başlamayı düşündükleri görülmüştür.

Tablo 4.12. Hekimlere ait demografik veriler (n=62 hekim).

Hekimlere ait demografik veriler	n (%)
Yaş (yıl)	
≤35	13 (21)
36-45	31 (50)
46-55	13 (21)
56-65	5 (8,1)
Onkoloji alanında çalışma süresi (yıl)	
<3	11 (17,7)
3-10	32 (51,6)
>10	19 (30,6)
Görülen kanser hastası sayısı / ay	
<50 hasta	2 (3,2)
50-100 hasta	11 (17,7)
101-200 hasta	13 (21)
>200 hasta	36 (58,1)
Çalışmakta olduğu kurum	
Üniversite hastanesi	26 (41,9)
Eğitim ve araştırma hastanesi	20 (32,3)
Devlet üniversitesi	6 (9,7)
Özel hastane	6 (9,7)
Özel üniversite	3 (4,8)
Özel muayenehane	1 (1,6)
Akademik Ünvan	
Profesör	13 (21)
Doçent	14 (22,6)
Doktor öğretim üyesi	5 (8,1)
Uzman doktor	19 (30,6)
Yan dal uzmanlık öğrencisi	11 (17,7)



Şekil 4. 1. Yatarak ve ayaktan tedavi alan hastalarda profilaktik antikoagülan ilaç tedavisine başlarken hekimlerin göz önünde bulundurduğu ilk 3 risk faktörü.

İlaç tedavisine yönelik olarak hekimlerin çoğunlukla yatarak tedavi alan hastalarda kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan tedaviye başladığı (n=25, %40,3), çoğunlukla düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını tercih ettiği (n=60, %96,8) görülmüştür.

Yatan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi ile ilgili olarak hekimlerin %64,5'i (n=40) tedaviye sadece hastanın yatışı süresince devam ettiğini bildirmiş ve yatışında venöz tromboemboli profilaksisi alan bir hastada taburculuk sonrasında profilaksiye devam etme kararlarını "bazen" (n=41, %66,1) olarak belirtmişlerdir. Özellikle kemoterapi alan hastalardaki venöz tromboemboli profilaksisi için kararı en çok etkileyen faktörler; primer kanser yeri (n=47, %75,8), performans durumu (n=35, %56,6) ve kanser evresi (n=33, %53,2) olarak ifade edilmiştir. Kanser tanısıyla izlenmekte olan ve aktif kemoterapi alan bir hastanın servise yatışı olduğunda hekimlerin çoğu tam kan sayımı (n=60, %98,4), karaciğer fonksiyon testleri (n=59,

%96,7) ve böbrek fonksiyon testlerinin (n=59, %96,7) yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Anketin değerlendirilmesi sonucu hekimlerin kanser hastalarının antikoagülan tedavisi ile ilgili tutumlarını gösteren diğer sonuçlar Tablo 4.13'te detaylı olarak gösterilmektedir.

Tablo 4.13. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumu.

	n (%)
Yatan hastada (kontrendikasyon yoksa), profilaktik antikoagülan ilaç tedavisine başlanması:	
Çoğunlukla	25 (40,3)
Bazen	22 (35,5)
Her zaman	14 (22,6)
Hiçbir zaman	1 (1,6)
Ayaktan/yatan hastada VTE profilaksi için ilk tercih:	
Düşük molekül ağırlıklı heparinler	60 (96,8)
Standart heparin	2 (3,2)
Yatan hastada VTE profilaksi süresi:	
Sadece yatışı süresince	40 (64,5)
Yatış süresi boyunca ve taburculuktan 1 ay sonrasına kadar	12 (19,4)
Yatış süresi boyunca ve taburculuktan 3 ay sonrasına kadar	10 (16,1)
Yatışında VTE profilaksisi alan bir hastada taburculuk sonrasında profilaksiye devam edilmesi:	
Bazen	41 (66,1)
Çoğunlukla	14 (24,2)
Hiçbir zaman	3 (4,8)
Her zaman	3 (4,8)
Ayaktan/yatan hastada, taburculuk sırasında Khorana risk değerlendirme skorunu kullanılması:	
Khorana risk değerlendirme skorunu bilmiyorum/duymadım.	24 (38,7)
Hiçbir zaman	16 (25,8)
Bazen	14 (22,6)
Çoğunlukla	7 (11,3)
Her zaman	1 (1,6)
Ayaktan tedavi alan hastalarda (kontrendikasyon yoksa), profilaktik antikoagülan ilaç tedavisine başlanması:	
Bazen	48 (77,4)
Hiçbir zaman	8 (12,9)
Çoğunlukla	5 (8,1)
Her zaman	1 (1,6)
Ayaktan tedavi alan hastalarda VTE profilaksi süresi:	
En az 3 ay	26 (42,6)
En az 6 ay	26 (42,6)
En az 1 ay	9 (14,8)

Tablo 4.13. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm tedavisinde hekim tutumu (Devam).

	n (%)
Ayaktan tedavi alan hastalarda profilaktik antikoagülan ilaç verilmesi düşünülen kanser türleri*:	
Pankreas kanseri	61 (98,4)
Mide kanseri	34 (54,8)
Akciğer kanseri	16 (25,8)
Mesane kanseri	10 (16,1)
Böbrek kanseri	9 (14,5)
Multipl myelom	9 (14,5)
Kolorektal kanser	6 (9,7)
Meme kanseri	3 (4,8)
Lenfoma	2 (3,2)
Kemoterapi alan hastalarda VTE profilaksi kararını etkileyen faktörler*:	
Primer kanser yeri	47 (75,8)
Performans durumu	35 (56,5)
Kanser evresi	33 (53,2)
Trombosit sayısı	27 (43,5)
Histolojik alt tip	27 (43,5)
Beden kitle indeksi	20 (32,3)
Yaş	18 (29)
Kateter varlığı	17 (27,4)
Hemoglobin değeri	6 (9,7)
Lökosit sayısı	3 (4,8)
Kanser tanısıyla izlenmekte olan ve aktif kemoterapi alan bir hastanın servis yatışı olduğunda yapılması gereken testler*:	
Tam kan sayımı	60 (98,4)
Karaciğer fonksiyon testleri	59 (96,7)
Böbrek fonksiyon testleri	59 (96,7)
INR	28 (45,9)
Protrombin zamanı	23 (37,7)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı	20 (32,8)
Kanser hastalarında VTE profilaksisi için göreceli kontrendikasyonlar:	
Trombositopeni	41 (67,2)
Yüksek kanama riski olan intrakranial ya da spinal lezyonların varlığı	36 (59)
Yeni santral sinir sistemi kanaması	33 (54,1)
24 saat içinde 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren majör aktif kanama	32 (52,5)
Yüksek baş travması ya da düşme riski	32 (52,5)
Ciddi platelet disfonksiyonu (Örneğin: üremi, ilaçlar, displastik hematopoiesis gibi nedenlere bağlı olarak)	31 (50,8)
Yüksek kanama riski olan yeni majör cerrahi	30 (49,2)
Kronik, klinik olarak anlamlı kanama (>48 saat)	28 (45,9)
Altta yatan hemorajik koagülopati	27 (44,3)
Nörsiyal anestezi ya da lomber ponksiyon	22 (36,1)

*Birden fazla seçenek işaretlenebilir.

Ankete katılan hekimler, obez hastalarda profilaktik antikoagülan tedavide kullanılan ilaç dozunu hastanın kilosuna göre (n=47, %77), standart sabit doz uygulaması ile (n=13, %21,3) ve düşük doz başlayıp arttırarak (n=1, %1,6) doz ayarlaması yaparak belirlediğini ifade etmiştir.

Çalışmaya katılan hekimlerin %83,6 (n=51)'sının klinik pratiklerinde antikoagülan ilaçlar ile ilgili olarak eczacı/klinik eczacıdan bilgi almaya ihtiyaç duymadığı, %9,8 (n=6)'inin bu konuda eczacı/klinik eczacıdan bilgi almaya ihtiyaç duyduğu ve kalanların kararsız olduğu gösterilmiştir. Hekimler, klinik pratikte multidisipliner ekip içerisinde çalışacak olan bir klinik eczacının ilaç etkileşimleri (n=45, %73,8), hasta eğitimi (n=40, %65,6), geçimsizlik ve stabilite (n=33, %54,1), sağlık personeli eğitimi (n=27, %44,3), doz ayarlaması (n=22, %36,1), rehberine uygun ilaç seçilmesi (n=16, %26,2), kontrendikasyonlar (n=15, %24,6) ve VTE risk değerlendirmesi (n=14, %23) konularında antikoagülan tedavi sürecinde destek olmasını istedikleri belirtmişlerdir. Sadece 2 hekim (%3,3) antikoagülan tedavi sürecinde hiçbir konuda destek istemediğini belirtmiştir.

5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Polikliniği (Bölüm 93) ve Gündüz Tedavi Ünitesi'nde 17 Eylül 2018 - 17 Aralık 2018 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülen bu çalışmada, yatarak tedavi alan kanser hastalarının antikoagülan tedavilerinin rehberine uygunluğu klinik eczacı tarafından değerlendirilerek, rehberine yönelik öneriler yapılmış; ayakta tedavi alan kanser hastalarında ise Khorana risk skoru ile hastaların risk profili belirlenerek tedaviyi sürdüren hekimleri ile bu bilgi paylaşılmıştır.

Kanserle ilişkili venöz tromboembolizm konusunda rehberine uygunluk ve reçeteleme pratiklerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalar (106,121–124) bulunmakla birlikte, prospektif çalışmalar daha az sıklıkta literatürde yer almaktadır ki bu çalışmalar kanser hastalarında VTE tedavisinin rehberine uygun gerçekleştirilmesinin yetersiz kaldığını göstermektedir. Ülkemizde de kanser hastalarında VTE tedavisinin rehberine uygunluğunu değerlendiren bir çalışma bulunmaması, prospektif çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermiştir. Yapılan bu tez çalışması, tedavi rehberleri ve klinik uygulamalar arasındaki farklılığı saptayarak klinisyenlere yardımcı olmayı amaçlamıştır.

Çalışmanın prospektif olarak yatarak tedavi alan hastalarda yapılan kısmında çalışma süresince VTE görülme sıklığı %13 (n=100) olarak literatürdeki çalışma sonuçları (125) ile benzer bulunmuştur ancak rehberine uygunluk; yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması ve taburculuk sırasında risk değerlendirilmesi yapılması açısından düşük olarak gözlenmiştir. VTE, tromboprofilaksi ile önlenilebilir bir sağlık sorunudur; bu nedenle, yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması ve rehber önerileri doğrultusunda tedavinin sağlanması önem taşımaktadır. VTE sonucu ortaya çıkabilecek sağlık sorunları arasında yer alan hastanın yaşam kalitesinde azalma, kanser tedavisinin ertelenmesi ve sağlık harcamalarında artma gibi olumsuz sonuçlar, uygun tedavinin sağlanması ile önlenilebilecektir.

Klinik rehberlerde yer alan tedavi önerilerine uyulmaması, yüksek VTE riski olan hastalarda bir sağlık tehditi oluşturabilmektedir. Bu çalışmada da yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanmayan hastaların hastanede yatış sürelerinin diğer hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir ($p=0,048$). Hekimler tarafından rehberle uygun olmayan tedavilerin tercih edilmesinin farklı nedenleri bulunmakla birlikte (121), klinik eczacı tarafından yapılan önerilerle rehberle uygun tedavi oranının artabildiği bilinmektedir (111,114,117). Yapılan güncel bir meta-analiz çalışması, bilgisayar ya da sağlık bakım ekibinden biri tarafından yapılan uyarı ve öneriler ile uygun tromboprofilaksinin artabileceğini ve yatarak tedavi alan VTE riski altındaki hastalarda semptomatik VTE insidansının azaltılabileceğini göstermiştir (126). Ancak bilgisayar sistemleri ile yapılan bu uyarıların kanser hastalarındaki etkinliğinin genel hasta popülasyonuna göre daha az olduğu gösterilmiştir (127). Bu çalışmada da klinik eczacı tarafından yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedavi başlanması ve antikoagülan ilaç dozunun ayarlanması konusunda yapılan öneriler sonrası rehberle uygunluktaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (McNemar testi; $p=0,002$ ve $p=0,001$).

Hastaneye yatışı sırasında yeni geçirilmiş VTE'si olan hastalarda ($n=11$ hasta) yatış itibari ile profilaktik antikoagülan tedaviye başlanması (2. kriter, $p=0,006$), uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (3. kriter, $p=0,033$) ve hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5. kriter, $p=0,031$) ile ilgili kriterlerin rehberle uygun olması diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Fisher's exact test). Hastaneye yatışı sırasında geçirilmiş VTE'si olan tüm hastalar ($n=13$ hasta) için de benzer sonuç bulunmuştur (Ki-kare testi; $p=0,003$, $p=0,021$ ve $p=0,013$). Bu durum, hastaların medikal onkoloji polikliniğine gelmeden önce başvurdukları acil servis ve göğüs hastalıkları gibi servislerde antikoagülan reçetelenmiş olarak servise kabul edilmeleri ve sonrasında da antikoagülan tedavinin endike olması nedeni ile tedaviye devam edilmesi ile ilgili olup, bahsi geçen kriterlerde rehberle uygun bir tedavinin sürdürülmesine neden olmuştur. Ancak, uygun dozda ilaç reçetelenmesi ile ilgili olan 4. kriterin rehberle uygun olarak değerlendirilmesi ile VTE varlığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu durum, doz ayarlamasında rehberine uygun bir tutum izlenebilmesi için daha önceden/yakın zamanda VTE geçirilmiş olmasının belirleyici olmadığını ve bu hasta gruplarında düzenli olarak klinik eczacılık hizmeti verilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizm yönetiminde taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenmesi profilaktik ya da tedavi amacı ile yapılmaktadır. VTE geçirmiş hastalarda tedavi amacı ile antikoagülan reçetelenmesi zorunlu iken; profilaksi amacıyla antikoagülan ilaç reçetelenmesinde hekim tercihi etkin olmaktadır. Bu çalışmada da taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenmesi; komorbidite (Ki-kare testi, $p=0,046$), VTE öyküsü (Fisher's exact test, $p<0,001$) ve yeni geçirilmiş VTE öyküsü (Fisher's exact test, $p<0,001$) varlığında daha fazla bulunmuştur. Ancak, taburculuk sonrası antikoagülan reçetelenen 14 hastanın 7'sinde (%50) VTE tedavisi nedeni ile antikoagülan ilaç kullanımının terapötik endikasyon teşkil etmesi sebebiyle, VTE öyküsü için bulunan bu sonuç klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca taburculuk sonrası antikoagülan ilaç reçetelenen hastalarda yatış süresince olan antikoagülan tedavi değerlendirildiğinde; yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması (2. kriter, Ki-kare testi, $p=0,008$), uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (3. kriter, Fisher's exact test, $p=0,007$) ve hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5. kriter, Ki-kare testi, $p=0,003$) rehberine uygun olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda da doz ayarlanması ile ilgili olan (4. kriter) önerilerde anlamlı bir fark saptanmamıştır ki bu durum da doz ayarlanmasına yönelik verilecek klinik eczacılık hizmetlerinin faydalı olacağını desteklemektedir.

Tedavide rehberine uygunluk durumunun hastanın kanser tanısından etkilenebileceği düşünülmektedir. Özellikle literatürde (8,27,125) yüksek riskli olduğu belirtilen pankreas ve mide kanseri gibi malignitelerde rehberine uygunluğun daha yüksek olması beklenirken; bu çalışmada yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması (2. kriter), uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (3. kriter) ve hastanede yatış süresi boyunca antikoagülan tedavinin uygun şekilde devamının sağlanması (5. kriter) ile ilgili kriterler 'uygun değil' olarak değerlendirilmiştir (Ki-kare testi, p

değerleri sırasıyla 0,018; 0,045 ve 0,004). Bu duruma sebep olan faktörlerin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve farklı kanser tiplerinin hekimlerin antikoagülan ilaç tedavisi kararları üzerindeki etkisini gösterebilecek çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

Tedavide rehberle uygunluğun değerlendirildiği bu çalışmada, rehberde net olarak belirtilmeyen durumlarla da karşılaşmıştır. Atrial fibrilasyon tanısı olan kanser hastalarında antikoagülan tedavi ile ilgili öneriler NCCN, ASCO ve ESMO rehberlerinde yer almamakla birlikte bu konuya değinen yayınların sayısı artmaktadır (128–132). Atrial fibrilasyonu olan kanser hastalarında antikoagülan tedavi ile ilgili olarak öneriler, 2019 yılında ISTH (133) ve İspanyol kardiyo-onkoloji grubu tarafından (132) yayınlanmıştır. Bu konu ile ilgili önerilerin de rehberlerde yer alması gerekirken, klinik pratikte karşılaşılan yaygın damar içi pıhtılaşması gibi zorlayıcı durumlarda da rehber önerilerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Klinikte hastaların daha çok göreceli kontrendikasyonlara sahip olması ve immobilité/mobilité kavramının net bir şekilde tanımlanmamış olması sebebiyle rehber önerileri yetersiz kalabilmektedir. Bu yüzden rehberlerde kesin ve göreceli kontrendikasyonların tanımlanmasında ‘majör aktif kanama’ ve ‘klinik olarak anlamlı kanama’ tanımlarına kanama yeri de eklenerek irdelenmesi ve tartışılması gerekmektedir. Göreceli kontrendikasyon olarak görülen ciddi platelet disfonksiyonu, üremi ve bazı ilaçlar (serotonin antagonistleri vb.) tarafından tetiklenebilmektedir. Bu durumların ve bunlarla ilişkili önerilerin de detaylı olarak incelenmesi, ayrıca beyin yerleşimli malignitesi olan hastalar gibi özel hasta gruplarına yönelik önerilere yer verilmesinin de klinik pratiğe faydası olacağı düşünülmektedir. Hastaların hastaneye yatırılması itibari ile bazal tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı gibi koagülasyon ile ilgili parametrelere bakılması rehberde önerilirken, bu değerlerin normal sınırlar dışında bulunması durumunda antikoagülan tedaviye yönelik önerilerin bulunmaması da bir eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Bunların yanı sıra kanser hastalarının VTE nedeni ile maruz kalabilecekleri psikolojik yük de göz önünde bulundurulmalı ve bu durumun yönetilmesi için gerekli önerilere rehberlerde yer verilmelidir. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmin hastaların

hayatı üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırma (134) spinal kord basısı ya da nötropenik sepsis gibi venöz tromboembolizm konusunda da hastaların eğitilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca kliniklerde, VTE tedavisi konusunda sağlık çalışanlarının referans alabileceği standart çalışma prosedürlerinin (SOP) ya da lokal protokollerinin geliştirilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın prospektif kısmında ayaktan tedavisi sürdürülen ve Khorana risk skoru yüksek olan hastalarda, hekim tarafından mobilite durumu değerlendirildikten sonra antikoagülan ilaç başlanmadığı saptanmıştır. Ancak hekim anketinde Khorana risk skorunun çok fazla kullanılmadığı sonucu göz önüne alındığında; hekim bilgilendirilmesinin önemli olduğu ve risk değerlendirmesinde ve geri bildiriminde elektronik uyarı sistemlerinden de faydalanılabileceği (135) öngörülmüştür. Khorana risk skorlamasında yer almayan parametreler (yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı) bu çalışmada değerlendirilmiş olup, yüksek riskli hastalarda komorbidite sayısının fazla olduğu bulunmuştur (Kruskal-Wallis testi, $p=0,013$). Ancak Khorana risk skorunun, orta ve yüksek riskli hastaları ayırmak için yeterli olmadığı yönündeki eleştiriler sebebiyle daha fazla hasta ile farklı değişkenleri de değerlendiren çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bu çalışmada, düşük, orta ve yüksek riskli hastaların farklı kemoterapi protokolü aldıkları gözlenmiştir. Bevasizumab içeren protokolleri alan hastalar düşük riskli grupta yoğunlaşırken; sisplatin/gemsitabin içeren protokolleri alan hastalar orta riskli grupta yoğunlaşmıştır (Ki-kare testi, $p<0,001$). Özellikle PROTECHT skorunda (Khorana skoruna ek olarak) platin/gemsitabin bazlı kemoterapi alan hastaların risk skoruna 1 puan daha eklendiği düşünüldüğünde (72), orta riskli hasta grubunda skora 1 puan eklenmesi ile yüksek riskli grupta yoğunlaşmanın olacağı öngörülmektedir. Ayrıca PROTECHT skoru kullanılarak yapılan bir çalışmada gemsitabin ve platin analogu içeren kemoterapileri alan hastaların nadroparin profilaksisinden fayda görebileceği gösterilmiştir (65). Bu nedenle riskli gruplarda yer alan hastaların ayırımının daha iyi bir şekilde yapılmasının, hastaların bireysel faktörlerinin göz önünde tutularak değerlendirilmesinin ve gerekli görüldüğü durumlarda profilaktik antikoagülan tedavi başlanmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Hekimlerin ayakta veya yatarak tedavi alan kanser hastalarında antikoagülan tedavide tromboprofilaksi kararını etkileyen faktörler açısından bir farklılık saptanmamıştır (Ki-kare testi, $p < 0,001$). Ayrıca hekimlerin demografik verileri ve antikoagülan tedavi hakkındaki tutumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Hannon ve arkadaşları da 135 hekim ile yaptıkları çalışmada demografik veriler ve antikoagülan tedavi hakkındaki tutumları arasında bir ilişkili bulmamıştır (136); ancak daha fazla katılımcı ile yapılan çalışmalarda olası faktörlerin daha belirgin olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada yer alan hekimlerin antikoagülan ilaç ve tedavi süresi tercihi, Scotte ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer olarak (137), düşük molekül ağırlıklı heparinlerin en az 3 ay boyunca kullanılması şeklindedir.

Önceki çalışmalar tromboprofilaksi tercihinde hekimlerin Khorana risk skorunu önemli bir etken olarak görmediğini ortaya koymuştur (137,138). Bu çalışmanın ayakta tedavisi sürdürülen hastalar ile yapılan prospektif kısmında Khorana risk skoru yüksek hastalarda antikoagülan ilaç başlanmasının tercih edilmemesi ve hekim anketinde hekimlerin çoğunun ($n=40$, %64,5) Khorana risk skorunu bilmediğini ya da hiçbir zaman kullanmadığını belirtmesi önceki çalışmaları desteklemektedir. Rehberde uygunluğun değerlendirilmesi aşamasında, taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi (6. kriter) durumunda rehberde uygunluğun çok düşük (%0) bulunması da anket sonuçlarını destekleyen bir sonuç oluşturmaktadır. Elbette ki antikoagülan tedavi ile ilgili olarak çekince oluşturan durumların (kanama riski gibi) varlığı açısından değerlendirildiğinde, çıkan bu sonuç beklenir şekilde olsa da, Khorana risk skorunun valide edilmiş (34,68–78) olması ve klinik rehberlerde kullanımının önerilmesi (4,5) gibi nedenler ile hekimler tarafından hastalara dair bireysel hesaplanmış Khorana risk skorlarının bilinmesi tedavi sürecinde yardımcı bir parametre olarak değerlendirilebilecektir. Ayrıca hekimler ayakta tedavi alan hastalarda kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülan tedavisine başlanması durumunu çoğunlukla ($n=48$, %77,4) “bazen” olarak işaretlemiştir. NCCN rehberinde ayakta tedavilerle ilgili olarak net bir öneri yapılmamış olmakla birlikte, hekimin klinik deneyimine göre karar verebileceği belirtilmektedir (4). Bu nedenle, Khorana

risk değerlendirme skorunun da tromboprofilaksi kararını verme sürecine dahil edilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anket çalışması sonunda, hekimlerin kesin/göreceli kontrendikasyon kabul ettikleri durumlar ile NCCN rehberinde belirtilen kesin/göreceli kontrendikasyon durumlarının uyuşmadığı saptanmıştır. Ankete katılan hekimlere göre kanser hastalarında venöz tromboemboli profilaksisi için ‘göreceli kontrendikasyon’ olarak görülen “yüksek kanama riski olan intrakranial ya da spinal lezyonların varlığı” (n=36, %59), “yeni santral sinir sistemi kanaması” (n=33, %54,1) ve “24 saat içinde 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren majör aktif kanama” (n=32, %52,5), NCCN rehberinde ‘kesin kontrendikasyonlar’ olarak belirtilmektedir. Bu durum, güncel klinik rehberler ve klinik uygulamalar arasında gözlenen farkı vurgulamış olmakla birlikte, sağlık çalışanlarına yönelik rehberler hakkında güncel eğitimlerin yapılmasının faydalı olabileceğini göstermiştir.

Ayrıca rehberlere uygunluğun değerlendirilmesi sırasındaki klinik uygulama ile hekimlerin anket sorularına verdikleri cevapların benzer olduğu görülmüştür. Buna göre; yatış itibari ile profilaktik antikoagülan başlanması (2. kriter) %63 oranında rehberlere uygun olarak gerçekleştirilirken; hekimlerin yatarak tedavi alan hastalarda yaygın olarak antikoagülan kullandıkları görülmüştür (%22,6 her zaman; %40,3 çoğunlukla; %35,5 bazen). Uygun antikoagülan ajanın seçilmesi (tercih enoksaparin, tinzaparin, bemiparin, dalteparin, nadroparin, UFH) (3. kriter) konusunda rehberlere uygunluk %74 olarak bulunurken; hekimlerin hepsi DMAH ya da SH tercih ettiklerini belirtmiştir. Taburculuk sırasında riskli hastaların belirlenmesi (6. kriter) konusunda uygulamalarda rehberlere uygunluk (%0) söz konusu değilken; hekimlerin çoğunun Khorana risk skorunu duymadığı ya da hiç kullanmadığı (%64,5) saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.13).

Hekimlerin çoğunun (n=51, %83,6) klinik pratiklerinde antikoagülan ilaçlar ile ilgili olarak eczacı/klinik eczacıdan bilgi almaya ihtiyaç duymadığını belirtmesine rağmen; antikoagülan tedavi sürecinde birçok konuda eczacı/klinik eczacı tarafından destek olunmasını istedikleri anlaşılmıştır. Bu nedenle, doz ayarlanması, ilaç

etkileşimleri, geçimsizlik ve stabilite, VTE risk değerlendirmesi, rehberlere uygun ilaç seçilmesi, kontrendikasyonlar, hasta ve sağlık personeli eğitimi gibi konuları içine alan, klinik eczacı tarafından yürütülecek bir antikoagülan tedavi yönetimi hizmetinin sağlık çalışanları ve kanser hastaları başta olmak üzere tüm sağlık paydaşları açısından faydalı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri Khorana risk skoru hesaplanan hastaların uzun dönemde takip edilememiş olmasıdır. Yapılacak olan araştırmalarda Khorana risk skorunu göre belirlenen hastaların uzun dönemde VTE riski ve VTE gözlenme sıklığının değerlendirilmesi, Khorana skorunun farklı araştırma merkezlerinde valide edilmesi, düşük ve orta riskli hastaları birbirinden ayırmaya yönelik değişkenlerin tanımlanması önem taşımaktadır. Çalışmada yatarak tedavi alan kanser hastalarında kanser tanısı ve rehberlere uygunluk arasındaki ilişki net olarak irdelenememiş, bu nedenle anlamlı bir sonuç elde edilebilmesi için daha çok hasta ile uzun dönem çalışmasının faydalı olacağı düşünülmüştür. Elektronik hasta kayıtlarının detaylı olarak kaydedilmemiş olması nedeni ile retrospektif grupta rehberlere uygunluğun değerlendirilmesi etkin bir şekilde yapılamamıştır. Ayrıca bu konuda rehberlere uygunluğu değerlendiren çalışmaların literatürde az olması nedeniyle, somut hedeflerin belirlenmesi mümkün olmamıştır. Yapılacak olan ileri çalışmalarda kanser hastalarının venöz tromboembolizm açısından risk altında olmalarına sebep olan faktörlerin, antikoagülan tedaviden fayda görecektir hasta gruplarının, klinik uygulamalar ve rehber önerileri arasındaki farka sebep olan durumların tespit edilebileceği geniş çaplı çalışmaların tasarlanması gerekmektedir. Bu çalışmada güncel ve yaygın olarak kabul gören bir rehber olan NCCN rehberi temel alınmıştır. Uluslararası bir rehber olmasına rağmen; ülkemizdeki ulusal rehberlerin de bu konuda uluslararası rehber önerilerini takip etmeleri nedeni ile bu durum çalışmanın kısıtlılığı olarak görülmemektedir. Literatürde rehberlere uygunluğun değerlendirildiği retrospektif ve prospektif çalışmalarda (105,117,139) rehberlere uygunluk derecesi rehberlere uygun tedavi almış olan hasta sayısı ile ifade edilirken değerlendirmede göz önünde bulundurulmuş kriterler uygun ajanın seçilmesi ve/veya uygun sürede antikoagülan tedavinin kullanılması olmuştur. Bu çalışmada kullanılan rehberlere

uygunluk kriterleri rehber doğrultusunda hazırlanmış olup elde edilen sonuçların rehberde uygunluğun başka şekilde değerlendirildiği çalışmalarla doğrudan kıyaslanamaması da bir kısıtlılık oluşturmaktadır ancak bu kriterler kullanılarak rehberde uygunluk açısından daha detaylı bir değerlendirme yapılması söz konusu olabilmifitir. Ayrıca rehberde uygunluk kriterlerinden 7. ve 8. kriterler çalışmada multipl myelom tanısı olan hastaların çok az olması nedeni ile değerlendirilememifitir. Çalışmanın diğer kısıtlılıklarından biri, çalışmanın sürdürüldüğü servis ve polikliniklerde daha önce klinik eczacının bulunmayışı ve sadece bu çalışma için tedavi sürecine dahil olması sebebiyle multidisipliner çalışma, eczacı önerisi ve hekim yaklaşımları açısından olası beşeri farklılıkların çalışma sonuçlarını olumsuz olarak etkileyebilecek nitelikte olmasıdır. Ancak çalışmada ilerleyen zaman içerisinde sağlık çalışanlarının multidisipliner hizmete daha yatkın olduğu gözlenmiştir. Anket çalışmasının kısıtlılıklarından biri çalışmaya katılan hekimlerin çoğunun (n=46, %74,2) üniversite hastanesi veya eğitim ve araştırma hastanesinde çalışıyor olmasıdır. Devlet hastanelerinde ve özel hastanelerde çalışan hekimlerin tutumlarının bu ankettekinden farklı olabileceği de göz önünde tutulduğunda ileride farklı alanlarda çalışan hekimleri kapsayan anket çalışmalarının gerektiği anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Venöz tromboembolik olayların kanser tedavisinde gecikmelere sebep olması, sağlık sistemi içerisindeki maliyetleri arttırması ve hastalığın prognozunu kötüleştirilmesi nedeni ile klinikte dikkat ile yaklaşılması gereken bir konu olduğu bilinmektedir. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolik hastalıklar, kanser hastalarının hayatında kanser tanısı kadar önemli etkilere sebep olabilmektedir. Kanser ile ilişkili venöz tromboembolizmde; antikoagülasyon yönetimi, risk değerlendirilmesi, hasta ve sağlık personeli eğitimi gibi faaliyetler sadece venöz tromboembolik hastalıkların başarı ile yönetilmesini değil, aynı zamanda kanser tedavisi sürecinin de başarılı geçmesini sağlaması açısından önem taşımaktadır.

Yatarak tedavi alan kanser hastalarında klinik eczacı tarafından yapılan öneriler rehberine uygun tedavi sağlanmasına katkı sunmaktadır. Ayaktan tedavi alan hastalarda ise tromboprofilaksi kararını verme sürecinde Khorana risk skorunun göz önünde bulundurulması önem taşımaktadır. Bu amaçla klinik eczacı tarafından risk değerlendirilmesi yapılması ve antikoagülan tedavinin uygun şekilde sürdürülmesi için verilecek klinik eczacılık hizmetlerinin kanser hastalarında destekleyici tedavinin bir parçası olması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wild CP, Stewart BW. World Cancer Report 2014 [Internet]. 2014. [Erişim tarihi: 29.11.2019]. Erişim adresi: [https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World Cancer Report.pdf](https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World%20Cancer%20Report.pdf)
2. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;161(6):764–777.
3. Kourlaba G, Relakis J, Mylonas C, Kapaki V, Kontodimas S, Holm M V., ve ark. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(1):13–31.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer-associated venous thromboembolic disease [Internet]. 2018. [Erişim tarihi: 05.07.2018]. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
5. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, ve ark. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline Update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-656.
6. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients : ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi85–vi92.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton 3rd LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809–815.
8. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404–1413.
9. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindie MJ. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients : results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–535.
10. Riedl J, Kaider A, Reitter EM, Marosi C, Jäger U, Schwarzingler I, ve ark. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost*. 2014;111(4):670–678.
11. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, ve ark. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-1248.
12. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):57–65.

13. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648–655.
14. Demirağ MK. Chemotherapy-induced venous thromboembolism in patients with breast cancer. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;21(3):654–658.
15. Arslan S, Karadayi S, Sahin SL, Sahin E, Akkurt I. Venous thromboembolism risk in patients with lung cancer. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;18(4):305–309.
16. Ege T, Duran E, Yüksel V, Çakır H. Derin Ven Trombozu Etiyolojisinde Önemli Bir Etken: Malignite. *Gülhane Tıp Derg*. 2003;45(4):326–330.
17. Aydın D. Kansere Eşlik Eden Pulmoner Tromboemboli Hastalarında Tanı, Klinik ve Prognoz Göstergelerinin Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Samsun: On Dokuz Mayıs Üniversitesi; 2014.
18. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, H LG. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632–634.
19. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125(6):490–493.
20. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham heart study. *Thromb Res*. 2016;145:27–33.
21. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2003;11(3):140–156.
22. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380.
23. Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):19–29.
24. Mitrugno A, Tormoen GW, Kuhn P, Mccarty OJT, Health O, Biology C, ve ark. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation *Annachiara*. 2016;30(1):11–19.
25. Connolly GC, Khorana AA. Thrombosis and Cancer. Kitchen CS, Konkle BA, Kessler CM. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
26. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis : What is the best approach? *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 1:S10–S15.
27. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous thromboembolism in patients with cancer : a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001275.

28. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):9–23.
29. Cronin-fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, ve ark. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population : a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer.* 2010;103(7):947–953.
30. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, ve ark. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: Incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1112–1118.
31. Gade IL, Brækkan SK, Næss AI, Hansen J-B, Cannegieter SC, Overvad K, ve ark. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost.* 2017;15(8):1567–1575.
32. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, ve ark. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870–3875.
33. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–4907.
34. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, ve ark. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116(24):5377–5382.
35. Ögren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby NH. Trousseau's syndrome –what is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):541–545.
36. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4839–4847.
37. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723.
38. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, ve ark. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: The @RISTOS Project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89–95.
39. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):484–490.
40. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339–2346.
41. Chen Y-W, Khorana AA. The association between race and venous

- thromboembolism risk after initiation of chemotherapy: An analysis of the SAVE-ONCO trial control arm. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E101–103.
42. Hicks LK, Cheung MC, Ding K, Hasan B, Seymour L, Le Maitre A, ve ark. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Cancer*. 2009;115(23):5516–5525.
 43. Mandalá M, Barni S, Prins M, Labiancal R, Tondini C, Russo L, ve ark. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A prospective trial. *Ann Oncol*. 2009;21(4):871–876.
 44. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RAV, Santos AB, De Moura SS, ve ark. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest*. 2005;128(4):2576–2580.
 45. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, ve ark. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17(2):297–303.
 46. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, ve ark. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):955–960.
 47. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092–2099.
 48. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2012;271(6):608–618.
 49. Alter P, Herzum M, Soufi M, Schaefer JR, Maisch B. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4(1):1–5. 2006;1–5.
 50. Kinhult S, Albertsson M, Eskilsson J, Cwikiel M. Effects of probucol on endothelial damage by 5-fluorouracil. *Acta Oncol*. 2003;42(4):304–308.
 51. Nicolson GL, Custead SE. Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. *Cancer Res*. 1985;45(1):331–336.
 52. Walsh J, Wheeler HR, Geczy CL. Modulation of tissue factor on human monocytes by cisplatin and adriamycin. *Br J Haematol*. 1992;81(4):480–488.
 53. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res*. 2000;99(5):503–509.
 54. Woodley-Cook J, Shin LYY, Swystun L, Caruso S, Beaudin S, Liaw PC. Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(12):3303–3311.

55. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277–2285.
56. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, ve ark. Mechanisms of VEGF-inhibitor associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1–e8.
57. Dunkley S, Gaudry L. Thalidomide causes platelet activation, which can be abrogated by aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1323–1325.
58. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, ve ark. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood*. 2000;95(9):2983–2989.
59. Topcuoglu P, Arat M, Dalva K, Özcan M. Administration of granulocyte-colony-stimulating factor for allogeneic hematopoietic cell collection may induce the tissue factor-dependent pathway in healthy donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):171–176.
60. Spiel AO, Bartko J, Schwameis M, Firbas C, Siller-Matula J, Schuetz M, ve ark. Increased platelet aggregation and in vivo platelet activation after granulocyte colony-stimulating factor administration: A randomised controlled trial. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):655–662.
61. Zakarija A, Kwaan HC. Adverse effects on hemostatic function of drugs used in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(4):355–364.
62. Mannucci PM, Bettega D, Chantaranghul V, Tripodi A, Sacchini V, Veronesi U. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med*. 1996;156(16):1806–1810.
63. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2731–2737.
64. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, ve ark. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3786–3793.
65. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, ve ark. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: Results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med*. 2011;9:179.
66. Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:48–56.

67. Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: A meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35(1):603–613.
68. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, ve ark. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466–3473.
69. Parker A, Peterson E, Lee AYY, Wit C, Carrier M, Polley G, ve ark. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1321–1326.
70. van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, ve ark. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica.* 2017;102(9):1494–1501.
71. Mandala´ M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini S, Torri V, ve ark. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the “SENDO experience.” *Ann Oncol.* 2012;23(6):1416–1421.
72. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291–292.
73. Moinat CH, Périard D, Grueber A, Hayoz D, Magnin J, André P, ve ark. Predictors of venous thromboembolic events associated with central venous port insertion in cancer patients. *J Oncol.* 2014;2014:743181.
74. Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: A prospective observational study. *Thromb Res.* 2014;134(6):1205–1207.
75. Lustig D Ben, Rodriguez R, Wells PS. Implementation and validation of a risk stratification method at the Ottawa hospital to guide thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients at intermediate-high risk for venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015;136(6):1099–1102.
76. Santi RM, Ceccarelli M, Bernocco E, Monagheddu C, Evangelista A, Valeri F, ve ark. Khorana score and histotype predicts incidence of early venous thromboembolism in non-hodgkin lymphomas. *Thromb Haemost.* 2017;117:1615–1621.
77. Posch F, Riedl J, Reitter E-M, Kaider A, Zielinski C, Pabinger I, ve ark. Hypercoagulability, venous thromboembolism, and death in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):817–826.
78. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol.* 2017;92(6):501–507.
79. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis:

- appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res.* 2018;164(1):S70–S76.
80. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, Elnazar EA, Spyropoulos AC, Shemmari S El, ve ark. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist.* 2017;22(10):1222–1231.
 81. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, ve ark. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study. *Oncologist.* 2017;22(5):601–608.
 82. Soria JM, Morange P-E, Vila J, Souto JC, Moyano M, Tregouet D-A, ve ark. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Hear Assoc.* 2014;3(5):e001060.
 83. Martín AJM, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, ve ark. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–1061.
 84. Nisio M Di, van Es N, Rotunno L, Anzoletti N, Falcone L, Tursi M De, ve ark. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(1):125–133.
 85. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, ve ark. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):654–656.
 86. Altıntaş F, Beyan C, Bozkurt K, Demir M, Erdemli B, İnce B ve ark. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Diasan Basım; 2010.
 87. Akay T, Berkan Ö, Bozkurt K, Çetin B, Demir MA, İnce B ve ark. Kanslerle İlişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Veritas Basım; 2016.
 88. Lyman GH, Kuderer NM, Clarke JM, Nigel S, Cancer LC, Khorana AA, ve ark. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2019;JCO1901461.
 89. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer-associated venous thromboembolic disease [Internet]. 2017. [Erişim tarihi: 05.03.2018]. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 90. FRAGMİN® 10000 IU / 0.4 ml SC enjeksiyonluk çözelti içeren tek doz enjektör. Kısa Ürün Bilgisi. 2006. p. 1–17.
 91. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-associated venous thromboembolic disease [Internet]. 2019. [Erişim tarihi: 08.04.2019]. Erişim Adresi: https://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/default.aspx

92. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1901461.
93. Mahé I, Chidiac J, Helfer H, Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2107–2113.
94. Ruff SM, Ayabe RI, Wach MM, Diggs LP, Martin SP, Davis JL, ve ark. Practice patterns of VTE chemoprophylaxis after discharge following hepatic and pancreatic resections for cancer: A survey of hepatopancreatobiliary surgeons. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):119-124.
95. Lloyd NS, Douketis JD, Cheng J, Schünemann HJ, Cook DJ, Thabane L, ve ark. Barriers and potential solutions toward optimal prophylaxis against deep vein thrombosis for hospitalized medical patients: A survey of healthcare professionals. *J Hosp Med*. 2011;7(1):28–34.
96. Mahé I, Scotté F, Rey J, Elalamy I, Lamblin A, Mayeur D, ve ark. Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis in France: A national survey among vascular disease and supportive care specialists. *J Med Vasc*. 2017;42(5):255–262.
97. Matzdorff A, Schwindel U, Mueller M, Hutt HJ. Variable support towards ASCO recommendations for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Phlebologie*. 2015;44(06):320-323.
98. Delate T, Witt DM, Ritzwoller D, Weeks J, Kushi L, Hornbrook M, ve ark. Outpatient use of low molecular weight heparin monotherapy for first-line treatment of venous thromboembolism in advanced cancer. *Oncologist*. 2012;17(3):419–427.
99. Rahme E, Feugère G, Sirois C, Weicker S, Ramos E. Anticoagulant use in patients with cancer associated venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2013;131(3):210–217.
100. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberte F, ve ark. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14–22.
101. Awar Z, Sheikh-Taha M. Use of deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):571–574.
102. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, Mazzolai L, Korte W, Nobel D, ve ark. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: The SWISS Venous Thrombo Embolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol*. 2010;21(5):931–935.
103. Zwicker JI, Rojan A, Campigotto F, Rehman N, Funches R, Connolly G, ve ark. Pattern of frequent but nontargeted pharmacologic thromboprophylaxis for hospitalized patients with cancer at academic medical centers: a prospective,

- cross-sectional, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1792–1796.
104. Matzdorff A. Treatment of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients in Germany : a prospective non-interventional study. *Oncol Res Treat*. 2015;38(4):174–180.
 105. Dede RJ, Pruemer JM. Comparing venous thromboembolism prophylactic strategies for ambulatory multiple myeloma patients on immunomodulatory drug therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):248–255.
 106. Anderson SM, Beck B, Sterud S, Lockhorst R, Ngorsuraches S. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(4):806–812.
 107. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816–817.
 108. European Society of Clinical Pharmacy. What is clinical pharmacy [Internet]. 2019. [Erişim tarihi: 29.11.2019]. Erişim adresi: <https://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>
 109. Bond CA, Raehl CL. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):953–963.
 110. Alexander M, Lingaratnam S, Teoh KC, Mellor JD, Kirsas S. Thromboprophylaxis prescribing and thrombotic event rates in multiple myeloma patients treated with lenalidomide or thalidomide at a specialist cancer hospital. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;9(2):169–175.
 111. Brown A. Preventing venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer : Improving compliance with clinical practice guidelines. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(6):469–481.
 112. Garcia DA, Highfill J, Finnerty K, Varoz E, McConkey S, Hutchinson K, ve ark. A prospective, controlled trial of a pharmacy-driven alert system to increase thromboprophylaxis rates in medical inpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(7):541–545.
 113. Bernier MC, Desjardins K, Filiatrault J, Sauriol MA, Martineau J, Gilbert E, ve ark. Implementation and evaluation of a pharmacy-led thromboprophylaxis campaign in a community hospital. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(4):431–438.
 114. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Talasaz AH, Mahmoudi L, Eslami K, Tabefar H. Is deep vein thrombosis prophylaxis appropriate in the medical wards? A clinical pharmacists' intervention study. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):594–600.
 115. Haga CS, Mancio CM, Pioner M da C, Lima Alves FA, Lira AR, Silva J severino, ve ark. Implementation of vertical clinical pharmacist service on venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(1):27–30.

116. Hou K, Yang H, Ye Z, Wang Y, Liu L, Cui X. Effectiveness of pharmacist-led anticoagulation management on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2017;20(1):378–396.
117. Steward VM, Hamid H, Hooker K. Impact of pharmacists' interventions on prescribing patterns for the treatment of VTE in patients with cancer. *J Hematol Oncol Pharm.* 2012;2(4):132-139.
118. Bellesoeur A, Thomas-schoemann A, Allard M, Smadja D. Pharmacokinetic variability of anticoagulants in patients with cancer- associated thrombosis: Clinical consequences. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;129:102–112.
119. Jones KL, Barnett C, Gauthier M, Boster B, Espirito JL, Michaud LB. Clinical outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service for breast cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):122-127.
120. Pruemer J. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Distinguishing Among antithrombotic agents. *Semin Oncol.* 2006;33(2 Suppl 4):S26–S42.
121. Mahé I, Chidiac J, Helfer H, Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(11):2107–2113.
122. Mahé I, Puget H, Buzzi JC, Lamuraglia M, Chidiac J, Strukov A. Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis : a French hospital-based cohort study. *Support Care Cancer.* 2016;24(8):3369-3377.
123. Kleinjan A, Hutten BA, Nisio M Di, Büller HR, Kamphuisen PW. Anticoagulant treatment of cancer patients with pulmonary embolism in the real world. Actual use of low-molecular-weight heparin in cancer. *Neth J Med.* 2014;72:(9):467–472.
124. Palmaro A, Rouge-Bugat ME, Gauthier M, Despas F, Moulis G, Lapeyre-Mestre M. Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):578–586.
125. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–655.
126. Kahn SR, Diendéré G, Morrison DR, Piché A, Filion KB, Klil-drori AJ, et al. Effectiveness of interventions for the implementation of thromboprophylaxis in hospitalised patients at risk of venous thromboembolism : an updated abridged Cochrane systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019;9(5):e024444.
127. Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, Alfonso A, García-mouriz A, Gil-bazo I, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost.* 2013;110(1):184–190.

128. Sanz AP, Gómez JLZ. Pharmacotherapy AF in Cancer Patients : A different need for anticoagulation. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):65–67.
129. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336–49.
130. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, ve ark. Atrial fibrillation and cancer – An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev*. 2019;35:59–67.
131. Farge D, Bounameaux H, Bauersachs RM, Brenner B. Women , thrombosis , and cancer: A gender-specific analysis. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S21–S29.
132. Lopez-Fernandez L, Martin-Garcia A, Roldan Rabadan I, Mitroi C, Ramos PM, Diez Villanueva P ve ark. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(9):749–759.
133. Delluc A, Wang TF, Yap ES, Ay C, Schaefer J, Carrier M ve ark. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. 2019;17(8):1247–1252.
134. Benelhaj NB, Hutchinson A, Maraveyas AM, Seymour JD, Ilyas MW, Johnson MJ. Cancer patients’ experiences of living with venous thromboembolism: a systematic review and qualitative thematic synthesis. *Palliat Med*. 2018; 32(5):1010-1020.
135. Kunapareddy G, Switzer B, Jain P, Conces M, Chen Y, Patel B ve ark. Implementation of an electronic medical record tool for early detection of deep vein thrombosis in the ambulatory oncology setting. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):226–233.
136. Hannon B, Taback N, Zimmermann C, Granton J, Krzyzanowska M. Medical oncologists’ and palliative care physicians’ opinions towards thromboprophylaxis for inpatients with advanced cancer: a cross- sectional study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;0(0):1–8.
137. Scotté F, Elalamy I, Mayeur D, Meyer G. Physicians’ decision about long-term thromboprophylaxis in cancer outpatients: CAT AXIS, a case vignette study on clinical practice in France. *Support Care Cancer*. 2019;bmjpcare-2019-001861.
138. Panizo E, Alfonso A, Garcia-Mouriz A, Lopez Picazo JM, Gil Bazo I, Hermida J ve ark. Factors influencing the use of thromboprophylaxis in cancer outpatients in clinical practice: A prospective study. *Thromb Res*. 2015;136(6):1145–1148.
139. Pillet A, Minne F, Belhadj CR, Chapelle G, Ferru A. Management of venous thromboembolism in cancer patients according to guidelines after educative measures. *Bull Cancer*. 2018;105(5):486–492.