



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER TROMBOFİLİ ZEMİNİNDE GELİŞEN TROMBOZ

VAKALARININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ünal KARACA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021





T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER TROMBOFİLİ ZEMİNİNDE GELİŞEN TROMBOZ  
VAKALARININ KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ünal KARACA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr Salih AKSU

ANKARA

2021

## TEŞEKKÜR

Zorlu asistanlık süreci ve hayatımın her anında yanımda olmayı kendilerine başlıca görev bilmiş aileme,

Asistanlık sürecindeki zorluklarda ve tezimin oluşma sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, özveri ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Salih Aksu'ya ve değerli abilerim Uzm. Dr. Mustafa Velet ve Uzm. Dr. Erkin Çınar'a,

Tez yazım süreci ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübe birikimini sürekli yanımda hissettiğim, hekimlik mesleğini hakkıyla yerine getirdiğine inandığım değerli abim Uzm. Dr. Yasir Pektezel'e,

Tıp fakültesi eğitim sürecimde ve uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ünal KARACA

ANKARA

2021

## ÖZET

### **Karaca Ü. Herediter Trombofili Zemininde Gelişen Tromboz Vakalarının Klinik Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. ANKARA, 2021.**

Çalışmamızın amacı hastanemizde herediter zeminde gelişen venöz tromboz ve tromboemboli tanıları ile takip edilen hastalarda olası risk faktörlerinin tanımlanması, vücuttaki tutulum bölgelerine göre mortalite oranlarının incelenmesi, elde edilen laboratuvar bulgularının güncel literatür bilgileri gözetilerek tartışılmasıdır. Elde edilen sonuçların, kliniğimizde herediter risk faktörü taşıyan hastaların tespitinde ve venöz tromboembolizm vakalarının önlenmesi, tanı ve tedavisinin planlanmasında katkısı olacağı düşünüldü.

Çalışmamız, herediter trombofili zemininde gelişen tromboz vakalarının klinik değerlendirilmesini amaçlayan tanımlayıcı, tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2015-2020 yılları arasında başvuran akut venöz tromboz veya emboli tanısı konulmuş, radyolojik yöntemlerle kanıtlanmış olan ve trombofili testlerinden herhangi birinde pozitiflik saptanan hastalar dahil edildi. Trombofili testleri olarak protein C, protein S ve antitrombin eksikliği, APC(aktive protein C) direnci, faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), PAI mutasyonları incelendi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, sekonder tromboz risk faktörleri tüm hastalarda değerlendirildi. Retrospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $50\pm 17$  yıl olarak bulundu ve hastaların %57.3'ünün kadın olduğu saptandı. Eşlik eden en sık komorbiditelerin %27.5 ile hipertansiyon, %19.4 ile koroner arter hastalığı, %15.4 ile serebrovasküler olay ve % 15.1 ile diyabetes mellitus olduğu görüldü. Sekonder risk faktörlerinden ise en sık eşlik edenlerin % 38.8 ile sigara, %34.8 ile obezite, %26.6 ile immobilité ve %26.1 ile enfeksiyonlar olduğu tesbit edildi. En sık tromboz lokalizasyonları olarak %51.5 ile alt ekstremité derin ven trombozları ve %40.3 ile pulmoner tromboemboli olduğu saptandı.

Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; protein C aktivitesi düşüklüğü oranı % 33, protein S aktivitesi düşüklüğü oranı %49, antitrombin aktivitesi düşüklüğü oranı %19 olarak bulundu. Genetik tetkikler incelendiğinde kohortta en çok saptanan mutasyonun 224 vakada saptanan PAI mutasyonu olduğu görüldü. PAI gen mutasyonu saptanan hastaların 80'inin (%35.7) homozigot, 144'ünün (%64.3) heterozigot olduğu izlendi. Faktör V leiden mutasyonu saptanan 102 hasta olduğu, hastaların 22'sinin (%21.6) homozigot, 80'inin (%78.4) heterozigot mutasyon taşıdığı saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanemizdeki venöz tromboz ve tromboemboli tanısı ile takip edilen hastalarda olası herediter ve sekonder risk faktörleri tanımlandı. En sık görülen komorbiditeler ve sekonder risk faktörleri belirlendi. Sigara obezite ve enfeksiyonların venöz tromboemboli gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu saptandı. Bu verilerin ışığında, hastaneye yatırılan her hasta için venöz tromboemboli riskinin göz önünde bulundurulması gerektiği, tekrarlayan ve atipik yerleşimli tromboembolilerde herediter etkenlerin akılda tutulması gerektiği, hastaların risk faktörlerinin incelenmesinin tedavi planlaması ve koruyucu önlemler açısından faydalı olacağı düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** venöz tromboembolizm, herediter trombofili, demografik özellikler, sekonder risk faktörleri, derin ven trombozu, pulmoner tromboembolizm

## ABSTRACT

**Karaca U. Clinical Evaluation of Thrombosis Cases Developing on the Background of Hereditary Thrombophilia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Diseases Specialization Thesis. ANKARA, 2021.**

The aim of our study is to define the possible risk factors in patients followed up in our hospital with the diagnosis of venous thrombosis and thromboembolism developing on a hereditary basis, to examine the mortality rates according to the areas of involvement in the body, and to discuss the laboratory findings obtained by considering the current literature. It was thought that the results obtained would contribute to the detection of patients with hereditary risk factors in our clinic and to the planning of the prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism cases.

Our study is a descriptive, single-center, non-intervention, retrospective cohort study aimed at the clinical evaluation of thrombosis cases developing on the basis of hereditary thrombophilia. Patients who were admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital between 2015-2020, diagnosed with acute venous thrombosis or embolism, proven by radiological methods and found to be positive in any of the thrombophilia tests were included in our study. As thrombophilia tests, protein C, protein S and antithrombin deficiency, APC(activated protein C) resistance, factor V leiden, prothrombin G20210A, MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), PAI mutations were examined. Demographic characteristics of the patients, comorbid diseases, secondary thrombosis risk factors were evaluated in all patients. Retrospectively collected data were analyzed with appropriate statistical methods.

The mean age of the patients included in the study was found to be 50±17 years, and 57.3% of the patients were female. The most common accompanying comorbidities were hypertension with 27.5%, coronary artery disease with 19.4%, cerebrovascular accident with 15.4% and diabetes mellitus with 15.1%. Among the secondary risk factors, the most common accompanying factors were smoking with

38.8%, obesity with 34.8%, immobility with 26.6% and infections with 26.1%. The most common localizations of thrombosis were lower extremity deep vein thrombosis with 51.5% and pulmonary thromboembolism with 40.3%.

When the laboratory data of the patients were examined; The rate of low protein C activity was 33%, the rate of low protein S activity was 49%, and the rate of low antithrombin activity was 19%. When genetic analyzes were examined, it was seen that the most common mutation in the cohort was the PAI mutation, which was detected in 224 cases. Eighty (35.7%) of the patients with PAI gene mutation were homozygous and 144 (64.3%) were heterozygous. It was determined that there were 102 patients with factor V leiden mutations, 22 (21.6%) of the patients were homozygous and 80 (78.4%) were heterozygous.

In conclusion, in our study, possible hereditary and secondary risk factors were identified in patients followed up with the diagnosis of venous thrombosis and thromboembolism in our hospital. The most common comorbidities and secondary risk factors were determined. Smoking, obesity and infections were found to be important risk factors for the development of venous thromboembolism. In the light of these data, it was thought that the risk of venous thromboembolism should be considered for every hospitalized patient, hereditary factors should be kept in mind in recurrent and atypical localized thromboembolism, and it was thought that examining the risk factors of the patients would be beneficial in terms of treatment planning and preventive measures.

**Keywords:** venous thromboembolism, hereditary thrombophilia, demographic features, secondary risk factors, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism



<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>GRAFİK DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Derin Venöz Tromboz .....	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji .....	2
2.1.2. Patofizyoloji .....	3
2.1.3. Risk Faktörleri .....	4
2.1.3.1. Geçirilmiş Derin Venöz Tromboz Hikayesi .....	6
2.1.3.2. Travma .....	6
2.1.3.3. Cerrahi .....	6
2.1.3.4. Malignite .....	7
2.1.3.5. Gebelik .....	7
2.1.3.6. Fosfolipid Antikorları .....	8
2.1.3.7. Trombofili .....	8
2.1.3.7.1. Faktör V Leiden Mutasyonu .....	8
2.1.3.7.2. Protrombin G20210A Mutasyonu .....	9
2.1.3.7.3. Protein C, Protein S ve Antitrombin Eksiklikleri .....	9
2.1.3.7.4. Hiperhomosisteinemi .....	9
2.1.3.7.5. Pıhtılaşma Faktörleri Artışı .....	10
2.1.4. Profilaksi .....	10
2.1.5. Tanı .....	10
2.1.5.1. Görüntüleme Yöntemleri .....	11

2.1.5.1.1. Ultrasonografi .....	11
2.1.5.1.2. Kontrast Venografi .....	11
2.1.5.2. Laboratuvar .....	11
2.1.6. Ayırıcı Tanı .....	11
2.1.7. Tedavi .....	12
2.2. Pulmoner Tromboemboli .....	13
2.2.1. Patogenez .....	13
2.2.2. Patofizyoloji .....	13
2.2.3. Sınıflandırma .....	14
2.2.3.1. Masif Pulmoner Emboli .....	14
2.2.3.2. Akut Pulmoner İnfarktüs .....	14
2.2.3.3. İnfarktüs Gelişmeyen Pulmoner Tromboemboli .....	15
2.2.3.4. Kronik Pulmoner Emboli .....	15
2.2.4. Tanı Yöntemleri .....	15
2.2.4.1. Radyolojik İncelemeler .....	16
2.2.4.1.1. Direkt Akciğer Grafisi .....	16
2.2.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi .....	16
2.2.4.1.3. Radyonüklid Akciğer Tarama .....	17
2.2.4.1.4. MR Anjiyografi .....	17
2.2.4.1.5. Pulmoner Anjiyografi .....	17
2.2.4.2. Laboratuvar Bulguları .....	17
2.2.4.3. Arter Kan Gazı .....	17
2.2.4.4. Elektrokardiyografi .....	17
2.3. Yüzeysel Tromboflebit .....	18
2.4. Aksiller ve Subklavian Ven Trombozu .....	18
2.5. Portal Ven Trombozu .....	19
2.6. Budd-Chiari Sendromu .....	20
2.7. Sinüs Ven Trombozu .....	20

<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1. Araştırmanın Tipi .....	21
3.2. Hasta seçimi ve Araştırma Tasarımı .....	21
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	21
3.2.2. Dışlanma Kriterleri .....	21
3.3. Araştırmanın Veri Toplama Formu .....	22
3.4. Etik Kurul Onayı .....	23
3.5. İstatistiksel Analiz .....	23
3.6. Araştırma Bütçesi .....	23
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
<b>6. SON DEĞERLENDİRME .....</b>	<b>51</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> DVT risk faktörleri .....	5
<b>Tablo 2.</b> DVT hastalarında Wells skorlaması .....	6
<b>Tablo 3.</b> DVT ayırıcı tanısında yer alan patolojiler .....	12
<b>Tablo 4.</b> Pulmoner embolide klinik olasılıklar .....	15
<b>Tablo 5.</b> Pulmoner tromboembolinin akciğer grafisi bulguları .....	16
<b>Tablo 6.</b> Demografik veriler ve eşlik eden hastalıklar .....	24
<b>Tablo 7.</b> Sekonder risk faktörleri .....	25
<b>Tablo 8.</b> Tromboz ve emboli bölgeleri .....	26
<b>Tablo 9.</b> Protein C, protein S, antitrombin eksikliği ve tromboz bölgeleri .....	27
<b>Tablo 10a.</b> Genetik mutasyonlar ve tromboz bölgeleri .....	28
<b>Tablo 10b.</b> Genetik mutasyonlar ve tromboz bölgeleri .....	29
<b>Tablo 11a.</b> İzole DVT vakalarında demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar .....	30
<b>Tablo 11b.</b> İzole DVT hastalarında genetik risk faktörleri .....	31
<b>Tablo 11c.</b> İzole DVT hastalarında sekonder risk faktörleri .....	32
<b>Tablo 11d.</b> İzole DVT hastalarında laboratuvar bulguları .....	33
<b>Tablo 12a.</b> PTE hastalarında demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar .....	34
<b>Tablo 12b.</b> PTE hastalarında genetik risk faktörleri .....	35
<b>Tablo 12c.</b> PTE hastalarında sekonder risk faktörleri .....	36
<b>Tablo 12d.</b> PTE hastalarında laboratuvar bulguları .....	37
<b>Tablo 13a.</b> Atipik trombüs görülen hastalarda demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar .....	38
<b>Tablo 13b.</b> Atipik trombüs görülen hastalarda genetik risk faktörleri .....	39
<b>Tablo 13c.</b> Atipik trombüs görülen hastalarda sekonder risk faktörleri .....	40
<b>Tablo 13d.</b> Atipik trombüs görülen hastalarda laboratuvar bulguları .....	41

**GRAFİK DİZİNİ**

<b>Grafik 1.</b> Protein-C / Mortalite ROC eğrisi .....	42
<b>Grafik 2.</b> Protein-S / Mortalite ROC eğrisi .....	42
<b>Grafik 3.</b> Antitrombin/ Mortalite ROC eğrisi .....	43
<b>Grafik 4.</b> D-dimer/ Mortalite ROC eğrisi .....	44

**KISALTMALAR DİZİNİ**

- ABH : Akut böbrek hasarı  
AF : Atrial fibrilasyon  
AFAS : Antifosfolipid antikor sendromu  
AKG : Arter Kan Gazı  
ANA : Antinükleer antikor  
ANCA : Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor  
APC : Aktive protein C  
CCP : Cyclic citrullinated peptid  
DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin  
DVT : Derin Ven Trombozu  
EKG : Elektrokardiyografi  
ENA : Extractable nükleer antijeni antikorları  
HB : Hemoglobin  
HT : Hipertansiyon  
HTC : Hematokrit  
IL 1 : İnterlökin-1  
KAH : Koroner arter hastalığı  
KBH : Kronik böbrek hasarı  
KKY : Konjestif kalp yetmezliği  
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
LDH : Laktat dehidrogenaz  
MTHFR : Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz  
MCV : Ortalama hücresel hacim  
OKS : Oral kontraseptif  
PAAG : Postero-anterior akciğer grafisi  
PAF : Trombosit aktive edici faktör

PAI-1 : Plazminojen aktivator inhibitör-1  
PCT : Prokalsitonin  
PNH : Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri  
PTE : Pulmoner Tromboemboli  
PVR : Pulmoner vasküler direnç  
PVT : Portal Ven Trombozu  
RA : Romatoid artrit  
SLE : Sistemik lupus eritematozus  
SVO : Serebrovasküler olay  
SVT : Sinüs Ven Trombozu  
TNF- $\alpha$  : Tümör nekroz faktörü- $\alpha$   
TSH : Tiroid sitümilan horman  
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  
VTE : Venöz Tromboembolizm  
VWF : Von Willebrand faktör  
YOAK : Yeni nesil oral antikoagülanlar

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm, venöz damarlarda oluşan patolojik trombozlara verilen genel bir tanımlamadır. Bu genel tanım içerisinde alt extremitte derin ven trombozları, üst extremitte derin ven trombozları(DVT), pulmoner tromboemboli(PTE), portal ven ve dallarının trombozları(PVT), hepatik ven trombozu, serebral sinüs ve ven trombozları(SVT), kateter ilişkili trombozlar, renal ven trombozu, retinal venlerde gelişen trombozlar, yüzeysel tromboflebit vakaları bulunmaktadır. Venöz tromboembolizm (VTE) vakaları, önlenebilir olmakla birlikte morbidite ve mortalite nedeni olabilecek, hayat kalitesi düşüşüne sebep olabilecek durumları da barındırması nedeniyle üzerinde ciddiyle durulması gereken koagülasyon bozukluğu durumlarıdır.

Venöz tromboz etyopatogenezinde Virchow triadı temel konsept olarak kabul edilmektedir ve venöz staz, damar duvar hasarı ve hiperkoagülabilité ile karakterizedir (1,2,3). VTE'de risk faktörleri farklılık göstermekle birlikte temel olarak herediter ve 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, immobilité, ileri yaş, gebelik, miyeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid sendromu, cerrahi girişim gibi herediter olmayan sekonder nedenleri kapsamaktadır (4,5,6).

Tanımlanan risk faktörlerinin sıklığı örneklem gruplarının özelliklerine, çalışmaların yürütüldüğü merkezlere ve kliniklere göre farklılıklar gösterebilir. Örnek olarak yoğunbakım kliniklerinde immobilité, yetersiz profilaksi ve ağır enfeksiyonlar daha sık olarak venöz tromboz ve embolilerin sebebi olarak gözlenmekteyken, cerrahi kliniklerde genel olarak yapılan cerrahinin tipi, süresi, eşlik eden diğer faktörlere göre değişmekle birlikte cerrahi işlemlerin kendisi DVT riski artışında ön plandadır.

Çalışmamızda hastanemizde herediter zeminde gelişen venöz tromboz ve tromboemboli tanılarını ile takip edilen hastalarda olası risk faktörlerinin tanımlanması,



vücuttaki tutulum bölgelerine göre mortalite oranlarının incelenmesi, elde edilen laboratuvar bulgularının güncel literatür bilgileri gözetilerek tartışılması amaçlandı. Elde edilen sonuçların, kliniğimizde herediter risk faktörü taşıyan hastaların tespitinde ve VTE vakalarının önlenmesi, tanı ve tedavisinin planlanmasında katkısı olacağı düşünüldü.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Derin Venöz Tromboz**

DVT en yaygın görülen venöz tromboz şeklidir ve ortalama olarak her yıl 1000 kişiden birinde gözlenmektedir. Damar ağı içinde oluşan kan pıhtısı (tromboz) ilk oluştuğu yerden koparak ayrılır ve toplardamar içerisinde yer değiştirir ise emboli olarak adlandırılır. Venöz trombozun en yaygın klinik bulgusu alt ekstremitte DVT ve pulmoner emboli şeklindedir (8).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji**

Venöz tromboembolizm; mortalite, morbidite ve sağlık harcaması yüksek olan; ancak önlenebilir bir hastalıktır. ABD’de vasküler ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır ve tahmin edilen görülme sıklığı yılda 300.000 ila 900.000 vaka arasında değişmektedir. Yılda 100.000 ila 300.000 vaka ölümle sonuçlanmaktadır (2, 9, 10). Venöz tromboz ve emboli vakaları 65 yaş üstünde daha sık görülmektedir ve insidansı 0.7-2/1000/yıl oranında saptanmıştır. Hem DVT hem de PTE’yi içeren venöz tromboemboli, hastanede yatış ve uzun süreli kalış süresine bağlı en yaygın ikinci tıbbi komplikasyon, yüksek hastane masraflarının ve ölüm oranlarının üçüncü en yaygın nedenidir (2, 9, 10).

Her yaşta görülebilmekle birlikte DVT özellikle 15 yaşın altındaki çocuklarda nadirdir (11). 40 yaş üzerinde insidansında artış görülür. Kırk yaşın üzerindeki hastalarda, özellikle ameliyat süresi yarım saatten uzun olan vakalarda tromboz riskinde artış görülmektedir. DVT’nin toplum içerisindeki görülme sıklığı da yaş ile birlikte artış gösterir. DVT’nin toplumda görülme oranı, sistematik bir araştırmada

5/10.000 olarak bulunmuştur. Kadınlar ve erkekler arasında eşit oranda görüldüğü kaynaklarda belirtilmekle birlikte, erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görüldüğünü belirten yayınlar da yapılmıştır. Geniş kapsamlı bir araştırmada, DVT görülme sıklığı erkeklerde 1.3/1000 iken ve kadınlarda 1.1/1000 olarak bulunmuştur (12, 13).

Cerrahi yapılan vakalarda gelişen DVT olgularının yaklaşık %50-75'i diz altı bölgesine, %10-40 arası oranda da abdominal veya toraks bölgesine yapılan cerrahi müdahaleler sonrasında geliştiği görülmektedir. Alt ekstremitte, pelvik bölge ve kalça cerrahisi vakalarında, öyküsünde DVT ve PTE olanlarda tromboemboli riski yüksektir. Bir risk faktörü bulunmayan ve genç yaştaki hastaların ameliyatları sonrasında tromboz riski düşüktür. DVT'ler, daha çok alt ekstremitede görülmekle birlikte, üst ekstremitte venöz yapılarında da nadir de olsa meydana gelmektedir (7). Bütün DVT olgularının yaklaşık %4'ünün üst ekstremitte DVT olguları olduğu düşünülmektedir (14). Üst ekstremitede gelişen DVT etiyojilerinde ise daha çok 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, 15). Santral kateter kullanımı gerektiren kemoterapi, diyaliz, parenteral beslenme gibi nedenler ile ilişkili olarak DVT sıklığında kateter kullanımına bağlı artış izlenmektedir. Üst ekstremitede gelişen DVT vakalarının bir kısmında herhangi semptom gözlenmese de yapılan çalışmalarda yaklaşık üçte birinde PTE ile beraberlik belirtilmektedir. Üst ekstremitte DVT vakaları, çoğunlukla aksiller ve subklavyen ven trombozları olarak karşımıza çıkar (16).

### **2.1.2. Patofizyoloji**

VTE vakalarında, primer mekanizma olarak Virchow triadı kabul görmektedir ve venöz staz, damar duvar hasarı ve hiperkoagülabilite ile karakterizedir. Venöz trombozun gelişimi pratikte kan akımının azaldığı bölgelerde koagülasyonun aktive olması ile açıklanabilir (17).

Alt ekstremitte derin ven trombozu, çoğu zaman diz altı bölge derin venlerinde veya soleal pleksusta venöz kapakların çevresinde oluşmaya başlar. Pelvik bölge

cerrahisi, kateterizasyonu gibi nedenlerden dolayı oluşan damar duvarı hasarına sekonder olarak iliofemoral venlerin trombozu da seyrek olarak görülür. Diz altı bölge venlerinde oluşan DVT herhangi bir tedavi uygulanmasa da birçok vakada kendiliğinden gerileyebilmektedir. Vakaların yaklaşık beşte birinde ise tromboz proksimale doğru ilerler. Trombüs yaklaşık bir hafta (5-10 gün) civarında organize formunu almaya başlar. Bu formun tam olarak şekillendiği dönem olan ilk bir haftalık dönem, proksimal bölgeye trombozun ilerlemesi ve PTE açısından riskin yüksek olduğu dönemdir. Venöz tromboz proksimal bölgede görülürse veya distalden başlayıp proksimale doğru ilerleme gösterirse emboli riski artar ve ölüme sebep olabilir (17).

Venöz trombozun ilerlemesi veya organize olarak şekillenmesi durumunda, venöz kapaklarda farklı derecelerde hasar ve damar içi tıkanma görülür. Proksimal ven trombozlarında, antikoagülasyona rağmen spontan lizis veya tam rekanalizasyon oranı %10'dan azdır. DVT sonrasında görülen kronik venöz yetmezliğin gelişiminde en önemli mekanizma olarak bu durum kabul edilmektedir. Tedavi edilmezse, diz üstü bölge venöz trombozlarının beşte birinde PTE gelişir ve %10-20 oranında da mortalite görülür. Agresif antikoagulan tedavi ile mortalite 5-10 kat azaltılabilir (17).

### **2.1.3. Risk Faktörleri**

DVT risk faktörleri, herediter(kalıtsal) ve kazanılmış olarak iki grupta ele alınmaktadır. Herediter risk faktörleri arasında koagülasyon bozuklukları, genetik mutasyonlar bulunurken; kazanılmış risk faktörleri hamilelik, şişmanlık, yaşlılık, sigara kullanımı gibi durumları, polisitemi, esansiyel trombositemi, antifosfolipid sendrom gibi kan hastalıklarını, kalp yetmezliği, kanser ve nefrotik sendrom gibi tüm sistemleri olumsuz etkileyen hastalıkları, doğum kontrol hapları, eritropoetin, tamoksifen, talidomid gibi ilaçların kullanımını, ameliyatları ve özellikle büyük damarları etkileyen travmaları içerir. Uzun yolculuklarda meydana gelen hareketsizlik (özellikle altı saat ve üzerinde süren uçak yolculukları gibi) ve hastalıklara bağlı uzun süreli yatak istirahatleri de kan pıhtısı gelişimini arttıran faktörlerdendir. (7)

DVT risk faktörleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 1. DVT risk faktörleri**

<b>Hereditör Risk Faktörleri</b>	<b>Kazanılmış Risk Faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faktör V Leiden mutasyonu</li> <li>- Protrombin gen mutasyonu (20210A alleli)</li> <li>- Protein C / S eksikliği</li> <li>- Antitrombin eksikliği</li> <li>- Hiperhomosistinemi (Metilen Tetra Hidrofolat Redüktaz mutasyonları, Sistatyonin-beta sentetaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliği)</li> <li>- PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör-1) mutasyonları</li> <li>- Disfibrinojenemiler (Hipofibrinojemi-disfibrinojemi)</li> <li>- Beta Fibrinojen mutasyonları</li> <li>- Heparin kofaktör II eksikliği</li> <li>- Plazminojen eksikliği</li> <li>- Faktör XII eksikliği</li> <li>- Faktör VIII koagülan aktivitesinde artış</li> <li>- Konjenital venöz anomaliler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Torasik çıkış sendromu - anatomik anomaliler</li> <li>- Kateter varlığı</li> <li>- Myeloproliferatif hastalık</li> <li>- PNH (Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)</li> <li>- Malignite</li> <li>- Antifosfolipid sendromu</li> <li>- İleri yaş</li> <li>- Cerrahi girişim</li> <li>- Travma</li> <li>- Radyoterapi/kemoterapi</li> <li>- Yoğun bakımda tedavi görmek</li> <li>- Enfeksiyon, sepsis</li> <li>- İmmobilizasyon</li> <li>- Nörolojik hastalık</li> <li>- Konjestif kalp yetersizliği</li> <li>- Nefrotik sendrom</li> <li>- Karaciğer sirozu</li> <li>- Obezite</li> <li>- Malignite</li> <li>- Ekstremitelerde varisler - venöz yetmezlik-popliteal baker kisti</li> <li>- Alt ekstremitelerde selülit - lenfanjit</li> <li>- Gebelik</li> <li>- Postpartum dönem</li> <li>- Oral kontraseptif kullanımı</li> <li>- Östrojen kullanımı</li> <li>- Behçet Hastalığı</li> <li>- Geçirilmiş tromboz öyküsü</li> </ul>

DVT'li hastalarda risk faktörleri, klinik bulgular ve ayırıcı tanıları esas alınarak klinik DVT ihtimali bir skora ile belirlenmiştir ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(18).

**Tablo 2. DVT hastalarında Wells skorlaması**

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 bacağına kıyasla 3 cm'den fazla çap farkı)	1
Semptomatik tarafta daha fazla gode bırakan ödem	1
Variköz olmayan yüzeysel 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)

### 2.1.3.1. Geçirilmiş DVT Hikayesi

DVT gelişmesi durumunda sonraki bir yıl içinde tekrarlama ihtimali %5-15 arasında artmıştır (%5-15). Sonraki dört yıl içinde ise tekrarlama oranı ise %25 civarına yükselmektedir (19).

### 2.1.3.2. Travma

Majör travma vakalarının yaklaşık yarısında radyolojik olarak DVT tanısı konulmuştur. Tromboz riski spinal hasar veya pelvik kırıklarda %60, bacak kırıklarında %80 civarında olabilmektedir (20).

### 2.1.3.3. Cerrahi

Venöz tromboz ve emboli riski cerrahi tipi, süresi ve eşlik eden diğer faktörlere göre değişmekle birlikte cerrahi işlemlerde genel olarak tromboz riski artar. Özellikle damarsal yapıların cerrahileri, nöroşirürjik girişimler, ortopedik girişimler sonrasında risk artar. DVT risk artışı, cerrahi sonrasında hem erken hem de geç dönemde devam

eder. Majör ortopedik ameliyat sonrasındaki üç aylık dönemde, DVT görülme oranı %3.2 ve ölüm ile birlikte olan PTE görülme oranı % 0.1 olarak saptanmıştır. Profilaksi, cerrahi sonrası DVT riskini anlamlı şekilde azaltır (23). İleri yaş, obezite, geçirilmiş venöz tromboz öyküsü ve malignite durumlarında cerrahi sonrası dönemde tromboz riski artar (21,22). Abdominal veya ürogenital ameliyat geçirenlerde DVT olasılığı I-fibrinojen tarama testi ile %25 civarında bulunmuştur (24).

#### **2.1.3.4. Malignite**

Malignitelerdeki pıhtılaşma eğilimi, Virchow triadına uygun olarak gelişmektedir. Kitlenin damarlara basısı ve hastanın hareketsiz kalması staza yol açabilir. Kateterizasyon ile kemoterapotik ilaçların verilmesi ve anjiyogenez inhibitörleri, hormon tedavileri talidomid, lenalidomid gibi bir kısım antineoplastik ilaçlar damar yapısında hasara neden olur. Neoplastik hücrelerden prokoagülan faktörlerin salınımı hiperkoagülabiliteye neden olmaktadır (25). Özellikle karaciğer malign tümörlerinde, antitrombojenik faktörlerin karaciğerde yeterince sentezlenememesi de diğer bir tromboz nedenidir (4).

Malignite hastalarında VTE risk artışı; tümöral faktörler, konakçı faktörleri ve hastaya verilen tedaviler olmak üzere üç etken ile ilişkilidir (26). Kitle basısı ve invazyonu ile staz gelişebilir. Malign hücreler, boyut olarak büyüme ve metastaz gösterdiği organların doku faktörünün salınımını arttırabilmektedir. Malign hücrelerin kendi ürettiği mikropartiküller monositlere ve diğer hücrelere, özellikle de hipoksi tarafından aktive edilenlere ulaşabilir ve fibrin oluşumunu uyarabilir (27).

#### **2.1.3.5. Gebelik**

Gebelik haftası ilerledikçe gittikçe büyüyen uterusun karın içi basıncı arttırması, iliyak venlere basısı, 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 fetus için riskli olması nedeniyle hamilelikte heparine oranla daha az osteoporoz riski taşıyan düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi uygun bir seçenektir (28).

### **2.1.3.6. Fosfolipid Antikorları**

Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve  $\beta 2$  glikoproteinlere karşı antikor görülmesi DVT riskini arttırmaktadır. Lupus antikoagülan varlığı ilk trombus olasılığını 10 kat artırır (29).

### **2.1.3.7. Trombofili**

Trombofili, venöz tromboembolizm (VTE) riskini artıran durumlara verilen genel bir isimdir. Bu riski arttıran çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Trombofili kazanılmış veya kalıtsal olabilir. Antifosfolipid sendromu, kazanılmış trombofili örneğidir. Lupus antikoagülanı, kardiyolipin veya  $\beta 2$ -glikoprotein antikorları ile kombinasyon halinde venöz, arteriyel tromboza yol açabilir veya gebelik komplikasyonlarına neden olabilir. Maligniteler, cerrahi, immobilite, hamilelik, peripartum dönem, oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi gibi östrojen içeren ilaçların kullanımı dahil protrombotik duruma yol açan birçok edinilmiş ve geçici durum sayılabilir.

Kalıtsal trombofilinin en sık sebepleri; faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonları, antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri, yüksek faktör VIII düzeyleri ve homosistein yüksekliğidir.

Kalıtsal trombofili, ilk VTE için bir risk faktörü olsa da, tekrarlayan atak riski, trombofilisi olmayan hastalara göre çok artmaz ve VTE tekrarlamadıkça uzun süreli antikoagülasyon gerekmez.

#### **2.1.3.7.1. Faktör V Leiden Mutasyonu**

Faktör V Leiden en sık görülen kalıtsal trombofilidir. Spontan DVT olgularının %12-30'unda faktör V Leiden mutasyonu görüldüğü belirtilmiştir. VTE'li, seçilmemiş ardışık hastalarda, prevalans % 20-25 civarındadır (30).

Protrombin G20210A veya faktör V Leiden mutasyonları homozigot veya heterozigot olabilir. Homozigot olan bireyler, VTE için heterozigotlardan daha yüksek

risk altındadır. Kombine trombofilik bozuklukları olan hastalarda, tek bir kusuru olanlara göre daha yüksek VTE riski vardır (31).

#### **2.1.3.7.2. Protrombin G20210A Mutasyonu**

Protrombin G20210A mutasyonu, 1996 yılında venöz tromboemboli eğilimi olan ailelerde protrombin geninin genetik analizi ile keşfedildi (32). Mutasyon, protrombin messenger RNA'sının translasyonunu ve stabilitesini artırır (33).

Tromboz gelişen hastalarda bu mutasyonun sıklığı % 6 ve kalıtsal trombofilik nedenleri arasında toplumdaki sıklığı %1-2 oranındadır. Protrombin G20210A mutasyonunda, faktör V Leiden mutasyonuna kıyasla daha az (yaklaşık 3 kat) tromboz riski gözlenmiştir (34).

#### **2.1.3.7.3. Protein C, Protein S ve Antitrombin Eksiklikleri**

Protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri, bilinen ilk kalıtsal trombofililer arasındadır. Çoğu laboratuvar panelinde sadece antitrombin, protein C veya protein S'nin aktiviteleri değerlendirilir ve bu nedenle farklı tipteki eksiklikler arasında ayırım yapılmamaktadır. Antitrombin ve protein C için iki tip eksiklik belirtilmektedir. Tip I eksikliğinde, hem antijen hem de aktivite seviyeleri azalır ve tip II'de ise antijen seviyeleri normaldir, fakat moleküldeki bir veya daha fazla fonksiyonel hata, aktivitenin azalmasına neden olur. Protein S, APC(aktive protein C) için bir kofaktör görevindeki serbest protein S (yaklaşık % 40-50) ve C4b-bağlayıcı proteine bağlanan protein S olarak iki şekilde vücutta görülür (35).

#### **2.1.3.7.4. Hiperhomosisteinemi**

Homosistein, metioninin sisteine dönüştürülmesi sırasında oluşan bir ara amino asittir. Hafif hiperhomosisteinemi 1990'lı yıllarda VTE için bir risk faktörü olarak incelendi ve normal popülasyonun 95. persantilini aşan homosistein düzeylerinin VTE için bir risk faktörü olduğu doğrulandı. Leiden Trombofilik Çalışmasında hafif hiperhomosisteinemi ile ilk VTE riski arasında 2.5 kat artış ilişkisi bulunmuştur (36).



#### **2.1.3.7.5. Pıhtılaşma Faktörleri Artışı**

Faktör 8, faktör 9 ve faktör 11'deki artışlar ilk spontan DVT için risk taşırlar (46). Koagülasyon faktör artışının temelinde rol oynayan kalıtsal bir nedenin olup olmadığı bilinmemektedir. Faktör 8 değerlerindeki artış, DVT'nin tekrarlama riskini arttırır. İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus ve hipertrigliseridemi dahil birçok faktör yüksek FVIII seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek FVIII seviyeleri, akut faz reaksiyonlarının bir parçasıdır ve hamilelik, cerrahi, kronik inflamasyon, malignite, karaciğer hastalığı, hipertiroidizm, böbrek hastalığı sırasında sürekli artışlar gözlenir. Bu koşulların çoğunda, FVIII ve VWF (Von Willebrand faktör) seviyelerinde uyumlu bir artış vardır (37).

#### **2.1.4. Profilaksi**

DVT riskini azaltmak için primer profilaksi, hastalık veya cerrahi öncesi uygulanır (50). Profilaksi olarak heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, K vitamin antagonistleri ve oral antikoagülanlar ilaçlar kullanılabilceği gibi, cerrahi sonrası mümkün olan en kısa süre içerisinde mobilizasyon, basınçlı çorapların kullanılması, pnömotik kompresyon uygulanması gibi fiziksel yöntemler de uygulanabilir. Düşük DVT riski olan veya antikoagülan ilaç kullanımının kontrendike olduğu hastalarda fiziksel yöntemler tercih edilebilir. Orta ve yüksek riskli olgularda antikoagülan ilaçlar kullanmak gerekir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin, medikal ve cerrahi hastalar için etkili ve güvenli bir seçenektir. Orta veya yüksek riskli cerrahi hastalara da düşük moleküler ağırlıklı heparin profilaksisi verilmelidir (4, 23, 38). Majör ortopedik cerrahi geçiren hastalarda fondaparinux cerrahiden 6 saat sonra başlamak koşuluyla düşük moleküler ağırlıklı heparine alternatif olarak kullanılabilir (40).

#### **2.1.5. Tanı**

Derin ven trombozunun tanısı ultrasonografi, tomografi gibi radyolojik yöntemlerle konulmaktadır. Anamnez, fizik muayene ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile tanı tam olarak konulamamaktadır.

### **2.1.5.1. Görüntüleme Yöntemleri**

#### **2.1.5.1.1. Ultrasonografi**

Ultrasonografi DVT gelişen hastaların incelenmesinde sık kullanılan ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Kolay uygulanabilir ve pratik olması, yatak başında değerlendirme yapılabilmesi, dinamik ve tekrarlayan görüntüleme imkanı bulunması, yüksek çözünürlük, iyonize radyasyon içermemesi ultrasonografinin başlıca avantajlarıdır. En önemli dezavantajı ise kişi bağımlı olarak subjektif değerlendirmeye müsait olmasıdır. Gerçek zamanlı görüntüleme ile doppler akım çalışmalarının kombine edilmesi (dubleks ultrasonografi) artık DVT tanısında altın standart hale gelmiştir (41).

#### **2.1.5.1.2. Kontrast Venografi**

Önceleri kontrast venografi tanılma amaçla sık kullanılan bir görüntüleme yöntemi iken, uygulanan vakaların yaklaşık dörtte birinde alerjik reaksiyon gelişmesi, kontrast madde kullanımı gerektirmesi, zor bir teknik olması, kontrast çalışmanın yetersiz olması ve her yerde uygulanamaması gibi nedenlerle yerini ultrasonografiye bırakmıştır (42).

#### **2.1.5.2. Laboratuvar**

DVT tanısının konulmasında hematolojik testlere çoğunlukla gerekmez. D-dimer (bir fibrin yıkım ürünü), tanı ve yönetimde önemli olabilecek bir laboratuvar parametresi olarak dikkat çekmektedir. Bütün D-dimer testleri oluşan trombozun miktarından etkilenir ve dolayısıyla DVT'ye spesifik değildir. Maligniteler, akut MI, gebelik, yeni geçirilmiş cerrahi, travma pozitif D-dimer testine neden olabilir. D-dimer düzeyinin normal olması ise özellikle DVT'nin dışlanması açısından önemlidir. Proksimal ven trombozlarında sensitivitesi %93'dür fakat spesifitesi düşüktür. (43).

### **2.1.6. Ayırıcı Tanı**

DVT şüphesi olan vakaların yaklaşık %70'inde ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar görülür. Ayırıcı tanıda görülen durumlardan bazıları; selülit, lenfanjit,

süperfisiyal tromboflebit, artrit, tendinit, gode bırakan ödem yapabilen sistemik nedenler, venöz yetmezlik, hematoma gibi nedenlerdir (44).

**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, hematoma veya abse nedeniyle bası
Hematoma
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

### 2.1.7. Tedavi

DVT tanısı konulan hastalara antikoagülasyon, trombolitik tedavi ve cerrahi olmak üzere başlıca üç tedavi uygulanmaktadır. Heparin, DVT hastalarında mevcut trombüsün ilerlemesini ve tekrar etmesini engelleyerek PTE riskini azaltır; fakat, heparinin intrinsek trombolitik aktivitesi yoktur ve bu nedenle oluşmuş trombüse etkiyemez. Heparin uygulanan hastalarda trombüsün tam lizisi yaklaşık %10 oranında görülür (45). DMAH(Düşük molekül ağırlıklı heparin) preparatları, son yıllarda DVT tedavisinde öne çıkmıştır. Trombosit fonksiyonlarını etkilememeleri nedeniyle kanama komplikasyonları daha düşük görülür. Vücut ağırlığına göre doz ayarlanır ve subkütan olarak monitörizasyona gerek duyulmadan uygulanması nedeniyle evde izlenebilecek vakalarda kullanışlıdır. Uzun etkili olmaları nedeniyle günde 1-2 kez uygulanmaları ile istenen etki elde edilebilir (46, 47).

## 2.2. Pulmoner Tromboemboli

PTE, sistemik venlerde oluşan pıhtıların pulmoner damarlara yer değiştirmesiyle ortaya çıkan klinik durumdur. Mortalitesi yüksektir. PTE tanı ve tedavisinde ciddi zorluklar yaşanmakta, vakaların yaklaşık %70'inde doğru tanı konamamaktadır (48). Derin ven trombozu ile PTE, iki ayrı klinik durum olarak değerlendirilmesine rağmen, anjiyografi ile kanıtlanan PTE'li hastaların %80'inde venografi ile gösterilen DVT bulunmaktadır (49).

### 2.2.1. Patogenez

PTE patogenezini, trombüs oluşumunun altında yatan benzerdir (Virchow triadi PTE'de de geçerlidir.). Çoğu embolinin alt ekstremitte proksimal damarlarından (iliak, femoral ve popliteal) kaynaklandığı düşünülmektedir ve proksimal ven derin ven trombozu (DVT) olan hastaların yüzde 50'sinden fazlasında başvuru sırasında eşzamanlı PTE vardır (50-54).

Kadınlarda gelişen PTE'nin kaynağı, pelvik venlerde gelişen trombüsler olabilir. Pelvik bölge trombozlarına yol açabilecek durumlar arasında jinekolojik ameliyatlara, gebelik, kitleler ve pelvik inflamatuvar hastalık sayılabilir. Erkeklerde ise, prostat bezi hastalıkları veya prostat ameliyatları pelvik ven trombüsüne yol açabilir. SLE gibi bazı hastalıklarda gelişen otoimmün endotelial zedelenme de tromboza yol açabilir. Protein C, protein S ve antitrombin eksikliği olanlarda, PTE insidansının %50'nin üzerinde olduğu belirtilmektedir. DVT için sıralanan risk faktörleri PTE için de geçerlidir (55).

### 2.2.2. Patofizyoloji

Pulmoner emboli tipik olarak birden fazla damarda oluşur ve vakaların çoğunda alt loblar tutulur (56). Hastaların yaklaşık yüzde 10'unda, küçük trombüsler distalde segmental ve subsegmental damarlara yerleşerek pulmoner enfarktüse neden olur (57). Bu hastalarda, akciğerde ve komşu visseral ve parietal plevrada yoğun bir inflamatuvar yanıtla bağlı olduğu varsayılan, plöritik göğüs ağrısı ve hemoptizi olma olasılığı daha yüksektir. PTE kaynaklı bozulmuş gaz değişimi,

ventilasyon/perfüzyon oranını değiştiren vasküler yatağın mekanik ve fonksiyonel obstrüksiyonundan ve ayrıca fonksiyonel intrapulmoner şant ile sonuçlanan sürfaktan disfonksiyonu ve atelektazi ile sonuçlanan inflamasyondan kaynaklanır. Her iki mekanizma da hipoksemiye neden olur (58). çok olmadıkça, PTE'de hiperkapni ve asidoz nadirdir. PTE'li hastalarda, pulmoner arter sistemi içinde vasküler yatağın trombüs ile fiziksel tıkanması ve hipoksik vazokonstriksiyon nedeniyle pulmoner vasküler direnç (PVR) artar. Artan PVR, sırayla, sağ ventrikül çıkışıını engeller ve sağ ventrikül genişlemesine ve intraventriküler septumun düzleşmesine veya eğilmesine neden olur. Hem sağ ventrikülden azalan akış hem de sağ ventrikül genişlemesi, sol ventrikül ön yükünü azaltır ve böylece kalp debisini tehlikeye atar (59).

### **2.2.3. Sınıflandırma**

Tıkanan pulmoner arterin genişliğine göre PTE, infark gelişimine göre infarktli-infarktsız, masif-submasif, akut-kronik olarak kategorize edilebilir.

#### **2.2.3.1. Masif Pulmoner Emboli**

İki ana pulmoner arter dalını da etkileyen, genellikle ana pulmoner arterde yerleşip arter sisteminin en az %50'sinin tıkandığı klinik durumdur. Takipne, taşikardi, sistemik hipotansiyon, ateş, terleme, senkop, siyanoz, oliguri ve mental konfüzyon gelişebilir (60).

#### **2.2.3.2. Akut Pulmoner İnfarktüs**

PTE vakalarının yaklaşık %10'unda infarktüs oluşur. Ani başlayan göğüs ağrısı ağrı, nefes darlığı, hemoptizi, plevral frotman ve plevral sıvı oluşumu görülür. Ağrı plevra kaynaklı ise çoğu zaman kostalarda hissedilir. Ağrının şiddetli ve ani başlangıçlı olması nedeniyle myokard infarktüsü ile karıştırılabilir. Ağrının plevral özellikte olması ve nitrogliserinler ile geçmemesi tanıda yardım eder. PAAG (Postero-anterior akciğer grafisi)'de erken dönemde bronkopnömoniyi andırır, zaman içerisinde plevral tabanlı olarak bir ya da birden fazla sayıda opasiteler halinde görülebilir (48).

### 2.2.3.3. İnfarktüs Gelişmeyen Pulmoner Tromboemboli

Submasif emboliler bu gruptadır. Tanı ve değerlendirilmesi zordur. Masif pulmoner emboli ve akut pulmoner infarktüsteki tanısız ayırtedici özellikler submasif embolide yoktur. Küçük çaplı arterlerin tıkanması halinde, nedeni tam olarak açıklanamayan nefes darlığı, takipne ve taşikardi gibi tanıya götürmeyen bulgular daha çok görülür. Hiper ve hipotansiyon görülmez. Anksiyete ve substernal baskı hissi oluşur. (48).

**Tablo 4. Pulmoner embolide klinik olasılıklar**

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

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

### 2.2.3.4. Kronik Pulmoner Emboli

Tedavi edilmeyen veya tekrarlayan emboli atakları ile geliştiği düşünülür. Tekrarlayan emboliler nedeniyle pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişebilir. Kor pulmonale oluşması durumunda EKG (Elektrokardiyografi)'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülür.

### 2.2.4. Tanı Yöntemleri

Tanıda klinik şüphe ön plandadır. Klinik bulgu ve semptomlar sınırlı bilgi verir. Çoğunlukla takipne, taşikardi, plöritik ağrı ve hemoptizi görülür fakat bunlar tanı için özellikli sayılmaz.

### 2.2.4.1. Radyolojik İncelemeler

#### 2.2.4.1.1. Direkt Akciğer Grafisi

PTE tanısında direk grafi kullanımının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür; fakat kolay, ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle tanıda ve tedaviyi izlemede temel yöntemlerden biridir. Akciğer grafisi bulgularının çoğu non-spesifiktir.

**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

#### 2.2.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT görüntüleme, çoğu merkezde PTE tanısı için birincil görüntüleme testidir. Tek dedektörlü spiral BT, büyük emboli (segmental veya daha büyük arterler) için oldukça duyarlıdır, ancak subsegmental pulmoner arterlerdeki emboli için çok daha az duyarlıdır (61,62). Bu tür emboli, ciddi şekilde bozulmuş kardiyorespiratuar rezervi olan hastalarda klinik olarak önemli olabilir. Bu nedenle, tek dedektörlü spiral BT ile negatif bir sonuç, PTE tanısını dışlamak için yeterli değildir. Tek dedektörlü spiral BT'de segmental veya daha büyük bir arterin dolum kusuru > % 90) PTE ile ilişkilidir(84). Kontrast geliştirmenin kullanımıyla birlikte çok dedektörlü sıralı BT'nin geliştirilmesi, BT'yi çoğu hastada tercih edilen tanısal görüntüleme testi olarak belirlemiştir (63-65).

### **2.2.4.1.3. Radyonüklid Akciğer Tarama**

Radyonüklid akciğer taraması şüpheli PE tanısında rol oynar ve normal bir perfüzyon akciğer taraması, klinik olarak önemli PTE tanısını dışlar (66,67).

### **2.2.4.1.4. MR Anjiyografi**

Manyetik rezonans anjiyografinin PTE tanısında rolü çok sınırlıdır. Manyetik rezonans anjiyografi ve venografi, BTA veya akciğer taramasının kontrendike olduğu hastalarda faydalı olabilir.

### **2.2.4.1.5. Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner arterlerin kateterizasyonu ile yapılan pulmoner anjiyografi, pulmoner hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olmayan hastalar için nispeten güvenli bir tekniktir (66,68).

### **2.2.4.2. Laboratuvar Bulguları**

Tanıda biyokimyasal belirteçler pek kullanılmaz. Serumda D dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin konsantrasyonunun belirlenmesi, sensitif sayılabilir fakat spesifitesi düşük olup, yanlış pozitiflik sık görülür. Test sonucunun negatif olması tromboemboliyi yaklaşık %95 civarında ekarte edebilir. Cerrahi girişim, travma, renal hastalık varlığı gibi durumlarda D-dimer testinde pozitiflik görülebilir.

### **2.2.4.3. Arter Kan Gazı (AKG)**

AKG testleri, PTE tanısında ve tedavi izleminde önemlidir. PaO<sub>2</sub> düşük, PCO<sub>2</sub> ise normal ya da düşük olarak görülür. %10- 15 vakada AKG ve PA-PaO<sub>2</sub> normal sınırlardadır (69). AKG'de izlenen bu değişiklikler, emboliye ilişkili başka bulgular var ise tanıyı destekler.

### **2.2.4.4. EKG (Elektrokardiyografi)**

PTE tanısında EKG bulguları özellikli sayılmaz. Masif embolilerde, sağ ventrikül yüklenmesi gelişirse S1Q3T3 paterni oluşabilir. EKG, PTE ile karışabilen kardiyak hastalıkların dışlanmasında önemli rol oynar. En olası ritim bozukluğu, hipotansiyon



veya hipoksemi ile ilişkili sempatik uyarıya sekonder sinüs taşikardisidir (70,71). Miyokardiyal hipoksi veya kardiyak hipertrofi ile ST segment depresyonu veya kayması tanımlanabilir (72,73).

### 2.3. Yüzeysel Tromboflebit

Yüzeysel ven trombozu, yüzeysel damarların (yani doğrudan travmayı takiben) minimal inflamatuvar bileşenlerle pıhtılaşması ile karakterizedir. Tedaviler genellikle analjezikler, elastik kompresyon, antiinflamatuvar ajanlar, egzersiz ve ambulasyon ve bazı durumlarda lokal veya sistemik antikoagülanları içerir. Yatak istirahatından ve hareket kısıtlılığından kaçınmak daha iyidir. Egzersiz ağrıyı ve derin ven trombozu olasılığını azaltır. Sadece ağrının çok şiddetli olduğu durumlarda yatak istirahati gereklidir. Hareket kabiliyeti kısıtlı hastalarda derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır. Belgelenmiş enfeksiyonlar olmadıkça, antibiyotiklerin genellikle yüzeysel ven trombozu/yüzeysel tromboflebitte yeri yoktur (74).

### 2.4. Aksiller ve Subklavian Ven Trombozu

Üst ekstremitte derin ven trombozu vakaları, tüm DVT vakalarının yüzde 1 ila 4'ünü oluşturur (75). Üst ekstremitte derin ven trombozu vakalarının çoğu ikincildir ve santral venöz kanülasyonla (örn. santral kateter, kalp pili) veya protrombotik durumlarla (örn. trombofili, malignite) ilişkilidir (76,77).

Primer üst ekstremitte derin ven trombozu olan hastaların yüzde 60 ila 80'i, semptomların başlamasından önce genellikle baskın üst ekstremitteyi içeren bir egzersiz veya yorucu aktivite öyküsü bildirmektedir. Yorucu aktiviteler arasında ağırlık kaldırma, kürek çekme veya tekrarlayan baş üstü kol hareketlerini içeren aktiviteler, hiperabduksiyon yer alır (75,78,79). Ortalama başvuru yaşı otuzlu yaşların başındadır ve erkek/kadın oranı 2:1'dir (75).

Fizik muayenede genellikle etkilenen ekstremitede sıklıkla el ve parmaklarda siyanozun eşlik ettiği ödem görülür. Torasik çıkıştaki yapıların basısına bağlı olarak primer venöz trombozu olan hastalarda, bu boşluktan geçen arteriyel veya nörolojik

yapılara bağlı semptomlar da olabilir. Azalmış arteriyel kan akımı yaygın değildir ve özellikle üst ekstremitede olmak üzere venöz konjesyonla (phlegmasia cerulea dolens) nadiren ilişkilidir (80,81). Ancak varsa, acil bir durumu temsil eder ve acil tedavi ihtiyacını belirtir.

## **2.5. Portal Ven Trombozu (PVT)**

En sık nedeni karaciğer sirozu olmakla birlikte oluşumu multifaktöryeldir. Karaciğer, pankreas ve safra yolları malign kitleleri PVT'ye yol açan ve sık görölen diğer nedenlerdir. Siroz ve malignite dışında, trombofili sebepleri de PVT nedeni olabilir (82,83).

Karaciğer sirozunda, portal kan akım miktarı azalır ve akım yavaşlar. Karaciğer parankiminde oluşan hasara bağlı olarak protein C, protein S veya antitrombin gibi antitrombojenik faktörlerin sentezi azalır. Malignitelere PVT oluşumunun temel nedeni, tümörün damar içine yayılım göstermesidir. Tümör hücrelerinden trombojenik faktörlerin salınımı ve kitlenin mekanik basısı kan akımını azaltır ve PVT gelişimini kolaylaştırır. Çoğu zaman damar içi tromboz olmadan, sadece dış bası veya kitle invazyonu nedeniyle portal ven tıkanır. PVT akut veya kronik olarak gelişebilir ve klinik şiddeti hangi yapıların tutulduğuna göre değişir. Akut vakalarda superior mezenterik ven tutulumuna bağlı olarak intestinal konjesyon ve iskemiye ikincil olarak asit gelişebilir ve prognoz daha kötü olur (84,85).

Kronik PVT, asemptomatik olabilir ve insidental olarak saptanabilir, klinik bulgu da görülebilir. Splenomegali ve hipersplenizm, özofagus varisleri, gastrik varisler ve portal biliyopati gelişimi görülür. Sirozu zemininde gelişen PVT asemptomatik seyredebilir. Semptomatik vakalarda en sık başvuru nedeni gastrointestinal kanamadır. Hastalar hematemez veya hematokezya/melena ile başvurabilirler. Portal biliyopati gelişen hastalarda sarılık, halsizlik, kaşıntı ve kolik tarzında ağrı gibi kolestatik bulgular görülebilir (82).

## 2.6. Budd Chiari Sendromu

Bu sendromda, hepatic ven ya da inferior vena cava seviyesinde lobar ya da segmental hepatic venöz obstrüksiyon oluşur. Primer veya sekonder nedenler gelişiminde etken olabilir. Tromboz gelişimi halinde sinüzoidal basınç artar ve portal akımı azalır. Bunun sonucunda ise sentrilobüler konjesyon nedeniyle karaciğerde nekroz ve atrofi gelişir. Konjenital ağlarda çeşitli nedenlerle zedelenme ve enfeksiyonlar primer Budd Chiari sebepleri arasında sayılabilir. Sekonder Budd Chiari'de ise çoğu vakada protein C ve S eksikliği, kemoterapi, radyasyon, kemik iliği nakli, oral kontraseptif ilaç kullanımı, hamilelik, polistemi gibi trombotik nedenler vardır. Trombotik olmayan diğer sebepler ise karaciğer ya da karaciğer dışı tümöral lezyonlardır. Hastalığın seyri ve şiddeti fulminan, akut ve subakut veya kronik olabilir. Budd-Chiari tedavisi, altta yatan nedene ve hastalığın şiddetine göre düzenlenir (83).

## 2.7. Sinüs Ven Trombozu (SVT)

Sinüs ven trombozu, iskemik SVO (serebrovasküler olay)'nın nadir bir nedenidir. İnsidansı yılda 0.2-1.2/100.000 civarında tahmin edilmektedir. Her yaş grubunda görülebilir, fakat yenidoğan ve çocukluk döneminde erişkinlerden daha sık görülür. Çocukluk ve ileri yaşlarda görülme sıklığı cinsiyet olarak fark göstermez, 20-35 yaş kadınlarda, erkeklerden üç kat daha fazla görülür. Bu durum daha çok gebelik, lohusalık ve oral kontraseptif kullanımı gibi risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (86).

Sinüs ven trombozunda klinik, trombozun yerine göre değişir. En sık semptom baş ağrısıdır. Bulantı, kusma, bulanık görme gibi şikayetler dışında çok farklı nörolojik bulgular da (görme sorunları, güç kaybı, konuşma bozuklukları gibi) ortaya çıkabilir. Fokal veya jeneralize epileptik nöbetler, status epileptikus da görülebilir (86).

Tedavide hastaların antikoagüle edilmesi gerektiği ortak görüştür. Sistemik heparinizasyona rağmen kontrolün sağlanamıyorsa, yaygın sinüs tutulumuna bağlı kötüleşmenin görüldüğü ya da antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu vakalarda girişimsel endovasküler tedaviler düşünülebilir (86).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Mevcut araştırma; herediter trombofili zemininde gelişen tromboz vakalarının klinik değerlendirilmesini amaçlayan tanımlayıcı, tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif kohort çalışmasıdır.

#### 3.2. Hasta seçimi ve Araştırma Tasarımı

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2015-2020 yılları arasında başvuran; başvuru esnasında veya yatış sürecinde akut venöz tromboz veya emboli tanısı konulmuş, radyolojik yöntemlerle kanıtlanmış olan ve trombofili testlerinden herhangi birinde pozitiflik saptanan hastalar dahil edilmiştir. Trombofili testleri olarak protein C, protein S ve antitrombin eksikliği, APC direnci, faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR(677), MTHFR (1298), PAI mutasyonları incelenmiştir. Çalışmanın raporlanması STROBE kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir (87).

##### 3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Radyolojik olarak kanıtlanmış venöz tromboz veya emboli gelişmiş hastalar.
2. Trombofili testleri olarak incelenen protein C, protein S ve antitrombin eksikliği, APC direnci, faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), PAI mutasyonlarından herhangi birinde pozitif sonuç saptanan hastalar.
3. Yaş  $\geq 18$  olması.

##### 3.2.2. Dışlama Kriterleri

Sekonder trombofilik faktörlerin incelemesi veya kayıtlardan ulaşılabilen bilgileri sekonder trombofiliyi ekarte etmeye yeterli görülmeyen vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.3. Araştırmanın Veri Toplama Formu

Venöz tromboz ve emboli tanısı ile takip edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbid hastalıkları (HT(Hipertansiyon), DM (diyabetes mellitus), KAH(koroner arter hastalığı), KKY(konjestif kalp yetmezliği), SVO(serebrovasküler olay), ABH(akut böbrek hasarı), KBH(kronik böbrek hasarı), KOAH(kronik obstrüktif akciğer hastalığı), tiroid bozuklukları, kronik karaciğer hastalığı, SLE(sistemik lupus eritematozus), RA(romatoid artrit), Behçet hastalığı, diğer romatolojik hastalıklar, transplant öyküsü), tromboz öncesi ve tedavi amacıyla antiagregan-antikoagülan kullanım durumu, trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmadığı, tedavi amacıyla girişimsel ve cerrahi yöntemlerin uygulanıp uygulanmadığı, tromboza yol açabilen sekonder faktörlerden (immobilite, aritmi, gebelik, obezite, yaşlılık, sigara kullanımı, kronik miyeloproliferatif hastalık tanısı, AFAS(Antifosfolipit antikor sendromu), kalp yetmezliği, malignite, nefrotik sendrom, OKS ve hormon tedavisi kullanım durumu, yanık, travma, majör cerrahi hikayesi, enfeksiyon) ayrıntılarıyla tüm hastalarda incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda herediter trombofili etkenlerinden protein C, protein S ve antitrombin eksikliği, APC direnci, genetik mutasyonlardan ise faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR(677), MTHFR(1298), PAI incelenmiş; homosistein düzeyleri incelenmiş ise verilere dahil edilmiştir.

Hastaların radyolojik olarak tüm tetkikleri incelenmiş, bu tetkiklerde raporlanan tromboz ve emboli olguları tutulum bölgelerine göre kategorize edilerek çalışmaya eklenmiştir. Tromboz vakalarının uzak tromboemboli beraberliği, arteriyel tromboz olguları ile beraberliği, kaç defa atak geçirildiği ve mortalite gelişip gelişmediği verilere eklenmiştir.

Çalışma hastalarının tromboz tanısı konulduğu esnadaki bazı laboratuvar parametreleri verilere eklendi(Kan hemogram (hemoglobin, hematokrit, MCV(Ortalama hücresel hacim), lökosit sayısı, trombosit sayısı,) bulguları; koagülasyon laboratuvar testleri (D-dimer, fibrinojen, aPTT, INR) verileri; akut faz reaktanlarından CRP ve prokalsitonin düzeyleri; romatolojik testlerden

ANA(antinükleer antikor), RF(Romatoid faktör), CCP(Cyclic citrullinated peptide), ANCA(Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor), ENA( Extractable nükleer antijeni antikorları); antikardiyolipin antikor, antifosfolipit, beta2 glikoprotein antikorların pozitifliği, lupus antikoagülanı varlığı, anti ds DNA pozitifliği) verileri, biyokimyası verilerinden serum kreatinin, serum albümin, LDH( Laktat dehidrogenaz), TSH(Tiroid sitümilan hormon), glukoz düzeylerinden bakılanlar)

İlgili verileri toplamak için oluşturulan form ektedir(EK-1).

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.06.2021 tarihli oturumunda 16969557-1124 sayı ve 2021/12-32 nolu kararı (Ek 2) ile izin alınmıştır. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Veriler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından sağlanan IBM SPSS 23 programı ile analiz edildi. Grupların ortalama değerleri verilerin normal dağılıma uyup uymamasına göre sırasıyla ortalama±Standart Sapma(SS) veya ortanca±çeyrekler arası aralık (ÇAA) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için parametrik verilerde student-t test veya Mann-Whitney U testi, kategorik verilerde ise Chi-square testi kullanıldı. Sensitivite ve spesifisite değerlendirmelerinde Karakteristik Eğri Analizi yöntemi ile eğri altında kalan alanlar hesaplandı. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.6. Araştırma Bütçesi**

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Araştırmamıza venöz tromboz veya tromboemboli tanılı toplam 330 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 189'u (% 57.3) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması  $50 \pm 17$  idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların incelenen komorbid hastalıklarından; hipertansiyonu olan 91 (%27.5), diyabet tanısı ile izlenen 50 (%15.1), koroner arter hastalık tanısı olan 64 (%19.4), kalp yetmezliği olan 14 (%4.2), serebrovasküler hastalık hikayesi olan 51 (%15.4), ABH (akut böbrek hasarı) gelişen 23 (%6.9), KBH(kronik böbrek hasarı) tanısı olan 37 (%11.2), KOAH tanısı olan 19 (%5.7), kronik karaciğer hastalığı bulunan 33 (%10.0), tiroid bezi bozukluğu bulunan 45 (%13.6), SLE tanısı olan 7 (%2.1), RA tanısı olan 4 (%1.2), Behçet tanısı olan 14 (%4.2), bunlar dışında herhangi romatolojik hastalığı olan 24 (%7.2), tromboz öncesinde son 3 ay içerisinde solid organ veya kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan 18 (%5.4) hasta olduğu görüldü.

**Tablo 6. Demografik veriler ve eşlik eden hastalıklar**

Yaş (Yıl)	50±17	
	Sıklığı(n)	Oranı(%)
Kadın	189	57.3
Erkek	141	42.7
Hipertansiyon	91	27.5
Diyabet	50	15.1
Koroner Arter Hastalığı	64	19.4
Konjestif Kalp Yetmezliği	14	4.2
Serebrovasküler Olay	51	15.4
Akut Böbrek Hasarı	23	6.9
Kronik Böbrek Hasarı	37	11.2
KOAH	19	5.7
Kronik Karaciğer Hastalığı	33	10.0
Tiroid Bezi Bozuklukları	45	13.6
Sistemik Lupus Eritematozus	7	2.1
Romatoid Artrit	4	1.2
Behçet Hastalığı	14	4.2
Diğer Romatolojik Hastalıklar	24	7.2
Transplantasyon öyküsü	18	5.4

Hastaların tromboembolizm için taşıdıkları risk faktörleri incelendiğinde etkenlerin görüldüğü hasta sayısına göre en yüksek oranda görülen etkenler; sigara (n=128, %38.8), obezite (n=115, 34.8), immobilité (n=88, %26.6) olarak görüldü. Diğer sekonder risk faktörleri ve görüldükleri hasta sayısı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Tablo 7. Sekonder risk faktörleri**

Sekonder risk faktörü	Sıklığı (n)	Oranı (%)
İmmobilité	88	26.6
Aritmi (AF dışı)	34	10.3
Atrial fibrilasyon (AF)	16	4.8
Gebelik	26	7.8
Obezite	115	34.8
İleri yaş	74	22.4
Sigara	128	38.8
Kronik myeloproliferatif hastalık	12	3.6
AFAS	11	3.3
Malignite	50	15.1
Nefrotik sendrom	20	6.1
İlaç	27	8.2
Travma	9	2.7
Cerrahi	45	13.6
Enfeksiyon	86	26.1

Çalışmada 170 (% 51.5) hasta ile alt ekstremité derin ven trombozları en sık ve 133 (%40.3) hasta ile PTE vakaları ikinci sık görülen vaka grubunu oluşturmaktadır. Mortal potansiyeli olabilecek DVT ve PTE dışı atipik bölge (portal-splanknik bölge venleri, hepatik ven, vena cava inferior ve superior, renal ven ve kraniyal sinüs venlerinden oluşan grup) trombozlarının 125 (%37.9) hastada görüldüğü saptandı.



**Tablo 8. Tromboz ve emboli bölgeleri**

<b>LOKALİZASYON</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Alt ekstremitte trombozu</b>	170	51.5
<b>Üst ekstremitte trombozu</b>	25	7.6
<b>PTE</b>	133	40.3
<b>Portal-Splanknik alan trombozları</b>	51	15.4
<b>Hepatik ven trombozu</b>	21	6.4
<b>Vena kava superior ve dalları</b>	12	3.6
<b>Vena kava inferior ve dalları</b>	22	6.7
<b>Renal ven trombozu</b>	8	2.4
<b>Sinüs ven trombozu</b>	40	12.1
<b>Tromboflebit</b>	27	8.2
<b>İzole DVT</b>	94	28.5
<b>PTE (Diğer mortal trombozların olmadığı, DVT eşlik eden veya etmeyen)</b>	111	33.6
<b>Diğer mortal potansiyelli trombozlar (PTE eşlik etsin veya etmesin)</b>	125	37.9

Protein C, protein S, antitrombin eksikliği saptanan hastaların sayıları, tromboz gelişen bölgelere göre sınıflandırılması, tromboz gelişimi öncesi antiagregan ve antikoagülan kullanım durumları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Alt ekstremitte DVT, protein C, protein S, antitrombin eksikliklerinde sırasıyla %39(n=30), %58(n=66) ve %40(n=15) oranda olmak üzere en sık görülen venöz tromboz vaka grubunu oluşturmaktadır. İkinci sık vaka grubunu ise PTE, üçüncü sık görülen grubu ise portal-splanknik alan tromboz vakaları oluşturmaktadır. Vena kava superior trombozu olan vakalar arasında, protein C ve antitrombin eksikliği olan vaka saptanmadı.

**Tablo 9. Protein C, protein S, antitrombin eksikliği ve tromboz bölgeleri**

	<b>Protein C eksikliği</b>	<b>Protein S eksikliği</b>	<b>Antitrombin eksikliği</b>
<b>Pozitif Hastalar, n(%)</b>	78 (33)	115 (49)	38 (19)
<b>Alt Ekstremitte, n(%)</b>	30 (39)	66 (58)	15 (40)
<b>Üst Ekstremitte, n(%)</b>	8 (10)	13 (11)	3 (8)
<b>PTE, n(%)</b>	22 (28)	43 (37)	9 (24)
<b>Portal-Splanknik tromboz, n(%)</b>	28 (36)	18 (16)	14 (37)
<b>Hepatik ven, n(%)</b>	14 (18)	10 (9)	7 (18)
<b>Vena Kava Superior, n(%)</b>	0 (0)	3 (3)	0 (0)
<b>Vena Kava İnfior, n(%)</b>	9 (12)	10 (9)	7 (18)
<b>Renal ven trombozu, n(%)</b>	3 (4)	4 (4)	2 (5)
<b>SVT, n(%)</b>	9 (12)	18 (16)	3 (8)
<b>Tromboflebit, n(%)</b>	3 (4)	9 (8)	0 (0)
<b>Tromboz öncesi Antikoagülan, n(%)</b>	13 (17)	21 (18)	9 (24)
<b>Tromboz öncesi Antiagregan, n(%)</b>	10 (13)	15 (13)	6 (16)
<b>Homosistein seviyesi</b>	26±69	16±10	17±10

Hastaların yapılan genetik test sonuçlarına göre sınıflandırma yapıldığında kohortta en çok saptanan mutasyonun 224 vakada saptanan PAI mutasyonu olduğu görüldü. PAI gen mutasyonu saptanan hastaların 80'inin (%35.7) homozigot, 144'ünün (%64.3) heterozigot olduğu izlendi.

Faktör V leiden mutasyonu saptanan 102 hasta olduğu, hastaların 22'sinin (%21.6) homozigot, 80'inin (%78.4) heterozigot mutasyon taşıdığı saptandı. Protrombin G20210A mutasyonu tesbit edilen 26 hastadan yalnız 1'inde (%3.8) homozigot mutasyon, 25'inde (%96.2) ise heterozigot mutasyon olduğu görüldü.

Faktör V leiden mutasyonu homozigot olan 5 (%23), heterozigot olan 12 (%15); PT G20210A homozigot olan 1 (%100), heterozigot olan 7 (%28) ve PAI mutasyonu homozigot olan 14 (%18), heterozigot olan 17 (%12) hastada tromboz oluşumu öncesinde antikoagülan kullanımı tesbit edildi.

Faktör V leiden mutasyonu homozigot olan 2 (%9), heterozigot olan 8 (%10) ; PT G20210A mutasyonu heterozigot olan 1 (%4) ve PAI mutasyonu homozigot olan 9 (%11), heterozigot olan 10 (%7) hastada tromboz oluşumu öncesinde antiagregan kullanımı görüldü.

**Tablo 10a. Genetik mutasyonlar ve tromboz bölgeleri**

	F V leiden Homozigot	F V leiden Heterozigot	PT G20210A Homozigot	PT G20210A Heterozigot	PAI Homozigot	PAI Heterozigot
<b>Pozitif Hastalar, n(%)</b>	22 (21.6)	80 (78.4)	1 (3.8)	25 (96.2)	80 (35.7)	144 (64.3)
<b>Alt Ekstremitte, n(%)</b>	14 (64)	50 (63)	1 (100)	14 (56)	37 (46)	75 (52)
<b>Üst Ekstremitte, n(%)</b>	2 (9)	2 (3)	0 (0)	2 (8)	11 (14)	7 (5)
<b>PTE, n(%)</b>	7 (32)	36 (45)	1 (100)	11 (44)	25 (31)	59 (41)
<b>Portal-Splanknik tromboz, n(%)</b>	0 (0)	4 (5)	0 (0)	3 (12)	17 (21)	22 (15)
<b>Hepatik ven, n(%)</b>	0 (0)	6 (8)	0 (0)	1 (4)	3 (4)	9 (6)
<b>Vena kava superior, n(%)</b>	1 (5)	1 (1)	0 (0)	1 (4)	4 (5)	7 (5)
<b>Vena kava inferior, n(%)</b>	2 (9)	4 (5)	0 (0)	1 (4)	4 (5)	10 (7)
<b>Renal ven trombozu, n(%)</b>	0 (0)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (2)
<b>SVT, n(%)</b>	4 (18)	8 (10)	0 (0)	6 (24)	8 (10)	18 (13)
<b>Tromboflebit, n(%)</b>	4 (18)	7 (9)	0 (0)	1 (4)	10 (13)	11 (7)
<b>Tromboz öncesi Antikoagulan, n(%)</b>	5 (23)	12 (15)	1 (100)	7 (28)	14 (18)	17 (12)
<b>Tromboz öncesi Antiagregan, n(%)</b>	2 (9)	8 (10)	0 (0)	1 (4)	9 (11)	10 (7)

MTHFR A1298C mutasyonu olan 186 hasta tesbit edildi. Hastaların 45'inin (%24.2) homozigot, 141'inin (%75.8) heterozigot mutasyon taşıdığı saptandı. MTHFR C677T mutasyonu olan toplam 153 hasta olduğu saptandı. 35'inde (%22.9) homozigot mutasyon, 118'inde (%77.1) ise heterozigot mutasyon olduğu görüldü.

MTHFR A1298C mutasyonu homozigot olan 6 (%13), heterozigot olan 19 (%14); MTHFR C677T homozigot olan 3 (%9), heterozigot olan 16 (%14) hastada tromboz oluşumu öncesinde antikoagülan kullanımı tesbit edildi.

MTHFR A1298C mutasyonu homozigot olan 5 (%11), heterozigot olan 11 (%8); MTHFR C677T homozigot olan 2 (%6), heterozigot olan 10 (%9) hastada tromboz oluşumu öncesinde antiagregan kullanımı görüldü.

Mutasyon gruplarının tamamında en sık görülen vaka grubunun alt ekstremitte, ikinci sık görülen vaka grubunun ise PTE grubu olduğu tesbit edildi.

**Tablo 10b. Genetik mutasyonlar ve tromboz bölgeleri**

	<b>MTHFR A1298C Homozigot</b>	<b>MTHFR A1298C Heterozigot</b>	<b>MTHFR C677T Homozigot</b>	<b>MTHFR C677T Heterozigot</b>
<b>Pozitif hastalar, n(%)</b>	45 (24.2)	141 (75.8)	35 (22.9)	118 (77.1)
<b>Alt Ekstremitte, n(%)</b>	20 (44)	80 (57)	15 (43)	65 (55)
<b>Üst Ekstremitte, n(%)</b>	6 (13)	9 (6)	3 (9)	7 (6)
<b>PTE, n(%)</b>	20 (44)	61 (43)	12 (34)	55 (47)
<b>Portal-Splanknik tromboz, n(%)</b>	5 (11)	21 (15)	6 (17)	18 (15)
<b>Hepatik ven, n(%)</b>	1 (2)	7 (5)	3 (9)	8 (7)
<b>Vena kava superior, n(%)</b>	1 (2)	8 (6)	0 (0)	2 (2)
<b>Vena kava inferior, n(%)</b>	2 (4)	13 (9)	2 (6)	8 (7)
<b>Renal ven trombozu, n(%)</b>	0 (0)	4 (3)	1 (3)	4 (3)
<b>Sinüs ven trombozu, n(%)</b>	2 (4)	20 (14)	5 (14)	14 (12)
<b>Tromboflebit, n(%)</b>	4 (9)	12 (9)	2 (6)	10 (9)
<b>Tromboz öncesi Antikoagülan, n(%)</b>	6 (13)	19 (14)	3 (9)	16 (14)
<b>Tromboz öncesi Antiagregan, n(%)</b>	5 (11)	11 (8)	2 (6)	10 (9)

İzole DVT vakaları ile ilgili demografik bulgular tabloda verilmiştir. Toplam vaka sayısı 94 olarak görüldü. Bu vakalarda yaş ortalamasının 50±16 ve vakaların %55'inin (n=52) kadın olduğu saptandı. Vakaların %20'sinde(n=10) aile hikayesi mevcuttu. Komorbid hastalıklardan Behçet hastalığı vakaların %10'unda(n=9) görüldü ve izole DVT gelişimindeki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002). Hastaların 11'inde(%12) takip süreci ölümle sonuçlandı.

**Tablo 11a. İzole DVT vakalarında demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar**

	İzole DVT (+) n=94	İzole DVT (-) n=236	p
Yaş*(yıl)	50±16	50±17	0.959
Cinsiyet (Kadın), n(%)	52 (55)	137 (58)	0.651
Aile hikayesi, n(%)	10 (20)	18 (14)	0.335
Hipertansiyon, n(%)	21 (22)	70 (30)	0.179
Diyabet, n(%)	11 (12)	39 (17)	0.270
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	17 (18)	47 (20)	0.704
Konjestif Kalp Yetmezliği, n(%)	4 (4)	10 (4)	0.991
Serebrovasküler Olay, n(%)	14 (15)	37 (16)	0.859
Kronik Böbrek Hasarı, n(%)	6 (6)	31 (13)	0.079
Akut Böbrek Hasarı, n(%)	4 (4)	19 (8)	0.222
KOAH, n(%)	8 (9)	11 (5)	0.179
Kronik Karaciğer, n(%)	9 (10)	24 (10)	0.817
Tiroid Disfonksiyonu, n(%)	14 (15)	31 (13)	0.659
Lupus, n(%)	1 (1)	6 (3)	0.400
Romatoid Artrit, n(%)	3 (3)	1 (1)	0.071
Behçet, n(%)	<b>9 (10)</b>	<b>5 (2)</b>	<b>0.002</b>
Diğer Romatolojik Hastalıklar, n(%)	7 (7)	17 (7)	0.939
Mortalite, n(%)	11 (12)	24 (10)	0.683

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

İzole DVT vakalarındaki genetik risk faktörleri ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Protein C, protein S ve antitrombin eksikliklerinden en çok görüleni 29 (%43) hasta ile protein S olarak bulundu. Genetik mutasyonlar arasında ise 65 (%73) hasta ile en çok görüleni PAI olarak saptandı.

Tablo 11b. İzole DVT hastalarında genetik risk faktörleri

	izole DVT (+) n=94	izole DVT (-) n=236	p
Protein C eksikliği, n(%)	19 (28)	59 (34)	0.343
Protein C düzeyi* (%)	94±38	97±88	0.654
Protein S eksikliği, n(%)	29 (43)	86 (52)	0.239
Protein S düzeyi* (u/dl)	68±36	59±26	0.123
Antitrombin eksikliği, n(%)	15 (28)	23 (16)	0.064
Antitrombin düzeyi* (mg/dl)	88±21	89±21	0.315
APC direnci, n(%)	1 (1)	2 (3)	0.658
APC düzeyi* ( )	4±15	2±12	0.903
F5 Leiden Mutasyonu, n(%)	26 (29)	76 (34)	0.408
F5 Leiden Heterozigot, n(%)	18 (69)	62 (82)	0.186
F5 Leiden Homozigot, n(%)	8 (31)	14 (18)	0.186
PT G20210A Mutasyonu, n(%)	7 (7)	19 (9)	0.608
PT G20210A Heterozigot, n(%)	6 (86)	19 (100)	0.269
PT G20210A Homozigot, n(%)	1 (14)	0 (0)	0.269
MTHFR C677T Mutasyonu, n(%)	40 (45)	114 (51)	0.324
MTHFR C677T Heterozigot, n(%)	31 (77)	87 (77)	0.948
MTHFR C677T Homozigot, n(%)	9 (23)	26 (23)	0.948
MTHFR A1298C Mutasyonu, n(%)	53 (60)	133 (60)	0.988
MTHFR A1298C Heterozigot, n(%)	38 (72)	103 (77)	0.409
MTHFR A1298C Homozigot, n(%)	15 (28)	30 (23)	0.409
PAI Mutasyonu, n(%)	65 (73)	159 (72)	0.802
PAI Heterozigot, n(%)	43 (66)	101 (64)	0.709
PAI Homozigot, n(%)	22 (34)	58 (37)	0.709
Homosistein düzeyi* (mmol/l)	17±8	19±40	0.221
Homosistein düzeyi > 15 mmol/l	33 (52)	63 (41)	0.160

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

İzole DVT vakalarındaki sekonder risk faktörleri ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Sigara 41 (%49), obezite 33 (%37), enfeksiyonlar 23 (%31) ve immobilité 22 (%32) hasta ile en sık rastlanan sekonder faktörler olarak izlendi.

**Tablo 11c. İzole DVT hastalarında sekonder risk faktörleri**

	<b>İzole DVT (+) n=94</b>	<b>İzole DVT (-) n=236</b>	<b>p</b>
<b>İmmobilite, n(%)</b>	22 (32)	66 (35)	0.722
<b>Aritmi, n(%)</b>	9 (15)	25 (17)	0.689
<b>AF, n(%)</b>	6 (10)	10 (7)	0.455
<b>Gebelik, n(%)</b>	9 (10)	17 (7)	0.454
<b>Obezite, n(%)</b>	33 (37)	82 (38)	0.862
<b>İleri yaş, n(%)</b>	20 (21)	54 (23)	0.738
<b>Sigara, n(%)</b>	41 (49)	87 (43)	0.297
<b>Kronik myeloproliferatif hastalık, n(%)</b>	1 (1)	11 (5)	0.115
<b>AFAS, n(%)</b>	2 (2)	9 (4)	0.431
<b>Malignite, n(%)</b>	17 (18)	33 (13)	0.348
<b>Nefrotik Sendrom, n(%)</b>	3 (3)	17 (7)	0.166
<b>İlaç, n(%)</b>	9 (10)	18 (8)	0.602
<b>Travma, n(%)</b>	4 (4)	5 (2)	0.285
<b>Cerrahi, n(%)</b>	12 (13)	33 (14)	0.771
<b>Enfeksiyon, n(%)</b>	23 (31)	63 (36)	0.420

İzole DVT vakalarındaki laboratuvar bulguları ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Laboratuvar parametreleri arasında yalnızca B2-glukoprotein Ig M ve G pozitifliğinin DVT ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.049$ ).

Tablo 11d. İzole DVT hastalarında laboratuvar bulguları

	İzole DVT (+) n=94	İzole DVT (-) n=236	p
Hb* (g/dl)	13±2	12±2	0.235
Htc* (%)	37±5	38±7	0.196
MCV* (fl)	85±8	84±9	0.466
Lökosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	9±4	9±4	0.837
Trombosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	243±100	2454±147	0.891
Dimer* (ng/ml)	6.4±12.6	5.3±7.1	0.803
Fibrinojen* (mg/dl)	401±196	422±183	0.887
aPTT*	26±6	27±12	0.694
INR* (U/l)	1.2±0.6	1.1±0.3	0.315
CPR* (mg/dl)	6±6	9±11	0.546
PCT** (ng/dl)	0.1[0.1-0.26]	0.15[0.1-0.4]	0.152
ANA, n(%)	30 (52)	89 (56)	0.546
RF, n(%)	4 (12)	12 (13)	0.880
CCP, n(%)	1 (5)	2 (4)	0.954
ANCA, n(%)	2 (8)	5 (9)	0.581
ENA, n(%)	0 (0)	4 (6)	0.311
Kardiopilin, n(%)	8 (12)	10 (6)	0.125
Fosfolipid, n(%)	0 (0)	4 (11)	0.495
B2-glukoprotein, n(%)	<b>10 (22)</b>	<b>13 (11)</b>	<b>0.049</b>
Lupus, n(%)	6 (12)	13 (10)	0.626
dsDNA, n(%)	0 (0)	9 (8)	0.061
Kre* (mg/dl)	0.8±0.3	1.0±0.9	0.277
LDH* (U/l)	270±166	298±205	0.376
TSH* (mU/l)	1.9±1.4	2.8±7.1	0.453
Glukoz* (mg/dl)	113±44	115±46	0.372
Albumin* (g/dl)	3.7±0.6	3.7±0.6	0.853

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE vakaları ile ilgili demografik bulgular ve eşlik eden hastalıkları ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Toplam vaka sayısı 133 olarak görüldü. Bu vakalarda yaş ortalamasının 52±16 ve vakaların %53'ünün (n=70) kadın olduğu saptandı. Aile hikayesi incelenebilen vakaların %17'sinde(n=12) aile hikayesi mevcuttu. Komorbid hastalıklardan; ABH, 16(%12) hastada görüldü ve PTE gelişimindeki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003); kronik karaciğer hastalığı, 4 hastada (%3) görüldü ve PTE gelişimindeki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Hastaların 15'inde(%11) takip süreci ölümle sonuçlandı.



Tablo 12a. PTE hastalarında demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar

	PTE (+) n=133	PTE (-) n=197	p
Yaş*(yıl)	52±16	49±17	0.044
Cinsiyet (Kadın), n(%)	70 (53)	119(60)	0.161
Aile hikayesi, n(%)	12 (17)	16 (15)	0.717
Hipertansiyon, n(%)	39 (29)	52 (26)	0.559
Diyabet, n(%)	24 (18)	26 (13)	0.228
Koronar Arter Hastalığı, n(%)	28 (21)	36 (18)	0.531
Konjestif Kalp Yetmezliği, n(%)	5 (4)	9 (5)	0.699
Serebrovasküler olay, n(%)	20 (15)	31 (16)	0.863
Kronik Böbrek Hasarı, n(%)	13 (10)	24 (12)	0.496
Akut Böbrek Hasarı, n(%)	<b>16 (12)</b>	<b>7 (4)</b>	<b>0.003</b>
KOAH, n(%)	9 (7)	10 (5)	0.507
Kronik Karaciğer, n(%)	<b>4 (3)</b>	<b>29 (15)</b>	<b>0.001</b>
Tiroid Bozukluğu, n(%)	23 (17)	22 (11)	0.110
Lupus, n(%)	4 (3)	3 (2)	0.446
Romatoid Artrit, n(%)	1 (1)	3 (2)	0.651
Behçet, n(%)	4 (3)	10 (5)	0.360
Diğer romatolojik hastalıklar, n(%)	6 (5)	18 (9)	0.112
Mortalite, n(%)	15 (11)	20 (10)	0.745

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE vakalarındaki genetik risk faktörleri ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen PTE vakalarında, Protein C aktivite düşüklüğü (<70) (n=22,%24,p=0.039), PTE varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12b. PTE hastalarında genetik risk faktörleri

	PTE (+) n=133	PTE (-) n=197	p
Protein C eksikliği, n(%)	<b>22 (24)</b>	<b>56 (37)</b>	<b>0.039</b>
Protein C Seviyesi* (%)	108±118	89±32	0.058
Protein S Eksikliği, n(%)	43 (48)	72 (50)	0.702
Protein S seviyesi* (u/dl)	66±35	59±25	0.155
Antitrombin Eksikliği, n(%)	9 (14)	29 (22)	0.382
Antitrombin Seviyesi* (mg/dl)	92±20	87±22	0.148
APC Direnci, n(%)	1 (3)	2 (3)	0.672
APC Seviyesi* ( )	3±14	2±12	0.803
F5 Leiden Mutasyonu, n(%)	43 (34)	59 (32)	0.716
F5 Leiden Heterozigot, n(%)	36 (84)	43 (74)	0.249
F5 Leiden Homozigot, n(%)	7 (16)	15 (26)	0.249
PT G20210A Mutasyonu, n(%)	12 (9)	13 (7)	0.431
PT G20210A Heterozigot, n(%)	11 (92)	14 (100)	0.462
PT G20210A Homozigot, n(%)	1 (8)	0 (0)	0.462
MTHFR C677T Mutasyonu n(%)	67 (53)	87 (47)	0.267
MTHFR C677T Heterozigot, n(%)	55 (82)	63 (73)	0.197
MTHFR C677T Homozigot, n(%)	12 (18)	23 (27)	0.197
MTHFR A1298C Mutasyonu, n(%)	81 (64)	105 (57)	0.214
MTHFR A1298C Heterozigot, n(%)	61 (75)	80 (76)	0.512
MTHFR A1298C Homozigot, n(%)	20 (25)	25 (24)	0.512
PAI Mutasyonu, n(%)	84 (66)	140 (76)	0.055
PAI Heterozigot, n(%)	59 (70)	85 (61)	0.150
PAI Homozigot, n(%)	25 (30)	55 (39)	0.150
Homosistein seviyesi* (mmol/l)	16±8	20±43	0.413
Homosistein seviyesi > 15 mmol/l	37 (44)	59 (48)	0.866

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE hastalarındaki sekonder risk faktörleri ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Sigara 56(%48), obezite 54(%43), immobilité 48(%44) ve enfeksiyonlar 48(%47) hasta ile en sık rastlanan sekonder faktörler olarak izlendi. İmmobilité (p=0.004) ve enfeksiyonlar (p=0.001) ile PTE birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12c. PTE hastalarında sekonder risk faktörleri

	PTE (+) n=133	PTE (-) n=197	p
İmmobilite, n(%)	<b>48 (44)</b>	<b>40 (27)</b>	<b>0.004</b>
Aritmi, n(%)	15 (18)	19 (15)	0.673
AF, n(%)	7 (8)	9 (7)	0.775
Gebelik n(%)	6 (5)	20 (10)	0.065
Obezite, n(%)	54 (43)	61 (35)	0.153
İleri yaş, n(%)	34 (26)	40 (20)	0.246
Sigara, n(%)	56 (48)	72 (42)	0.302
Kronik myeloproliferatif hastalık, n(%)	5 (4)	7 (4)	0.922
AFAS, n(%)	5 (4)	6 (3)	0.726
Malignite, n(%)	26 (20)	24 (12)	0.067
Nefrotik Sendrom, n(%)	8 (6)	12 (6)	0.991
İlaç, n(%)	15 (12)	12 (7)	0.093
Travma, n(%)	3 (2)	6 (3)	0.674
Cerrahi, n(%)	17 (13)	28 (14)	0.710
Enfeksiyon, n(%)	<b>48 (47)</b>	<b>38 (26)</b>	<b>0.001</b>

PTE vakalarındaki laboratuvar bulguları ile ilgili veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Laboratuvar parametreleri arasında lökosit sayısı (ortalama  $10\pm 4\times 10^3/\text{mm}^3$ ,  $p=0.018$ ), D-dimer seviyesi (ortalama  $7.1\pm 11.1\text{ ng/ml}$ ,  $p=0.047$ ), INR düzeyi (ortalama  $1.1\pm 0.2\text{ U/l}$ ,  $p=0.025$ ) ve LDH seviyesi (ortalama  $350\pm 270\text{ U/l}$ ,  $p=0.033$ ) yüksekliği ile PTE arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12d. PTE hastalarında laboratuvar bulguları

	PTE (+) n=133	PTE (-) n=197	p
Hb*(g/dl)	13±2	12±2	0.163
Htc*(%)	37±6	37±7	0.222
MCV*(fl)	<b>86±8</b>	<b>83±9</b>	<b>0.004</b>
Lökosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<b>10±4</b>	<b>9±4</b>	<b>0.018</b>
Trombosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	267±153	240±121	0.074
Dimer* (ng/ml)	<b>7.1±11.1</b>	<b>4.3±6.2</b>	<b>0.047</b>
Fibrinojen* (mg/dl)	436±194	405±180	0.357
aPTT*	26±15	27±7	0.498
INR* (U/l)	<b>1.1±0.2</b>	<b>1.2±0.5</b>	<b>0.025</b>
CPR* (mg/dl)	9±10	7±9	0.086
PCT** (ng/dl)	0.1[0.1-0.25]	0.15[0.1-0.4]	0.522
ANA, n(%)	50 (54)	69 (56)	0.850
RF, n(%)	6 (11)	10 (13)	0.735
CCP, n(%)	2 (7)	1 (3)	0.570
ANCA, n(%)	1 (3)	6 (13)	0.231
ENA, n(%)	2 (4)	2(3)	0.576
Kardioplipin, n(%)	8 (8)	10 (8)	0.767
Fosfolipid, n(%)	3 (17)	1 (4)	0.286
B2-glukoprotein, n(%)	8 (11)	15 (15)	0.450
Lupus antikoagülanı, n(%)	11 (15)	8 (7)	0.070
dsDNA, n(%)	4 (6)	5 (6)	0.958
Kre* (mg/dl)	0.9±0.8	0.9±0.8	0.740
LDH* (U/l)	<b>350±270</b>	<b>257±125</b>	<b>0.033</b>
TSH* (mU/l)	2.2±1.5	2.7±7.5	0.524
Glukoz* (mg/dl)	120±51	111±40	0.103
Albumin* (g/dl)	3.7±0.6	3.7±0.6	0.915

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE dışı atipik yerleşimli trombüs vakaları (portal-splanknik alan ven trombozları, hepatik ven trombozu, vena kava inferior ve superior trombozları, sinüs ven trombozu) ile ilgili demografik bulgular aşağıdaki tabloda verilmiştir. Toplam vaka sayısı 125 olarak tesbit edildi. Bu vakalarda yaş ortalamasının 50±16 ve vakaların %58'inin (n=72) kadın olduğu saptandı. Aile hikayesi incelenebilen vakaların %12'sinde(n=8) aile hikayesi mevcuttu. Komorbid hastalıklardan KOAH, vakaların %2'sinde(n=3) görüldü ve atipik yerleşimli trombüs gelişimindeki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04). Hastaların 13'ünde(%10) takip süreci ölümlle sonuçlandı.

**Tablo 13a. Atipik yerleşimli trombüs görülen hastalarda demografik bulgular ve eşlik eden hastalıklar**

	PTE dışı Atipik Trombüs (+) n=125	PTE dışı Atipik Trombüs (-) n=205	p
Yaş*(yıl)	50±16	50±17	0.959
Cinsiyet (Kadın), n(%)	72 (58)	117 (57)	0.925
Aile Hikayesi, n(%)	8 (12)	20 (17)	0.379
Hipertansiyon, n(%)	38 (30)	53 (26)	0.370
Diyabet, n(%)	19 (15)	31 (15)	0.985
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	25 (20)	39 (19)	0.828
Konjestif Kalp Yetmezliği, n(%)	6 (5)	8 (4)	0.697
Serebrovasküler olay, n(%)	14 (11)	37 (18)	0.095
Kronik Böbrek Hasarı, n(%)	16 (13)	21 (10)	0.475
Akut Böbrek Hasarı, n(%)	9 (7)	14 (7)	0.898
KOAH, n(%)	<b>3 (2)</b>	<b>16 (8)</b>	<b>0.040</b>
Kronik Karaciğer, n(%)	17 (14)	16 (8)	0.089
Tiroid Disfonksiyonu, n(%)	18 (15)	27 (13)	0.744
Lupus, n(%)	3 (2)	4 (2)	0.534
Romatoid Artrit, n(%)	0 (0)	4 (2)	0.301
Behçet, n(%)	3 (2)	11 (5)	0.195
Diğer Romatolojik Hastalıklar, n(%)	11 (9)	13 (6)	0.404
Mortalite, n(%)	13 (10)	22 (11)	0.924

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE dışı atipik yerleşimli trombüs vakalarındaki genetik risk faktörleri ile ilgili veriler tabloda gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen PTE vakalarında, Protein C eksikliği tesbit edilen atipik yerleşimli tromboz vakalarının 43 (%45) hasta olduğu görüldü ve eksikliğin vakalarla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001).

Tablo 13b. Atipik yerleşimli trombüs görülen hastalarda genetik risk faktörleri

	PTE dışı Atipik Trombüs (+) n=125	PTE dışı Atipik Trombüs (-) n=205	p
Protein C eksikliği, n(%)	43 (45)	35 (24)	0.001
Protein C düzeyi* (%)	94±38	97±88	0.654
Protein S eksikliği, n(%)	49 (53)	66 (47)	0.407
Protein S düzeyi* (u/dl)	68±36	59±26	0.123
Antitrombin eksikliği, n(%)	13 (17)	25 (21)	0.450
Antitrombin düzeyi* (mg/dl)	88±21	89±21	0.315
APC direnci, n(%)	1 (2)	2 (3)	0.616
APC düzeyi* (%)	4±15	2±12	0.903
F5 Leiden Mutasyonu, n(%)	43 (36)	59 (31)	0.309
F5 Leiden Heterozigot, n(%)	36 (84)	44 (75)	0.267
F5 Leiden Homozigot n(%)	7 (16)	15 (25)	0.267
PT G20210A Mutasyonu, n(%)	10 (8)	15 (8)	0.859
PT G20210A Heterozigot, n(%)	10 (100)	15 (94)	0.615
PT G20210A Homozigot, n(%)	0 (0)	1 (6)	0.615
MTHFR C677T Mutasyonu n(%)	57 (48)	97 (51)	0.604
MTHFR C677T Heterozigot, n(%)	41 (73)	77 (79)	0.382
MTHFR C677T Homozigot, n(%)	15 (27)	20 (21)	0.382
MTHFR A1298C Mutasyonu, n(%)	68 (57)	118 (61)	0.485
MTHFR A1298C Heterozigot, n(%)	49 (72)	92 (78)	0.365
MTHFR A1298C Homozigot, n(%)	19 (28)	26 (22)	0.365
PAI Mutasyonu, n(%)	81 (69)	143 (74)	0.299
PAI Heterozigot, n(%)	53 (65)	91 (64)	0.788
PAI Homozigot, n(%)	28 (35)	52 (36)	0.788
Homosistein seviyesi* (mmol/l)	17±8	19±40	0.221
Homosistein seviyesi > 15 mmol/l	32 (41)	64 (46)	0.402

\*mean±SD

\*\*median[IQR]

PTE dışı atipik yerleşimli trombüs vakalarındaki sekonder risk faktörleri ile ilgili veriler tabloda gösterilmiştir. Sigara 47(%44), obezite 44(%38), immobilité 34(%35) hasta ile en sık rastlanan sekonder faktörler olarak izlendi. Birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunan sekonder risk faktörü saptanmadı.

**Tablo 13c. Atipik yerleşimli trombüs görülen hastalarda sekonder risk faktörleri**

	<b>PTE dışı Atipik Trombüs (+) n=125</b>	<b>PTE dışı Atipik Trombüs (-) n=205</b>	<b>p</b>
<b>İmmobilite, n(%)</b>	34 (35)	54 (34)	0.877
<b>Aritmi, n(%)</b>	13 (17)	21 (16)	0.772
<b>AF, n(%)</b>	4 (5)	12 (9)	0.318
<b>Gebelik, n(%)</b>	9 (7)	17 (8)	0.711
<b>Obezite, n(%)</b>	44 (38)	71 (38)	0.904
<b>İleri yaş, n(%)</b>	27 (22)	47 (23)	0.808
<b>Sigara, n(%)</b>	47 (44)	81 (45)	0.859
<b>Kronik myeloproliferatif hastalık n(%)</b>	7 (6)	5 (2)	0.137
<b>AFAS, n(%)</b>	5 (4)	6 (3)	0.585
<b>Malignite, n(%)</b>	18 (14)	32 (16)	0.766
<b>Nefrotik Sendrom, n(%)</b>	8 (7)	12 (6)	0.826
<b>İlaç, n(%)</b>	9 (8)	18 (9)	0.722
<b>Travma, n(%)</b>	3 (2)	6 (3)	0.770
<b>Cerrahi, n(%)</b>	18 (14)	27 (13)	0.752
<b>Enfeksiyon, n(%)</b>	29 (31)	57 (37)	0.351

PTE dışı atipik yerleşimli trombüs vakalarındaki laboratuvar bulguları ile ilgili veriler tabloda gösterilmiştir. Laboratuvar parametreleri arasında anti-dsDNA pozitifliği bu vakaların 3'ünde (%3) görüldü ve atipik trombozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.033).

Tablo 13d. Atipik yerleşimli trombüs görülen hastalarda laboratuvar bulguları

	PTE dışı Atipik Trombüs (+) n=125	PTE dışı Atipik Trombüs (-) n=205	p
Hb* (g/dl)	13±2	12±2	0.235
Htc* (%)	37±5	38±7	0.196
MCV* (fl)	85±8	84±9	0.466
Lökosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	9±4	9±4	0.837
Trombosit* (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	243±100	2454±147	0.891
Dimer* (ng/ml)	6.4±12.6	5.3±7.1	0.803
Fibrinojen* (mg/dl)	401±196	422±183	0.887
aPTT*	26±6	27±12	0.694
INR* (U/l)	1.2±0.6	1.1±0.3	0.315
CPR* (mg/dl)	6±6	9±11	0.546
PCT** (ng/dl)	0.1[0.1-0.26]	0.15[0.1-0.4]	0.152
ANA, n(%)	44 (58)	75 (54)	0.542
RF, n(%)	5 (10)	11 (14)	0.581
CCP, n(%)	1 (4)	2 (5)	0.955
ANCA, n(%)	4 (8)	3 (10)	0.510
ENA, n(%)	2 (6)	2 (3)	0.390
Kardiopilin, n(%)	5 (6)	13 (9)	0.349
Fosfolipid, n(%)	2 (9)	2 (9)	0.963
B2-glukoprotein, n(%)	7 (11)	16 (15)	0.395
Lupus antikoagülanı, n(%)	4 (6)	15 (13)	0.105
dsDNA, n(%)	<b>3 (3)</b>	<b>6 (11)</b>	<b>0.033</b>
Kre* (mg/dl)	0.8±0.3	1.0±0.9	0.277
LDH* (U/l)	270±166	298±205	0.376
TSH* (mU/l)	1.9±1.4	2.8±7.1	0.453
Glukoz* (mg/dl)	113±44	115±46	0.372
Albumin* (g/dl)	3.7±0.6	3.7±0.6	0.853

\*mean±SD

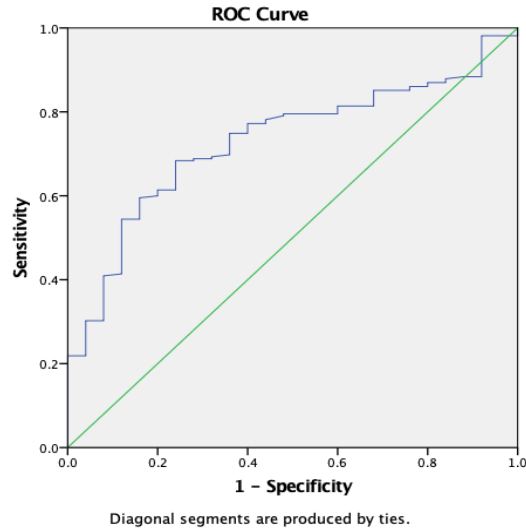
\*\*median[IQR]



## GRAFİKLER

### 1. Seviye ve Mortalite

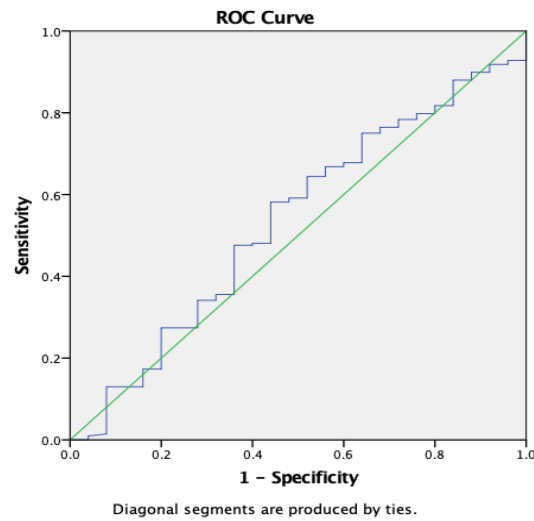
**Protein-C / 71.2 – AUC: 73%,  $p<0.001$**



**Grafik 1. Protein-C / Mortalite ROC eğrisi**

ROC eğrisinde protein C seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre  $<71.2$  düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC: 73%,  $p<0.001$ ).

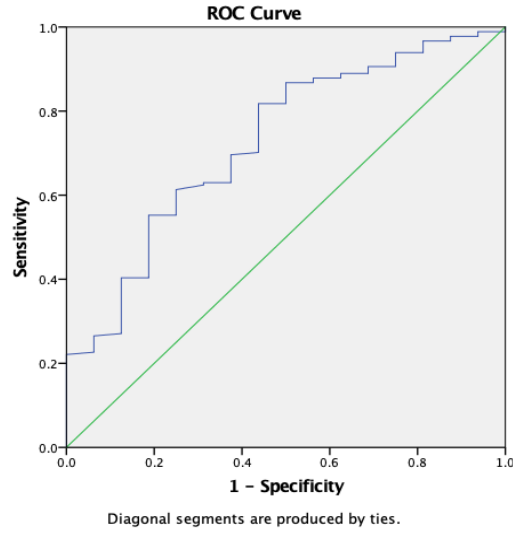
**Protein-S / 52.95 – AUC: 53%,  $p=0.579$**



**Grafik 2. Protein-S / Mortalite ROC eğrisi**

ROC eğrisinde protein S seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre <math><52.95</math> düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC: 53%,  $p=0.579$ ).

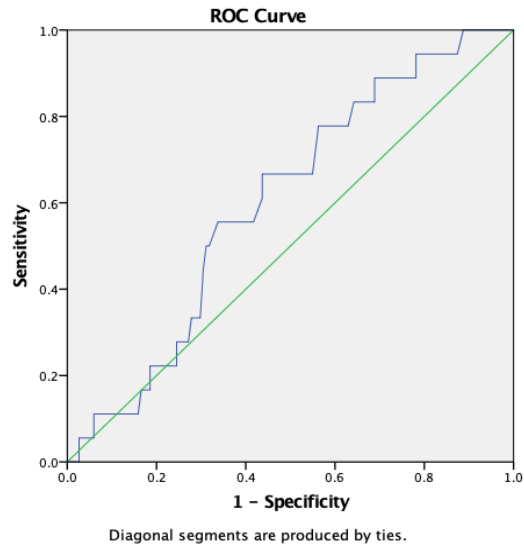
### Antitrombin/ 84.6 – AUC: 73%, $p=0.003$



### Grafik 3. Antitrombin/ Mortalite ROC eğrisi

ROC eğrisinde antitrombin seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre <math><84.6</math> düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC: 73%,  $p=0.003$ ).

**D-dimer/3.85 – AUC: 60%, p=0.156**



**Grafik 4. D-dimer/ Mortalite ROC eğrisi**

ROC eğrisinde D-dimer seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre >3.85 düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC: 60%, p=0.156).

## 1. Mortalite (Mortal Trombüs) ve Sekonder Risk Faktörleri

### Backward Logistic Regression

	OR	Alt seviye %95 güven aralığı	Üst seviye %95 güven aralığı	p
İleri yaş	7.9	1.2	53.5	<b>0.032</b>
Malignite	19.1	2.3	155.8	<b>0.006</b>
Nefrotik Sendrom	41.5	3.1	567.2	<b>0.005</b>

Backward Logistic Regression analizinde, mortalite ve sekonder risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. İleri yaş ( $p=0.032$ ), maligniteler ( $p=0.006$ ) ve nefrotik sendrom ( $p=0.005$ ) ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 2. Mortalite (Mortal Trombüs) ve Genetik Risk Faktörleri

### Backward Logistic Regression

1. Model	OR	Alt seviye %95 güven aralığı	Üst seviye %95 güven aralığı	p
PAI mutasyonu	3.5	1.1	12.1	<b>0.046</b>

2. Model	OR	Alt seviye %95 güven aralığı	Üst seviye %95 güven aralığı	p
Protein C Eksikliği	0.6	0.09	3.7	0.592
Protein S Eksikliği	2.1	0.42	9.5	0.378
Antitrombin Eksikliği	0.7	0.06	7.1	0.749

Backward Logistic Regression analizinde, mortalite ve genetik risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. PAI mutasyonu ( $p=0.046$ ) ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 5.TARTIŞMA

Bir bireyde hayat boyu VTE oluşma ihtimali yaklaşık %11 civarındadır. Etyolojik araştırmalarda, çevresel ve genetik birçok risk faktörü saptanmıştır (88). Çoğu zaman tek bir risk faktörünün varlığı genellikle bir tromboz gelişimine yol açmaz. Sinerjistik olarak etkileşime girebilen, birden fazla risk faktörü bir arada bulunduğu ve trombotik eşik geçilir ve tromboz oluşur (89).

Venöz trombozun en sık meydana geldiği formlar, alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolidir. (90) Çalışmamızda da 170(%51) hasta ile DVT ve 133(%40.3) hasta ile PTE en sık görülen vaka gruplarını oluşturmaktadır. Tüm protein eksikliklerinde ve genetik mutasyonlarda ilk iki sırayı bu vaka grupları oluşturmakta olup literatürle uyumlu olarak saptanmıştır.

Kalitsal trombofili, ise venöz tromboembolizme genetik eğilim durumudur. Kalitsal hiperkögülasyonun en sık nedeni, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu ile birlikte vakaların yüzde 50 ila 60'ını oluştur . Protein S, protein C ve antitrombindeki kusurlar, kalan vakaların çoğundan sorumludur (91-94). Ailesinde tromboz öyküsü olan hastalar, kalitsal trombofili genlerinden birinde (bir mutasyon veya trombozla ilişkili başka bir genetik değişiklik) patojenik bir varyant açısından yüksek risk altındadır. Bununla birlikte, basit bir pozitif öykü, tarama için hastaları seçmek için güvenilir bir kriter değildir. Bu, OKS kullanırken ilk ve tek tromboembolik olayını yaşayan 101 hastanın raporunda gösterilmiştir (95). Kalitsal trombofili taramasının faydası, venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü ve trombofilik kusuru, özellikle antitrombin (AT), protein S veya protein C eksiklikleri olan hastaların aile üyelerinde düşünülmüştür (96).

Çalışmamızda incelenen herediter trombofili nedenleri arasında protein eksiklikleri ve genetik mutasyonlar göz önüne alındığında protein S eksikliği 115 (%49) hasta ile en sık protein eksikliği olarak göze çarpmaktadır. Genetik mutasyonlardan ise PAI mutasyonu 224 hasta ile en sık rastlanan genetik mutasyon olarak saptanmış olup vakaların 80'inde homozigot, 144'ünde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Elde edilen verilerin genel literatür bilgilerinden farklı olduğu görüldü. Üzerinde çalışılan

hasta grubunun özellikleri veya çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispi azlığının bu duruma neden olabileceği değerlendirildi.

Çalışmamızda trombozun yerine göre; izole DVT hastalarındaki protein C aktivite ortalama değeri %94±38, PTE hastalarındaki ortalama değeri %108±118 ve atipik trombüslerdeki ortalama değeri 94±38 olarak bulunmuş ve normal değer aralığında olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde protein S değerlendirilmesi yapıldığında; izole DVT hastalarındaki protein S aktivite ortalama değeri %68±36, PTE hastalarındaki ortalama değeri %66±35 ve atipik trombüslerdeki ortalama değeri 68±36 olarak bulunmuş ve normal değer aralığında olarak gözlenmiştir. Bu durumun, trombozun tesbit edilmesinden kısa süre içerisinde akut dönemde kan değeri ölçümü yapılması ile ilişkili olabileceği gözönünde bulunduruldu. Çalışmanın geniş hasta grupları ile yapılması ve plazma protein C ve S aktivitelerinin uygun zamanda alınan kan ile ölçülmesi halinde daha sağlıklı verilere ulaşılabileceği düşünülmüştür.

Tromboza yol açan sekonder etkenlerden immobilite, ileri yaş, sigara, obezite, maligniteler, gebelik, cerrahi, travma, enfeksiyonlar, ritm bozuklukları, trombotik ilaç kullanımı, AFAS, kronik myeloproliferatif hastalıklar çalışmamızda incelendi. En sık risk faktörleri sırasıyla 128(%38.8) hasta ile sigara kullanımı, 115(%34.8) hasta ile obezite ve 88 (%26.6) hasta ile immobilite olarak gözlendi. İleri yaş(>65 yaş) 74(%22.4) hasta ve malignite 50(%15.1) hasta ile bunları izledi. Hareketsizlik ve malignite gibi venöz tromboz için birçok risk faktörü de yaşla ilişkilidir, ancak az sayıda çalışma bu değişkenleri yeterince ele almaktadır (97-100). ARIC ve CHS çalışmalarında, 55 yaşından sonra yaşamın her on yılı için 1.7'lik bir risk oranıyla (yüzde 95 güven aralığı: 1.5 ila 2.0) yaşla birlikte artan ilk VTE insidansı bulunmuştur (101). Akut derin DVT veya PTE tanısı konulmuş 1231 hastanın incelendiği sekonder risk faktörlerini araştıran bir çalışmada, hastaların %88.5'i 40 yaş ve üzerinde tesbit edilmiştir. Hastaların %26'sında önceden venöz tromboemboli öyküsü, %22.3'ünde malignite, %12'sinde beş günün üzerinde yatış hikayesi, %11.2'sinde majör cerrahi hikayesi olduğu gözlenmiştir (102). Çalışmamızdaki tüm hastaların yaş ortalaması 50 ± 17 olarak bulundu. Üzerinde çalıştığımız hasta gruplarında obezite ve immobilitenin ön planda görülmesinin, çalıştığımız hasta grubunun çoğunlukla orta yaş ve üzerinde

olmasından kaynaklanabileceği düşünöldü ve bu durum literatür verilerindeki ileri yaş-VTE ilişkisi ile uyumlu olarak izlendi. Farklı hasta gruplarında farklı sekonder risk faktörlerinin öne çıktığı çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. İmmobilite, cerrahi ve malignitenin ön planda göröldüğü çalışmalar sıklıkla görölse de diğeri risk faktörlerinin de tutulum lokalizasyonuna bağılı olarak daha sık rastlanabildiği bilinmektedir. Örneğ olarak, portal ven ve dallarının trombozlarının kronik karaciğeri hastalığında, OKS ve hormonal tedavi kullanımının sinüs ven trombozu oluşumunda daha ön planda görölmesi verilebilir. Çalışmamızda da farklı tutulum lokalizasyonları ve farklı risk faktörlerinin birlikteliği, literatürdeki önceki çalışmalara benzer şekilde izlendi.

Malignitelere, VTE için edinilmiş en önemli risk faktörleri arasındadır ve VTE vakalarının yaklaşık %20'sinde malignite öyküsü mevcuttur (103,104). Malign tümör tesbit edilmiş tüm hastaların yaklaşık %15'inde semptomatik, %50'sinde asemptomatik VTE oluşumu tesbit edilmiş ve yaklaşık %50'sinde otopside VTE tanısı konulmuştur (103,105). VTE, yatan malignite hastalarında enfeksiyonlardan sonra en sık ölüm sebebidir (106). Çalışmamızda malignite oranı; izole DVT hastalarında 17(%18), PTE hastalarında 26(%20), atipik yerleşimli trombüs vakalarında 18 (%14) olarak saptandı ve bu durum literatürdeki diğeri çalışmalar ile uyumlu olarak izlendi.

Plazma homosistein yüksekliğı, aterosklerotik hastalık risk faktörlerinden biridir. Artmış plazma homosistein seviyesi, sigara veya hiperlipidemiye benzer şekilde bağımsız vasküler hastalık riski oluşturur (107). Genetik hiperhomosisteineminin en yaygın şekli, düşük enzimatik aktiviteye (T mutasyonu) MTHFR enziminin termolabil bir varyantının üretilmesinden kaynaklanır (108). ABD'de nüfusun yaklaşık yüzde 30'unda MTHFR enzim geninin termolabil varyantı heterozigot ve yüzde 10'unda homozigot olduğı bildirilmiştir (109). Termolabil varyantı için Homozigotluk MTHFR (TT genotipi) genellikle düşük serum folat düzeyleri ve genel popölasyonda yüksek plazma homosistein seviyelerinin yaygın bir nedenidir (110-112). Artan kan homosistein seviyeleri, folat, vitamin B6 veya vitamin B12 eksikliğini de yansıtır olabilir (113-116). Kronik böbrek hastalığı da, böbrekte atılımının azalması ve metabolizmanın bozulması nedeniyle

homosistein düzeylerini artırabilir. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan fibratlar ve nikotinic asit gibi bazı ilaçlar homosistein düzeylerini yaklaşık yüzde 30 artırabilir; bununla birlikte, bunun klinik önemi belirsizdir (117-119). Sigara içmek de homosistein seviyelerini yükseltebilir (120). Çalışma hastalarımızdaki ortalama homosistein seviyeleri hasta gruplarına göre bu bilgiler gözönüne alınarak incelendi. Homosistein seviyesi, ortalama  $36\pm96$  mmol/l ile en yüksek olarak MTHFR677 homozigot mutasyonu ile birlikte görüldü ve MTHFR mutasyonu ile birlikteliği literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Protein eksikliklerinden ise protein C eksikliği hastalarında  $26\pm69$  mmol/l ile protein S ve antitrombin eksikliği hastalarına göre daha yüksek homosistein ortalama seviyesi saptandı.

İdiyopatik VTE hastalarında, sekonder nedenlere bağlı gelişen tromboz hastalarına göre daha yüksek ateroskleroz prevalansı izlenmiştir (121). İdiyopatik VTE gelişen hastalarda uzun süreli kardiyovasküler hastalık insidansı, sekonder nedenlere bağlı VTE gelişen hastalarına göre daha yüksektir (122). Bazı çalışmalarda obezite, metabolik sendrom veya tip 2 diyabet ile VTE arasında ilişki olduğu tesbit edilmiştir (123–125). Bu durum, metabolik sendromla ilgili hemostatik sistemin aktivasyonu, yağ hücreleri tarafından salınan, proenflamatuar ve proaterojenik mediatörlerin etkisine bağlanmıştır. Bir dizi çalışma, obez deneklerde derin ven trombozu ve/veya pulmoner emboli riskinin önemli ölçüde arttığını ve düşük kilolu denekler için riskin azaldığını ve ayrıca antikoagülasyon tedavisi kesildiğinde VTE tekrarlama riskinin arttığını bulmuştur (126,127). ARIC ve CHS çalışmalarında, obezite ile birlikte ilk VTE atağı riskinin arttığı bulunmuştur (vücut kitle indeksi  $>40$  için risk oranı 2.7) (128). Çalışmamızda, venöz emboli veya tromboemboli tanısı olan hastalar arasında yukarıda belirtilen; izole DVT hastalarında en sık görülen komorbiditeler 21(%22) hasta ile hipertansiyon, 17(%18) hasta ile koroner arter hastalığı, 14(%15) hasta ile SVO, 11(%12) hasta ile diyabet olarak; PTE hastalarında en sık görülen komorbiditeler 39(%29) hasta ile hipertansiyon, 25(%20) hasta ile koroner arter hastalığı, 19(%15) hasta ile diyabet olarak; atipik trombüs hastalarında en sık görülen komorbiditeler 38(%30) hasta ile hipertansiyon, 28(%21) hasta ile koroner arter hastalığı, 24 (%18) hasta ile diyabet olarak saptandı. Çalışmamızdaki bu veriler, metabolik sendrom ve



eşlik eden komorbiditelerinin VTE ile ilişkisini destekleyen önceki çalışmalar ile uyumlu olarak görüldü.

Venöz tromboembolizm, bazı popülasyonlarda artmış mortalite riski ile ilişkilidir, ancak ne sıklıkla doğrudan bir ölüm nedeni olduğu çoğu zaman belirsizdir. Mortalite-VTE birlikteliği komorbiditelerin ağırlığı, malignite beraberliği, atak sıklığı ve tromboz yaygınlığına göre değişebilmektedir (129). Çalışmamızda incelenen hasta grupları arasında; izole DVT görülen 94 hastanın 11'inde (%12), PTE görülen 133 hastanın 15'inde (%11) ve atipik yerleşimli trombus görülen 125 hastanın 13'ünde (%10) sürecin ölüm ile sonlandığı görüldü. Birden fazla lokalizasyonda tutulum saptanan, büyük damar tutulumu görülen ve malignite eşlik edenlerde mortalitenin önceki çalışmalara uygun olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.

## 6. SON DEĞERLENDİRME

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne 2015-2020 yılları arasında başvuran herediter trombofili etkenlerinden en az birinin saptandığı 330 hastadan oluşan hasta grubumuz üzerinden epidemiyolojik, tanımlayıcı çalışmamızda genetik ve sekonder risk faktörlerini retrospektif olarak gözden geçirildi. Geriye dönük veriler incelenirken tanı anındaki klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve bulguları, antikoagülasyon uygulanma durumu, hastanın demografik bilgileri, laboratuvar değerleri, tromboza yatkınlık oluşturabilecek genetik mutasyonlar incelenmiştir. Daha önce venöz tromboemboli hastalarını inceleyen çok sayıda çalışma hem hastanemizde hem de diğer merkezlerde ele alınmıştır. Çalışmamız dahilindeki verilerle belirtilen zaman aralığındaki hasta özelliklerini kesitsel olarak ele alınması, genetik ve sekonder risk faktör verilerinin elde edilmesi ve bu veriler ışığında perspektif geliştirebilme amacıyla çalışmamız planlandı.

Bu çalışmada herediter zeminde gelişen VTE hakkında elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

- 1- Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, serebrovasküler hastalık, malign hastalık birlikteliği gibi komorbiditeler ile genetik zeminde oluşan tromboz ve emboliler herediter olmayan venöz trombozlardaki gibi yakın birliktelik göstermektedir.
- 2- Sigara kullanımı ve obezitenin koroner arter hastalığı, diyabet, metabolik sendrom gibi hastalıklarla görülen sık birlikteliği venöz tromboz hastalarında da benzer şekilde ilişki göstermektedir.
- 3- Lokalizasyon değerlendirmesinde herediter trombofili görülen tromboz hastaları, hastanemizde de literatüre uygun şekilde en sık DVT ve PTE olarak kliniklerimizde görülmektedir.
- 4- Hastaların yapılan genetik test sonuçlarına göre sınıflandırma yapıldığında kohortta en çok saptanan mutasyonun literatür bilgilerinin aksine 224 vakada saptanan PAI mutasyonu olduğu görüldü. PAI gen mutasyonu saptanan

hastaların 80'inin (%35.7) homozigot, 144'ünün (%64.3) heterozigot olduğu izlendi.

- 5- Komorbid hastalıklardan Behçet hastalığı izole DVT vakalarının %10'unda (n=9) görüldü ve DVT gelişimindeki rolü literatürde uygun olarak istatistiksel anlamlı bulundu (p=0.002).
- 6- İzole DVT vakalarındaki laboratuvar bulguları ile ilgili veriler arasında B2-glukoprotein Ig M pozitifliğinin DVT ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.049).
- 7- PTE vakalarında, Protein C aktivite düşüklüğü (<%70) (n=22,%24,p=0.039), PTE varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 8- PTE hastalarındaki sekonder risk faktörlerinden immobilitate (p=0.004) ve enfeksiyonların (p=0.001) ile PTE birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 9- Tüm hasta grupları arasında sigara, obezite ve immobiliteden sonra en sık görülen sekonder faktörün enfeksiyonlar olduğu görüldü ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda antikoagülasyonun yeterli ve uygun şekilde yapılması yönünde uyarıcı etken olarak izlendi.
- 10- Anti-dsDNA pozitifliği, atipik yerleşimli tromboz vakalarının 3'ünde (%3) görüldü ve atipik trombozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.033).
- 11- ROC eğrisinde protein C seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre <%71.2 düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC: 73%, p<0.001).
- 12- ROC eğrisinde antitrombin seviyeleri ve mortalite ilişkisi incelendi. Eğriye göre <84.6 düzeyinden itibaren mortalite artışı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC: 73%, p=0.003).

- 13- Backward Logistic Regression analizinde, mortalite ve sekonder risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. İleri yaş ( $p=0.032$ ), maligniteler ( $p=0.006$ ) ve nefrotik sendrom ( $p=0.005$ ) ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 14- Backward Logistic Regression analizinde, mortalite ve genetik risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. PAI mutasyonu( $p=0.046$ ) ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

### EK 1. Veri toplama formu

<b>Ad-Soyad :</b>	
<b>Dosya no :</b>	
<b>Yaş/Cinsiyet :</b>	
<b>Bilinen hastalıklar :</b>	
<b>Tanı tarihi :</b>	
<b>Ailede trombofili hikayesi :</b>	
<b>Antikoagülan, antiagregan kullanımı:</b>	
<b>Trombolitik tedavi, girişimsel tedavi:</b>	
<b>Sekonder faktör varlığı</b> (immobilite ( ), aritmi ( ), AF ( ) gebelik ( ), obezite ( ), yaşlılık ( ), sigara ( ), kronik miyeloproliferatif hastalıklar ( ), antifosfolipid sendromu ( ), kalp yetmezliği ( ) malignite ( ) (hangi malignite: ) nefrotik sendrom ( ), tromboza neden olabilecek ilaç kullanımı ( ) yanık ( ), travma ( ) majör cerrahi ( ), minör cerrahi ( ) Enfeksiyon ( ), diğer ( )	
<b>Hangi herediter trombofili etkeninin var olduğu ve düzeyleri</b> - Pro C eksikliği : - Pro S eksikliği : - AT eksikliği : - APC direnci : - F5 leiden mutasyonu: - PT G20210A mutasyonu : - MTHFR (677) : - MTHFR (1298) : - PAI : - Hiperhomosisteinemi :	
<b>Tromboz lokalizasyonu:</b> -Alt ext: -Üst ext: -PTE: -Portal-splanknik alan : -Hepatik ven ve Budd-Chiari: -V. Cava sup ve dalları: -V. Cava inf. ve dalları:	

-Renal ven: -Sinüs ven trombozu: -Tromboflebit: -Diğer:	
<b>Emboli ile beraberlik:</b>	
<b>Arteriyel tromboz varlığı :</b>	
<b>Mortaliteye etkisi :</b>	
<b>Geçirilen trombotik atak sayısı:</b>	
<b>Diğer laboratuvar testleri</b> -Hb : -Htc : -Mcv : -Lökosit : -Plt : -D-dimer : -Fibrinojen: -aPTT : -INR : -Crp / Pct :	-ANA : -RF : -CCP : -ANCA : -ENA : -Anti-kardiyolipin Ig M/G : -Anti-fosfolipit Ig M/G: -Beta2-glikoprotein Ig M/G: -Lupus antikoagülanı: -Serum kre : -LDH : -TSH : -Glukoz : -Albumin :

## KAYNAKLAR

1. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36: 423-38.
2. 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
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. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16:235-51.
5. 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.
6. 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.
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. Türk Hematoloji Derneği Venöz Tromboz Hasta Kılavuzu 2019
9. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11:402-11.
10. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:92.
11. 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.
12. 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
13. 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.
14. 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.

15. Coon WW, Willis PW 3rd. Thrombosis of axillary and subclavian veins. *Arch Surg* 1967;94:657-63.
16. 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
17. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2019. Available from :<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
18. Anand SS, Wells PS, Hunt D. et al. Does this patient have deep vein thrombosis *JAMA* 1998; 279:1094-1099.
19. 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.
20. 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.
21. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after 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, Bistrain BR, Benotti PN, et al. The risks of surgery in obese patients. *Ann Intern Med* 1986;104:540-6.
25. Khalil J, Bensalid B, Elkacemi H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients : an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology* 2015;13:204.
26. Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol*. 2009 Aug;32(4 Suppl):S3-7.
27. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005 Jun;6(6):401-10.
28. Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 2003; 24:123-137.
29. 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.



30. Rees DC, Cox M, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346:1133, 1995.
31. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A: Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 143:321, 2008.
32. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698, 1996.
33. Carter AM, Sachchithanathan M, Stasinopoulos S, et al: Prothrombin G20210A is a bifunctional gene polymorphism. *Thromb Haemost* 87:846, 2002.
34. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A et al., Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant, *Thromb Haemost*. 1998;79(4):706.
35. Zoller B, Garcia de FP, Dahlback B: Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 85:3524, 1995.)
36. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334:759, 1996.)
37. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM: Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:731, 2001.)
38. Cook TM, Baylis RJ, Marjot R. Prophylaxis of venous thromboembolism. Regional anaesthesia reduces thromboembolic morbidity. *BMJ* 1997;314:1282.
39. 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
40. Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: Clinical studies. *Chest* 2003;124(6 Suppl):371S-8S.
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. Redman HC. Deep venous thrombosis: Is contrast venography still the diagnostic gold standard *Radiology* 1988; 168: 277- 278.
43. 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.
44. Hull R, Hirsh J, Sackett DL et al., Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis, *Circulation*. 1981;64(3):622.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Arseven O. Acute pulmonary embolism. In: Ekim N, Türктаş H. eds. *Chest Diseases Emergencies*. Ankara: Scientific Medicine Publishing House. 2000: 247-265.
49. Girard P, Musset D, Parent F, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute pulmonar embolism. *Chest* 1999;116:903-908.
50. Girard P, Decousus M, Laporte S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1033.
51. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism during thrombophlebitis of the lower extremities. *Ben J Surg* 1972; 124:169.
52. Moser KM, LeMoine JR. Does the location of deep vein thrombosis depend on embolic risk? *Ann Intern Med* 1981; 94:439.
53. Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630.
54. van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the source of pulmonary embolism by whole body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Hematological* 2013; 98:309.
55. Legere BM, Dweik RA, Arroliga AC. Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999;20:367-384.
56. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235.
57. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting heart or lung disease. *Chest* 1991; 100:598.
58. Nakos G, Kitsioui EI, Lekka ME. Bronchoalveolar lavage changes in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1504.
59. Benotti JR, Dalen JE. Natural history of pulmonary embolism. *Clinical Chest Med* 1984; 5:403.
60. Kelly MA, Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994;15:547-560.

61. Kruip M, Leclercq M, van der Heul C, et al: Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med* 138:941, 2003.)
62. Rathbun S, Whitsett T, Raskob G: Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 132:227, 2000.)
63. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN: Pulmonary embolism: Optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 227:455, 2003.
64. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al: Multi-detector row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 352:1760, 2005.
65. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al: Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354:2317, 2006).
66. PIOPED Investigators: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263:2753, 1990.)
67. Hull R, Raskob G, Coates G, Panju A: Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 97:23, 1990.)
68. Hull R, Hirsh J, Carter C, et al: Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 88:819, 1985.
69. Turner TE, Saeed MJ, Novak E, Brown DL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement for Venous Thromboembolic Disease and a Contraindication to Anticoagulation With 30-Day Mortality. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180452. Epub 2018 Jul 6.
70. LaRue MJ, Murtaugh RJ. Pulmonary thromboembolism in dogs – 47 cases (1986–1987) . *J Am Vet Med Assoc*. 1990 ; 197 (10): 1368 – 1372.
71. Di Bartola SP, Meuten DJ. Renal amyloidosis in 2 dogs presented for thromboembolic phenomenon. *J Am Anim Hospice Assoc*. 1980 ; 16 (1) : 129 – 135 .
72. Cornelissen JMM , Wolvekamp WTC , Stokhof AA , et al. Primary occlusive pulmonary vascular disease in a dog diagnosed by lung perfusion scintigram . *J Am Anim Hospice Assoc*. 1985 ; 21 (2) : 293 – 299 .
73. Miller MS, Tilley LP, Calvert CA. Electrocardiographic correlations in pulmonary heart disease . *Semin Vet Med Surg (Small Animation)* 1986 ; 1 (4) : 331 – 337 .
74. M R Cesarone 1, G Belcaro, G Agus et al. , Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document, *Angiology*. 2008 Aug-Sep;59(4):519
75. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS).

Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. *Thromb Res* 2010; 125:e335.

76. Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 51:1538.

77. 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.

78. Urschel HC Jr, Patel AN. Surgery remains the most effective treatment for Paget-Schroetter syndrome: 50 years' experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:254.

79. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation* 2002; 106:1874.

80. Bolitho DG, Elwood ET, Roberts F. Phlegmasia cerulea dolens of the upper extremity. *Ann Plast Surg* 2000; 45:644.

81. Petritsch B, Wendel F, Hahn D, Goltz JP. Phlegmasia cerulea dolens of the arm. *J Vasc Access* 2012; 13:399.

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

83. Elmas N, Harman M, Karacığın Vasküler Hastalıkları. *Trd Sem* 2015;3:394-405

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

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

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

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

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

89. 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.

90. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. *Br J Hematol.* 2010;149(6):824.
91. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism - Results of the Spanish Multicenter Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Hemost* 1997; 77:444.
92. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89.
93. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic conditions associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138:128.
94. Dahlbäck B. Advances in understanding the pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112:19.
95. Schamback CM, Schwender S, Haubitz I, et al. Selective screening for factor V Leiden mutation: is it recommended before oral contraceptives are prescribed? *Thromb Hemost* 1997; 78:1480.
96. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, et al. Eating natural anticoagulants and venous thromboembolism at risk: an observational meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 135:923.
97. Oger E, Bressollette L, Nonent M, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis at presentation to a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002; 88:592.
98. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, et al. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood* 2007; 110:3097.
99. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Tromb Haemost* 2010; 8:2105.
100. Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Effect of age on the efficacy and safety of long-term thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomized trial. *Thromb Haemost* 2013; 110:1152.
101. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and incidence of venous thromboembolism: a longitudinal investigation of the etiology of thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182.
102. Anderson FAJ, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun;107(23 Suppl 1):I9-16.
103. 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.

104. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465–73.
105. 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.
106. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med*. 1975;6(1):61–4.
107. 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.
108. Kang SS, Wong PW, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *I J Hum Genet* 1991; 48:536.
109. <https://www.cdc.gov/genomics/population/genvar/frequencies/mthfr.htm>.
110. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, et al. Determinants of intermediate hyperhomocysteinemia (> or = 40 micromol/liter) and vitamin response. Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996; 98:2174.
111. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, et al. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is the main determinant of mild hyperhomocysteinemia. *QJM* 1996; 89:571.
112. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101:2483.
113. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97:437.
114. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to coronary heart disease risk in women. *JAMA* 1998; 279:359.
115. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, et al. Low dietary folate intake is associated with an excessive incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001; 103:2674.
116. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid plus vitamin B6 on the progression of subclinical atherosclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355:517.
117. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002; 62:605.
118. Rosenson RS. Antiatherothrombotic effects of nicotinic acid. *Atherosclerosis* 2003; 171:87.

119. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Effect of fibrates and other lipid-lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert Opin Pharmaceuticals Pure* 2004; 3:101.
120. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Association between smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Ageno W, Becattini C, Brighton T et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan;117(1):93–102.
126. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, et al. Low weight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results of the EDITH case-control study. *J Tromb Haemost* 2009; 7:728.
127. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity and risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168:1678.
128. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and incidence of venous thromboembolism: a longitudinal investigation of the etiology of thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182.
129. Nicholas D Klemen MD, Paul L Feingold MD et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematology*, The, 2020-08-01, Volume 7, Issue 8, Pages e583-e593,