T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıklar Anabilim Dalı

2013-2018 YILLARI ARASINDA HASTANEMİZE BAŞVURAN VENÖZ TROMBOZ VE TROMBOEMBOLİ TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN ve RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Büşra AKPINAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rahşan YILDIRIM

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 13.11.2019 tarih ve 42190979-204-01.02-E. 1900325732 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Büşra AKPINAR'ın "2013-2018 Yılları Arasında Hastanemize Başvuran Venöz Tromboz ve Tromboemboli Tanılı Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Araştırılması" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13.11.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Rahşan YILDIRIM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Dr.Öğr.Üyesi.Muharrem BAYRAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

“2013-2018 yılları arasında hastanemize başvuran venöz tromboz ve tromboemboli tanılı hastaların demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 31.05.2016 tarihli 4 no’lu oturumunun 4 no’lu kararı, Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 28.03.2019 tarihli 2 no’lu oturumunun 15 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 22.04.2019 tarihli 3 no’lu oturumunun 38 no’lu kararı ile Prof. Dr. Rahşan YILDIRIM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Büşra AKPINAR tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Derin Ven Trombozu 3
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi 3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji 3
2.1.3. Patofizyoloji 5
2.1.4. Anamnez ve Fizik Muayene 6
2.1.5. Risk Faktörleri 7
2.1.5.1. Cerrahi 8
2.1.5.2. Travma 9
2.1.5.3. Akut Medikal Hastalıklar 9
2.1.5.4. DVT Öyküsü 9
2.1.5.5. Fosfolipid Antikorları 9
2.1.5.6. Trombofili 10
2.1.5.6.1. Faktör V Leiden 10
2.1.5.6.2. Artmış Pıhtılaşma Faktörleri 10
2.1.5.6.3. Protrombin G20210A Alleli Mutasyonu 10
2.1.5.7. Malignite 10
2.1.5.8. Gebelik 11
2.1.6. Profilaksi 12
2.1.7. Tanı 12
2.1.7.1. Laboratuvar 13
2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri 14
2.1.7.2.1. Kontrast Venografi 14

2.1.7.2.2. Dubleks Ultrasonografi 14
2.1.7.2.3. İmpedans Pletismografi 14
2.1.7.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 15
2.1.8. Ayırıcı Tanı 15
2.1.9. Derin ven trombozu şüphesine yaklaşım 16
2.1.10. Tedavi 17
2.1.10.2. Trombolitik tedavi 17
2.1.10.3. Cerrahi Tedavi 18
2.1.10.4. İstirahat 18
2.1.10.5. Vena Kafa Filtresi 19
2.2. Pulmoner Tromboemboli 19
2.2.1. Patogenez 20
2.2.2. Patofizyoloji 21
2.2.3. Klinik Tablo 22
2.2.4. Masif Pulmoner Emboli 23
2.2.5. Akut Pulmoner İnfarktüs 23
2.2.6. İnfarktüs Gelişmeyen Pulmoner Tromboemboli 23
2.2.7. Kronik Pulmoner Emboli 24
2.2.8. Tanı Yöntemleri 24
2.2.8.1. Laboratuvar Bulguları 24
2.2.8.2. Elektrokardiyografi 25
2.2.8.3. Arteriyel Kan Gazları 25
2.2.8.4. Radyolojik İncelemeler 25
2.2.8.4.1. Direkt Akciğer Grafisi 25
2.2.8.4.2. Spiral Toraks Bilgisayarlı Tomografisi 26
2.3. Yüzeyel Tromboflebit 26
2.4. Aksiller / Subklavian Ven Trombozu 27
2.5. Portal Ven Trombozu 27
2.6. Budd Ciıari Sendromu 29
2.7. Venöz Sinüs Trombozu 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Araştırma Ortamı 31
3.2. Araştırma Tasarımı 31

3.3. Materyal Metod 31
3.4. Etik Kurul Onayı 32
3.5. Örneklem Hesabı 32
3.6. İstatistik Analizler 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 60
5.1. Risk Faktörlerinin Sıklıklıklarının İncelenmesi 60
5.2. Trombozun Yerine Göre Verilerin Değerlendirilmesi 68
6. SONUÇLAR 78
7. KAYNAKLAR 80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Derin ven trombozu için herediter ve kazanılmış risk faktörleri 7
Tablo 2. Derin ven trombozlarında Wells puanlaması 8
Tablo 3. DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler 16
Tablo 4. Pulmoner tromboembolide klinik olasılıklar 24
Tablo 5. Pulmoner tromboembolinin akciğer grafisi bulguları 26
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri 34
Tablo 7. Hastaların risk faktörlerinin incelenmesi 35
Tablo 8. Tromboz veya embolinin yerine göre hastaların dağılımı. 36
Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçları 37
Tablo 11. Hastaların laboratuvar sonuçları -2 38
Tablo 12. Genetik tetkiklerin sıklık ve oran tablosu 39
Tablo 13. Hastaların kan gruplarına göre dağılımı 39
Tablo 14. Trombozun yerine göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması 40
Tablo 15. Trombozun yerine göre yatış günü ortalamalarının karşılaştırılması 41
Tablo 16. Trombozun yerine göre LDL ortalamalarının karşılaştırılması. 43
Tablo 17. Trombozun yerine göre ürik asit ortalamalarının karşılaştırılması. 43
Tablo 18. Trombozun yerine göre beyaz küre ortalamalarının karşılaştırılması 44
Tablo 19. Trombozun yerine göre hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması 45
Tablo 20. Trombozun yerine göre RDW ortalamalarının karşılaştırılması. 46
Tablo 21. Trombozun yerine göre homosistein ortalamalarının karşılaştırılması 48
Tablo 22. Trombozun yerine göre d dimer ortalamalarının karşılaştırılması. 50
Tablo 23. Trombozun yerine göre protein C ortalamalarının karşılaştırılması 51
Tablo 24. Trombozun yerine göre protein S ortalamalarının karşılaştırılması 51
Tablo 25. Trombozun yerine göre antikardiyolipin IgM ortalamalarının karşılaştırılması 53
Tablo 26. Trombozun yerine göre sigara kullanma durumunun karşılaştırılması 53
Tablo 27. Trombozun yerine göre cinsiyetin karşılaştırılması. 54
Tablo 28. Trombozun yerine göre immobilizasyonun karşılaştırılması. 54
Tablo 29. Trombozun yerine göre major travma varlığının karşılaştırılması. 55

Tablo 30. Trombozun yerine göre kardiyovasküler hastalık varlığının karşılaştırılması. 55
Tablo 31. Trombozun yerine göre derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik varlığının karşılaştırılması. 56
Tablo 32. Trombozun yerine göre düzenli ilaç kullanımı varlığının karşılaştırılması. 57
Tablo 33. Trombozun yerine göre ortopedik cerrahi varlığının karşılaştırılması 57
Tablo 34. Trombozun yerine göre son üç ayda hastaneye yatış varlığının karşılaştırılması 59

KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	: Akut Arter Tıkanıklığı
ACT	: Activated Clotting Time
APC	: Aktif Protein C
DVT	: Derin Ven Trombozu
FVLM	: Faktör V Leiden Mutasyonu
HB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KC	: Karaciğer
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
MPV	: Mean Platelet Volüm
MTHFR	: Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz
PAİ- 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1
PNH	: Paroksismal Noktrünal Hemoglobinüri
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVT	: Portal Ven Trombozu
RDW	: Red cell Distribution Width
RT	: Radyoterapi
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SMVT	: Süperior Mezenterik Ven Trombozu
SVT	: Splenik Ven Trombozu
ÜEDVT	: Üst Ekstremite Derin Ven Trombozu
VST	: Venöz Sinüs Trombozu
VTE	: Venöz Tromboembolizm
YVT	: Yüzeyel Ven Trombozu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
vWF	: Von Willebrand Faktör
WBC	: White Blood Cell

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım; Erzincan Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU'ya, Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fuat ERDEM'e, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. İlhami KİKİ'ye, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Rahşan YILDIRIM'a, Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLUNA'a, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Habip BİLEN'e, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Arzu BİLEN'e, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdullah UYANIK'a, Medikal Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Salim Başol TEKİN'e, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nihat OKÇU'ya, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan DURSUN'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ömer YILMAZ'a, Geriatri Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar TOSUN TAŞAR'a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım diğer saygıdeğer tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem Gülsün AKPINAR'a babam Hayrettin AKPINAR'a ve tez verilerini girerken yardımını esirgemeyen kardeşim Burak AKPINAR'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra AKPINAR

ÖZET

2013-2018 Yılları Arasında Hastanemize Başvuran Venöz Tromboz ve Tromboemboli Tanılı Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

Venöz tromboembolizm, venöz dolaşımda oluşan bütün patolojik trombozların genel adıdır. Bu trombozlar yüzeyel tromboflebitten serebral venöz sinüs trombozuna kadar farklı lokalizasyonlarda görülebilen oldukça geniş dağılıma sahiptir. Çalışmadaki amacımız hastanemizde venöz tromboz ve tromboemboli tanısı ile takip edilen hastaların demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız retrospektif kohort tipinde bir araştırma olup, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2013-2018 yılları arasında başvuran; başvuru anında akut venöz trombozu veya embolisi olan, ya da hastanede yattığı esnada venöz tromboz veya emboli gelişen hastalar alındı. Bu hastaların demografik özellikleri, ilaç kullanımı, mevcut hastalık öyküsü, cerrahi öyküsü, komorbid durumu, kateter varlığı, laboratuvar değerleri (kan grubu, beyaz küre, hemoglobin, platelet, mean platelet volüm (MPV), eritrosit dağılım genişliği (rdw), ürik asit, hdl kolesterol, ldl kolesterol, homosistein, d dimer, fibrinojen, faktör 8, faktör 12, protein C, protein S, antitrombin aktivitesi, aktive protein c rezistansı, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin IgG, antikardiyolipin IgM düzeyleri, trombofili paneli Faktör V Leiden Mutasyonu (FVLM), Metiletetrahidrofolat Redüktaz mutasyonu (MTHFR), Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1 mutasyonu (PAİ-1), Protrombin G20210 A aleli , Beta fibrinojen mutasyonu sonuçları tarandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 61,73±17,90 iken, %53.4'ü kadındı. Hastalar incelendiğinde immobil hasta oranı %73, geçirilmiş venöz tromboembolizm öyküsü oranı %28.7, son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü oranı %62.4, son 3 ayda operasyon öyküsü oranı %24.6 bulunurken, bu hastaların % 9.6'sının ortopedik cerrahi geçirdiği, %15'inin diğer cerrahi operasyonları geçirdiği görüldü. Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde, homosistein değeri yüksek

hasta oranı %53.5, protein C aktivitesi düşüklüğü oranı % 23, protein S aktivitesi düşüklüğü oranı %29.6, antitrombin aktivitesi düşüklüğü oranı %10.4, aktive protein C rezistansı oranı % 25.5, faktör 8 yüksekliği oranı %31.5 iken, lupus antikoagülan pozitif hasta oranı %30.5 idi. Genetik tetkikler incelendiğinde FVLM homozigot taşıyan hasta oranı %0.8, FVLM heterozigot taşıyan hasta oranı %15.1, protrombin G20210A heterozigot taşıyan hasta oranı %12.7 olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, bu çalışmada hastanemizde venöz tromboz ve tromboemboli tanısı ile takip edilen hastalarda olası risk faktörleri tanımlandı. Kategorik değişkenler incelendiğinde %73'lük oranla immobilizasyonun en sık görülen risk faktörü olduğu, ikinci sırada %62.4' lük oran ile son 3 ayda hastaneye yatış öyküsü olduğu görüldü. Bu verilere göre sadece cerrahi hastalarının değil hastaneye yatışı yapılan her hasta için venöz tromboemboli riskinin göz önünde bulundurulması gerektiği, hastaların geniş perspektiften değerlendirilerek risk faktörlerinin tespit edilmesinin koruyucu tedavi planlamasına katkısı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: venöz tromboembolizm, demografik özellikler, risk faktörleri, pulmoner tromboembolizm, venöz sinüs trombozu

ABSTRACT

İnvestigation of Demographic Characteristics and Risk Factors of Patients With Venous Thrombosis and Thromboembolism Admitted to Our Hospital Between 2013 and 2018.

Venous thromboembolism is the general name for all pathological thromboses in the venous circulation. These thrombotic events span a wide range of locations, from superficial thrombophlebitis to cerebral venous sinus thrombosis. The aim of this study was to determine the prevalence of demographic characteristics and risk factors of patients with venous thrombosis and thromboembolism our hospital.

This retrospective cohort study included patients who presented to the Atatürk University Medical Faculty Research Hospital between 2013 and 2018 with acute venous thrombosis or embolism at admission or who developed venous thrombosis or embolism while in hospital. The patients were compared in terms of demographic characteristics, drug use, medical history, surgical history, comorbidities, presence of catheter, laboratory values (blood group, WBC, Hb, platelet count, MPV, RDW, uric acid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, homocysteine, d dimer, fibrinogen, factor 8, factor 12, protein C, protein S, antithrombin activity, activated protein C resistance, antiphospholipid antibody (anticardiolipin Ig G , anticardiolipin Ig M, lupus anticoagulant) and thrombophilia genetic test Factor V Leiden Mutation (FVLM), Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) mutations, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism, beta fibrinogen mutatiton results.

The mean age of the entire patient group was 61.73±17.90 years while, 53.4 % were women. When anamnesis is examined, immobile rate was 73%, previous history of venous thromboembolism rate was 28.7%, the rate of hospitalization in the last 3 months was 62.4%, operation history rate was found to be 24.6% in the last 3 months, 9.6% of these patients had orthopedic surgery and 15% had other surgical operations. When laboratory data examined, the rate of patients with high

homocysteine value was % 53.5, low protein C activity rate was %23, low protein S activity rate was %29.6, antithrombin activity rate was 10.4%, activated protein C resistance rate was 25.5%, factor 8 height rate was 31.5%, the rate of patients with lupus anticoagulant positive was 30.5%. When the genetic tests were examined, it was found that the ratio of FVLM homozygous patients was 0.8%, FVLM heterozygous patients were 15.1% and prothrombin G20210A heterozygous patients were 12.7%.

The result of this study includes the determination of possible risk factors of patients, followed up with venous thrombosis and thromboembolism in our hospital. When the categorical variables were examined, it was seen that immobilization was the most common risk factor with a rate of 73%, followed by a hospitalization history of 62.4% in the last 3 months. According to these data, the risk of venous thromboembolism should be taken into consideration not only for surgical patients but also for each hospitalized patient, and it was thought that determining risk factors by evaluating the patients from a wide perspective would contribute to the prophylactic treatment planning.

Keywords: venous thromboembolism, demographic, risk factors, pulmonary thromboembolism, venous sinus thrombosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm, venöz dolaşımda oluşan bütün patolojik trombozların genel ismidir. Bu trombozlar yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE), üst extremite derin ven trombozu (ÜEDVT), kateter ilişkili tromboz, hepatik ven trombozu, portal ven trombozu (PVT), mezenterik ven trombozu (MVT), serebral sinüs ve ven trombozu, renal ven trombozu, retinal ven trombozu şeklinde görülebilir. Venöz tromboembolizm (VTE) önemli bir morbidite ve hatta mortalite nedeni olmakla birlikte, önlenebilir bir durumdur ve bu nedenle üzerinde durulması gerekir (1).

Venöz tromboembolizmin etiyopatogenezinin belirlenmesi, risk faktörlerinin detaylı bir şekilde tanımlanması ve risk faktörlerinin elimine edilmesi venöz tromboembolizm ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önem arz eder. Venöz tromboz etiyopatogenezinde Virchow triadı primer mekanizma olarak kabul edilmektedir ve venöz staz, damar duvar hasarı ve hiperkoagülabilite ile karakterizedir (1-3). VTE için birçok çalışmada risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörleri çalışmalara ve örneklem gruplarına göre farklılık göstermekle birlikte temel olarak VTE risk faktörleri herediter ve non-herediter (kazanılmış) risk faktörleri olarak iki grupta ele alınabilir. Herediter risk faktörleri daha çok koagülasyon bozuklukları, genetik mutasyonları kapsarken; kazanılmış risk faktörleri torasik çıkış sendromu, kateter uygulaması, tümör, immobilite, ileri yaş, gebelik, miyelooproliferatif hastalıklar, antifosfolipid sendromu, cerrahi girişim gibi herediter olmayan sekonder nedenleri kapsamaktadır (4-6).

Tanımlanan risk faktörleri örneklem gruplarına, çalışmaların yürütüldüğü merkezlere ve kliniklere göre farklılıklar gösterebilir (5-7). Örneğin cerrahi kliniklerde genel hatlarıyla cerrahi işlemler DVT riskini artırmaktadır. Bununla birlikte venöz tromboz riski cerrahi tipi, süresi ve eşlik eden diğer faktörlere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle kliniklerin kendi hasta popülasyonlarında yürütülen çalışmalarda risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda hastanemizde venöz tromboz ve tromboemboli tanısı ile takip edilen hastalarda olası risk faktörlerinin tanımlanması ve bulgularımızın güncel literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlandı. Sonuçlarımızın; kliniğimizde risk faktörü taşıyan hastaların tespitinde ve venöz tromboz önlenmesi, tanı ve tedavisinin planlanmasında yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derin Ven Trombozu

2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Derin ven trombozu (DVT), derin venöz yapılarda meydana gelen trombotik duruma verilen bir isim olup, genellikle alt ekstremitelerde görülen bir patolojidir. DVT ilişkili pulmoner tromboemboli (PTE), DVT'nin en ciddi komplikasyonudur ve güncel tanı ve tedavi stratejilerine rağmen hastane ölümlerinin hala yaklaşık %10'unun PTE nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Derin ven trombozu, ilk olarak 1271 yılında henüz orta çağda, ayak bileğinden bacağa uzanan tek taraflı bir ödem şekilde Raoul tarafından tanımlanmıştır. 1644 yılında ise Schenk tarafından vena kava inferiorda bildirilmiştir. Daha sonra 1864 yılında Virchow venöz tromboz ile PTE arasındaki ilişkisiyi ortaya koymuştur. Yirminci yüzyılın ilk çeyreğinde ise Jay Mc Lean isimli tıp öğrencisi tarafından heparin keşfedilmiş, ikinci çeyreğinde ise klinik kullanımı ile büyük aşama katedilmiştir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Venöz tromboembolizm; mortalite, morbidite ve sağlık harcaması yüksek olan; ancak önlenebilir bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmin edilen görülme sıklığı yılda 300.000 ila 900.000 vaka arasında değişmektedir ve yılda 100.000 ila 300.000 vaka ölümle sonuçlanmaktadır (1, 8, 9). Vasküler ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Özellikle yaşlı insanlar arasında yüksek insidansa sahip ve 0.7-2/1000/yıl oranı söz konusudur. Hem derin ven trombozu hem de pulmoner emboliyi içeren venöz tromboemboli, hastanede yatış ve uzun süreli kalış süresine bağlı en yaygın ikinci tıbbi komplikasyon, aşırı hastane masraflarının ve yüksek ölüm oranlarının üçüncü en yaygın nedenidir (1, 8, 9).

Her yaşta görülebilmekle birlikte 40 yaş üzerinde insidansında artış görülür. Kırk yaşın üzerindeki hastalarda, özellikle operasyon süresi yarım saaten uzun süren

olgularda tromboz riskinde artış görülmektedir. DVT frekansı da benzer şekilde yaş ile birlikte artmaktadır. DVT'nin toplumda görülme oranı, sistematik bir araştırmada 5/10.000 olarak bulunmuştur. Diğer yandan DVT özellikle 15 yaşın altındaki çocuklarda oldukça nadir görülür (10). Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülür. Ancak erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görüldüğünü belirten yayınlar da bulunmaktadır. Yürütülen geniş çaplı bir araştırmada, ilk defa DVT görülme sıklığı erkeklerde 1.3/1000 iken ve kadınlarda 1.1/1000 olarak bulunmuştur (11, 12).

Derin venöz trombozu olgularının yaklaşık %50-75'i diz altı cerrahisi, %10-40 kadarı da abdominal veya toraks bölgesi cerrahileri ile beraber görülmektedir. Bu bağlamda ortopedik ameliyatlar, özellikle de alt ekstremite operasyonları, pelvik bölge ve kalça operasyonlarıyla, öyküsünde DVT ve PTE olanlarda tromboemboli riski yüksektir. Herhangi bir risk faktörü olmayan genç hastaların ameliyatlarında tromboz riski düşüktür. Yüzeyel tromboflebit etiyolojisini açıklayabilecek intravenöz girişim, kateter uygulaması veya yumuşak doku hasarına yol açacak sekonder nedenlerden biri yok ise tromboflebite %40 oranında DVT eşlik eder. Safenofemoral bileşkeye uzanan süperfisial tromboflebitlerde DVT görülme oranı daha yüksektir.

Derin ven trombozu daha çok alt ekstremitede görülür; ancak üst ekstremite venöz yapılarında da nadir de olsa görülür (7). Bütün vücut DVT olgularının yaklaşık %4'ünün üst ekstremite DVT (ÜEDVT) olguları olduğu düşünülmektedir (13). ÜEDVT etiyolojilerinde ise travma, süperior vena kava sendromu, tümöral oluşumlar, yabancı cisim, polisitemi, trombositoz, kor pulmonale, konjestif kalp yetmezliği, torasik çıkış sendromu ve koagülasyon bozuklukları rol oynamaktadır (7, 14). Son yıllarda ÜEDVT insidansı özellikle kemoterapi, diyaliz, parenteral beslenme gibi nedenler ile ilişkili olarak santral kateterlerin kullanımına bağlı artış göstermektedir. Yapılan bir çalışmada ÜEDVT tespit edilen hastaların %41.3'ünde malignite, %16'sında transvenöz pacemaker, %8.3'ünde kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz kateteri etiyolojik nedenler olarak bulunmuştur (15). ÜEDVT olgularının önemli bir kısmı asemptomatik olsa da yaklaşık üçte birinde PTE görülebilmektedir ve bu durum oldukça önemlidir (16). ÜEDVT çoğunlukla aksiller ve subklavyen ven trombozu için kullanılır. Primer ve sekonder olarak iki grupta ele

alınır. Primer oldukça nadirdir, eforla ortaya çıkan (Paget-Schrotter Sendromu) ve idiyopatik ÜEDVT olarak iki grupta incelenir (17).

2.1.3. Patofizyoloji

Virchow triadı primer mekanizma olarak hala kabul görmektedir ve venöz staz, damar duvar hasarı ve hiperkoagülabilite ile karakterizedir. Venöz trombozun gelişimi pratikte kan akımının azaldığı bölgelerde koagulasyonun aktive olması ile açıklanabilir. Bu gerçek, en başarılı profilaksinin; antikoagulasyon tedavisi ve venöz stazın azaltılmasının olduğunun da yanıtıdır (18).

Derin ven trombozu alt ekstremitede çoğunlukla baldır venlerinde veya soleal pleksusta venöz kapakların çevresinde başlar. Nadir olarak, pelvik bölge cerrahisi ya da kateterizasyonu gibi nedenlerden dolayı oluşan damar duvarı hasarına sekonder olarak iliofemoral venler tutulur. Baldır venlerinde oluşan DVT herhangi bir tedavi uygulanmasa da birçok vakada kendiliğinden geriler. Diğer yandan, olguların önemli bir kısmında (neredeyse beşte birinde) tromboz proksimale doğru ilerler. Trombüs formasyonu ortalama bir haftadan (5-10 gün) önce organize olamaz. Dolayısı ile bu evreye kadar, yani ilk bir haftalık dönem, proksimal ilerleme ve PTE açısından yüksek riskli dönemdir. Bununla birlikte bütün venöz trombozlar aynı oranda PTE riski taşımaz. Örneğin, izole olarak baldır ven trombozu görülürse PTE riski düşüktür. Emboli oluşsa bile önemli ölçüde morbidite veya mortalite beklenmez. Fakat eğer tromboz proksimalde görülürse veya proksimale doğru bir progresyon gösterirse o zaman önemli bir emboli riski vardır ve hatta fatal olabilir. Dolayısı ile emboli riskindeki farklılıktan dolayı baldır venleri ile daha proksimal bölge ven trombozları arasında tanısal ve tedavi yönetiminde farklılıklar vardır (18).

Venöz trombozun ilerlemesi ya da organize olması ile venöz kapaklarda destrüksiyon ile farklı derecelerde venöz obstrüksiyon görülür. Proksimal ven trombozlarında antikoaglüasyon kullanımına rağmen spontan lizis veya komplet rekanalizasyon oranı çok düşüktür ve %10'dan daha azdır. Ayrıca bu durum, DVT sonrasında görülen kronik venöz yetmezliğin etiyopatogenezinde en önemli mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bütün proksimal ven trombozları, kronik

süreçte kronik venöz yetmezlik adayıdır. Tedavi edilmediği takdirde baldır üzerindeki venöz trombozların beşte birinde PTE gelişir ve %10-20 oranında da mortalite görülür. Agresif antikoagulan tedavi ile mortalite 5-10 kat azaltılabilir (18)

2.1.4. Anamnez ve Fizik Muayene

Derin ven trombozu (DVT) semptom ve bulguları, damar duvarında oluşan inflamasyon ve venöz obstrüksiyonun derecesine göre değişiklik gösterir. DVT'de tanının kolayca konulabileceği bir fizik muayene bulgusu veya semptom topluluğu yoktur. Ayrıca çoğu vakada venöz obstrüksiyon ciddi değildir, dolayısı ile venöz kollateraller hızlıca gelişir ve inflamasyon minimaldir. Ek olarak, pek çok non-trombotik patolojide DVT'yi taklit edebilir (19).

Asemptomatik olguların dışında, tek taraflı ödem oldukça önemli bir semptom gibi görülmekle beraber DVT'ye spesifik değildir. Olguların yarısında spesifik olmayan ağrı ve hassasiyet vardır. Homans belirtisi, yani ayağın dorsifleksiyonu ile ağrı spesifik bir test olmayıp, hastaların ancak üçte birinde pozitif saptanır. Ayrıca ağrı ve hassasiyet gibi semptomlar, trombüsün çapı, lokalizasyonu ve yayılımı ile orantılı değildir. Yine tromboz alanına yakın bölgede ısı artışı ve eritem görülebilir (19).

Derin ven trombozuna ateşin eşlik etmesi daha çok enfeksiyöz bir duruma işaret eder ve hastalar selülit ya da lenfanjit yönünden mutlaka değerlendirilmelidir. DVT nedeniyle ekstremitelerde renk değişikliği görülebilir. Venöz obstrüksiyondan dolayı kırmızı-mor renk saptanabilir. Çok nadir olmakla birlikte masif bir iliofemoral venöz obstrüksiyonunda ciddi ödem nedeniyle şiddetli ağrı, iskemi, siyanoz ve nöral kompresyon sonucu nöral ve motor defisit görülebilir (phlegmasia cerulea dolens). Ayrıca masif iliofemoral venöz tromboz nedeniyle arteriyel spazmın görüldüğü hastalarda ekstremitede çok şiddetli ağrı ve solukluk olabiliir (phlegmasia alba dolens). Bu hastalarda çoğunlukla alt ekstremite nabızları alınamaz ve mortalite oranı çok yüksektir (%40). DVT, olguların %10'unda PTE kliniği ile görülürken, anjiyografik olarak PTE saptanan hastaların da %40-70'inde DVT saptanmıştır (19).

2.1.5. Risk Faktörleri

Derin ven trombozu için birçok çalışmada risk faktörleri tanımlanmıştır. Herhangi bir risk faktörü olmadığı halde klinik olarak DVT bulgularını gösteren hastaların sadece %11'inde gerçek DVT saptanabilmiştir. Ancak, üç risk faktörünün bir arada olduğu olgularda bu oran %50'yi geçmektedir. Temel olarak DVT risk faktörleri herediter ve non-herediter (kazanılmış) risk faktörleri olarak iki grupta ele alınabilir. Herediter risk faktörleri daha çok koagülasyon bozuklukları, genetik mutasyonları kapsarken; kazanılmış risk faktörleri torasik çıkış sendromu, kateter uygulaması, tümör, immobilite, ileri yaş, gebelik, miyeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid sendromu, cerrahi girişim gibi herediter olmayan sekonder nedenleri kapsamaktadır. DVT riskini artıran faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Derin ven trombozu için herediter ve kazanılmış risk faktörleri

Herediter Risk Faktörleri	**Kazanılmış Risk Faktörleri**
• Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin gen mut (20210A alleli) • Protein C / S eksikliği • Antitrombin eksikliği • Hiperhomosistinemi (MTHFR mutasyonları , Sistatiyonin-beta sentetaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliği) • PAI-1 mutasyonları • Disfibrinojenemiler (Hipofibrinojemi-disfibrinojemi) • Beta Fibrinojen mutasyonları Mutasyonları • Heparin kofaktör II eksikliği • Plazminojen eksikliği • Faktör XII eksikliği • Faktör VIII koagülan aktivitesinde artış • Doğuştan venöz anomaliler	• Torasik çıkış - anatomik anomaliler • Kateter varlığı • Myeloproliferatif hastalık • Pnh • Malignite • Antifosfolipid sendromu • İleri yaş • Cerrahi girişim • Travma • Radyoterapi/kemoterapi • Yoğun bakım hastası olmak • Enfeksiyon , sepsis • İmmobilizasyon • Nörolojik hastalık • Konjestif kalp yetersizliği • Nefrotik sendrom • Karaciğer sirozu • Obezite • Malignite • Alt ekstremite Varisler - venöz yetmezlik-popliteal baker kist • Alt ekstremite selülit - lenfanjit • Gebelik • Postpartum dönem • Oral kontraseptif kullanımı • Östrojen kullanımı • Behçet Hastalığı • Geçirilmiş tromboz öyküsü

Risk faktörleri olsa bile hastaların yaklaşık beşte birinde yanlış negatif sonuç olabilmektedir. Bu nedenle DVT kliniği var ise, risk faktörleri daha sıkı bir şekilde gözden geçirilmeli ve risk faktörleri olanlarda tanıda daha ısrarcı olunmalıdır. Bu bağlamda DVT'li hastalarda risk faktörleri, klinik bulgular ve ayırıcı tanılar esas alınarak klinik olasılık düzeyleri bir skala ile belirlenmiştir ve Tablo 2'de verilmiştir (19).

Tablo 2. Derin ven trombozlarında Wells puanlaması *

Klinik parametre	**Puan**
Aktif malignite (tedavisi devam eden veya son 6 aylık zamanda küratif/palyatif tedavi uygulanmış olmak	1
Alçı, atel ya da parezi sebebiyle hareketsizlik	1
Yatak istirahati (üç günden uzun) ya da bir ay içinde majör operasyon	1
Derin venöz yapılar üzerinde bölgesel hassasiyet	1
Bütün bacakta ödem	1
Tek taraflı bacak ödemi (diğer bacağa kıyasla 3 cm'den fazla çap farkı)	1
Semptomatik tarafta daha fazla gode bırakan ödem	1
Variköz olmayan yüzeyel venöz kollaterallerinin olması	1
DVT dışında alternatif tanı olasılığının yüksek olması	-2

*Yüksek olasılık: puan >3, Orta olasılık: puan =1-2, Düşük olasılık: puan<1

2.1.5.1. Cerrahi

Genel hatlarıyla cerrahi işlemler DVT riskini artırmaktadır. Ancak venöz tromboz riski cerrahi tipi, süresi ve eşlik eden diğer faktörlere göre değişiklik gösterir. Ortopedik cerrahi, vasküler işlemler ve sinir sistemi cerrahilerinde risk artmıştır (20). İleri yaş, obezite, geçirilmiş venöz tromboz öyküsü ve malignite durumlarında cerrahi sonrası dönemde tromboz ortaya çıkma riski artış gsöterir (21, 22). Artmış DVT riski cerrahi sonrası sadece erken dönemde değil, geç dönemde de (aylar sonra) devam etmektedir. Majör bir ortopedik operasyon sonrası 3 aylık periyotta, semptomatik DVT görülme oranı %3.2 ve fatal PTE görülme oranı % 0.1 bulunmuştur. Profilaksi verilmesi cerrahi sonrası DVT riskini anlamlı şekilde azaltmaktadır (23).

Abdominal veya ürogenital operasyon geçirenlerde hastalarda DVT görülme olasılığı I-fibrinojen tarama testi ile %25 oranında bulunmuştur (24). Ortopedik operasyon sonrası ise klasik venografi ile tarama yapılmış ve yaklaşık her iki hastanın birinde proksimal DVT saptanmıştır (25). Bölgesel anestezi ile genel anestezi karşılaştırıldığında ise profilaksi verilmese bile DVT oranı bölgesel anestezide daha düşük bulunmuştur (26). Özellikle DVT açısından yüksek riskli operasyonlarda lokal ve spinal anestezi, genel anesteziye kıyasla daha az risklidir (27).

2.1.5.2. Travma

Travma DVT için önemli bir risk faktörü olup, majör travma sonrası olguların yaklaşık yarısında venografik olarak teşhis edilen DVT saptanmıştır. Tromboz riski spinal hasar veya pelvik kırıklarda %60, bacak kırıklarında ise daha fazla (%80) olabilmektedir (28).

2.1.5.3. Akut Medikal Hastalıklar

Kronik hastalıklar dışında akut hastalık durumlarında da DVT riski artabilir. Örneğin akut miyokard infarktüsü, solunum yetmezlikleri veya kalp yetmezliği durumlarında risk artmaktadır. Yine akut enfeksiyon DVT riskini artıran bir diğer faktördür.

2.1.5.4. DVT Öyküsü

Derin ven trombozu sonrası ilk yıl içinde yeniden DVT geçirme olasılığı artmıştır (%5-15). DVT oluşumu sonrası 4 yıl içinde tekrarlama oranı ise %25'lere yükselmektedir (29). Postoperatif DVT sonrası tekrarlama olasılığı daha azdır.

2.1.5.5. Fosfolipid Antikorları

Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve β2 glikoproteinlere karşı antikor olması durumunda DVT riski artmıştır ve %5 civarındadır. Ancak lupus

antikoagülanının varlığı ilk trombus olasılığını 10 kat artırır (30). Antikardiyolipin ve DVT arasındaki risk ilişkisi ise diğer antikorların aksine zayıftır.

2.1.5.6. Trombofili

Koagülasyon bozuklukları DVT riskini artıran ana faktörlerden biridir. Genel olarak bu hastalıklarda genetik geçiş söz konusudur ve ilk spontan trombüs oluşumunda teşhis %50 oranında konulur. Trombofilisi olan hastalarda cerrahi ya da travma gibi diğer risk faktörleri varlığında DVT görülme oranı daha da artmaktadır.

2.1.5.6.1. Faktör V Leiden

Faktör V genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Spontan DVT olgularının %12-30'unda faktör V Leiden bildirilmiştir.

2.1.5.6.2. Artmış Pıhtılaşma Faktörleri

Artmış faktör VIII, faktör IX ve faktör XI değerleri ilk spontan DVT için risk taşırlar (31). Artmış koagülasyon faktör varlığının temelinde genetik bir nedenin olup olmadığı bilinmemektedir. Artmış faktör VIII değerleri DVT'nin tekrarlamasında artmış risk taşır.

2.1.5.6.3. Protrombin G20210A Alleli Mutasyonu

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında toplumdaki sıklığı %1-2 ve trombozlu hastalarda sıklığı % 6 oranındadır. Protrombin 20210A, faktör V Leiden'e göre daha az (yaklaşık 3 kat) trombotik risk taşır. Mutant allel için fonksiyonel ölçüm yoktur. Bu yüzden, Protrombin 20210A mutasyonu moleküler genetik analizlerle belirlenebilir.

2.1.5.7. Malignite

Kanser hastalarındaki protombotik durum Virchow üçlüsünde yer alan üç faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Hareketsizlik ve tümör basısı staza neden

olabilmekte; bazı kemoterapi ilaçları (anjiyogenez inhibitörleri, talidomid, lenalidomid, hormon tedavileri) ve ilaçların uygulanabilmesi için takılan kanüller vasküler hasarla sonuçlanmakta ve kanser hücresinden salınan prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabiliteye yol açmaktadır (32). Yine özellikle karaciğer malignitelerinde karaciğerde sentezlenen antitrombojenik faktörlerin eksikliği de bir diğer mekanizmadır (5).

Kanserli hastalarda VTE'nin patofizyolojisi kanser olmayan hastalardakinden daha karmaşıktır. Bu hastalarda VTE riskinin artması üç faktör ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; tümörle ilgili olanlar, konakçı ile ilgili olanlar ve hastanın aldığı tedaviler ile ilgili olanlar (33). Tümör kitlesi, kompresyon ve damarları istila etmesi ile staz oluşturabilir. Tümör hücreleri, genişleme ve metastatik işlemler sırasında etkilenen organlardan doku faktörünün salınımını teşvik edebilir. Belkide bunlardan daha önemli olarak, kanser hücrelerinin kendileri doku faktörü bakımından zengin mikropartikülleri serbest bırakabilir. Bu mikropartiküller daha sonra monositlere ve diğer hücrelere, özellikle de hipoksi tarafından aktive edilenlere yapışabilir (ve bunlara dahil edilebilir) ve fibrin oluşumunu uyarabilir (34). Son olarak, tümör hücresi kaynaklı enflamatuar ve pro-anjiyojenik sitokinler (örneğin, tümör nekroz faktörü-α, interlökin 1 ve çoğunlukla vasküler endotel büyüme faktörü) endotel hücrelerinde konakçı tepkisi olarak, bununla birlikte monosit-makrofajlar doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilir (35).

2.1.5.8. Gebelik

Uterusun iliyak venlere basısı, karın içi basınçta artış, hormonal venöz atoni, edinsel protein S azalması, edinsel aktif protein C direnci, plazminojen 1 ve 2'de artış, trombosit aktivasyonlarının artması ve hormon terapileri nedeniyle gebelikte DVT riski 10 kat yüksektir. Oral antikoagulasyonun fetüs için riskli olması nedeniyle en azından lohusalık dönemine dek sürdürülecek ve klasik heparine oranla daha az osteoporoz riski taşıyan düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygun bir seçenek olarak görünmektedir (36).

2.1.6. Profilaksi

Primer profilaksi, semptomatik ve asemptomatik DVT oluşum riskini azaltmak için hastalık veya cerrahi öncesi uygulanır ve etkili bir yöntemdir (37) Profilakside cerrahi sonrası mümkün olduğunca erken mobilizasyon, basınç çoraplarının kullanılması, pnömotik kompresyon cihazları gibi fiziksel yöntemlerin yanı sıra heparin, K vitamin antagonisti, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve fondaparinux gibi antikoagülan ilaçlar kullanılabilir. Fiziksel yöntemler düşük riskli hastalarda ya da antikoagülan ilaç kullanımının kontrendike olduğu hastalarda tercih edilebilir. Orta yüksek riskli olgularda antikoagülan ilaçlar kullanmak gerekir. Heparin tekrarlayan enjeksiyon, ve K vitamin antagonistleri laboratuvar incelemelerinden dolayı çok tercih edilmez.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin, medikal ve cerrahi hastalar için etkili ve güvenli bir seçenektir. Ciddi kalp veya solunum yetmezliği ile gelmiş hastalarda, yatağa bağımlılarda, kanser, eski DVT öyküsü, sepsis ve akut nörolojik hastalık durumlarında düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaktik dozlarda (enoxaparin 40 mg/gün veya dalteparin 5000 U/gün) kullanılmalıdır. Orta veya yüksek riskli cerrahi hastalara da düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaksisi verilmelidir (5, 23, 27). Majör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda fondaparinux (indirekt faktör Xa inhibitörü) 2.5 mg/gün cerrahiden 6 saat sonra başlamak koşuluyla düşük moleküler ağırlıklı heparine alternatif bir seçenektir (38). Ortopedik hastalarda cerrahi sonrası 6-8 saatte düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanması, preoperatif verilmesi kadar etkili olabilmektedir.

2.1.7. Tanı

Derin ven trombozunun klinik tanısı anamnez, fizik muayene ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile kesin olarak konamaz, bu değerlendirmeler hangi ileri incelemenin yapılacağına yön verir. DVT şüpheli olgularda invaziv olmayan bir görüntüleme yapılmadan sadece klinik tanı ile uzun süreli antikoagulan ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

2.1.7.1. Laboratuvar

Derin ven trombozu tanısının doğrulanmasından önce hematolojik testlere çoğunlukla gerek olmaz. Sadece D-dimer (bir fibrin yıkım ürünü), tanı ve yönetimde önemli olabilecek bir laboratuvar parametresi olarak göze çarpmaktadır. Proksimal ven trombozlarında sensitivitesi %93 gibi yüksek bir oran olmakla beraber'e spesifitesi düşüktür. Bazı merkezler DVT taramasında bu testi kullanmakta, tanı ve tedavi stratejilerinde önemli yer vermektedir (39). D-dimer yönteminin de sensitivite ve spesifiteyi etkilediği gösterilmiştir. Kantitaif "enzyme-linked immunoassay (ELISA) " testinin hata oranı oldukça düşük olmakla beraber zaman gerektiren bir yöntemdir ve pratik görünmemektedir. Kalitatif ELISA ise daha yeni bir yöntem olup daha hızlı sonuç vermektedir. Yatak başında hızlı sonuç alınabilen bir test olan kalitatif RBC aglütinasyon testinin (SimpliRED) doğruluk payı proksimal DVT'de kabul edilebilir düzeylerde olsa da doğruluk payı baldır venlerdeki trombozlarda düşmektedir. Bütün D-dimer testleri oluşan trombozun miktarından etkilenir. Dolayısı ile DVT'ye spesifik bir test değildir. Gebelik, yeni geçirilmiş cerrahi işlem, travma, miyokard infarktüsü, maligniteler D-dimer testini pozitifleştirebilir. Bununla birlikte D-dimer düzeyinin normal bulunması özellikle DVT'nin dışlanması açısından önemlidir.

Protein C, protein S, antitrombin, faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyon ve antifosfolipid antikor düzeyleri DVT ile ilgili diğer laboratuvar testleridir. Bu faktörlerin eksikliğinde koagülasyon bozukluğu olur ve hiperkoagulapati görülür. Bu tetkikler yüksek maliyetlidir ve ayrıca bu faktörlerin eksikliği, DVT nedenlerinde oldukça az bir kısmı oluşturur. Bu nedenle genç olgularda (<35 yaş), belirgin bir risk faktörü olamayan veya atipik bir bölgede venöz tromboz gelişen hastalarla sınırlandırılmalıdır.

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.7.2.1. Kontrast Venografi

Önceleri kontrast venografi tanısal amaçla sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi iken, alerjik reaksiyon oranının yüksek olması (neredeyse olguların dörtte birinde), kontrast madde kullanımı gerektirmesi ve bu nedenle tromboz gelişme riski, zor bir teknik olması, kontrast çalışmanın yetersiz olması ve her yerde uygulanamaması gibi nedenle geri planda kalmıştır. Zamanla yerini ultrasonografiye bırakmıştır (40).

2.1.7.2.2. Dubleks Ultrasonografi

Ultrasonografi DVT'li hataların değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olup bir çok avantajı vardır. Kolay uygulanabilir, pratik olması, yatak başında değerlendirmeye imkan vermesi, dinamik ve tekrarlayan görüntüleme olanağı olması, yüksek uzaysal çözünürlük, iyonize radyasyon içermemesi ultrasonografinin başlıca avantajlarıdır. Kişi bağımlı olması ise en önemli dezavantajıdır. Gerçek zamanlı görüntüleme ile doppler akım çalışmalarının kombine edilmesi (dubleks ultrasonografi) artık DVT tanısında altın standart hale gelmiştir (41). İmpedans pletismografi ile yapılan karşılaştırmalarda daha sensitif ve spesifik olduğu bulunmuş ve ilk görüntüleme yöntemi olarak birinci sırada kabul edilmiştir (42). Dubleks ultrasonografide venöz yapı lümeninin trombüs sebebiyle komprese edilememesi majör tanı kriteridir. Venöz akım değişiklikleri nedeniyle normal fazik sinyallerin alınamaması ise indirekt bir ultrasonografi bulgusudur. Proksimal ven trombozlarında sensitivite ve spesifitesi %98'e ulaşır. Ayrıca ultrasonografi ile hematom, Baker kisti, abse gibi ayırıcı tanıda düşünülecek patolojiler rahatlıkla tespit edilebilir.

2.1.7.2.3. İmpedans Pletismografi

Bazı kliniklerde hala ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan bir yöntemdir. Venöz outflow ile ilişkili olan ekstremite kan

akımındaki değişikliklerinin belirlenmesi temeline dayanır. Ekstremiteye dairesel olarak 2 elektrot yerleştirilir. Bu elektrotlar aracılığı ile rezistans değişiklikler ölçülür (6). Proksimal venlerde DVT olması durumunda venöz outflow yavaşlar ve kan akımı ile venöz kapasitans artar. Buna özgü çizelgeler aracılığıyla DVT tanısı konur. Proksimal ven trombozlarında oldukça sensitif ve spesifiktir. Diğer yandan ultrasonografide olduğu gibi daha distal trombozlarda (baldır ven trombozlarında), oklüde olmayan proksimal ven trombozlarında ve inguinal ligamentin üzerindeki iliofemoral ven trombozlarında sensitivitesi düşüktür. Trombotik oklüzyon ile ven kompresyonunun ayırıcı tanısında başarısızdır. Periferik arter hastalığının eşlik ettiği kalp yetersizliği olgularında artmış venöz basınç nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar verebilir (43).

2.1.7.2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Derin ven trombozu tanısında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle iliyak ven ve vena kava inferior tromboz tespitinde oldukça başarılıdır. Gebelikte altıncı aydan sonra büyüyen uterusun venöz akım özelliklerini değiştirmesi nedeniyle MRG, dubleks ultrasonografiye üstündür. Baldır ven trombozlarında da diğer invaziv olmayan testlere üstündür ve daha iyi gösterir. Diğer yandan maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajıdır.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Klinik olarak DVT düşünülen olguların yaklaşık %70'inde DVT'nin ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar saptanır. Bunlardan süperfisiyal tromboflebit, lokal ısı artışı ve kızarıklık, palpasyon sırasında kordon şeklinde ven hissedilmesi ile DVT'den ayrılır. Ancak bu iki durumun bazen beraber bulunabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır. Erizipel daha çok yüzde görülür ve olay daha lokalizedir, keskin sınırları ve üşüme, ateş, titreme, lenfadenopati, lökositoz gibi sistemik enfeksiyon bulguları olaya eşlik eder. Sellülitte ise cilt ve cilt altı yağ dokusunda inflamasyon vardır, sınırlı ise keskin değildir. Altta yatan predispozan bir neden (örneğin, yara, yanık) çoğunlukla mevcuttur. Ateş, üşüme-titreme, lenfadenopati ve lökositoz gibi sistemik bulgular yine olaya eşlik eder. Lenfödemde asıl bulgu ödemdir. Palpasyon

ile hassasiyet ve ağrı olabilir; ancak DVT'deki gibi net olmaz. Akut arter tıkanıklığı (AAT), özellikle "phlegmasia cerula dolens" olguları ile karışabilir. Bununla birlikte, DVT'de tablo yavaş gelişirken, ödem bulunmaz ve nörolojik defisit, AAT'deki kadar değildir. DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler

Aşil tendinit
Arteriyel problemler
Artrit
Asimetrik gode bırakan ödeme neden olabilen patolojiler (konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom)
Selülit, lenfanjit
İliyak venlere tümör, hematom veya abse nedeniyle bası
Hematom
Lenfödem
Kas veya yumuşak doku yaralanması
Nörojenik ağrı
Postflebitik sendrom
Uzamış immobilizasyon veya ayakta paralizi
Rüptüre Baker kisti
Stres kırığı veya diğer kemik lezyonları
Süperfisiyel tromboflebit
Varis

2.1.9. Derin ven trombozu şüphesine yaklaşım

Derin ven trombozundan şüphelenilen durumlarda hastalar Wells klinik skalası ile değerlendirilirler ve buna göre risk durumlarına göre yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olmak üzere üç kategoriye ayrılır (19). Eğer hasta yüksek risk grubunda sınıflandırılır ve dubleks ultrasonografi ile pozitif bir bulgu saptanır ise DVT tanısı konarak tedaviye başlanır. Eğer hasta düşük risk grubunda ve dubleks ultrasonografi negatif ise DVT tanısı ekarte edilir. Diğer yandan risk grubu ve dubleks ultrasonografi sonucu uyuşmazlık gösterirse ileri incelemelere gereksinim duyulur. Hasta şayet yüksek risk grubunda olmasına rağmen dubleks ultrasonografi bulguları yoksa, DVT dışlanamaz. Özellikle baldır düzeyindeki ven trombozlarında şüpheli durumlarda venografi ya da bir hafta sonra işlemin tekrarlanması önerilir.

Bazı otörler şüpheli durumlarda D-dimer düzeyinin faydalı olduğunu ve test sonucu negatif ise DVT'nin ekarte edilebileceğini belirtmektedirler. Tam tersi, eğer hasta düşük risk grubunda ve dubleks ultrasonografi sonucunda pozitif bulgular varsa antikoagulan tedavi komplikasyonlarından kaçınmak için venografi uygulanır. Eğer hasta orta risk grubunda ve dubleks ultrasonografi bulguları yok ise bir hafta sonra yeni bir değerlendirme gerekmektedir.

2.1.10. Tedavi

Günümüzde DVT tanısı konan hastaya mevcut tedavi seçenekleri arasında antikoagülasyon, trombolitik ve cerrahi tedavi olmakla üzere başlıca üç tedavi şekli öne çıkmaktadır. Heparin, DVT tanısı konan hastada mevcut trombüsün progresyonunu ve rekürren trombozu engelleyerek PTE gelişim riskini düşürür. Ancak, heparinin intrensek trombolitik aktivitesi bulunmadığından oluşmuş trombüse etkisi yoktur. Heparin tedavisi uygulanan hastalarda trombüsün tam lizisi ancak %10 oranında görülür. Yine heparin tedavisinin postflebitik sendrom ve kronik venöz yetmezlik üzerine etkisi çok azdır (44). Son yıllarda standart heparinin DMAH preparatları DVT tedavisinde öne çıkmıştır. Trombosit fonksiyonlarını etkilemediklerinden kanama komplikasyonları daha düşüktür. Dozaj vücut ağırlığına göre ayarlanır ve monitörizasyona ihtiyaç duyulmaksızın subkutan uygulanım kolaylığı ile özellikle evde izlenebilecek olgularda büyük kolaylık sağlar. Ayrıca uzun etkili olmaları nedeniyle günde 1-2 kez uygulanım ile istenen etki sağlanabilir (45, 46).

2.1.10.2. Trombolitik tedavi

Trombolitik tedavinin konvansiyonel antikoagulan tedaviye bazı üstünlükleri vardır. Semptomların daha hızla düzelmesi, PTE'nin önlenmesi, normal venöz dolaşımı sağlaması, venöz valvüler fonksiyonları koruması ve postflebitik sendromu önlemesi başlıca avantajlarıdır. Diğer yandan, tedavi sonrasında trombozun progresyonunu ve retrombozu önlemez. Bu nedenle trombolitik tedavi sonrasında mutlaka antikoagülasyona devam edilmelidir. Trombolitik ajanlar sadece temas ettiği trombüste lizis oluşturduğu için komplet venöz oklüzyon olması durumunda pıhtıya

penetre olamaz ve tedavi başarısız olabilir. Heparin ile kıyaslandığında venöz patensi sağlamada oldukça iyi sonuçları vardır. Postflebitik sendromu tamamen ortadan kaldıramamakta; fakat görülme oranını yarı yarıya azaltmaktadır. Trombolitik ajanlar kanama riskini yaklaşık üç kat artırmaktadır. Özellikle intraserebral hemoraji istenmeyen ve mortalitesi oldukça yüksek komplikasyonudur. Bu yüzden rutin olarak önerilmemekte ve birçok klinikte sadece masif bir iliofemoral ven tromboz, ekstremite viabilitesini tehdit eden durum veya genç hastalarda yeni başlayan yaygın ven tromboz olması durumunda uygulanmaktadır. Streptokinaz, ürokinaz ve alteplaz, bu amaçlarla kullanılan trombolitik ajanlardır. Protrombin zamanı aPTZ ve fibrinojen düzeyleri ilk dozdan 4 saat sonra izlenmelidir. Trombolitik tedavide 6-12 saat aralıklarla flebografi veya dubleks ultrasonografi ile lizisin kontrolü gerekir. (47-49).

2.1.10.3. Cerrahi Tedavi

Özellikle masif iliofemoral ven trombozu olması durumunda ekstremite viabilitesini tehdit eden *phlegmasia cerulea dolens* kliniğinde cerrahi tedavi tercih edilir (50, 51). Cerrahi tedavide başlıca amaç trombotik materyalin uzaklaştırılarak PTE'nin önlenmesidir. Ayrıca, venöz patensin sağlanmasının dışında venöz valvüler fonksiyonlar da korunur. Trombektomi tek başına yapılmaz. Mutlaka heparinizasyon ya da antikoagulasyon ile beraber yapılır. Çünkü retromboz oranları yüksektir. Trombektomiye ilaveten açılan arteriyovenöz fistül, venöz patensi artırır. Ek olarak, kros-pubik venöz bypass, venöz patensin elde edilemediği durumlarda bir alternatiftir (52).

2.1.10.4. İstirahat

İstirahat uygulanması DVT tedavisinde tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Kuzey Amerika'da bazı merkezler, özellikle erken dönemde PTE'nin önlenmesi amacıyla bacak elavasyonu ile beraber yatak istirahatı ve mobilizasyonun kısıtlanmasını önerirken, Avrupa'da mobilizasyon ile venöz staz ve trombozdaki progresyonun engellenebileceği düşünülmekte ve mobilizasyon kısıtlanmamaktadır. Bu hastaların hospitalize mi edilmesi yoksa evde mi takip edilmeleri gerektiği de

diğer tartışma konusudur. Günümüzde hastanede yatarak tedavi edilme endikasyonları şu şekildedir;

- Klinik olarak PTE şüphesi olanlar
- Daha önce geçirilmiş PTE öyküsü olanlar
- Rekürren DVT
- Böbrek yetmezliği gibi komorbiditelerin bulunması
- Masif iliofemoral ven trombozları
- Morbid obezite
- Hastanın yatırılmasını gerektiren sosyal nedenlerin bulunması.

Bunların dışında kalan olgular DMAH ile evde tedavi edilmektedir. Varis çorapları veya kompresyon bandajları rutin olarak önerilmektedir.

2.1.10.5. Vena Kafa Filtresi

İnferior vena kava filtrelerinde mekanizma mekanik bir bariyer oluşturarak pulmoner emboli önlenmesine dayanır. Floroskopi eşliğinde girilerek intravenöz olarak yerleştirilirler. Antikoagulan tedavi nedeniyle kanama gelişmesi, antikoagülan tedavinin kontrendike olması, yeni ya da rekürren tromboz ve uygun antikoagülan tedaviye rağmen PTE gelişmesi durumunda inferior vena cava filtresi endikedir.

2.2. Pulmoner Tromboemboli

PTE, sistemik venöz sistemde oluşan pıhtıların pulmoner vasküler yatağa göçü ile ortaya çıkan klinik tabloya verilen isimdir. Kalp ve akciğer hastalıklarında yaşam sürelerinin uzamasına paralel olarak daha yaygın görülmeye başlanmış olan PTE, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bunun yanında tanı ve tedavisinde ciddi zorluklar yaşanmakta, olguların yaklaşık %70'inde doğru tanı konamamaktadır (53).

Derin ven trombozu ile PTE, iki ayrı klinik antite olarak değerlendirilmesine karşın, anjiografi ile kanıtlanan PTE'li hastaların %80'inde venografi ile gösterilen DVT bulunmaktadır (54). Önceleri pulmoner arterde oluştuğu düşünülen trombüsün,

aslında periferik venöz vaskülariteden kaynaklanan bir emboli olduğu görülmüştür. Hastane ölümlerinin %3-5'inden PTE sorumludur. Son zamanlarda PTE insidansında azalma görüldüğü vurgulanmakla birlikte, bu insidansı artıran ya da azaltan pek çok faktör bulunmaktadır. Yaşlı nüfusun artması, hastaların önceki yıllara göre çok daha agresif ve yoğun cerrahi girişimlerle tedavi edilmesi, PTE insidansının artmasına neden olmaktadır. Diğer yandan, minimal invaziv girişimlerin daha sık uygulanmaya başlaması, hospitalizasyon sürelerinin kısalması ve böylelikle hastaların erken mobilizasyonu, majör cerrahi girişimlerden sonra tromboprofilaksinin yaygınlaşması ve yaşlı olgularda kardiyovasküler korunma için antiplatelet ajanların kullanımı, PTE insidansını azaltmaktadır.

2.2.1. Patogenez

Pulmoner artere yerleşen embolinin kaynağı, büyük bir oranda bacaktaki derin venlerdir. Bu venlerdeki valvüllerin arkasına yerleşen trombüs, proksimale doğru uzanmaya başlar ve venöz lümen içinde her an kopabilecek ince uzun bir pıhtı şeklini alır. Kadınlarda PTE, pelvik venlerde trombüslerden de kaynaklanabilir. Pelvik kitleleler, jinekolojik ameliyatlar, gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik trombüs, oluşumu için predispozan faktörler arasındadır. Erkeklerde ise, prostat hastalığı ya da prostat operasyonları, pelvik venlerde trombüse neden olabilir.

Pulmoner tromboemboli bazı durumlarda trombüs dışı nedenlerle de gelişebilir. Venöz dolaşıma karışan doku fragmanları, parazitler, amnion sıvısı, hava da emboli oluşturabilir. DVT bölümünde vurgulandığı gibi, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanan damar içi pıhtılaşmaya neden olan üç ana faktör (damar duvarında bozulma, venöz staz, hiperkoagülabilite) günümüzde de geçerliliğini korumaktadır.

Normalde vasküler yataktaki endotelial membran, kandaki proteinler ile hücreler arasında bir bariyer oluşturur. Venöz duvar zedelenmesi, endotelial hasara yol açar. Endotelial yaralanma, trombüs oluşumunu tetikler. Kanın subendotelial bazal membrana ulaşması ile pıhtılaşma süreci başlar. Antitrombik mekanizmalar inhibe olurken trombositlerin de aktive olması ile adezyon ve agregasyon gelişir.

Sistemik lupus eritematozis gibi bazı hastalıkların seyri sırasında gelişen “otoimmun endotelial zedelenme” de tromboza predispozisyon oluşturabilir.

Venöz staz, trombüs oluşumunu başlatan mekanizma olmaktan çok, olayın gelişimini hızlandıran ya da presipite eden bir faktördür. Aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin lokal birikimine yol açarak trombüs oluşumunu hızlandırır. Operasyon sonrası yatağa bağımlı kalınması, yetmezliği sonucu alt ekstremitelerde dolaşımın yavaşlaması ve derin venlerdeki varisler, staz oluşturan başlıca faktörler arasındadır.

Hiperkoagulopatiye yol açan faktörler; kalıtımsal (antitrombin yetersizliği, protein C yetersizliği, protein S eksikliği, plazminojen yetersizliği, aktive protein C direnci, hiperhomosistinemi, antifosfolipid antikor bulunması, faktör VII konsantrasyon yüksekliği) ya da bazı hastalıklar (malignite, nefrotik sendrom, esansiyel trombositozis, paroksismal nokturnal hemoglobinüri, inflamatuvar barsak hastalıkları) ve ilaç kullanımlarına (östrojen) bağlı olabilir. Bunlar arasından özellikle protein C, protein S ve antitrombin yetersizliği bulunanlarda, PTE gelişim insidansının %50’nin üzerinde olduğu vurgulanmaktadır. Yapılan araştırmalarda, PTE oluşumunda birden çok faktörün predispozan etkisi bildirilmiştir ve daha önce DVT için sıralanan risk faktörleri PTE için de geçerlidir (55).

2.2.2. Patofizyoloji

Pulmoner tromboemboli kliniği; oblitere olan pulmoner arterin çapı ve embolinin yaygınlığına, hastanın kardiyopulmoner durumuna ve emboliyi takiben ortaya çıkan aktif mediatörler ile nörohümoral reflekslerin yol açtığı sistemik etkilere bağlı olarak farklılık gösterir. Mevcut pulmoner yatak normal olduğu sürece, küçük emboliler bir değişiklik oluşturmaz. Diğer yandan ana pulmoner arterdeki büyük bir emboli, sistemik hipotansiyon, bradikardi ve pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Pulmoner vasküler direnci yüksek olanlarda, küçük emboliler bile pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Akut bir emboli, refleks vazokonstrüksiyon ile pulmoner arter basıncında artış oluşturur. Buna değişik derecelerde pulmoner ödem de eklenebilir. Refleks

vazokonstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyon gelişiminde hümoral mediatörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Bazı serotonin antagonistlerinin PTE sonrası erken dönemde ortaya çıkan refleks vazo-bronko-konstrüksiyonları inhibe etmesi, bu görüşü desteklemektedir. Peptidolökotrienler, araşidonik asit metabolitleri, trombosit aktive edici faktör ve bazı prostasiklinler, pulmoner emboli kliniğinin oluşumunda rol oynayan diğer vazoaktif ajanlar arasındadır. Bu mediatörlerin endotel geçirgenliğini artırarak pulmoner ödem oluşturması konusu ise tartışmalıdır. Hümoral mediatörlere ek olarak, pulmoner arter bifurkasyon alanlarında bulunduğu kabul edilen reseptörlerin başlattığı nörohümoral refleksler, embolide ortaya çıkan vazokonstrüksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. İnfarkt oluşturan embolilerde. bronşiyal dolaşım yetersizliği ya da havayolu hastalığı bulunmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği hastalarda pulmoner infarkt gelişimine yatkındırlar.

Pulmoner arter dallarının emboli ile tıkanması sonucu, çevre parankim dokusunda ödem ve atelektazi gelişir. Ventilasyonun olmayıp perfüzyonun devam ettiği bu alanlar sağ-sol şant gibi davranarak arteriyel hipoksemiye yol açar. Sistemik arteriyel hipoksemi, sistemik arteriyel hipokapni, alveoloarteriyel basınç gradiyentinde ($PA\text{-}PaO_2$) artış, alveoler ventilasyon artışı, ölü boşluk ventilasyonunda artış. Pulmoner arterlerde emboli oluşturan trombüs, ya fibrinoliz ile parçalanarak ya da organize olarak sonlanır. Atelektazi ve ödem gelişmedikçe genellikle komplet rezolüsyona uğrar. İnfarkt gelişmişse, etkilenen alanda fibrotik doku, sekel olarak kalır.

2.2.3. Klinik Tablo

Pulmoner tromboemboli, tıkanan pulmoner arterin genişliğine göre masif ya da submasif olarak, infarkt gelişimine göre de infarktlı ya da infarktsız olarak sınıflandırılabilir. Bunun dışında, tekrarlayan mikroemboliler sonucu gelişen kronik pulmoner emboli de ayrı bir antite olarak incelenir.

2.2.4. Masif Pulmoner Emboli

Genellikle ana pulmoner arterde oturup her iki ana pulmoner arter dalını da etkileyen, arter sisteminin en az %50'sinin tıkandığı emboli türüdür. Sistemik hipotansiyon, senkop, taşipne (>20/dakika), taşikardi (>100/dakika), siyanoz, ateş, terleme, oliguri ve mental konfüzyon ortaya çıkabilir. Wheezing, plevral frotman, inspirium sonu raller, ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti şiddetli olarak duyulur. Sağ ventrikül yetmezliği geliştiği durumlarda, sternumun sol kenarı boyunca sağ ventriküler S3 ve triküspit yetmezliğe bağlı pansistolik üfürüm bulunabilir (56).

2.2.5. Akut Pulmoner İnfarktüs

Pulmoner tromboembolinin yaklaşık %10'unda infarktüs gelişir. Ani başlayan plöritik ağrı, dispne, hemoptizi, plevral frotman ve plevral sıvı ile karakterizedir. Plevra kaynaklı ağrı genellikle kotlara lokalizedir. İnfarkt alanının yerine göre, omuz ya da batına yayılabilir. Ağrının akut başlangıçlı olması ve şiddeti nedeniyle myokard infarktüsü ile karışabilir. Ancak ağrının plevral nitelikte olması ve nitrogliserinlere yanıt vermemesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. İnfarkt alanı, doku nekrozu gelişimine bağlı olmaksızın hemen daima viseral plevraya yakın bir alanda lokalizedir. Rutin akciğer grafisinde, erken dönemde bronkopnömoniyi andıran bir görünüm sergiler, zamanla bir ya da birden fazla sayıda, plevral tabanlı, kama şeklinde dansitelere dönüşür. Bu görünüm "Hampton hörgücü" olarak adlandırılır.

2.2.6. İnfarktüs Gelişmeyen Pulmoner Tromboemboli

Submasif emboli olarak tanımlanan emboliler, bu başlık altında incelenmektedir. Masif pulmoner emboli ve akut pulmoner infarktüste olduğu gibi tanısal ayırdedici özellikler submasif embolide bulunmadığından, tanısı ve değerlendirilmesi güçtür. Küçük çaplı arterlerin tıkandığı durumlarda, nedeni tam olarak açıklanamayan nefes darlığı, taşipne ve taşikardi gibi non-spesifik bulgular ön plandadır. Sistemik arter basıncı normaldir. Pulmoner damar yatağının %30'dan daha fazlasının tıkandığı durumlarda dispne şiddetlenir ve sürekli hal alır. Anksiyete

ile birlikte substernal baskı hissi ortaya çıkar. Özellikle bu grup embolilerde, tanıya ulaşmada yetersiz kalan klinik bulguları risk faktörleri eşliğinde değerlendirerek klinik olasılıkların belirlenmesi yoluna gidilmiştir (Tablo 4) (53).

Tablo 4. Pulmoner tromboembolide klinik olasılıklar

Yüksek klinik olasılık Bir ya da daha fazla majör risk faktörü ile birlikte masif ya da submasif emboli bulguları
Orta klinik olasılık Risk faktörleri olmaksızın masif ya da submasif emboli bulguları Majör risk faktörleri ile birlikte olan atipik emboli bulguları*
Düşük klinik olasılık Majör risk faktörleri olmaksızın masif ya da submasif emboli bulguları

*Atipik emboli bulguları: Ateş, subakut dispne, konfüzyon, wheezing, persistan sol ventrikül yetmezliği, taşiaritmi, progresif sağ ventrikül yetmezliği.

2.2.7. Kronik Pulmoner Emboli

Önceleri akut pulmoner embolinin nadir ya da aberran bir sonucu olarak kabul edilen kronik pulmoner embolinin aslında, tedavi edilmeyen ya da rekürren emboli atakları sonucu geliştiği düşünülmektedir. Tekrarlayan emboliler pulmoner hipertansiyon ve sonrasında kor pulmonale oluşumuna yol açar. Kor pulmonale geliştiği taktirde EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları izlenir. Klinik olarak primer pulmoner hipertansiyon tanısı almış hastaların yaklaşık yarısında, biyopsi ya da otopsi ile pulmoner tromboembolinin varlığı kanıtlanmıştır.

2.2.8. Tanı Yöntemleri

Pulmoner tromboemboli tanısında, klinik bulgu ve semptomların değeri sınırlıdır. Taşipne, taşikardi, plöritik ağrı ve hemoptizi, tanı için spesifik değildir. Tanı için “klinik kuşku” ön plandadır.

2.2.8.1. Laboratuvar Bulguları

Rutin biyokimyasal incelemelerin tanıda pek değeri yoktur. Serumda fibrin yıkım ürünleri (D-dimer) konsantrasyonunun belirlenmesi, sensitivitesi yüksek bir

yöntemdir. Ancak, spesifitesi düşük olup, yanlış-pozitif sonuç oranı yüksektir. Ancak test sonucunun olumsuz bulunması, venöz tromboemboliyi yaklaşık %95 oranında dışlayabilmektedir. Travma, cerrahi girişim, sistemik lupus eritematozis ve böbrek hastalıklarında D-dimer testi, yanlış olarak pozitif sonuç verebilir. D-dimer testi hakkında ayrıntılı bilgi DVT bölümünde aktarılmıştır.

2.2.8.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi bulguları, pulmoner emboli tanısı için non-spesifiktir. Masif embolilerde, sağ ventrikül yüklenme bulguları ile birlikte $S_1Q_3T_3$ paterni izlenir. Bazı durumlarda izlenebilen atrial aritmiler, tanı için yardımcı değildir. EKG'nin asıl önemi, PTE ile karışabilen hastalıkların dışlanmasındaki rolüdür.

2.2.8.3. Arteriyel Kan Gazları

Pulmoner tromboemboli tanısında artcriycl kan gazları, tanıyı desteklemesi açısından önemlidir. PaO_2 düşük, PCO_2 ise normal ya da düşüktür. Olguların %10-15'indc arteriyel kan gazları ve $PA\text{-}PaO_2$ normal sınırlardadır (57). Arteriyel kan gazlarında izlenen bu değişiklikler sadece emboliye ilişkin başka bulguların varlığında tanıyı destekleyici özellik taşır. Hastada nedeni belirlenemeyen hipoksi ile birlikte normokapni ya da hipokapni mevcutsa, araştırmaları PTE yönünde derinleştirmek gerekir. Arter kan gazları, PTE şiddetinin belirlenmesinde ve tedavinin izlenmesinde de yararlıdır.

2.2.8.4. Radyolojik İncelemeler

2.2.8.4.1. Direkt Akciğer Grafisi

Direkt göğüs grafilerinin PTE tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmasına karşın, tanı ve tedaviyi izlemede temel yöntemdir. Bunun nedeni, kolay, ucuz ve non-invaziv olmasıdır. PTE'de akciğer grafisindc izlenen bulguların çoğu non-spesifik ve indirekt özellik taşır. Radyolojik bulgular, PTE'nin yaygınlığına, infarktüs bulunup bulunmamasına göre farklılık gösterir. PTE'nin klasik bulguları

arasında sayılan santral pulmoner arterin belirginleşmesi, periferal pulmoner vaskülatürün bazı alanlarda azalması ve kama şeklinde infiltratların ortaya çıkması, olguların ancak %25'inden az bir kısmında izlenmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Pulmoner tromboembolinin akciğer grafisi bulguları

Parankimal konsolidasyon
Bazal lineer atelektazi
Plevral efüzyon, Diyafragma elevasyonu
Pulmoner vaskülatürün azalması
Santral pulmoner arterin belirginleşmesi
Pulmoner ödem, Kardiyomegali
Kama şeklinde plevra tabanlı dansite (Hampton's hump)
Emboli distalinde vazokonstrüksiyona bağlı fokal oligemi (Westermark sign)*
Pulmoner konsolidasyonun periferden santrale doğru azalması (Melting sign)*
Fibrotik skar sonucu plevra invajinasyonuna bağlı psödofissürler (Fleischner lines)*
Azigos veninde dilatasyon
Bir pulmoner arter dalında ani sonlanma (Knuckle sign)

***infarktlı embolilerde

2.2.8.4.2. Spiral Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Pulmoner tromboembolinin BT'ye yansıyan bulgularını vasküler, parankimal ve plevral olmak üzere 3 grupta toplamak mümkündür. En önemli vasküler bulgu, pulmoner arter lümeninin içinde trombüsün görülmesidir.

2.3. Yüzeyel Tromboflebit

Özellikle iki durumda süpefisiyal tromboflebite DVT eşlik eder; bunlardan birincisi venöz variköz değişiklikleri olan olgular, diğeri ise diz üstünde safen ven tutulumu olan, özellikle safenofemoral bileşkenin etkilendiği olgulardır. Bu iki grubun DVT açısından incelenmesi gerekir. Komplike olmayan süperfisiyel tromboflebitler, nonstreoid anti-inflamatuvar ilaçlar, varis çorapları ile semptomatik tedavi edilebilir. Bazı merkezler yüksek riskli olgularda tam doz antikoagulasyon uygulamaktadır. Alternatif bir yaklaşım da non-invaziv testler ile bu olguların 24-72 saat aralıklarla yakın izlemidir. Proksimal ven trombozu tespit edilen olgular antikoagule edilmelidir.

2.4. Aksiller / Subklavian Ven Trombozu

Paget (1875) ve Von Schrötter (1884) tarafından tarif edildiğinden Paget-Von Schrötter sendromu olarak anılır. Patofizyoloji ve etiyoloji alt ekstremite trombozlarına benzer. İnsidans ise alt ekstremite trombozlarından daha düşüktür. Bunun nedenleri; hidrostatik basıncın düşük, venöz vavüllerinin daha az sayıda, kan akım oranının daha yüksek ve üst ekstremitelerinin daha mobil olmasıdır. Servikal kosta veya konjenital anomalilere bağlı torasik outlet sendromu, aksiller/subklavian ven trombozları için önemli predispozan faktörlerdir. Özellikle subklavian ven yolu ile kemoterapi, parenteral nütrisyon. hemodiyaliz ve pulmoner arter kateterizasyonları riski artırmaktadır. Yaklaşık %10 oranında PTE riski taşırlar, ancak fatal emboli oranı oldukça düşüktür. Ultrasonografi ve venografı tanıda değerli testlerdir. Kollateral kan akımı nedeniyle ultrasonografi başarısız olabilir. Lokal olarak uygulanan trombolitik tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Venöz patensin sağlanması kronik venöz yetmezlik insidansını önemli ölçüde azaltır. Anatomik anomalilerin varlığında uzun dönem morbidite ve nüksün önlenmesi amacıyla cerrahi tedavi önerilmektedir.

2.5. Portal Ven Trombozu

Karaciğer beslenmesinin dörtte üçü portal venden ve dörtte biri ise hepatik arter dallarından sağlanır. Venöz drenaj ise sağ, orta ve sol hepatik venler aracılığı ile inferior vena kava'ya olmaktadır. Portal ven karaciğere gelen oksijenin büyük çoğunluğunu (%70-75) yaşıyan ve kan akımı oldukça yüksek bir vendir (akım hızı dakikada 1000-1200 ml). Portal ven trombozu (PVT) durumunda presinüzoidal portal hipertansiyon gelişir. Etiyopatogenezine baktığımızda genel olarak multifaktöryel olarak değerlendirilir. Bununla birlikte en sık neden karaciğer sirozudur. Karaciğer, safra yolları ve pankreas maligniteleri PVT yapan ve göreceli olarak sık görülen diğer nedenlerdir. Ek olarak, siroz ve malignite dışında da trombofili yapan hastalıklar PVT nedeni olabilir (58, 59).

Karaciğer sirozu gelişmesi nedeniyle portal kan akımında bir azalma/yavaşlama görülür. Ayrıca karaciğer parankim hasarı nedeniyle sentez

fonksiyonu kaybolarak protein C, protein S veya antitrombin gibi antitrombojenik faktörlerin sentezinde azalma olur. Yine hepatoselüler karsinom (HCC) sıklığı artış gösterir. Malign hastalarda PVT etiyopatogenezinde temel mekanizma tümöral dokunun vasküler yapı içine olan yayılımıdır. Ayrıca kitleden salınan trombojenik faktörlerin etkisi ile kitlenin mekanik basısı nedeniyle kan akımında azalma da PVT etyopatogenezinde rol oynar. Çoğunlukla damar içi yapıda tromboz olmadan, sadece eksternal bası ya da kitle invazyonu nedeniyle portal vende tıkanma olur. PVT akut olarak gelişebileceği gibi kronik olarak da gelişir ve klinik şiddeti tutulum gösteren diğer yapılara göre değişir. Bazı durumlarda süperior mezenterik ven ile splenik ven de olaya katılır ve bu durumlarda intestinal iskemi ve gastrik varisler de olaya eklenir. Yine akut olgularda superior mezenterik venin tutulumuna bağlı olarak intestinal konjesyon ve iskemiye sekonder asit gelişebilir Dolayısı ile hastalığın prognozu daha kötü olur (58, 59).

Portal ven trombozu kabaca akut ve kronik form olmak üzere iki şekilde oluşabilir. Akut PVT'de klinik prezentasyon, trombozun yaygınlığı ve oluşum hızına bağlıdır. Asemptomatik ve sessiz bir başlangıç ile prezente olup insidental olarak tespit edilebileceği gibi karın ağrısı, ateş ya da dispeptik semptomlarla da prezente olabilirler. Hatta sirozlu hastalarda özofagusta görülen varis kanaması ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. (58, 59).

Kronik PVT'de klinik daha değişkendir. Asemptomatik olabileceği ve insidental saptanabileceği gibi, klinik de verebilir. Genel olarak portal hipertansiyona bağlı gelişen bulgular daha sık görülür. Ayrıca özofagus varisleri, gastrik varisler, splenomegali / hipersplenizm ve portal biliyopati vardır. Sirozu olan PVT'lu hastalar asemptomatik olabilirler. Semptomatik hastalarda en sık klinik başvuru nedeni GİS kanamasıdır. Hastalar hematemez veya hematokezya/melena ile gelebilirler. Portal biliyopati hastalarında sarılık, halsizlik, kaşıntı ve kolik tarzında ağrı gibi kolestatik bulgular olabilir (58). Kronik PVT'de ve parsiyel bir tromboz olması durumlarında venöz akımın devam etmesi için farklı bölgelerde kollateraller gelişir. Genel olarak hiperkoagülopati olduğu durumlarda akut PVT gelişir ve kollateral formasyonuna fırsat vermediğinden tablo daha ciddidir.

2.6. Budd Ciıari Sendromu

Budd Chiari sendromunda hepatik ven ya da inferior vena kava (İVK) seviyesinde lobar ya da segmental hepatik venöz obstrüksiyonu görülür. Primer veya da sekonder nedenlerle gelişebilir. Tromboz olması durumunda sinüzoidal basınç artmakta, böylece portal akımı azalmaktadır. Sentrlobüler konjesyon nedeniyle de karaciğerde nekroz ve atrofi oluşur.

Konjenital webler, çeşitli nedenlerle zedelenme ve enfeksiyoz hastalıklar primer Budd Chiari nedenleri arasındadır. Sekonder Budd Chiari'de sıklıkla trombotik sebepler söz konusudur. Tromboz çoğunlukla santral ya da sublobuler venlerde görülür. Bu sebeple kemoterapi ve radyasyon, kemik iliği nakli, oral kontraseptif ilaç kullanımı, hamilelik, polistemi ve protein C eksikliği sayılmaktadır. Trombotik olmayan nedenleri ise karaciğer ya da karaciğer dışı tümöral lezyonlarıdır.

Klinik bulgular ve hastalığın şiddeti fulminan, akut ve subakut veya kronik seyirli olabilir. Budd-Chiaride uygulanacak tedavi kararı altta yatan nedene ve hastalığın şiddetine bağlı olarak uygulanmaktadır (59).

2.7. Venöz Sinüs Trombozu

Beyin venöz yapıları subaraknoid aralıkta bulunur. Ancak diğer venlerden farklı bir yapı gösterirler; kas dokusu ve valv içermezler, kraniyal venöz sinüslere drene olurlar. Venöz sinüsler duranın yaprakları tarafından oluşturulmuş anatomik boşluklardır ve damar duvarı içermezler. İskemik inmelerin büyük çoğunluğu arteriyel tromboz nedeniyle olurken, venöz kökenli inmeler bütün inmelerin sadece %1'ini oluşturur. Venöz sinüs trombozu (VST), iskemik inmenin oldukça nadir görülen sebeplerindendir. Görüntüleme yöntemindeki gelişmeler ve farkındalığın artması ile daha fazla VST olgusu tanı almaktadır. İnsidansının yılda 0.2-1.2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte yenidoğan ve çocukluk döneminde erişkinlere kıyasla daha sık görülürler. Çocukluk çağı ve ileri yaşlarda görülme sıklığında cinsiyet açısından fark yok iken, genç erişkin yaş

grubundaki (20-35 yaş) kadınlarda, erkeklerden üç kat daha fazla görülmektedir. Bu durum daha çok gebelik, puerperyum ve oral kontraseptif kullanımı gibi ilave risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (60).

Venöz sinus trombozunda klinik; trombozun yerine göre değişiklik gösterir; ancak en sık semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı zaman içinde şiddetlenerek dayanılmaz bir hal alabilir ve o güne kadar hissedilen en şiddetli baş ağrısı olarak tariflenir. Bulantı, kusma, bulanık görme gibi şikayetler görülebileceği gibi çok farklı nörolojik bulgular ile (ör. güç kaybı, konuşma bozuklukları, görme problemleri) de seyredebilir. Klinik akut, subakut seyirli olabilir ve zaman içinde ilerler. Fokal veya jeneralize epileptik ataklar, status epileptikus da yine VST'de görülebilir (60).

VST etiyopatogenezinde altında iki temel mekanizma vardır. Birincisi parankimal iskemik hasar, ikincisi ise kafa içi basınç artışıdır. Venöz tromboz sonrasında gelişen venöz sistemdeki basınç artışı ile beyin dokusunda kapiller alandaki perfüzyon basıncı azalır. Venöz ve kapiller basınç artışı zamanla kan beyin bariyerinin bozulmasına, interstisyel alana sıvı geçişi ile vazojenik ödeme neden olur. Basınç artışı ilerlerse venöz kapillerlerde yırtılma görülür ve venöz hemorajiler gelişir. Vasküler kompartmandaki basınç artışı giderek beyin perfüzyon basıncını düşürür ve serebral kan akımını azaltır. Devamında sitotoksik ödem gelişerek beyindeki hasar ilerler (60).

Tedavide öncelikle altta tromboza yol açan neden tedavi edilmeli ve kontrol altına alınmalıdır. Antikoagülan tedavi oldukça önemlidir ve ortak görüş hastaların antikoagüle edilmesi gerektiğidir. Sistemik heparin tedavisine rağmen kontrolün sağlanamadığı, yaygın sinüs tutulumuna bağlı klinik kötüleşmenin görüldüğü ya da antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu durumlarda çeşitli girişimsel endovasküler tedaviler denenebilir (60)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Ortamı

Araştırmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Hastanemizde 220'si yoğun bakım olmak üzere toplam 1450 yatak bulunmaktadır. Bunların %70'i nitelikli yatak özelliklerine sahiptir. Merkezimizde yılda 1 milyon insana ayaktan, 70.000 hastaya yatarak hizmet verilmekte olup, yılda 50.000 hasta ameliyat olmaktadır.

3.2. Araştırma Tasarımı

Araştırmamız retrospektif kohort tipinde bir çalışmadır. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2013-2018 yılları arasında başvuran; başvuru anında akut venöz trombozu veya embolisi olan ya da hastanede yattığı esnada venöz tromboz veya emboli gelişen hastalar alınmıştır. Söz konusu hastaların radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tromboz yeri tespit edilmiş olup kesin tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır. Araştırmanın raporlanması STROBE kriterlerine (61) uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Akademik Kurulu'na gönderilen tez konusu onay formu ile uygunluk alınmıştır (Ek 1).

3.3. Materyal Metod

Hastaların demografik verileri: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kronik hastalık öyküsü, kronik hastalık nedeniyle kulanmakta olduğu ilaçları incelendi. Venöz tromboembolizm için risk faktörleri olan: immobilizasyon, seyahat öyküsü (8 saatten uzun süreli, hava veya kara yoluyla), mevcut hastaneye yatış günü, majör travma varlığı (yoğun bakım ünitesinde yatış, sepsis, aktif enfeksiyon varlığı, aktif radyoterapi ve kemoterapi tedavisi almak), immobilizasyon varlığı, seyahat öyküsü, önceki tromboembolizm öyküsü, son 3 ay içinde majör cerrahi öyküsü, son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı, gebelik veya son 6 hafta içinde doğum yapmış olmak, stroke veya spinal

kord hasarı geçirmiş olmak, myeloproliferatif hastalık öyküsü araştırıldı. Ayrıca hastaların tromboz geliştiği dönemdeki kan değerleri incelendi. Trombofili tetkikleri yapılan hastaların sonuçları değerlendirildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.03.2019 tarihli 2 no'lu oturum 15 nolu kararı (Ek 1) ile izin alınmıştır. Araştırmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

3.5. Örneklem Hesabı

Örneklem hesabı için GPower 3,1 (Kiel, Almanya) programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki standart sapmaların eşit olacağı varsayılmıştır. Yedi farklı tromboemboli grubunda nümerik değişkenler arasındaki farkı 0,2 'lik (düşük) bir etki büyüklüğü ile tek yönlü ANOVA kullanarak yakalayacak hassasiyette bir araştırmayı 0,05 alfa yanılma payı ve % 99 güç ile planlamak için her bir grupta 119 'ar kişilik (toplam 714 kişi) bir örneklem gerekmektedir.

3.6. İstatistik Analizler

Bilgisayar ortamında veriler SPSS 25,0 programı yardımıyla analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular kategorik ise sayı veya yüzde ile, nümerik ise ortalama ve standart sapma şeklinde belirtilmiştir. Nümerik verilerin normal dağılıma uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık katsayılarına göre değerlendirilmiştir. Bunun için George ve Mallery'nin 2010 yılında yayınladıkları; 'çarpıklık ve basıklık değerlerinin +2 ile -2 arasında olması normal dağılıma uygunluk analizleri yapmak için yeterlidir' görüşü kriter olarak kullanılmıştır (62). Gruplar karşılaştırılırken nümerik verilerde parametrik test şartları karşılanmıyorsa Kruskall Wallis testi, test şartları karşılanıyorsa tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Post hoc analizler varyansların homojen olması durumunda Bonferoni ve Tukey, olmaması durumunda

ise Tamhane T2 ile yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza venöz tromboz veya tromboemboli tanılı toplam 926 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 494'ü (%53,4) kadın, 432'si (%47,6) erkek idi. Hastaneye yatış günleri ortalaması 2,94 ± 7.25 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 61,73 ± 17,90 iken, ortancası 65 (en küçük – en büyük; 2 – 106) idi. Çalışmaya dahil edilen kişilerde sigara kullanan hasta oranı %43.3 (n:401) iken sigara kullanmayan hasta oranı %56.7 (n:525) idi.

Hastaların komorbid durumları incelendiğinde kardiovasküler hastalığı olan hasta oranı %47.3 (n:438), malignitesi olan hasta oranı %21.3 (n:197), metabolik hastalığı (diyabetes mellitus, hiperlipidemi, gut) olan hasta oranı %19.2 (n:178) idi. Diğer hastalıkları (romatoid artrit, psöriyazis, pemfigus, pemfigoid, epilepsi, şizofreni, preeklempsi, gilbert, beta talasemi majör, immun trombositopeni, chron hastalığı, ülseratif kolit) olan hasta oranı %6.9 (n:64) idi. Demografik veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

Yaş ortalaması	61.73 ± 17,90 yıl	
Yatış günü ortalaması	2.94 ± 7.25 gün	
	Sıklığı (n)	**Oranı(%)**
Kadın	494	53.4
Erkek	432	47.6
Kardiyovasküler hastalık (ht, kah, kky)	438	47.3
Malignite	197	21.3
Metabolik hastalık (DM,hiperlipidemi,gut)	178	19.2
Akut pulmoner patoloji	177	19.1
Kronik akciğer hastalıkları	174	18.8
Santral sinir sistemi hastalıkları*	157	17
Kronik karaciğer hastalıkları	66	7.1
Diğer Hastlalıklar	64	6.9
Renal Hastalıklar (ARY, KRY, Nefrotik Sendrom)	51	5.5
Aktif kanama varlığı	40	4.3
Myeloproliferatif hastalık	16	1.7
Santral sinir sistemi tutulumu olan vaskülit/Behçet	12	1.3

*Stroke/spinal kord hasarı/sss cerrahisi/beyinde kitle lezyon/metastaz/nörokognitif bozukluk

Hastaların tromboembolizm için taşıdıkları risk faktörleri incelendiğinde ilk sırada %73'lük (n:676) oranla immobilizasyon, ikinci sırada %62.4 (n:575) oran ile son üç ayda hastaneye yatış, üçüncü sırada %52.7 (n:488) oran ile majör travma olduğu görüldü. Hastaların risk faktörleri incelemesi aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların risk faktörlerinin incelenmesi

Risk Faktörü	**Sıklığı (n)**	**Oranı (%)**
İmmobilizasyon	676	%73
Son üç ayda hastaneye yatış	575	%62.4
Majör travma*	488	%52.7
Sigara kullanımı	401	%43.3
Önceki tromboembolizm	266	%28.7
Son üç ayda operasyon	228	%24.6
Non ortopedik cerrahi	139	%15
Ortopedik cerrahi	89	%9.6
Arteryel emboli/anevrizma/arteryel girişim/ anjiyo/ embolektomi	62	%6.7
Gebelik/6 hafta içinde doğum yapmış olmak	40	%4.3
Oral kontraseptif kullanımı	22	%2.4
Seyahat öyküsü **	16	%1.7
Kateter/pacemaker varlığı	16	%1.7

*YBÜ hastası, sepsis, akut enf, aktif RT/KT alımı
**6 saatten uzun süreli, hava veya kara yoluyla

Çalışmaya dahil edilen hastalarda daha önceden tromboembolizm geçirme öyküsü oranı %28.7 (n:266) iken akut tromboz veya emboli gelişimi esnasında düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral antikoagülan kullanan hasta oranı %4.9 (n:45) idi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kronik hastalıklar nedeniyle düzenli ilaç kullanım oranı %68.4 (n:633) idi. Oral kontraseptif kullanım oranı %2.4 (n:22) (bayan hastaların %4.45'i) idi. Gebelik durumu olan veya son 6 hafta içinde doğum yapmış olan hasta oranı %4.3 (n:40) (bayan hastaların % 8'i) izlendi. Hastalar arasında hormon replasman tedavisi alan yoktu.

Son 3 ayda operasyon geçiren hasta oranı % 24.6 (n:228) iken bu hastaların % 9.6'sının (n:89) ortopedik cerrahi geçirdiği, % 15'inin (n:139) diğer cerrahi

operasyonları (genel cerrahi, jinekolojik, kanser cerrahisi vb.) geçirdiği görüldü. Sınıflamaya dahil edilmeyen 5 hastanın 3'ünde atriyoventriküler nodal reentrant taşikardi (AVNRT) ablasyonu işleminden sonra, 2'sinde ise endoskopik retrograd kolanjiyopankreotografi (ERCP) işleminden sonra tromboemboli geliştiği görüldü. Son 3 ayda gelişen arteryel emboli, arteryel anevrizma, arteryel girişim (anjiyografi veya embolektomi) geçirme öyküsü olan hasta oranı %6.7 (n:62) idi.

Bu hastaların 764'ü (%82.5) pulmoner tromboemboli (PTE), 87 tanesi (%9.4) portal ven trombozu (PVT), 33 tanesi (%3.6) derin ven trombozu (DVT), 27 tanesi (%2.9) venöz sinüs trombozu (VST), 6 tanesi (%0.6) yüzeyel ven trombozu (YVT), 2 tanesi (%0.2) hepatik ven trombozu, 2 tanesi vena cava süperior ve sağ atriumda tromboz, 2 tanesi (%0.2) juguler ven trombozu, 2 tanesi (%0.2) retinal ven trombozu, 1 tanesi (%0.1) üst ekstremite derin ven trombozu (ÜEDVT) tanısına sahipti. PTE tanılı hastaların 262'sinde (%28.3) DVT tanısı da mevcuttu. PVT tanılı hastaların 50'sinde (%5.4) yalnızca portal ven trombozu varken, 22'sinde (%2.4) portal ven trombozu + süperior mezenterik ven trombozu, 15'inde (%1.6) portal ven trombozu + süperior mezenterik ven trombozu + splenik ven trombozu mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Tromboz veya embolinin yerine göre hastaların dağılımı.

TROMBOZ/EMBOLİ YERİ	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**
Pulmoner Tromboemboli	502	54.2
Pulmoner Tromboemboli+DerinVen Trombozu	262	28,3
Derin Ven Trombozu	33	3.6
Portal Ven Trombozu	50	5.4
Venöz Sinus Trombozu	27	2.9
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	22	2.4
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	15	1.6
Yüzeyel Ven Trombozu	6	0.6
Hepatik Ven Trombozu	2	0.2
Vena Cava Tromboz-Sağ atrium tromboz	2	0.2
Juguler Ven Tromboz	2	0.2
Retinal Ven Trombozu	2	0.2
Üst Ekstremite Derin Ven Trombozu	1	0.1
Toplam	926	100

Hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde başvuru anında veya tromboz gelişimi esnasında bakılan HDL kolesterol değeri ortalaması 41.95 mg/dl iken, HDL kolesterol değeri düşük (<40 mg/dl) olan hasta oranı %47.1 idi. LDL kolesterol değeri ortalaması 120.94 mg/dl iken, LDL kolesterol değeri yüksek (>130 mg/dl) olan hasta oranı % 35.1 idi. Ürik asit değeri ortalaması 6.37 mg/dl iken, ürik asit değeri yüksek (>6.5mg/dl) hasta oranı %32.4 idi. WBC değeri ortalaması 11463 iken, WBC değeri yüksek (>10300 hücre/µl) olan hasta oranı %53.9 idi. Hb değeri ortalaması 13.04 gr/dl iken, Hb normal sınırlarda (13-16.5 gr/dl) olan hasta oranı %55.8, polisitemisi (Hb>16.5) olan hasta oranı %10.8, anemisi (Hb<13) olan hasta oranı %33.3 idi. Trombosit değeri ortalaması 251059 iken, trombositozu(>450000) olan hasta oranı %5, trombositopenisi (<150000) olan hasta oranı %16 idi. MPV değeri ortalaması 9.31 fl iken, MPV değeri yüksek (>10.8 fl) olan hasta oranı %14.3 idi. RDW değeri ortalaması %15.92 iken, RDW değeri yüksek (>14.3) olan hasta oranı %62.4 idi. Homosistein değeri ortalaması 17.06 umol/l iken, homosistein değeri yüksek (>12.9umol/l) olan hasta oranı %53.5 idi. Fibrinojen değeri ortalaması 348.9 mg/dl iken, fibrinojen değeri yüksek (>400mg/dl) olan hasta oranı %31.7, fibrinojen değeri düşük (<245mg/dl) olan hasta oranı %25 idi. D dimer değeri ortalaması 7858 ng/ml iken, D Dimer değeri yüksek (>500ng/ml) olan hasta oranı %96.5 idi. Hastaların başvuru veya tromboz gelişimi esnasındaki laboratuvar sonuçları aşağıda verilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçları

Tetkik adı	Hastane referans değerleri	Ortalama
HDL (mg/dl)	40-200	41.95±14.76
LDL (mg/dl)	0-130	120.94±45.61
Ürikasit (mg/dl)	2.6-6.5	6.37±2.73
WBC(hücre/µl)	4.300-10.300	11463±9881
Hemoglobin(gr/dl)	13-16.5	13.047±2.39
Platelet(hücre/µl)	150000-450000	251059±117301
MPV (fl)	6.8-10.8	9.318±1.47
RDW (%)	11.8-14.3	15.925±3.14
Homosistein(umol/l)	5.7-12.9	17.059±10.98
Fibrinojen(mg/dl)	245-400	348.961±154.65
D dimer (ng/ml)	0-500	7858.129±11617.04

Hastaların başvurularından veya tromboz gelişiminden en az 20 gün sonra ölçülen faktör 8 düzeyi ortalaması %143.1 iken, faktör 8 düzeyi yüksek (>%150) olan hasta oranı %31.5, faktör 8 düzeyi düşük (<%70) olan hasta oranı %9.3 idi. Ölçülen faktör 12 düzeyi ortalaması %85.12 iken, faktör 12 düzeyi düşük (<%60) olan hasta oranı %27.3 idi. Ölçülen protein c değeri ortalaması % 96.64 iken, protein c değeri düşük (<%70) olan hasta oranı %23 idi. Ölçülen protein s değeri ortalaması %88.42 iken, protein s (<%60) değeri düşük olan hasta oranı %29.6 idi. Ölçülen antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 94.2 iken, antitrombin aktivitesi değeri düşük (<70) olan hasta oranı %10.4 idi. Aktive protein c rezistansı mevcut olan hasta oranı %25.5 idi.

Hastaların başvuru anında bakılan lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 40.72 iken, lupus antikoagülanı pozitif olan hasta oranı %30.5 idi. Hastaların başvuru anında bakılan antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 8.5 gpl-u/ml iken, antikardiyolipin IgG pozitif (>10 gpl-u/ml) olan hasta oranı %12.6 idi. Hastaların başvuru anında bakılan antikardiyolipin IgM değeri ortalaması 8.84 mpl-u/ml iken, antikardiyolipin IgM pozitif (>7 mpl-u/ml) olan hasta oranı %12.2 idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların laboratuvar sonuçları -2

Tetkik adı	Hastane referans değerleri	Ortalama
Faktör 8 (%)	70-150	143.194±83.86
Faktör12 (%)	60-150	85.125±41.24
Protein C (%)	70-130	96.640±35.23
Protein S (%)	60-140	88.424±35.17
Antitrombin aktivitesi (%)	70-120	94.221±24.76
Lupus antikoagülan tarama		40.721±11.08
Antikardiyolipin IgG (gpl-u/ml)	>10	8.544±16.1942
Antikardiyolipin IgM (mpl-u/ml)	>7	8.845±12.4429

Genetik tetkikleri yapılan 119 hastada FVLM homozigot taşıyan hasta oranı %0.8 (n:1), FVLM heterozigot taşıyan hasta oranı %15.1 (n:18), 118 hastada protrombin G20210A heterozigot taşıyan hasta oranı %12.7 (n:15), 118 hastada

MTHFR C677T mutasyonu homozigot taşıyan hasta oranı %11 (n:13), MTHFR C677T mutasyonu heterozigot taşıyan hasta oranı %36.4 (n:43), 106 hastada MTHFR A1298C mutasyonu homozigot taşıyan hasta oranı %15.1 (n:16), MTHFR A1298C mutasyonu heterozigot taşıyan hasta oranı %49.1 (n:52), 93 hastada PAI-1 mutasyonu homozigot taşıyan hasta oranı %23.7 (n:22), PAI- 1 mutasyonu heterozigot taşıyan hasta oranı %47.3 (n:44), 68 hastada beta fibrinojen mutasyonu heterozigot taşıyan hasta oranı %35.3 (n:24) idi (Tablo 12).

Tablo 12. Genetik tetkiklerin sıklık ve oran tablosu

Mutasyonun adı	Heterozigot		Homozigot		Heterozigot	
	n	%	n	%	n	%
FVLM	18	15.1	1	0.8	100	84
Protrombin gen mutasyonu	15	12,7	-	-	103	87.3
MTHFR C677T mutasyonu	43	36.4	13	11	62	52.5
MTHFR A1298C mutasyonu	52	49.1	16	15.1	38	35.8
PAI-1 mutasyonu	44	47.3	22	23.7	27	29
Beta fibrinojen mutasyonu	24	35.3	-	-	44	64.7

n: Kişi sayısı %:oranları

Kan gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde A Rh+ kan grubunun %23.5 ile en sık görülen kan grubu olurken AB Rh- %0.9 ile en az bulunan kan grubu olduğu tespit edildi (Tablo13).

Tablo 13. Hastaların kan gruplarına göre dağılımı

Kan Grubu	Sıklık (n)	Oran (%)
A Rh+	218	42.25
B Rh+	73	14.14
AB Rh+	41	7.95
0 Rh+	117	22.67
0 Rh-	17	3.3
AB Rh-	8	1.55
A Rh-	25	4.8
B Rh-	17	3.3
Toplam	516	100

PTE tanılı hastaların yaş ortalaması 64.64±16.67 yıl ile diğer trombozlara göre yüksekti (Tablo 4). Trombozun yerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (F=26,161 p<0,001). PTE tanılı hastaların DVT tanılı (p=0,026), PVT tanılı (p=0,001), PVT+SMVT+SVT tanılı (p=0,001) ve VST tanılı hastalara göre (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı daha ileri yaşlarda olduğu görüldü. VST tanılı hastaların PTE tanılı hastalara göre (p=0,001), DVT tanılı hastalara göre (p=0,001), PVT +SMVT tanılı hastalara göre (p=0,008) daha genç yaşlarda olduğu görüldü.

Tablo 14. Trombozun yerine göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	**Yaş Ortalaması**	**%95 Güven Aralığı**
Pulmoner Tromboemboli	64.64±16.67	63.45-65.82
Derin Ven Trombozu	55.09±16.48	49.24-60.94
Yüzeyel Ven trombozu	50±9.14	40.40-59.60
Portal Ven Trombozu	45.42±17.02	40.58-50.26
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	54.32±17.56	46.53-62.11
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	45.87±13.78	38.23-53.50
Venöz Sinus Trombozu	37.33±14.29	31.68-42.99
Toplam	61.79±17.88	60.63-62.95

Kruskal Wallis testi ± Standart sapma.

Trombozun yerine göre yatış günü karşılaştırıldığında (Kruskal Wallis testi) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (H=2,914 p=0,820) (Tablo 15).

Tablo 15. Trombozun yerine göre yatış günü ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Yatış Günü Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	2.92±7.27	2.41-3.44
Derin Ven Trombozu	5.39±10.25	1.76-9
Yüzeyel Ven trombozu	1.33±0.81	0.48-2.19
Portal Ven Trombozu	3.48±9.29	0.84-6.1
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	2.32±3.33	0.84-3.79
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	1.73±2.34	0.44-3.03
Venöz Sinus Trombozu	1.67±2.16	0.81-2.52
Toplam	2.96±7.28	2.49-3.43

Kruskal Wallis testi ± Standart sapma.

PTE tanılı hastalarda bakılan HDL kolesterol değeri ortalaması 41.93 mg/dl ±14.07 iken VST tanılı hastaların HDL kolesterol değeri ortalaması 50.12±15.87 idi. Trombozun yerine göre HDL değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (H=12,264 p=0,056).

PTE tanılı hastalarda bakılan LDL kolesterol değeri ortalaması 124.22 mg/dl ± 46.83 iken VST tanılı hastaların LDL kolesterol değeri ortalaması 137.27 ±34.89 idi. Trombozun yerine göre LDL ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=42,758 p<0,001) (

Tablo 6). PTE tanılı hastalarda LDL kolesterol değeri PVT tanılı hastalara göre (p=0,017), PVT + SMVT tanılı hastalara göre (p=0,006), PVT+SMVT+SVT tanılı hastalara göre (p=0,011) anlamlı olarak yüksek idi. VST tanılı hastalarda LDL kolesterol değeri PVT tanılı hastalara göre (p=0,004), PVT+SMVT tanılı hastalara göre (p=0,001), PVT+SMVT+SVT tanılı hastalara göre (p=0,002) anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 16. Trombozun yerine göre LDL ortalamalarının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	LDL Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	124.22±46,83	120,01-128,44
Derin Ven Trombozu	123.74±23,33	112,49-134,99
Yüzeyel Ven trombozu	117.20±39,44	68,23-166,17
Portal Ven Trombozu	99.15±46,32	85,55-112,75
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	95.05±30,77	81,40-108,69
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	95.07±25,24	81,09-109,05
Venöz Sinus Trombozu	137.27±34,89	123,18-151,36
Toplam	121.01±45,76	117,37-124,65

Kruskal Wallis testi ± :Standart sapma.

PTE tanılı hastalarda bakılan ürik asit değeri ortalaması 6.64 mg/dl ± 2.77, iken VST tanılı hastaların ürik asit değeri ortalaması 3.9 mg/dl ±1.06 idi. Trombozun yerine göre ürik asit değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. (H=59,775 p<0,001) (Tablo 17). PTE tanılı hastalarda ürik asit değeri PVT tanılı hastalara göre (p<0,001), VST tanılı hastalara göre (p<0,001) anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 17. Trombozun yerine göre ürik asit ortalamalarının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	Ürik Asit Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	6,64 ±2,77	6,43-6,86
Derin Ven Trombozu	5,48 ±1,95	4,65-6,30
Yüzeyel Ven trombozu	5,14 ±1,97	2,69-7,59
Portal Ven Trombozu	4,93 ±1,92	4,38-5,48
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	5,26 ±2,20	4,28-6,24
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	4,82 ±1,04	4,24-5,40
Venöz Sinus Trombozu	3,90 ±1,06	3,37-4,43
Toplam	6,35 ±2,71	6,16-6,54

Kruskal Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan beyaz küre değeri ortalaması 11.888 ± 10.552, DVT tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 8573 ± 2985, YVT tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 11.448 ± 3791, PVT tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 9046 ± 5677, PVT+ SMVT tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 9776 ± 8323, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 8122 ± 5040, VST tanılı hastaların beyaz küre değeri ortalaması 10.952 ± 3384 idi. Trombozun yerine göre beyaz küre değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=42,197 p<0,001). PTE tanılı hastalarda beyaz küre değeri DVT tanılı hastalara göre (p<0,001), PVT tanılı hastalara göre (p=0,042) anlamlı olarak yüksek idi (Tablo 18).

Tablo 18. Trombozun yerine göre beyaz küre ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	**WBC Ortalaması**	**%95 Güven Aralığı**
Pulmoner Tromboemboli	11888,00 ±10552,523	11138,54-12637,46
Derin Ven Trombozu	8573,23 ±2985,093	7478,28-9668,17
Yüzeyel Ven trombozu	11448,33 ±3791,661	7469,23-15427,44
Portal Ven Trombozu	9046,40 ±5677,256	7432,94-10659,86
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	9776,82 ±8323,222	6086,51-13467,13
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	8122,67 ±5040,298	5331,44-10913,89
Venöz Sinus Trombozu	10952,22 ±3384,491	9613,36-12291,08
Toplam	11477,43 ±9918,536	833,91-12120,95

Kruskal Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan hemoglobin değeri ortalaması 13.05 ± 2.35 gr/dl PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların hemoglobin değeri ortalaması 14.25 ± 3.23 gr/dl iken VST tanılı hastaların hemoglobin değeri ortalaması 11.92 ± 2.35 gr/dl idi. (Tablo 19) Trombozun yerine göre hemoglobin değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (F=2,376 p=0,028). VST tanılı hastalarda Hb değeri PVT+SMVT+SVT tanılı hastalara göre anlamlı olarak düşük idi (p=0,039) .

Tablo 19. Trombozun yerine göre hemoglobin ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Hb Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	13,05±2,35	12,88-13,21
Derin Ven Trombozu	12,82±2,15	12,03-13,61
Yüzeyel Ven trombozu	14,15±2,00	12,05-16,25
Portal Ven Trombozu	12,93±2,51	12,22-13,65
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	13,88±2,80	12,64-15,12
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	14,25±3,23	12,46-16,04
Venöz Sinus Trombozu	11,92±2,35	10,99-12,85
Toplam	13,05±2,38	12,89-13,20

Tek Yönlü Anova testi. ± Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan trombosit değeri ortalaması 250751 ± 109306, DVT tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 272889± 99876, YVT tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 316833 ± 203067, PVT tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 224700± 184964, PVT+ SMVT tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 228636 ± 163119, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 194333 ± 124874, VST tanılı hastaların trombosit değeri ortalaması 333814 ± 92355 idi. Trombozun yerine göre trombosit değeri ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (H=11,486 p=0,074).

PTE tanılı hastalarda bakılan MPV değeri ortalaması 9,29 ±1,51 fl , DVT tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 9,41± 1,28 fl, YVT tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 10,1 ± 1,82, PVT tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 9,47± 1,4, PVT+ SMVT tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 9,22 ± 1,63 gr/dl, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 9,2± 1,28 fl, VST tanılı hastaların MPV değeri ortalaması 9,44 ± 1,01 fl idi. Trombozun yerine göre MPV ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F=0,497 p=0,811).

PTE tanılı hastalarda bakılan RDW değeri ortalaması 15,91 ± 3,03, DVT tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 14,49± 2,28, YVT tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 13,73 ± 1,16, PVT tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 17,86 ± 4,42, PVT + SMVT tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 15,39 ± 2,02, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 15,08± 2,98 , VST tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 15,81 ± 3,8 idi. Trombozun yerine göre RDW ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=26,430 p<0,001). PTE tanılı hastalarda RDW değeri DVT tanılı hastalara göre anlamlı olarak yüksek idi (p=0,04). PVT tanılı hastalarda RDW değeri DVT tanılı hastalara göre (p=0,001) ve YVT tanılı hastalara göre (p<0,001). anlamlı olarak yüksek idi (Tablo 20).

Tablo 20. Trombozun yerine göre RDW ortalamalarının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	**RDW Ortalaması**	**%95 Güven Aralığı**
Pulmoner Tromboemboli	15,91±3,03	15,70-16,13
Derin Ven Trombozu	14,49±2,28	13,65-15,33
Yüzeyel Ven trombozu	13,73±1,16	12,51-14,95
Portal Ven Trombozu	17,86±4,42	16,60-19,11
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	15,39±2,02	14,49-16,28
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	15,08±2,98	13,42-16,73
Venöz Sinus Trombozu	15,81±3,80	14,30-17,31
Toplam	15,93±3,14	15,72-16,13

Kruskal Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan homosistein değeri ortalaması 20.079 ± 13.65, iken VST tanılı hastaların RDW değeri ortalaması 11.85 ± 5.23 idi (

Tabl21). Trombozun yerine göre homosistein değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=14,168 p=0,015). PTE tanılı hastalarda homosistein değeri VST tanılı hastalara göre anlamlı olarak (p=0,019) yüksek idi.

Tablo 21. Trombozun yerine göre homosistein ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Homosistein Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	20,079±13,6511	15,654-24,505
Derin Ven Trombozu	16,025±7,6072	3,920-28,130
Portal Ven Trombozu	14,134±7,9879	9,878-18,391
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	21,950±10,0828	13,521-30,379
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	21,933±11,6462	9,711-34,155
Venöz Sinus Trombozu	11,859±5,2351	9,745-13,974
Toplam	17,059±10,9828	14,869-19,250

Kruskal Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan fibrinojen değeri ortalaması 360.2 ± 160.9, DVT tanılı hastaların fibrinojen değeri ortalaması 350, PVT tanılı hastaların fibrinojen değeri ortalaması 295.87 ± 123.91, PVT + SMVT tanılı hastaların fibrinojen değeri ortalaması 382.8 ± 240.67, PVT + SMVT + SVT tanılı hastaların fibrinojen değeri ortalaması 343.6± 124.57, VST tanılı hastaların fibrinojen değeri ortalaması 361.15 ± 129 idi. Trombozun yerine göre fibrinojenin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F=0,643 p=0,668).

PTE tanılı hastalarda bakılan d dimer değeri ortalaması 8034 ± 11.156 , PVT tanılı hastaların d dimer değeri ortalaması 11.008 ± 28.118, VST tanılı hastaların d dimer değeri ortalaması 3262 ± 384 idi.(

Tablo 22) Trombozun yerine göre d dimer değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=14,348 p=0,026). PTE tanılı hastalarda D dimer değeri DVT tanılı hastalara göre (p<0.001), YVT tanılı hastalara göre (p<0.001), VST tanılı hastalara göre (p<0.001) anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 22. Trombozun yerine göre d dimer ortalamalarının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	D dimer Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	8034,49 ±11156,45	6995,09-9073,88
Derin Ven Trombozu	3071,18 ±2024,10	1711,37-4431,00
Yüzeyel Ven trombozu	1222,33 ±632,38	-348,59-2793,26
Portal Ven Trombozu	11008,92 ±28118,56	-6856,77-28874,60
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	3434,67 ±2791,21	-3499,10-10368,43
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	4454,75 ±3557,60	-1206,19-10115,69
Venöz Sinus Trombozu	3262,00 ±384,66	-194,09-6718,09
Toplam	7874,06 ±11623,89	6831,56-8916,57

Kruskal Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan faktör 8 değeri ortalaması 151.85 ± 78.94, PVT tanılı hastaların faktör 8 değeri ortalaması 127.53 ± 58.3, PVT+ SMVT tanılı hastaların faktör 8 değeri ortalaması 86.5 ± 30, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların faktör 8 değeri ortalaması 104.1 ± 68.9, VST tanılı hastaların faktör 8 değeri ortalaması 164.1 ± 101 idi. Trombozun yerine göre faktör 8 ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F=1,131 p=0,353).

PTE tanılı hastalarda bakılan faktör 12 değeri ortalaması 95.33 ± 45.32, PVT tanılı hastaların faktör 12 değeri ortalaması 114.3 ± 26.57, PVT+ SMVT tanılı hastaların faktör 12 değeri ortalaması 77, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların faktör 12 değeri ortalaması 54.25 ± 1.76, VST tanılı hastaların faktör 12 değeri ortalaması 69 ± 61,48 idi. Trombozun yerine göre faktör 12 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F=0,752 p=0,587).

PTE tanılı hastalarda bakılan protein C değeri ortalaması 109,08 ± 28,61 iken PVT tanılı hastaların protein C değeri ortalaması 64,18 ± 20,83 idi. Trombozun yerine göre protein C değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (F=18,114 p<0,001). PTE tanılı hastaların protein C değeri PVT tanılı hastalara göre (p<0.001), PVT + SMVT+ SVT tanılı hastalara göre (p=0.003) anlamlı olarak yüksek idi. PVT tanılı hastalarda protein C değeri VST tanılı hastalara

göre (p<0.001), PTE tanılı hastalara göre (p<0.001) anlamlı olarak düşük idi. PVT + SMVT tanılı hastalarda protein C değeri VST tanılı hastalara göre (p=0,030) anlamlı olarak düşük idi. PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda protein c değeri VST tanılı hastalara göre (p<0,001) anlamlı olarak düşük idi (Tablo 23).

Tablo 23. Trombozun yerine göre protein C ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Protein C Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	109,08±28,61	96,71-121,46
Derin Ven Trombozu	95,66±24,17	35,61-155,71
Portal Ven Trombozu	64,18±20,83	55,94-72,42
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	94,00±28,54	72,05-115,94
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	69,00±28,29	45,34-92,65
Venöz Sinus Trombozu	124,40±25,27	114,49-134,40
Toplam	95,73±35,07	88,66-102,80

Tek Yönlü Anova testi. ±:Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan protein S değeri ortalaması 111.59 ± 37.3 iken PVT tanılı hastaların protein S değeri ortalaması 76.85 ± 35.02 idi. Trombozun yerine göre protein S değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (F=3,191 p=0,011). PVT tanılı hastalarda protein S değeri PTE tanılı hastalara göre (p=0,006) anlamlı olarak düşük idi (Tablo 24).

Tablo 24. Trombozun yerine göre protein S ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Protein C Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	111,59±37,30	95,45-127,72
Derin Ven Trombozu	82,66±18,61	36,43-128,89
Portal Ven Trombozu	76,85±35,02	63,00-90,71
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	85,10±33,57	54,05-116,14
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	75,12±40,62	41,15-109,09
Venöz Sinus Trombozu	84,55±26,70	73,99-95,12
Toplam	88,10±35,43	80,88-95,31

Tek Yönlü Anova testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastalarda bakılan antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 91.41 ± 18.26, DVT tanılı hastaların antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 99, PVT tanılı hastaların antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 92.76 ± 43.2, PVT+ SMVT tanılı hastaların antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 98.14 ± 20.57, PVT + SMVT + SVT tanılı hastaların antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 85.71± 15.74, VST tanılı hastaların antitrombin aktivitesi değeri ortalaması 98.11 ± 15.69 idi. Trombozun yerine göre antitrombin aktivitesi değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (H=7,136 p=0,211).

PTE tanılı hastalarda bakılan APC direnç değeri ortalaması 136.85 ± 52.63, PVT tanılı hastaların APC direnç değeri ortalaması 134.68 ± 56.24, PVT+ SMVT tanılı hastaların APC direnç değeri ortalaması 53.1 ± 71.55, PVT + SMVT + SVT tanılı hastaların APC direnç değeri ortalaması 142.13± 95.36, VST tanılı hastaların APC direnç değeri ortalaması 161.31 ± 69.93 idi. Trombozun yerine göre APC direnç değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (F=1,465 p=0,229).

PTE tanılı hastalarda bakılan lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 40.93 ± 14.17, PVT tanılı hastaların lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 41.03 ± 12.54, PVT + SMVT tanılı hastaların lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 37.16 ± 4.93, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 43.47 ± 12.10, VST tanılı hastaların lupus antikoagülan tarama değeri ortalaması 39.74 ± 8.08 idi. Trombozun yerine göre lupus antikoagülan tarama değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (H=1,046 p=0,903).

PTE tanılı hastalarda bakılan antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 9.22 ± 11.7, PVT tanılı hastaların antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 6.22 ± 6.64, PVT+ SMVT tanılı hastaların antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 13.86 ± 11.28, PVT+ SMVT + SVT tanılı hastaların antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 45.53 ± 74.9, VST tanılı hastaların antikardiyolipin IgG değeri ortalaması 4.3 ± 5.83 idi. Trombozun yerine göre antikardiyolipin IgG değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (H=5,724 p=0,221).

PTE tanılı hastalarda bakılan antikardiyolipin IgM değeri ortalaması 12.5 ± 15.55 iken , PVT+ SMVT tanılı hastaların antikardiyolipin Ig M değeri ortalaması 19.71 ± 17.15, VST tanılı hastaların antikardiyolipin Ig M değeri ortalaması 3.25 ± 3.12 idi. Trombozun yerine göre antikardiyolipin IgM değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (H=10,828 p=0,029) (**Hata! Yer işareti başvurusu geçersiz.**25).

Tablo 25. Trombozun yerine göre antikardiyolipin IgM ortalamalarının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Antikardiyolipin IgM Ortalaması	%95 Güven Aralığı
Pulmoner Tromboemboli	12,50±15,55	4,77-20,24
Portal Ven Trombozu	5,36±6,68	1,66-9,07
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	19,71±17,15	-1,58-41,01
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	1,06±1,10	-1,67-3,80
Venöz Sinus Trombozu	3,25±3,12	0,63-5,86
Toplam	8,84±12,44	5,27-12,41

Kruskal-Wallis testi. ±: Standart sapma

PTE tanılı hastaların sigara kullanma oranı % 43.5 (n:332) iken VST tanılı hastaların sigara kullanma oranı % 7.4 (n:2) idi. Trombozun yerine göre sigara kullanma durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=27,85 p<0,001) (Tablo 26).

Tablo 26. Trombozun yerine göre sigara kullanma durumunun karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	Sıklığı(n)	Oranı (%)
Pulmoner Tromboemboli	332	43.5
Derin Ven Trombozu	20	60.6
Yüzeyel Ven trombozu	6	100
Portal Ven Trombozu	22	44
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	7	31.8
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	8	53.3
Venöz Sinus Trombozu	2	7.4
Toplam	397	100

PTE tanılı hastaların % 54.3'ü (n:415) kadın, VST tanılı hastaların % 92.6'sı (n:25) kadın idi. Trombozun yerine göre cinsiyet incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=31,975 p<0,001) (Tablo 27).

Tablo 27. Trombozun yerine göre cinsiyetin karşılaştırılması.

	Erkek		**Kadın**	
TROMBOZUN YERİ	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**
Pulmoner Tromboemboli	349	45.7	415	54.3
Derin Ven Trombozu	20	60.6	13	39.4
Yüzeyel Ven trombozu	6	100	-	-
Portal Ven Trombozu	28	56	22	44
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	13	59.1	9	40.9
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	10	66.7	5	33.3
Venöz Sinus Trombozu	2	27	25	92.6
Toplam	428	46.7	397	100

PTE tanılı hastalarda immobilizasyon oranı % 81.7 (n:624), DVT tanılı hastalarda immobilizasyon oranı % 66.7 (n:22), YVT tanılı hastalarda immobilizasyon oranı % 50 (n:3), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda immobilizasyon oranı % 6,7 (n:1) idi. Trombozun yerine göre immobilizasyon durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=197,503 p<0,001) (Tablo 28).

Tablo 28. Trombozun yerine göre immobilizasyonun karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**
Pulmoner Tromboemboli	624	81.7
Derin Ven Trombozu	22	66.7
Yüzeyel Ven trombozu	3	50
Portal Ven Trombozu	11	22
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	7	31.8
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	1	6.7

Venöz Sinus Trombozu	14.8	27
Toplam	672	73.3

PTE tanılı hastalarda major travma varlığı (YBÜ yatışı, sepsis, aktif enfeksiyon varlığı, aktif RT/ KT alımı) oranı % 56.3 (n:430), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda major travma varlığı oranı % 6,7 (n:1) idi. Trombozun yerine göre major travma varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. (Ki-kare=32,981 p<0,001) (Tablo 29).

Tablo 29. Trombozun yerine göre major travma varlığının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	Sıklığı(n)	Oranı (%)
Pulmoner Tromboemboli	430	56.3
Derin Ven Trombozu	16	48.5
Yüzeyel Ven trombozu	4	66.7
Portal Ven Trombozu	16	32
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	9	40.9
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	1	6.7
Venöz Sinus Trombozu	8	29.6
Toplam	484	52.8

PTE tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı % 52.1 (n:398), DVT tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı % 39,4 (n:13), PVT + SMVT tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı % 31,8 (n:7) idi. Trombozun yerine göre kardiyovasküler hastalık varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=47,836 p<0,001) (Tablo 30).

Tablo 30. Trombozun yerine göre kardiyovasküler hastalık varlığının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	Sıklığı(n)	Oranı (%)
Pulmoner Tromboemboli	398	52.1
Derin Ven Trombozu	13	39.4
Yüzeyel Ven trombozu	1	16.7
Portal Ven Trombozu	9	18

Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	7	31.8
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	2	13.3
Venöz Sinus Trombozu	4	14.8
Toplam	434	47.3

PTE tanılı hastalarda derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik oranı % 34.3 (n:262), DVT tanılı hastalarda alt ekstremite venöz yetmezlik oranı % 42.4 (n:14), YVT tanılı hastalarda derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik oranı % 33.3 (n:2) VST tanılı hastalarda derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik oranı % 3.7 (n:1) idi. Trombozun yerine göre derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=32,658 p<0,001) (Tablo 31).

Tablo 31. Trombozun yerine göre derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik varlığının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**
Pulmoner Tromboemboli	262	34.3
Derin Ven Trombozu	14	42.4
Yüzeyel Ven trombozu	2	33.3
Portal Ven Trombozu	4	8
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	3	13.6
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	2	13.3
Venöz Sinus Trombozu	1	3.7
Toplam	288	31.4

PTE tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığı varlığı oranı %1.4 (n:11), PVT tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığı varlığı oranı %66 (n:33) , PVT + SMVT %50 (n:11), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığı varlığı oranı %60 (n:9) idi. Trombozun yerine göre kronik karaciğer hastalığı varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=437,013 p<0,001).

PTE tanılı hastalarda behçet hastalığı veya santral sinir sistemi tutulumu olan vaskülit varlığı oranı % 0,4 iken VST behçet hastalığı veya santral sinir sistemi tutulumu olan vaskülit varlığı oranı % 25,9 (n:7) idi. Trombozun yerine gore behçet hastalığı veya vaskülit varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=149,922 p<0,001).

PTE tanılı hastalarda düzenli ilaç kullanımı varlığı oranı %74 (n:565) iken VST tanılı hastalarda düzenli ilaç kullanımı varlığı oranı %18.5 (n:5) idi. Trombozun yerine göre düzenli ilaç kullanımı varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=73,540 p<0,001) (Tablo 32).

Tablo 32. Trombozun yerine göre düzenli ilaç kullanımı varlığının karşılaştırılması.

TROMBOZUN YERİ	Sıklığı(n)	Oranı (%)
Pulmoner Tromboemboli	565	74
Derin Ven Trombozu	17	51.5
Yüzeyel Ven trombozu	3	50
Portal Ven Trombozu	26	52
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	11	50
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	3	20
Venöz Sinus Trombozu	5	18.5
Toplam	630	68.7

PTE tanılı hastalarda ortopedik cerrahi geçirme öyküsü oranı % 10.9 (n:83), DVT tanılı hastalarda ortopedik cerrahi geçirme öyküsü oranı % 9.1 (n:3), YVT tanılı hastalarda ortopedik cerrahi geçirme öyküsü oranı % 33.3 (n:2) idi. Trombozun yerine göre son 3 ayda ortopedik cerrahi geçirme öyküsü incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=15,273 p=0,018) (Tablo 33).

Tablo 33. Trombozun yerine göre ortopedik cerrahi varlığının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	Sıklığı(n)	Oranı (%)
Pulmoner Tromboemboli	83	10.9
Derin Ven Trombozu	3	9.1

Yüzeyel Ven trombozu	2	33.3
Portal Ven Trombozu	1	2
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	-	-
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	-	-
Venöz Sinus Trombozu	-	-
Toplam	89	%9.7

PTE tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı %1,2 (n:9), DVT tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı %3 (n:1), PVT tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı %6 (n:3), PVT + SMVT tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı %4.5 (n:1), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı % 6.7 (n:1), VST tanılı hastalarda oral kontraseptif kullanımı oranı % 25.9 (n:7) idi. Trombozun yerine göre oral kontraseptif kullanımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=73,261 p<0,001).

PTE tanılı hastalarda gebelik veya son altı hafta içinde doğum yapan hasta oranı %3.5 (n:27), DVT tanılı hastalarda gebelik veya son altı hafta içinde doğum yapan hasta oranı %6.1 (n:2), PVT tanılı hastalarda gebelik veya son altı hafta içinde doğum yapan hasta oranı %2 (n:1) , VST tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı %37 (n:10) idi. Trombozun yerine göre gebelik veya son altı hafta içinde doğum yapmış olmak durumu varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=73,213 p<0,001).

PTE tanılı hastalarda myoproliferatif hastalık oranı %1.2 (n:9), PVT tanılı hastalarda myoproliferatif hastalık oranı %10 (n:5) , PVT + SMVT tanılı hastalarda myoproliferatif hastalık oranı %4.5 (n:1), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda myoproliferatif hastalık oranı %6.7 (n:1) idi. Trombozun yerine göre myoproliferatif hastalık veya pnh varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=25,605 p<0,001).

PTE tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı %65.3 (n:496), DVT tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı %69.7 (n:23), YVT tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı %50 (n:3), PVT tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı %48 (n:24) , PVT + SMVT tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı % 54.5 (n:12), PVT + SMVT + SVT tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı % 53.3 (n:8), VST tanılı hastalarda son üç ayda hastaneye yatış oranı % 22.2 (n:6) idi. Trombozun yerine göre son üç ayda hastaneye yatış varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=28,112 p<0,001) (Tablo 34).

Tablo 34. Trombozun yerine göre son üç ayda hastaneye yatış varlığının karşılaştırılması

TROMBOZUN YERİ	**Sıklığı(n)**	**Oranı (%)**
Pulmoner Tromboemboli	496	65.3
Derin Ven Trombozu	23	69.7
Yüzeyel Ven trombozu	3	50
Portal Ven Trombozu	24	48
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu	12	54.5
Portal Ven Trombozu+Süperior Mezenterik Ven Trombozu+Splenik Ven Trombozu	8	53.3
Venöz Sinus Trombozu	6	22.2
Toplam	572	62.7

PTE tanılı hastalarda kateter veya transvenöz pacemaker varlığı oranı %1.2 (n:9), DVT tanılı hastalarda kateter veya transvenöz pacemaker varlığı oranı %12.1 (n:4), YVT tanılı hastalarda kateter veya transvenöz pacemaker varlığı oranı %16.7 (n:1) idi. Trombozun yerine göre kateter veya transvenöz pacemaker varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (Ki-kare=36,071 p<0,001) .

5. TARTIŞMA

Doksanlı yıllara kadar, venöz tromboembolizm, başlıca majör cerrahi nedeniyle hastaneye yatışın veya ölümcül hastalığın geç dönemiyle ilişkili bir komplikasyon olarak görülürdü. Son yıllarda yapılan çalışmalar, çeşitli akut tıbbi hastalıklar nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda da, büyük ameliyatlardan sonra görülenlerle kıyaslanabilecek kadar venöz tromboemboli riski taşıdığını göstermiştir (63). Risk altındaki popülasyon ile ilgili genişleyen bu bakış açısı, hekimleri profilaksiden faydalanabilecek yüksek riskli hastaları tespit etmek için bu faktörleri dikkatle incelemeye zorlamıştır.

5.1. Risk Faktörlerinin Sıklıklıklarının İncelenmesi

Hem arteriyel hem de venöz trombotik olay riski yaşla birlikte ciddi bir artış gösterir (64). Bunun nedenleri incelendiğinde olası mekanizmalar arasında risk faktörlerinin arter duvarı üzerindeki kümülatif etkileri, düzenli egzersizin azalması, venöz stazla sonuçlanan immobilitenin artması ve kan pıhtılaşmasının sistemik aktivasyonunun artması gibi mekanizmalar göze çarpmaktadır (65,66). Bazı pıhtılaşma faktörlerinin plazma konsantrasyonları (faktör V, VII, VIII ve IX, fibrinojen) yaşla birlikte giderek artar (67). Aynı durum trombosit-damar duvarı etkileşimlerinde kilit bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) için de geçerlidir (68). Örneğin, Framingham çalışması, plazma fibrinojen seviyelerinin, 47-54 yaşları arasındaki bireylerde ortalama 280 mg/dL değerinden, her on yaş için 10 mg/dL artışla 65-79 yaşları arasındakilerde 300 mg/dL'nin üstüne yükseldiğini göstermiştir (69). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması yüksek (61,73±17,9) bulunmuştur. Buna karşın fibrinojen düzeylerinin yaş ile değişimi konusunda anlamlı fark gösteren bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda elde edilen fibrinojen ortalaması 348,961±154,65 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte fibrinojen değerleri çalışılmış kişi sayısının 120 olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Benzer bir eğilim, yaşamın yedinci on yılında 200 U/dl'den daha fazla, yaşla birlikte kademeli olarak artan bir başka akut faz proteini olan koagülasyon faktörü

faktör VIII için gösterilmiştir (70). Kyrle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 360 hasta 30 ay boyunca izlenmiş, hastalarda sekonder venöz tromboembolizme sebep olabilecek (konjenital defekt, lupus antikoagülan, hiperhomosisteinemi, kanser vb.) nedenler ekarte edildikten sonra kalan 38 hastada rekürren venöz tromboembolizm tespit edilmiş. Bakılan faktör VIII düzeyi hastalığın nüks ettiği (rekürren) grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (71). Çalışmamızda faktör 8 ortalaması 143,194±83,86 U/dl olarak tespit edilmiştir. Fibrinojen örneğine benzer şekilde faktör 8 değerleri çalışılmış kişi sayısının toplam gruba oranla göreceli düşük ve 54 olduğu görülmüştür.

Pulmoner tromboemboli daha çok ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır (72). Buna karşın venöz sinüs trombozu tanısı daha genç yaşlarda konmaktadır (73). Derin ven trombozu gibi ileri yaşın risk faktörü olduğu durumlarda ve yüzeyel ven trombozu için yaş ortalaması yaklaşık 60 olarak bildirilmiştir (74,75). Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu olarak sinüs ven trombozunun genç erişkin yaşda, diğer bölge trombozlarının ise ileri yaşda olduğu saptanmıştır.

Venöz tromboembolizm için başlıca risk faktörünün majör cerrahi girişim olduğu söylenebilir. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, venöz tromboemboli riskini 4-22 kat artırır (76). Çalışmamızda son üç ayda operasyon geçirme oranı %24.6 olarak tespit edilmiştir. Alt ekstremite ortopedik ameliyatları venöz tromboemboli için özellikle yüksek risk taşır. Profilaksi olmadan, elektif total kalça veya diz protezi yapılan hastaların yaklaşık yarısında venöz tromboemboli gelişir. Bununla birlikte, bu hastaların sadece %5'i aşikar venöz tromboemboli semptomları gösterir (77). Çalışmamızda da hastaların % 9.6'sında ortopedik cerrahi hikayesi olduğu görülmüştür.

Bir hafta gibi kısa süreli immobilizasyonun bile venöz tromboemboli riskini artırdığı bildirilmiştir (78). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde venöz tromboemboli geliştiği ve hastanelerde meydana gelen ölümlerin %10'unun sebebinin pulmoner tromboemboli olduğu bildirilmiştir

(79). Çalışmamızda venöz tromboz ve tromboemboli tanılı hastaların son üç ayda hastaneye yatış öyküsü oranı %62.4 olarak saptanmıştır. Bu bulgu hastaneye yatışı yapılan herkes için venöz tromboemboli riskinin göz önünde bulundurulması gerektiğini teyit eder niteliktedir. Bununla birlikte trombozun yerine göre yatış günü karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kamphuisen ve arkadaşlarının çalışmasında inme geçiren hastalarda derin ven trombozu riski %30-80, pulmoner tromboemboli riski ise %10 oranında bulunmuştur (80). Çalışmamızda ise derin ven trombozu veya alt ekstremite venöz yetmezlik oranı literatürle uyumlu bir şekilde % 31,3 olarak saptanmıştır.

Akut derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli geçirmiş 1231 hasta ile risk faktörlerinin araştırılması için yapılan bir çalışmada hastaların %88.5'inin 40 yaş ve üstü olduğu, %26'sında venöz tromboemboli hikayesi bulunduğu, %22.3 oranında kanser tespit edildiği, %12'sinde beş gün veya daha fazla yatak istirahati anamnezi verdiği, %11.2'sinde majör cerrahi girişim hikayesi bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda ise 40 yaş ve üstü hastaların oranı %85.7, venöz tromboembolizm öyküsü olan hastaların oranı %28.7, malignitesi olan hasta oranı %21.3, son 3 ayda cerrahi operasyon geçiren hasta oranı %24.6 olarak tespit edilmiş olup genel olarak literatürle uyumlu değerlendirilmiştir.

Güncel bir çalışmada venöz tromboembolinin en sık nedeninin %74,2 ile hareket azlığı olduğunu bildirmiştir (81). Bizim çalışmamızda da neredeyse aynı oranda (%73) immobilizasyonun en sık görülen risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Hastanede yatan hastaların çoğu, immobilite, kanser, enfeksiyon ve cerrahi gibi birden çok venöz tromboz risk faktörüne sahiptir. Herhangi bir sağlık kuruluşuna yatış yapmış hastaların %20 kadarı ve cerrahi bölüme yatmış olanların %40'ı kadarında tromboz varlığı rapor edilmiştir (82). Çalışmamızda venöz tromboz ve tromboemboli tanısı almış hastalar arasında son üç ayda hastaneye yatış hikayesi bulunma oranı %62,4; son üç ayda operasyon geçirme oranı ise %24,6 olarak saptanmıştr.

Kanser, VTE için edinilmiş en önemli risk faktörlerinden biridir (83). Bazı yazarlar, kanserli hastalarda yıllık VTE insidansının 200 hastada 1 vaka olduğunu tahmin etmektedir (84). VTE vakalarının yaklaşık %20'sinde kanser hikayesi olduğu bildirilmiştir (85). Aksine, kanserli tüm hastaların %15'inde semptomatik VTE, %50'sinde asemptomatik VTE geliştiği ve %50'sinde otopside VTE teşhisi konduğu gösterilmiştir (83,85,86). Tanı sırasında (Odds oranı (OR) 53.5) ve uzak metastazlı hastalarda (OR 19.8) VTE riski daha yüksektir (87). Kanserli bir hasta ilk VTE olayından kurtulursa, kanserli olmayan bir hasta ile karşılaştırıldığında artmış tekrarlama riski vardır (OR 1,72) .Buna ek olarak, VTE hastanede yatan kanserli hastalarda ölüme yol açan enfeksiyonlardan sonraki ikinci nedendir (88). Çalışmamızda malignite oranı da önceki bulgular gibi literatürle uyumlu olarak %21.3 oranında saptanmıştır.

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen veriler, farklı kanser histolojisine göre VTE riskinde önemli bir heterojenite göstermiştir. Pankreas kanseri, lenfoma ve beyin kanseri, VTE riski 25'ten büyük rölatif riske sahipken, over, mide, böbrek, kolon, rektum ve akciğer kanseri ile ilişkili VTE için rölatif risk 17'den büyük hesaplanmıştır (89). MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment Risk Factor) çalışmasında, hematolojik malignitesi olan hastalar VTE için en yüksek riske sahip (OR 28,0) bulunmuşken, bunu akciğer kanseri ve gastrointestinal kanserli hastaların takip ettiği bildirilmiştir (87). Bizim çalışmamızda 31 hastada mide ca , 9 hastada özefagus ca, 8 hastada kolon ca, 2 hasta rectum ca, 5 hastada pankreas ca, 33 hastada non small cell akciğer ca (11'i akciğer adeno ca), 4 hastada small cell akciğer ca, 11 hasta meme ca, 3 hastada mesane ca, 7 hastada prostat ca, 3 hastada renal cell ca, 7 hastada hepatosellüler karsinom, 1 hastada kolanjicellüler karsinom, 2 hastada malign mezenkimal tm, 1 hasta gastrointestinal tm, 9 hastada over ca ,4 hastada endometrium ca, 1 hastada serviks ca, 10 hastada glial tm, 1 hastada dil ca, 5 hastada lenfoma, 1 hastada plazma hücreli lösemi, 3 hastada multiple myelom, 2 hastada kronik lenfositik lösemi, 1 hastada squamoz hücreli karsinom, 1 hastada rabdomyosarkom, 1 hastada kolon ca + meme ca , 1 hastada metastatic over ca + meme ca + bazal cell ca 1 hastada primeri bilimeyen metastatic ca tanısı mevcuttu.

Kansere bağlı VTE riskini etkileyen terapötik faktörler göz önüne alındığında, malign hastalık nedeniyle ameliyat olan hastalarda malign olmayan durumlar için benzer ameliyat geçirenlere göre venöz tromboemboli sıklığı 2 ile 3 kat artar. Malignite yaygın olarak diğer risk faktörleriyle ilişkilendirildiği için malignitenin riske doğrudan etkisi belirsizdir. İleri evre kanserler, özellikle meme, akciğer, beyin, pelvis, rektum, pankreas ve gastrointestinal sistem kanserleri gibi yüksek venöz tromboemboli insidansı ile ilişkilidir (90). Çalışmamızdaki hastaların 25'inde kanser cerrahisinden sonra VTE gelişirken, mesane ca tanılı 1 hastada ise transüretral rezeksiyon (TUR) operasyonundan sonra VTE geliştiği tespit edilmiştir.

Kemoterapi 6,5 kat tromboz riskini artırır (91). VTE kemoterapi ile artmış risk için ileri sürülen mekanizma, endotelyumun hem doğrudan ilaç kaynaklı hasara maruz kalması hem de makrofajlar ve monositler tarafından prokoagülan doku faktörünün artmış ekspresyonu ile konakçı hücrelerde prokoagülan aktivitenin artması şeklindedir (92). Malignitesi olan 197 hastanın 105'inin kemoterapi tedavisi bitmiş ve/veya kemoterapi tedavisi almaya devam ettiği tespit edilmiştir. Antitümör tedavisinin başka bir protrombotik mekanizması, doğal antikoagülan proteinlerin (antitrombin, protein C ve protein S) plazma seviyelerinde bir düşüşe neden olabilen, radyoterapi ve kemoterapinin doğrudan hepatotoksisik etkisi ile ilgilidir (35). Çalışmamızdaki VTE olan malign hastaların 13'ünün kemoradyoterapi aldığı tespit edildi. Meme kanseri için tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda 2-5 kat artmış VTE riski vardır ve menopozdan sonra kemoterapide tamoksifenin kullanılması durumunda riski daha da artar (93,94). Çalışmamızdaki meme ca tanılı 13 hastanın 4'ünün tamoksifen kullandığı tespit edilmiştir.

Santral venöz kateter veya kalp pili olan kanserli hastalarda üst ekstremite DVT 6 kat artış olduğu bildirilmiştir (95). Çalışmamızdaki maligniteli hastaların 5'inde port kateter varlığı tespit edilmiştir.

Son olarak, faktör V Leiden olan kanserli hastalarda, kanserli olmayan ve homozigot tip faktör V Leiden'e sahip olanlara kıyasla VTE riskinin yaklaşık 12 kat arttığı belirtilmiştir; benzer sonuçlar, protrombin G20210A varyantı taşıyan kanser hastalarında da gözlenmiştir (87). Bizim çalışmamızda kanserli hastalarda genetik

incelemeler nadiren yapılmış olup, akciğer adeno ca tanılı bir hastanın Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot , PAI-1 mutasyonu heterozigot taşıdığı , endometrium ca tanılı bir hastanın ise MTHFRC677T homozigot , PAI-1 mutasyonu heterozigot taşıdığı, multiple myelom tanılı bir hastanın MTHFR A1298C homozigot taşıdığı saptanmıştır.

Oral östrojen bileşikleri 1960'ların sonlarında yaygın bir şekilde elde edilebilir hale geldiğinden, hamile kalmayı önlemek için oral östrojen alan genç veya diğer sağlıklı kadınlarda endişe verici bir venöz tromboemboli insidansı olduğunu ortaya koyan raporlar yayınlanmıştır (96). Çeşitli klinik çalışmalar, hormon bazlı oral kontraseptiflerle tromboz riskini araştırmıştır. Bununla birlikte, preparatların çeşitliliği ve çalışma popülasyonlarının heterojenliği nedeniyle, bu çalışmalar farklı ve hatta çelişkili sonuçlar göstermiştir. Oral kontraseptifle ilişkili VTE riskine ilişkin kanıtlar, oral kontraseptif kullananlarda kullanmayanlara göre 1,12 ile 22,1 arasında değişen göreceli bir VTE riski oluşturduğunu gösteren vaka kontrol ve iç içe vaka kontrol çalışmalarından elde edilmiştir (97). Lidegaard'ın beş yıllık vaka kontrol çalışması, genç kadınlarda venöz tromboemboli insidansının yılda 10.000'de 1 ile 3 arasında olduğu sonucuna varmıştır (98). Aynı çalışma hamileliğin bu riski 5 kat, düşük doz üçüncü kuşak oral kontraseptiflerin 4 kat ve düşük doz ikinci kuşak oral kontraseptiflerin 3 kat artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda oral kontraseptif kullanma öyküsü tüm vakalar ele alındığında %2.4, sadece kadınlar için bakıldığında %4 oranında saptanmıştır. Bu durum düşük sayılabilecek bir oran olarak değerlendirilmiştir.

Hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda östrojen dozu, modern oral kontraseptiflerde bulunanların genellikle %20 ile %25'i kadardır (99). Biyolojik potansiyeli çok daha düşük olmasına rağmen, hormon replasman tedavisi alan kadınların, HRT almayan kadınlara kıyasla 2-4 kat artmış idiyopatik venöz tromboz riski vardır (100,101). Kalp ve Östrojen/Progestin Replasman Çalışmasında (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)), ABD'de en sık reçete edilen hormon preparatı olan östrojen artı progestin alan postmenopozal kadınlarda venöz tromboemboli için göreceli tehlike (relative hazard) 2.7 olarak bildirilmiştir (99). Daha sonra Kadın Sağlığı Girişimi (Women’s Health Initiative) verileri kullanılarak

yapılan çalışmalarda, östrojen artı progestin alan sağlıklı postmenopozal kadınlarda pulmoner emboli için 2.1'lik bir tehlike oranı (hazard ratio), tahmin edilmiştir. Hormone replasman tedavisi alan ve venöz tromboemboli öyküsü olan kadınlar, benzer bir öyküye sahip olup hormonal tedavi almayan kadınlardan daha fazla VTE tekrarlama riski taşır (102).

Kontrasepsiyon veya menopoz nedeniyle östrojen alan kadınlar gibi, prostat kanseri için östrojen tedavisi alan erkekler de venöz tromboemboli açısından yüksek risk altındadır (103). Çalışmamızdaki hastaların içinde hormon replasman tedavisi kullanan hasta saptanmamıştır. Son yıllarda çıkan preparatlarda yapılan düzenlemeler ve hormon replasman tedavisinin yaygın kullanımının terk edilmiş olması, artık seçilmiş hastalarda tercih ediliyor olması da oranın düşük çıkmasına katkı sağlamış olabilir.

Aterotromboz ile metabolik sendrom arasındaki ilişki ile ilgili her geçen gün artan sayıda kanıtlar yayınlanmaktadır (104,105). INTERHEART çalışması, kolektif olarak akut miyokard enfarktüsü riskinin %90'ından fazlasını oluşturan dokuz risk faktörü tanımlamıştır. Risk belirleyicileri, sigara içme, eşlik eden morbiditeler (hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, anormal lipid profilleri) gibi yaşam tarzı faktörlerini ve ayrıca psikososyal faktörleri içermektedir (106). Kan basıncı ve kolesterolün azaltılması üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri ve sigara bırakma ile ilgili gözlemsel araştırmalar, bu üç risk faktörünün, arteriyel hastalıkta, kısmen aterogenez ve kısmen de kan pıhtılaşması ve iltihabın sistemik olarak aktifleşmesinde etkili rol oynadığını doğrulamıştır (107–109).

Metabolik sendroma genellikle protrombotik bir durum eşlik eder. Bu, yüksek plazma PAI-1, trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI), vWF, pıhtılaşma faktörleri VIII, VII ve XIII ve fibrinojen, doku faktörü, endotel hücre mikropartiküllerinin salımını artırma ve düşük protein C seviyelerini içerme olabilir. Ayrıca, metabolik sendromu olan hastalarda endotel disfonksiyonu (çoğunlukla azalmış nitrik oksit ve prostasiklin üretimi) ve yüksek trombosit reaktivitesi görülür (104). Metabolik sendromla ilgili hemostatik sistemin aktivasyonu, yağ hücreleri tarafından salınan, pro-enflamatuar ve proaterojenik mediatörlerin etkisine

bağlanmıştır. Örneğin, leptin, tümör nekroz faktörü-α, interlökin-6, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) ve remnant lipoproteinlerin, trombosit aktivasyonu ve plasminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 gen ekspresyonu üzerindeki tetikleyici etkisine, kronik hipergliseminin fibrin yapısı ve fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerine ve dolaşımdaki mikropartiküllerin artmasıyla anyonik fosfolipidlerin ve doku faktörüne maruz kalma sonucu kan pıhtılaşmasınının artması (104,110,111).

İdiyopatik VTE'li hastalar, bilinen risk faktörlerine bağlı ikincil VTE'li hastalardan ve kontrol deneklerinden daha yüksek ateroskleroz prevalansına sahiptir (112). Bununla birlikte idiyopatik VTE hastalarında uzun süreli kardiyovasküler hastalık insidansı sekonder VTE hastalarından daha yüksektir (113). Bu çalışmalar VTE'nin kardiyovasküler olayların ilk semptomu olduğu hipotezini desteklemektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar obezite, metabolik sendrom veya tip 2 diyabet ile VTE arasındaki ilişkileri göstermiştir (114–116). Bir meta-analiz 63.552 hastanın, VTE'nin göreceli riskinin obezite için 2.33, diyabet için 1.42 ve hipertansiyon için 1.51 olduğunu göstermiştir (116). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde venöz emboli veya tromboemboli tanısı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü %47.3 ile yüksek bir oranda saptanmıştır. Bununla birlikte sigara içme oranı da %43.3 ile toplum ortalamasının üzerinde tespit edilmiştir. Metabolik hastalık varlığı oranının da %19.2 olduğu gözlenmiştir.

Erzurumda 2011 yılında yapılan bir araştırmada venöz tromboembolide O dışı kan grubu sıklığı fazla bulunmuştur. Aynı çalışma venöz tromboemboli sıklığı arttıkça, O dışı kan grubu yaygınlığının arttığını ve O dışı kan grubunun venöz tromboembolizmi artıran bir risk faktörü olabileceğini rapor etmiştir (117). Çalışmamızda kan gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde A Rh+ kan grubunun %23.5 ile en sık görülen kan grubu olduğu gözlenmiştir. AB Rh- kan gubunun da %0.9 ile en az bulunan kan grubu olduğu tespit edilmiştir. O kan grubunun çalışmamızda görece yüksek çıkması (ORh+ %12.6, ORh- %1.8) bu sonuçla çelişiyor gibi görünmektedir. Bu çelişkiyi popülasyonumuzun venöz tromboz ve tromboemboli tanısı almış hastalar olması veya başka faktörler ortaya çıkarmış olabilir. Bu durumun ayırımının net olarak yapılabilmesi için hastanemize

müracaat eden nüfüs bölgesindeki insanların kan grubu dağılımını belirleyecek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

5.2. Trombozun Yerine Göre Verilerin Değerlendirilmesi

Venöz tromboembolizm, ateroskleroz ile aynı risk faktörlerine sahiptir: LDL düzeyindeki artış, trombosit aktivasyonuna ve koagülasyon kaskadını başlatan doku faktör ekspresyonuna yardımcı olur, aynı zamanda doku faktör yolağı inhibitörünün aktivitesini de inhibe eder; bu şekilde tromboz gelişmesine katkıda bulunabilir (118).

Sinüs ven trombozuna intrakraniyal veya ekstrakraniyal birçok sebep yol açabilir. Tromboza neden olan faktörün belirlenebilmesi için hızlı ve geniş çaplı bir araştırma gerekebilir. Yapılan bütün incelemelere rağmen olguların yaklaşık 1/3'ünde etyolojik nedenin ortaya konamadığı bildirilmiştir (119). Bununla birlikte protrombotik durum, venöz staz ve venöz duvarda hasarlanma üç temel mekanizma olarak sayılabilir. Kadınlarda oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve puerperal dönem önemli risk faktörleridir. Eyolojide rol oynayan faktörlerden bazıları; hiperkoagülasyona neden olan sendromlar (antifosfolipid antikor sendromu vb.), sistemik inflamatuvar hastalıklar (Behçet Hastalığı, sistemik lupus eritamatozus (SLE) gibi), ilaçlar, malignite, travma, cerrahi girişimler, malnutrisyon, ağır dehidratasyon, sistemik ya da lokal enfeksiyonlar olarak sıralanabilir (119–122).

Çalışmamızda trombozun yerine göre LDL ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sinüs ven trombozunda LDL yüksekliğinin diğer bölgelerdeki trombozlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ilk defa bu çalışmada ortaya konmuştur. Buna karşın trombozun yerine göre HDL değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sinüs ven trombozunun diğer bölgelerdeki trombozlara göre daha genç yaştaki popülasyonu etkilemesi LDL yüksekliğini daha da ilginç hale getirmiştir.

Serum ürik asit seviyesi birçok inflamatuvar durumda artar. Ürik asit, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz riskinin artmasına neden olan vasküler enflamasyonu

ve arter hasarını tetikler. Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada ürik asidin, tromboz patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (123). Sinüs ven trombozunda yüksek ürik asit seviyesinin kadınlarda iyi prognoz ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (124).

Bazı çalışmalar, serum ürik asit düzeyinin yükselmesi ile genel popülasyondaki kardiyovasküler sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (125,126). Buna rağmen, hiperürisemi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tartışmalı ve çelişkilidir, hiperüriseminin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı veya sadece kardiyovasküler risk faktörleri ve kalp krizi nedeniyle kardiyak ölüm ile ilişkili olup olmadığına odaklanır. Aslında, birçok kardiyovasküler risk faktörü, vücut kitle indeksi (BMI), hiperlipidemi, arteriyel hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi artmış serum ürik asit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (127). Çalışmamızda trombozun oluştuğu yere göre gruplar arasında ürik asit seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Venöz sinüs trombozunda ürik asit düzeyi normal iken; diğer bölge tutulumlarında ürik asit düzeyi yüksek bulunmuştur. Pulmoner tromboemboli ürik asit ortalamasının en yüksek saptandığı grup olarak göze çarpmıştır. Bu durum sinüs ven trombozunun diğer trombozlara göre inflamatuvar süreç dışında farklı bir patogeneze de sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Lökositlerin pıhtılaşmaya olan katkısına uzun zamandır devam eden ilgi günümüzde de yoğun şekilde araştırılmaktadır. İntravital görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesiyle, insanlarda trombozun patogenezini taklit eden hayvan modelleri ve lökositle düzenlenmiş prokoagülan yolaklarının seçici antagonistleri ile lökositlerin trombozun düzenlenmesinde oynadığı rol ortaya konmuştur (128). Lökositler, pıhtılaşma ve fibrinolitik faktörleri eksprese ederek veya serbest bırakarak doğal immün fonksiyonlar yoluyla hemostatik sistemle etkileşime girer. Lökositler, vasküler endotelyal hücrelerde prokoagülan ve adheziv moleküllerin ekspresyonunu modüle eden sitokinler üretir. Lökosit degranülasyonu sırasında salınan antimikrobiyal ajanlar ve hücre dışı tuzak oluşumu trombositleri ve pıhtılaşma kademesini doğrudan aktive eder. Ek olarak, lökosit kemotaksisi ve fagositik fonksiyonlar trombüs çözünürlüğünü düzenler (128).

Esansiyel trombositemide tromboz gelişiminde beyaz kürenin rolünün araştırıldığı bir çalışmada medianın üzerinde bazal WBC sayımı olan hastaların, WBC sayısının düşük olduğu hastalara göre yaklaşık iki katı kadar daha fazla tromboz gelişme riski taşıdığını gösterilmiştir (129). Ayrıca bu çalışmada takip edilen vakalarda sitoredüktif tedavi ile beyaz küre sayısı düşürüldüğünde, trombojenik etkinin azaldığı rapor edilmiştir.

Wolanskyj ve arkadaşları, tanı sırasında ileri yaş, geçirilmiş tromboz hikayesi ve lökositozun hem majör tromboz hem de daha düşük süreli sağkalım açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirmiştir (130).

Uyanık ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmoner emboli tanısı alan hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinde beyaz küre yüksekliği olduğu bildirilmiştir (131).Çalışmamızda beyaz küre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış ve bu farkın pulmoner tromboembolide beyaz küre sayısı (ortalama: 11888) ile derin ven trombozuna göre (ortalama: 8573) anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Enfeksiyonların emboli oluşumunda rol oynadıkları bilinse de bu iki bölge tutulumu arasında fark dikkate değer bulunmuştur. Yapılan ayrıntılı incelemede pulmoner tromboemboli grubunda uç değer sayılabilecek vakaların bulunduğu bir vakada beyaz küre değerinin 250.000 /mm^3 üzerinde olduğu (akut lökozu olan ateryel embolektomi uygulanmış bir hasta) sekiz vakanın da (hastaların 4'ü KLL tanılı 1'i AML tanılı) 30.000 /mm^3 üzerinde bulunduğu gözlenmiştir. Bu uç değerlerin anlamlı farkın oluşmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Pulmoner tromboemboli grubunda septik embolili vakaların olabileceği ve bunlardan dolayı beyaz küre değerlerinde yüksek seviyelere katkı sağlamış olabileceği de değerlendirme dışı bırakılmamıştır.

Aneminin, merkezi sinir sistemi ve serebrovasküler olaylarla açık bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (132). Anemi, trombüs oluşumuna yol açabilecek endotel adezyon molekülü genlerini rahatsız eden hiperkinetik bir durum olarak kabul edilir. Ayrıca, kan akışını artırma ve türbülans, bu trombüsün göç etmesine neden olabilir, böylece arter-arter embolisi ortaya çıkar. Bu nedenle anemi "beşinci kardiyovasküler risk faktörü" olarak tanımlanır. Akut inmeli hastalarda anemi %15 ile %29 arasında

değişen oranlarda bulunurken, başvuru sırasındaki anemiden muzdarip olan hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (132).

Farklı anemi tipleri (orak hücre hastalığı, beta talasemi, demir eksikliği anemisi) artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir. Hemoglobin düzeyi ile inme arasındaki ilişki daha fazla araştırma gerektirecektir. Ne yazık ki, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkta aneminin tedavisi halen net hedeflerden yoksundur ve spesifik bir tedavi gelişmemiştir. Bununla birlikte kırmızı kan hücresi transfüzyonu genellikle serebrovasküler olay geçirmiş hastalarda tedavi için seçenekler arasında tutulmaktadır. Dahası, demir eksikliği anemisinin tedavisi trombozu ve inme oluşumunu önlemede faydalı olsa da demir seviyeleri kontrol edilmelidir. Kronik uygulamanın tromboz oluşumunu desteklediği gösterilmiştir (132). Demir eksikliği anemisinin sinüs ven trombozunun nadir nedenlerinden biri olduğu daha önceki yayınlarda gösterilmiştir (133,134). Demir eksikliği anemisi ile tromboz arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Söz gelimi demir, trombopoezisin önemli bir düzenleyicisidir; düşük demir seviyeleri megakaryosit aktivitesini engeller, bu da sekonder trombositozu tetikler ve sonuçta hiperkoagülatif bir ortama neden olur (135–137). Çalışmamızda trombozun yerine göre hemoglobin değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Anemik olarak değerlendirilebilecek vakaların çoğunun sinüs ven trombozu grubu içerisinde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, ağır anemi Hb < 9 gr/dl olan vakaların oranının yaklaşık %10; Hb <10 olan vakaların oranının da yaklaşık %20 olduğu anlaşılmıştır. Bu durum literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki sinüs ven trombozu vakalarından bazılarının patogenezinde demir eksikliği anemisinin katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür.

Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği eritrositlerin şekilsel büyüklük açısından değişkenliğinin (anizositozun) göstergesidir (138). Birçok hastalıkta retikülositlerin dolaşıma olgunlaşmadan salınması nedeniyle artmış RDW görülebilir. Yüksek RDW değerleri aneminin ayrıcı tanı (demir eksikliği anemisinde yüksek, talasemi taşıyıcılığında normal) yanı sıra kalp yetmezliği, kardiyovasküler olaylar, çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (139). Son zamanlarda yüksek kırmızı kan hücresi dağılım genişliği

(RDW) ile artmış kardiyovasküler olay insidansı arasında güçlü ve bağımsız ilişki gözlenmiştir. Ayrıca RDW'nin çok sayıda karıştırıcı faktörden bağımsız olarak yüksek duyarlı C reaktif protein (hsCRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı ile güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (140). Whittaker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada derin ven trombozlu vakalarda RDW'de anlamlı bir yükseklik tespit ettiklerini ifade etmiş ve bunun bu tür vakalarda bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hatta çalışmada RDW'nin kötü prognoz için bir gösterge olarak kullanılabileceğini bile iddia etmişlerdir. (141) Çalışmamızda trombozun yerine göre RDW ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. RDW dağılım genişliği en yüksek olan grubun portal ven trombozu grubu olduğu görülmüştür. Etyopatogenez açısından daha geniş bir inflamatuvar hastalık yelpazesine sahip olan portal ven trombozu grubunda bu bulgu beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Hiperhomosisteinemi, metiyonin aminoasidini sisteine dönüştüren ve bu yolun bir ara ürünü olan homosisteinin plazma konsantrasyonlarının anormal bir şekilde yükselmesine neden olan metabolik yolun bozulması nedeniyle tromboz için hafif bir risk faktörüdür (65). Genetik faktörler (örneğin, metilenetrahidrofolat redüktaz ve sistatiyonin β-sentazdaki gen mutasyonları) ve edinilmiş faktörler (örneğin, folat, B12 veya B6 vitamini eksikliği, ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği ve anti-folik ilaçların kullanımı gibi faktörler) plazma homosistein konsantrasyonlarını belirlediğinden, hiperhomosisteinemi hem arteriyel hem de venöz tromboz için "karışık" (yani, genetik ve/veya edinilmiş) bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir (142). Hiperhomosisteineminin tromboza katkıda bulunduğu olası mekanizmalar çoktur ve halen çalışılmaktadır bunlar; endotel hücreleri üzerinde toksik etki, düz kas hücre proliferasyonu ve intimal kalınlaşma, bozulmuş nitrik oksit ve prostasiklin üretimi, artmış trombosit adhezyonu, faktör V aktivasyonu, protein C aktivasyonu ve trombomodulin ekspresyonuna müdahale, doku faktörü aktivitesinin indüksiyonu ve doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) inhibisyonunu içerir (143). Yüksek plazma homosistein, aterosklerotik vasküler hastalık için bilinen bir risk faktörüdür. Artmış plazma homosistein seviyesi, sigara içme veya hiperlipidemiye benzer şekilde bağımsız vasküler hastalık risk belirteci olarak rapor edilmştir (144). Homosistinüri

ve şiddetli hiperhomosisteinemi hastalarında arteriyel trombotik olaylar, venöz tromboembolizm ve daha nadir olarak erken arteriyoskleroz gelişir. Deneysel kanıtlar, artan homosistein konsantrasyonunun, çeşitli mekanizmalar yoluyla vasküler değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (145). Yüksek homosistein seviyeleri, arteriyel endotel hücrelerin sürekli hasar görmesine, arteriyel düz kas hücrelerinin çoğalmasına neden olur ve vasküler inflamasyon, aterogenez ve yerleşik aterosklerotik plakların kırılganlığında kilit mediatörlerin ekspresyonunu ve aktivitesini artırır. Aslında, yüksek homosistein etkisi, hem vasküler duvar yapısını hem de kan pıhtılaşma sistemini etkileyen çok faktörlü bir etki gibi bildirilmiştir (145). Çalışmamızda trombozun yerine göre homosistein değeri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sinüs ven trombozu dışındaki bütün gruplarda, homosistein seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. %75'lik dilime kadar alt ekstremite derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli gruplarında homosistein seviyeleri benzer olsa da pulmoner tromboemboli grubunun son %25'lik diliminde homosistein düzeylerinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu grubun %10'unda homosistein seviyelerinin 45 ve üstü olduğu tespit edilmiştir. Homosistein seviyelerindeki bu bölgesel farklılık da çalışmamızın orijinal bulgularından biri olarak değerlendirilmiştir.

Protein C düşük konsantrasyonlarda plazmada dolaşan K vitaminine bağlı bir proteazdır ve trombinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (146). C proteini düzeyleri, doğumdan 6 aya kadar ve ergenliğe yükselen, diğer birçok pıhtılaşma proteininden daha sonra olgunlaşır. Protein C, trombin ile etkileşimler yoluyla aktif protein C (APC) oluşturmak üzere aktif hale gelir. APC, pıhtılaşma faktörleri V ve VIII'in yarılanması ve etkisiz hale getirilmesiyle pıhtılaşmayı düşürür. Protein C eksikliği ve dolayısıyla APC aktivitesi, pıhtılaşma faktörlerini etkisiz hale getirememekte ve trombin üretimini kontrol etmekte yetersiz kalmaktadır (147). Protein C eksikliği, kan pıhtılaşmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir plazma serin proteazı olan protein C'nin aktivitesinde bir azalma ile karakterize nadir bir hastalıktır. Aktif formu olan aktif C proteini, güçlü bir antikoagülan aktiviteye sahiptir. Protein C'deki bir eksiklik, aşırı kan pıhtılaşması (trombofili) ile sonuçlanan pıhtılaşmanın kontrol edilemediği bir tabloya neden olur (147). Çalışmamızda

trombozun yerine göre protein C değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Portal ven trombozu grubunda protein C aktivitesi normal sınırların altında tespit edilmiştir. Bu nedenle özellikle pulmoner tromboemboli grubu ile arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Pulmoner tromboemboli dışındaki gruplarda protein C aktivitesi normal sınırlarda değerlendirilmiştir. Bu bulgu da çalışmamızın ilginç bulgularından biri olarak kayda geçirilmiştir.

Protein S eksikliği, koagülasyonda, iltihaplanmada ve apopitozda karmaşık rolleri olan bir plazma serin proteazı olan protein S'nin aktivitesinin azalması ile karakterize nadir bir hastalıktır (148). Protein S'deki eksiklik pıhtılaşmanın kontrol edilemediği aşırı pıhtılaşma (trombofili) oluşumu ile sonuçlanan karakteristik bir tabloya neden olur (149). Çalışmamızda trombozun yerine göre protein S değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Portal ven trombozu ile pulmoner tromboemboli arasında protein S aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıksa da bu fark protein S aktivitesinin normal sınırları içerisinde kaldığından klinik açıdan dikkate alınması gereken bir durum olmadığı değerlendirilmiştir.

Antifosfolipid antikor sendromu, tromboz için akkiz en önemli risk faktörlerinden biridir. Plazmada dolaşımdaki antifosfolipid antikorlarının varlığı ile karakterize, fetal kayıp da dahil olmak üzere arteriyel veya venöz tromboz ve/veya gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir (65). Klinik olarak ilgili antifosfolipid antikorları arasında lupus antikoagülanı, antikardiolipin ve anti-β-2-glikoprotein I antikorları sayılabilir. "Antifosfolipid antikorları" terimi, doğru olmasa da yaygın olarak kullanılır, çünkü antikorlar kendi başlarına fosfolipidlere karşı değil, fosfolipid membran yüzeylerinde bulunan protein üzerinde etkili olan çeşitli protein ko-faktörlerine (β2-glikoprotein I, protrombin, protein C, protein S, annexin V, pıhtılaşma faktörü XII ve diğerleri) karşıdır. Elde edilen kompleksler endotel hücreleri, monositler ve trombositler dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri ile etkileşime girmekte ve bunların hepsi hemostaz ve trombojenezde önemli roller oynamaktadır. Bu hücrelerin dolaylı aktivasyonu, trombosit ve pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna yol açan protrombotik ve pro-enflamatuar mediatörlerin (örneğin,

doku faktörü taşıyan mikropartiküller, interlökin-6, kompleman sisteminin proteinleri) salınması ile sonuçlanır (150). Son gözlemler, antifosfolipid antikorlarının doğrudan damar duvarı ile etkileşime girdiğini ve plazma lipoproteininin değişmesine neden olduğunu göstermektedir (151). Antikardiyolipin antikorlar, anyonik fosfolipid olan kardiyolipine karşı gelişmiş antifosfolipid antikorlardır (152). Antikardiyolipin IgM ve IgG düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülebilir. Yüksek veya orta titrede antikardiyolipin IgM antikorunun venöz trombozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (153). Çalışmamızda antikardiyolipin IgM düzeyinin pulmoner tromboembolide sinüs ven trombozuna göre yüksek olduğu görülmüştür.

Pıhtının oluşum ve parçalanma sürecinde bir dengesizlik olması, tromboza yol açabilir. Bu protein C, protein S ve antitrombin eksikliği gibi trombofilili hastaların neden kan pıhtılaşmasına eğilimli olduğunu açıklamaktadır. Zaman içerisinde edinilen ilave risk faktörü ve komorbid durumlar örneğin (ameliyat, iltihaplanma, enfeksiyon, hamilelik, östrojen tedavisi, morbid obezite veya sigara kullanımı), tromboz gelişme riskini artırır (154). Tipik olarak, venöz tromboz endotel hasarı ile, arteriyel tromboz ise ateroskleroz ile başlar. Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu iki tromboz türü arasında bir bağlantı olduğunu kanıtlamıştır. Örneğin, Prandoni (155), bu iki tip trombozun, pıhtılaşmayı ve inflamatuvar yolakları aktive eden aynı biyolojik uyaranlarla tetiklendiğini belirtmiştir. Her iki trombozun yaş, şişmanlık, sigara gibi benzer risk faktörleri vardır. Sigara dumanı nikotin de dahil olmak üzere 4.000'in üzerinde kimyasal içeren bir aerosoldür. Sigara dumanına maruz kalma endotelde, reaktif oksijen türleri, reaktif azot türleri ve sigara dumanının diğer oksidan bileşenleri tarafından başlatılan oksidatif stresin bir sonucu olarak birçok patolojik etkiye neden olmaktadır. Sigara dumanına maruz kalma, plağın oluşum ve gelişimi ve patolojik trombüs oluşum aşamalarının tümünün kontrolünü olumsuz yönde etkiler. Sigara dumanındaki reaktif oksijen türleri, nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltarak oksidatif strese, inflamatuvar sitokinlerin artmasına ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Sigara dumanına maruz kalma, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşmanın uyarılması ve antikoagülatif fibrinolizin bozulmasına neden olur (156). Çalışmamızda sigara kullanma sinüs ven trombozu

grubunda en düşük oranda gözlenmiş iken yüzeyel ven trombozu grubunun tamamının sigara kullanıcısı olduğu dikkati çekmiştir. Yüzeyel ven trombozu grubunda sayının düşük olması (n=6) bu grup ile sigara arasında çok güçlü bir ilişki olduğu iddiasını ileri sürmeyi güçleştirmiştir. Bunun yanında bütün gruplarda sigara kullanım oranlarının yüksekliği; sigaranın tromboemboli için önemli bir risk faktörü olduğu savı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Serebral venöz tromboz arteriyel inme ile karşılaştırıldığında nadirdir ve genellikle daha genç hastaları etkileyip potansiyel olarak ciddi sonuçlara neden olabilir (157). Klinik özellikler, risk faktörleri ve sonuçları oldukça çeşitlidir. Sinüs ven trombozu kadınlarda, özellikle üreme çağındaki grupta, hamilelik, puerperium ve oral kontraseptif kullanımı nedeniyle biraz daha yaygındır (158). Çalışmamızda sinüs ven trombozu vakalarının çoğunun kadın olması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiş, buna karşın yüzeyel ven trombozu vakalarının hepsinin erkek olması ilgi çekici bulunmuştur.

Standard bir kişide yaşam boyu venöz tromboemboli gelişme riski yaklaşık %11'dir (159). Etiyolojik araştırmalarda immobilizasyonu da içeren çoklu çevresel ve genetik risk faktörleri belirlenmiştir (159). Bununla birlikte, bir risk faktörünün varlığı genellikle bir trombotik olayın gelişimi için yeterli değildir. Sadece bir kısmı sinerjistik şekilde etkileşime girebilen, birden fazla risk faktörü biriktiğinde ve "trombotik eşik" geçildiğinde, trombozun ortaya çıktığı bildirilmiştir (160). Çalışmamızda da immobilizasyon önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu ve yüzeyel ven trombozu gruplarında immobilizasyon varlığı %50'nin üzerinde tespit edilmiştir.

Vaskülitler çeşitli boyutta ve tipte damar duvarında inflamasyon, nekroz ve hasar; damar lümeninde daralma/tıkanıklık (trombüs, intimal proliferasyon), anevrizma ve rüptür gelişimi ile organ yetmezliğine yol açabilen farklı klinik ve patolojik özellikler gösteren, yaşamı tehdit edebilen inflamatuvar hastalıklardır (161). Bir hastalığa sekonder olarak gelişmeyen vaskülitlere primer vaskülit (Poliarteritis nodoza ve Wegener granülomatozu vb.) adı verilir. Toplumda nadir olarak görülen primer vaskülitler erken tanı ve uygun tedavi ile müdahale edilmezse ölümcül olabilirler. Daha sık görülen sekonder vaskülitler malign hastalıklar, enfeksiyöz durumlar, inflamatuvar bağ dokusu hastalıkları, ilaç kullanım hikayesi

gibi bir klinik duruma eşlik eder. Sekonder vaskülitlerin damar duvarında immün kompleks birikimi ile karakterize olduğu bildirilmiştir (162). Çalışmamızda trombozun yerine göre vaskülit varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Sinüs ven trombozu grubunun %26'sında vaskülit olduğu, diğer gruplara göre bu durumun oldukça yüksek bulunduğu ve anlamlı bir fark meydana getirdiği gözlenmiştir. Pulmoner tromboemboli veya derin ven trombozu grubunda sıfıra yakın olan vaskülit pozitifliğinin sinüs ven trombozunda bu kadar yüksek olması, farklı çalışmalarla araştırılması gereken, çalışmamızın ilginç bulgularından biri olduğu değerlendirilmiştir.

Hastanede yatan bütün hastalar derin ven trombozu başta olmak üzere tromboemboli riski taşımakla birlikte bazı faktörler bu riski artırmaktadır. Bu unsurlar mobilizasyonda azalma, yaş, obezite, östrojen tedavisi, santral venöz kateter varlığı, daha önce derin ven trombozu geçirmiş olma, hastanede yatmaya neden olan akut ve kronik tıbbi durumlar olarak sayılabilir (162). Çalışmamızda ortopedik cerrahiden sonra daha çok yüzeyel ven trombozu görülmüşken, literatürle uyumlu şekilde oral kontraseptif kullanımı ve gebelik sonrası dönemde sinüs ven trombozu diğer bölgelere göre anlamlı olarak yüksek oranda tespit edildi.

6. SONUÇLAR

Geçtiğimiz iki üç dekat boyunca elde edilen çok sayıda kanıt, trombüs oluşumunun patogenezinde arterlerde ve venlerde yer alan biyokimyasal mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı geliştirmiştir Koagülasyon, inflamasyon ve immün cevabın karmaşık bir şekilde birbirine bağlı ve birbirini etkilemekte olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu nedenle, trombozun patogenezi, epidemiyolojik verilerle hem genetik hem de çevresel trombotik risk faktörleri hakkında çok yönlü bir perspektif içinde değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada VTE' nin risk faktörleri hakkında elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Pulmoner tromboemboli tanılı hastalar diğer bölge trombozlarına göre anlamlı olarak ileri yaş grubunda iken (p=0,001), venöz sinüs trombozu tanılı hastalar (p=0,008) genç erişkin yaşta saptanmıştır.
- Pulmoner tromboemboli grubunda beyaz küre sayısı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).
- D dimer değeri tüm gruplarda normal sınırların üzerinde iken, pulmoner tromboemboli grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).
- Venöz sinüs trombozunda LDL yüksekliğinin diğer bölgelerdeki trombozlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (p<0,01).
- Ürik asit seviyesi venöz sinüs trombozunda normal sınırlarda iken diğer bölge tutulumlarında normal sınırların üzerinde, pulmoner tromboemboli grubunda ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,001).
- Venöz sinüs trombozu grubunda anemi görülme oranı diğer bölge tutulumlarına göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,03).
- RDW dağılım genişliği en yüksek olan grubun portal ven trombozu grubu olduğu görülmüştür (p=0,001).

- Sinüs ven trombozu dışındaki bütün gruplarda homosistein seviyesinin yüksek olduğu, pulmoner tromboemboli grubunda ise anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,019).
- Portal ven trombozu grubunda protein C aktivitesi aktivitesi diğer bölge trombozlarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,001).
- İmmobilizasyon pulmoner tromboemboli grubunda anlamlı olarak yüksek iken, venöz sinüs trombozu dışındaki diğer gruplarda da sıklığının yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001).
- Sinüs ven trombozu daha çok kadınlarda görülürken, yüzeyel ven trombozu vakalarının tamamı erkeklerden oluşmuştur (p<0,001).
- Sigara kullanımı derin ven trombozu ve yüzeyel ven trombozu gruplarında daha yüksek olmakla birlikte diğer gruplarda da yüksek oranda bulunmuştur (p<0,001).
- Sinüs ven trombozunda vaskülit pozitifliği diğer bölge tutulumlarına göre oldukça yüksek bulunmuştur (p<0,001).
- Portal ven trombozu olan gruplarda kronik karaciğer hastalığı diğer bölge tutulumlarına göre oldukça yüksek saptanmıştır (p<0,001).
- Pulmoner tromboembolide diğer bölge trombozlarına kıyasla kardiyovasküler hastalık, derin ven trombozu/alt ekstremite venöz yetmezlik, kronik akciğer hastalığı birlikteliği anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p<0,001).
- Sinüs ven trombozunda kronik hastalıklar nedeniyle düzenli ilaç kullanımı oldukça düşük bulunurken, oral kontraseptif kullanımı diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,018).
- Sinüs ven trombozunda gebelik veya son altı hafta içinde doğum yapmış olmak durumu diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,001).
- Sinüs ven trombozu dışındaki tüm gruplarda son üç ayda hastaneye yatış oranı oldukça yüksek saptanmıştır (p<0,001).
- Yüzeyel ven trombozu grubunda kateter varlığı oldukça yüksek bulunmuştur (p<0,001).

7. KAYNAKLAR

1. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE study cohort. Am J Med 2013;126:832.e13-21

2. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1994;36: 423-38.

3. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-15.

4. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. Mayo Clin Proc 2000;75:1249-56.

5. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. Clin Chest Med 1995;16:235-51.

6. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus antico-agulants are stronger risk factors for thrombosis than anti-cardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. Blood 2003;101:1827-32.

7. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications.Arch Intern Med 1997;157:57-62.

8. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2013;11:402-11.

9. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemost 2001; 86:92.

10. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. Arch Intern Med 1994;154:861-6.

11. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med 2004;117:19-25

12. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151:933-8.

13. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity-report of a series and review of the literature. Surgery 1988;104:561-7.

14. Coon WW, Willis PW 3rd. Thrombosis of axillary and subclavian veins. Arch Surg 1967;94:657-63.

15. Sakakibara Y, Shigeta O, Ishikawa S, et al. Upper extremity vein thrombosis: Etiologic categories, precipitating causes, and management. Angiology 1999;50:547-53.

16. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. Arch Intern Med 1997;157:57-62.

17. Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins: Epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequelae. Eur J Vasc Surg 1988;2:161-5

18. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2019. Available from :https ://www.ncbi.nlm.nih.gov /books/NBK539697/

19. Anand SS. Wells PS, Hunt D. et al. Docs this patient have deep vein thrombosis JAMA 1998; 279:1094-1099.

20. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of sympto-matic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003;90:446-55.

21. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence af-ter deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. Arch Intern Med 2000;160:761-8.

22. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. N Engl J Med 2000;343:1758-64.

23. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, et al. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch Intern Med 2002;162:1465-71.

24. Pasulka PS, Bistrian BR, Benotti PN, et al. The risks of surgery in obese patients. Ann Intern Med 1986;104:540-6.

25. White RH, Gettner S, Newman JM, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. N Engl J Med 2000;343:1758-64

26. Modig J, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, Maripuu E. Comparative influences of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Acta Chir Scand 1981;147:125-30.

27. Cook TM, Baylis RJ, Marjot R. Prophylaxis of venous thromboembolism. Regional anaesthesia reduces thromboembolic morbidity. BMJ 1997;314:1282.

28. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994;331:1601-6.

29. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.

30. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anti-cardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. Blood 2003;101:1827-32.

31. Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. Lancet 1995;345:152-5.

32. Khalil J, Bensalid B, Elkacemi H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients : an underestimated majör health problem.World Journal of Surgical Oncology 2015;13:204.

33. Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. Am J Clin Oncol. 2009 Aug;32(4 Suppl):S3-7.

34. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol. 2005 Jun;6(6):401–10.

35. Key N, Makris M, Lillicrap D. Practical hemostasis and thrombosis. Wiley Online Library; 2017.

36. Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Clin Chest Med 2003; 24:123-137.

37. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999;341:793-800

38. Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous throm-boembolism: Clinical studies. Chest 2003;124(6 Suppl):371S-8S.

39. Bounameaux H, de Moerloose P. Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. Thromb Haemost 1994;71:1-6.

40. Redman HC. Deep venous thrombosis: Is contrast venography still the diagnostic gold standard Radiology 1988; 168: 277- 278.

41. Tschersich HU. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. Radiology 1995; 19:289.

42. Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography in the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. Arch Intern Med 1994;154:1930-1933.

43. Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysnography fort he diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatiens, N Engl J Med 1993; 329: 1365-1369.

44. Markel A, Manzo R. Bergelin R, Strandness E. Valvular reflux after deep vein thrombosis: Incidence and time of occurrence. J Vasc Surg 1992; 15: 377-384.

45. Lensing AWA. Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a meta analysis. Arch Intern Med 1995; 155: 601-607.

46. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low- molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;326:975-982.

47. Comerota AJ. Thrombolytic therapy for acute DVTs. In: Comerota AJ, ed. Thrombolytic Therapy for Peripheral Vascular Disease. Philadelphia: JB Lippincott, 1995:175-195.

48. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: Aggressive therapy with catheter directed thrombolysis. Radiology 1994;191:487-494.

49. Molina JF, Hunter D, Yedlina JW. Thrombolytic therapy for iliofemoral venous thrombosis. Vasc Surg 1992;26:630-637.

50. Comerota AJ, Aldridge SC, Cohen G, et al. A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis. J Vasc Surg 1994;20:244-254.

51. Eklof B, Juhan C. Revival of thrombectomy in the management of acute iliofemoral venous thrombosis. Contemp Surg 1992;40:21-30.

52. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, et al. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula in acute iliofemoral venous thrombosis. J Vasc Surg 1984;1:867-876.

53. Arseven O. Akut pulmoner embolizm. In: Ekim N. Türktaş H. eds. Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2000: 247-265.

54. Girard P. Musset D, Parent F, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute pulmonar embolism. Chest 1999;116:903-908.

55. Legere BM. Dweik RA. Arroliga AC. Venous thromboembolism in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999;20:367-384.

56. Kelly MA. Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. Clin Chest Med 1994;15:547-560.

57. Stein PD. Terrin ML. Hales CA. et al. Clinical. Laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991; 100:598-603.

58. Demirci H, Öztürk K, Uygun A. Portal Ven Trombozu. J Clin Anal Med. 2015; doi: 10.4238/JCAM.3582

59. Elmas N, Harman M, Karaciğerin Vasküler Hastalıkları. Trd Sem 2015;3:394-405

60. Kaya D. Serebral Venöz Sinüs Trombozunda Tanı ve Tedavi. Turk J Neurol. 2017; 23:94-104.

61. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. For the STROBE initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guildelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344–9.

62. George D, Mallery P. SPSS for Windows Step by Step Simple Eleventh Edition. 2003;

63. Anderson FAJ, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I9-16.

64. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. JAMA. 1972 Aug;221(7):661–6.

65. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 2011 Apr;9(2):120–38.

66. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG et al. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. J Thromb Haemost. 2006 May;4(5):982–7.

67. Abbate R, Prisco D, Rostagno C et al. Age-related changes in the hemostatic system. Vol. 23, International journal of clinical & laboratory research. Germany; 1993. p. 1–3.

68. Coppola R, Mari D, Lattuada A, Franceschi C. Von Willebrand factor in Italian centenarians. Haematologica. 2003 Jan;88(1):39–43.

69. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA. 1987 Sep;258(9):1183–6.

70. Lowe GD, Rumley A, Woodward M et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. Br J Haematol. 1997 Jun;97(4):775–84.

71. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000 Aug;343(7):457–62.

72. Duru S, Ergün R, Dilli A et al. Pulmoner embolide klinik, laboratuvar ve bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi sonuçları: 205 hastanın retrospektif değerlendirmesi. Anadolu Kardiyol Derg. 2012;12:142–9.

73. Kocatürk Ö, Coşkun Ö, Öcal R et al. Serebral venöz trombozlu hastalarda risk faktörleri ve etyolojik sebeplerin ve tedavi özelliklerinin retrospektif incelenmesi. 2012;

74. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Jan;29(1):10–7.

75. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2017 Dec;2017(1):223–30.

76. Hyers TM. Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jan;159(1):1–14.

77. Anderson Jr FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23_suppl_1):I–9.

78. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2000 Aug;21(16):1301–36.

79. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest. 2002 Oct;122(4):1440–56.

80. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. J Thromb Haemost. 2005 Jun;3(6):1187–94.

81. Couto TZC, Domingues TAM, Vasconcelos Morais SCR et al. Risk of venous thromboembolism and implementation of preventive measures in medical patients. Enferm Clin. 2019 Feb;

82. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In: Seminars in hematology. Elsevier; 2007. p. 62–9.

83. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2005 May;16(5):696–701.

84. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation. 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I17-21.

85. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. Neoplasia. 2002;4(6):465–73.

86. Johnson MJ, Walker ID, Sproule MW, Conkie J. Abnormal coagulation and deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin Lab Haematol. 1999 Feb;21(1):51–4.

87. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005 Feb;293(6):715–22.

88. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. J Med. 1975;6(1):61–4.

89. Heit JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. Cancer Control. 2005 Sep;12 Suppl 1:5–10.

90. Rahr HB, Sørensen J V. Venous thromboembolism and cancer. Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb. 1992;3(4):451–60.

91. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol. 2007 Dec;25(34):5490–505.

92. Palumbo A, Rajkumar S V, Dimopoulos MA et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008 Feb;22(2):414–23.

93. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med. 1989 Feb;320(8):479–84.

94. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA et al. 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 Oct;14(10):2731–7.

95. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2000 Sep;18(17):3078–83.

96. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. Br Med J. 1969;2(5658):651–7.

97. Gomes MP V, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. Arch Intern Med. 2004 Oct;164(18):1965–76.

98. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Contraception. 2002;65(3):187–96.

99. Grady D, Applegate W, Bush T et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. Control Clin Trials. 1998 Aug;19(4):314–35.

100. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. Risk of Venous Thromboembolism in Users of Hormone Replacement Therapy. Obstet Gynecol Surv. 1997;52(5):296–7.

101. Varas-Lorenzo C, García-Rodríuez LA, Cattaruzzi C et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. Am J Epidemiol. 1998;147(4):387–90.

102. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Thromb Haemost. 2000;84(12):961–7.

103. Lundgren R, Sundin T, Colleen S et al. Cardiovascular complications of estrogen therapy for nondisseminated prostatic carcinoma: A preliminary report from a randomized multicenter study. Scand J Urol Nephrol. 1986;20(2):101–5.

104. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. Thromb Res. 2008;122(6):727–35.

105. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005 Oct;112(17):2735–52.

106. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet (London, England). 2004 Sep;364(9438):937–52.

107. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet (London, England). 2003 Nov;362(9395):1527–35.

108. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet (London, England). 2005 Oct;366(9493):1267–78.

109. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004 Jun;328(7455):1519.

110. Olufadi R, Byrne CD. Effects of VLDL and remnant particles on platelets. Pathophysiol Haemost Thromb. 2006;35(3–4):281–91.

111. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med. 2007 Aug;262(2):157–72.

112. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med. 2003 Apr;348(15):1435–41.

113. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. J Thromb Haemost. 2006 Sep;4(9):1891–6.

114. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med. 2002 May;162(10):1182–9.

115. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. J Thromb Haemost. 2006 Sep;4(9):1914–8.

116. Ageno W, Becattini C, Brighton T et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008 Jan;117(1):93–102.

117. Aksakal E, Tanboğa İH, Kurt M et al. Venöz Tromboemboli Yaygınlığı ile ABO (H)-Kan Grupları İlişkisi. 2011.

118. Meral E, Yılmaz Y, Hasan E, Özdemir Z. Derin ven trombozunda total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin araştırılmasının önemi. Bozok Tıp Derg. 5(2):4–9.

119. Öztürk V. Cerebral sinus thrombosis. J Neurol Sci Turk. 2007;24(1):5–6.

120. Zhang Z, Long J, Li W. Cerebral venous sinus thrombosis: a clinical study of 23 cases. Chin Med J (Engl). 2000 Nov;113(11):1043–5.

121. Daif A, Awada A, al-Rajeh S et al. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. Stroke. 1995 Jul;26(7):1193–5.

122. Karabudak R, Caner H, Oztekin N et al. Thrombosis of intracranial venous sinuses: aetiology, clinical findings and prognosis of 56 patients. J Neurosurg Sci. 1990;34(2):117–21.

123. Atil A, Deniz A. Could be serum uric acid a risk factor for thrombosis and/or uveitis in Behcet's disease? Vascular. 2018 Aug;26(4):378–86.

124. Song B, Liu K, Gao Y et al. Gender-Specific Relationship Between Uric Acid Levels and Prognosis After Cerebral Venous Thrombosis. Curr Neurovasc Res. 2018;15(4):292–7.

125. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol. 1988;41(3):237–42.

126. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999 Jul;131(1):7–13.

127. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Feb;62(2):170–80.

128. Liaw LLSPC. The role of leukocytes in thrombosis. Blood. 2016;128:753–62.

129. Alessandra Carobbio, Guido Finazzi, Vittoria Guerini et al. Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. In: Blood. 2007. p. 2310–3.

130. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 2006. p. 159–66.

131. Uyanık E, Yılmaz A, Eliçabuk H, et al. Acil Serviste Pulmoner Emboli Tanısı Alan Hastaların Sosyodemografik-Klinik Özellikleri ve Mortalite Üzerine Etkisi (The Sociodemographic-Clinical Characteristics of Patients With Diagnosis of Pulmonary Embolism in the Emergency Department). Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 6(1):18–26.

132. Kaiafa G, Savopoulos C, Kanellos I et al. Anemia and stroke: Where do we stand? Acta Neurol Scand. 2017 Jun;135(6):596–602.

133. Diaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M. Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered. Acta Neurol Scand. 1992 Oct;86(4):390–6.

134. Nicastro N, Schnider A, Leemann B. Iron-deficiency anemia as a rare cause of cerebral venous thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 2012, Case reports in medicine. 2012. p. 497814.

135. Habis A, Hobson WL, Greenberg R. Cerebral sinovenous thrombosis in a toddler with iron deficiency anemia. Pediatr Emerg Care. 2010 Nov;26(11):848–51.

136. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. Ann Hematol. 2008 Mar;87(3):167–73.

137. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. Haematologica. 1999 Jun;84(6):541–7.

138. Cengiz M, Şahin A, Özdil K, Sökmen HM. Kolorektal polip ve karsinom tanısında RDW ve MPV'nin rolü: Vaka-kontol çalışması. Acta Oncol Turc. 2015;48(1):1–7.

139. Song CS, Park D Il, Yoon MY et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2012 Apr;57(4):1033–8.

140. Lippi G, Targher G, Montagnana M et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med. 2009 Apr;133(4):628–32.

141. Whittaker P, Chiu HH, Przyklenk K. Increases in Red Cell Distribution Width as a Biomarker for Deep Vein Thrombosis. Am Hear Assoc. 2011;

142. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. Thromb Haemost. 1999 Feb;81(2):165–76.

143. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. Blood. 1997 Jul;90(1):1–11.

144. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA. 1997 Jun;277(22):1775–81.

145. Guilland J-C, Favier A, Potier de Courcy G et al. [Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease Pathol Biol (Paris). 2003 Mar;51(2):101–10.

146. Mosnier LO, Zlokovic B V, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007 Apr;109(8):3161–72.

147. Gupta A, Patibandla S. Protein C Deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2019.

148. Dahlback B. Vitamin K-Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. Semin Thromb Hemost. 2018 Mar;44(2):176–84.

149. Gupta, Ashish; Aung, M Tun; Faiz T. Protein S Deficiency. StatPearls. 2019.

150. Urbanus RT, Derksen RHMW, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospolipid syndrome. Blood Rev. 2008

Mar;22(2):93–105.

151. Charakida M, Besler C, Batuca JR et al.Vascular abnormalities, paraoxonase activity, and dysfunctional HDL in primary antiphospholipid syndrome. JAMA. 2009 Sep;302(11):1210–7.

152. Koike T. Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis. Ann Med. 2000 Dec;32 Suppl 1:27–31.

153. Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes. Clin Appl Thromb Hemost. 2001 Oct;7(4):241–58.

154. Ashorobi, D; Fernandez R. Thrombosis. StatPearls. 2019. p. 1–26.

155. Prandoni P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? Adv Exp Med Biol. 2017;906:273–83.

156. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. Nat Rev Cardiol. 2013 Apr;10(4):219–30.

157. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005 Apr;352(17):1791–8.

158. Sidhom Y, Mansour M, Messelmani M et al. Cerebral venous thrombosis: clinical features, risk factors, and long-term outcome in a Tunisian cohort. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Jul;23(6):1291–5.

159. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet (London, England). 1999 Apr;353(9159):1167–73.

160. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A et al. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRiP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. PLoS Med. 2015 Nov;12(11):e1001899; discussion e1001899.

161. Düzgün N. Vaskülitler [Internet]. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. 2014 [cited 2019 Aug 4]. p. 324–9. Available from: http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites / 680/2014/02/Vaskülitler.pdf

162. Gürsoy A, Çilingir D. Cerrahi Hastaları İçin Sessiz Tehlike: Derin Ven Trombozu Risk Azaltıcı Hemşirelik Bakımı.