

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

**VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANILI HASTALARIN
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE RİSK
FAKTÖRLERİNİN GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Güray AYGÜN

EDİRNE-2023



TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecindeki desteklerinden ötürü danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir, sevgili eşim Uzm. Dr. Seren Kayhan Aygün ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIMI VE TARİHÇESİ.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	4
PATOFİZYOLOJİ	4
RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
ANATOMİK SINIFLANDIRMA.....	10
TROMBOFİLİ TESTLERİ.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	47
SONUÇLAR	58
ÖZET	60
SUMMARY	62
KAYNAKLAR.....	64
EKLER	

SİMGİ VE KISALTMALAR

AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
ANCA	: Anti nötrofilik sitoplazmik antikor
AT	: Antitrombin
BCS	: Budd-Chiari sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DOAK	: Direkt etkili oral antikoagülan
DVT	: Derin ven trombozu
FVL	: Faktör V Leiden
ISTH	: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
MPN	: Myeloproliferatif neoplazmlar
NET	: Nötrofil ekstrasellüler tuzakları
PE	: Pulmoner embolizm
PGM	: Protrombin 20210 A/G varyasyonu
PNH	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
PTE	: Pulmoner tromboembolizm
PVT	: Portal ven trombozu
SMV	: Süperior mezenterik ven
SMVT	: Süperior mezenterik ven trombozu
SVST	: Serebral venöz sinüs trombozu

SVT : Splenik ven trombozu
OKS : Oral kontraseptif
USG : Ultrasonografi
ÜEDVT : Üst ekstremitte derin ven trombozu
VCI : Vena cava inferior
VKA : Vitamin K antagonistleri
VTE : Venöz tromboembolizm



GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboembolik olayların tüm dünyada her 4 ölümden 1'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bir hastalık ailesi olarak tromboz arteriyel ve venöz trombozları kapsamaktadır(1). Genel anlamıyla venöz tromboembolizm/venöz tromboemboli (VTE) bacak derin venlerinin trombozunu (DVT) ve pulmoner tromboemboliyi (PTE) ifade etmede kullanılsa da tüm venöz sistemde tromboz görülebilir(2).

Tüm dünyada yılda yaklaşık 10 milyon kişiyi etkileyen VTE global hastalık yüküne büyük bir ilave yapmaktadır. VTE sıklıkla tekrarlayan, ölüm, antikoagülan tedavi ilişkili majör kanama ve uzun süreli sakatlığa yol açabilen kronik bir hastalıktır(3).

Ayrıca, VTE önlenabilir hastane kaynaklı ölüm sebepleri arasında en sık görülenidir. Çeşitli çalışmalarda VTE insidansı 100.000' de 110-130 olarak bulunmuştur ve bunun artacağı tahmin edilmektedir(4-6). VTE ağırlıklı olarak bir ileri yaş hastalığıdır. Ergenlik öncesi nadir olan VTE artan yaşla birlikte hem kadınlarda hem de erkeklerde artmaktadır. Yaşa göre düzenlenmiş VTE tanı sıklığı erkeklerde (100.000' de 130) kadınlara (100.000' de 110) göre daha fazladır (erkek: kadın oranı 1.2: 1)(7).

7 Avrupa ülkesinin dahil olduğu bir çalışmada DVT tanısı sonrası 12 aylık mortalite %7.3 olarak saptanmıştır(8). 15-55 yaş arası popülasyonda yapılan bir analizde pulmoner emboli her 1000 kadından 8-13' ünün; her 1000 erkekte 2-7' sinin ölümünden sorumlu tutulmuştur. Artan yaşla birlikte mortalite de artmaktadır(9). ABD' de yapılmış bir çalışmada erken mortalite DVT tanısı olan hastaların %3,8' inde, pulmoner emboli tanılı hastaların %38.9' unda görülmektedir(10).

Venöz tromboembolizm önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tromboz ilişkili hastalık yüküyle ilgili farkındalığın artırılması için Uluslararası Tromboz ve Hemostaz

Derneği (International Society of Thrombosis and Haemostasis – ISTH) 2014 yılında 13 Ekim gününü Dünya Tromboz Günü kabul etmiştir. VTE farkındalığı ile ilgili yapılan bir çalışmada prostat kanseri, meme kanseri, inme, AIDS, kalp krizi ve hipertansiyon gibi hastalıklara göre tromboz (%68), DVT (%44) ve PE (%54) tanılarının bilinirliğinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Ekim ayı içerisinde VTE farkındalığının genel popülasyonda ve sağlık çalışanları arasında arttırılması için etkinlikler düzenlenmektedir(11).

VTE oluşumunun önlenmesi (tromboprofilaksi) VTE yönetiminin ana hatlarından birini oluşturmaktadır. Önleme stratejileri VTE oluşma riski yüksek hastaların belirlenmesini bu hastalara uygun yöntem ve sürede tromboemboli koruması yapılmasını hedeflemektedir. Bu amaçla bir çok klinik risk değerlendirme modeli geliştirilmiştir(12).

İlk venöz tromboz atağını geçiren hastanın antikoagülan tedavinin kesilmesinden sonra yüksek bir tekrarlama riski bulunmaktadır(13). Güncel kılavuzlar tüm hastaları düşük veya yüksek VTE tekrarlama riskine sahip olmak üzere iki sınıfa ayırmayı önermektedir. Bu riski belirlerken en önemli veri atağın geçici bir tetikleyici faktörle mi yoksa belirlenebilen bir tetikleyici faktör olmadan mı geliştiğidir(14).

1980’li yıllarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) geliştirilmiştir. 1990’lı yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış, tedavi ve önlemede etkinliği gösterilmiştir(15). 2000’li yıllarda kullanıma giren direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK) günümüzde önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir(16).

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde takip ve tedavisi yapılan VTE tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerinin ve klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, hasta profilinin geriye dönük olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Elde edilecek verilerin önleme ve tedavi modalitelerinin yeniden gözden geçirilmesinde katkı sağlayacağı ve hastanemize özgü yerel bir VTE yönetimi kılavuzu hazırlanmasına veri oluşturacağı düşüncesindeyiz.

GENEL BİLGİLER

TANIMI VE TARİHÇESİ

Venöz tromboembolizm (VTE) derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizmi (PTE) içeren bir hastalık grubudur. VTE genellikle bacak venlerinde görülse de splanknik, serebral ve üst ekstremitte venlerinde de oluşabilmektedir(3). VTE'nin en ciddi hayatı tehdit edici komplikasyonu trombüsün pulmoner dolaşıma embolize olması yani pulmoner tromboembolidir(17).

Kayıtlara geçmiş ilk DVT 1271 yılında Raoul isimli Normandiyalı 20 yaşında bir ayakkabıcıda görülmüştür. Tek taraflı şişlik, bacak ağrısı ve sonrasında tablonun uyluğa uzanması olarak Guillaume de Saint Pathus tarafından tanımlanmıştır(18). 1676 yılında Wiseman DVT' nin kanın değişimi sonucu oluştuğunu öne sürmüştür. 1793 yılında ise Hunter DVT' nin venlerin pıhtıyla tıkanması sonucu oluştuğu hipotezinde bulunmuş ve tromboz alanının üzerine venöz ligasyonlar yaparak trombüsün ilerlemesini engellemeye çalışmıştır. 19. yüzyıl başlarında en çok kabul gören mekanizma ise DVT' nin ven duvarının enfeksiyöz bir fenomen sonucu inflamasyonu sonucu oluştuğu olmuştur. Bu gözlem DVT olgularının genellikle doğum, septik-cerrahi vakalar ya da enfeksiyon nedeniyle yatak istirahati sırasında görülmesine dayanmaktadır. 1800'lerin ortalarına gelindiğinde ise majör patolojik mekanizmalar keşfedilmiştir. 1856 yılında Virchow DVT ile ölümcül pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Daha sonraları Virchow' un triadı olarak anılacak olan staz, damar duvarında bozukluk, hiperkoagülopati üçlüsü 1920'lerden itibaren trombozu oluşturan temel faktörler olarak kabul görmeye başlamıştır.(15, 19, 20)

EPİDEMİYOLOJİ

Venöz Tromboembolizm edinilmiş ve kalıtsal yatkınlıklar ile klinik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşan çoklu etmenli karmaşık bir hastalıktır(21). VTE, miyokard infarktüsü ve inmeden sonra 3. sıklıkta rastlanılan kardiyovasküler hastalıktır(22). Yıllık DVT insidansının 100.000’de 104 ila 183 arasında olduğu tahmin edilmektedir(22). VTE ağırlıklı olarak ileri yaş hastalığıdır. Ergenlik öncesi oldukça nadir görülmektedir. Artan yaşla birlikte hem DVT hem de PTE için insidans her iki cinsiyet için de artmaktadır. Bununla birlikte yaşa uyarlanmış insidans erkeklerde daha yüksektir. (Erkeklerde 100.000 de 130 iken, kadınlarda 100.00 de 110)(5). Görülme sıklığı doğurganlık çağındaki kadınlarda aynı yaş grubu erkeklerle göre daha fazla olsa da 45 yaş ve üzerinde erkeklerde daha sık görülmektedir. İdiyopatik DVT tüm olguların %25-40’ını oluşturmaktadır(23). Yıllar içerisinde DVT ile ilgili bağımsız risk faktörleri tanımlanmasına ve kanıta dayalı birincil koruma yöntemlerinin yaygın kullanımına karşın DVT sıklığında anlamlı bir değişiklik sağlanamamıştır. 1981-2010 arasında VTE sıklığı sabit kalmış, sebat eden bu sıklık ile ilgili pek çok faktör öne sürülmüştür. Yeni ve henüz fark edilmemiş risk faktörlerinin olması, bilinen risk faktörlerinin artan insidansı, yanlış veya eksik önlem uygulamaları ve profilaksi başarısızlığı bunlar arasında sayılmaktadır(24).

PATOFİZYOLOJİ

Venöz tromboembolizm birden çok sebebi olan, birbirine sinerjistik ya da additif etkileri olan çoklu tetikleyici (provoke edici) faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir klinik tablodur.

Tek bir faktör ile nadiren tromboz gelişmektedir. Tek bir faktör kişilerin tromboz geliştirme eşiğini aşacak trombotik güçte olmadığından tromboz oluşumunda multi hit hipotezi geliştirilmiştir. Ancak Antitrombin (AT) eksikliği gibi trombojenik etkisi güçlü olan faktörler tromboz eşiğini aşacak durumdadır. Multi hit hipotezine örnek verilmek istenirse; oral kontraseptif kullanımı tromboz riskini 4 kat arttırmaktadır. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu bulunması riski yaklaşık 7 kat arttırmaktadır. Ancak FVL mutasyonu olan birinin oral kontraseptif kullanması riski yaklaşık 35 kat arttırmaktadır. Trombin oluşumunun antitrombotik mekanizmalarla dizginlenemeyeceği eşiğe ulaşıldığında tromboz oluşmaktadır (25).

Pıhtılaşma sistemi ve inflamasyon arasındaki karmaşık etkileşimin tromboz patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Doğal bağışıklık hücreleri immünotromboz olarak tanımlanan süreç ile trombüs oluşumuna katkı sağlar. Endotelial hasar

sonucu endotelin aktive olmasıyla yüzeyinde P-selektin ekspresyonu artar ve bu bölgeye lökosit ve trombositlerin adhezyonu gerçekleşir. Azalmış kan akımına bağlı oluşan rölatif hipoksik çevre sonucunda endotelyal adhezyon moleküllerinin ifadesi artar. Adhezyona uğrayan lökositler aktive olur ve doku faktörü açığa çıkarır. Böylece pıhtılaşma sistemi (ağacı) aktive olur(26).

Aktive olmuş nötrofil ve monositler doku faktörü için esas kaynağı oluşturmaktadırlar(27). Nötrofillerin aktivasyonu sonucu NETosis (nötrofil ekstrasellüler tuzakları) oluşması ile plazmaya salınan DNA, histonlar ve antimikrobiyal proteinler (NET), eritrositler, trombositler ve prokoagülan moleküllere trombüs geliştirmesi için bir iskelet görevi görürler(28). Trombositler NET'lerin oluşumunun artışına neden olur ve doğal bağışıklık hücrelerinin prokoagülan aktivitesini arttırır. Eritrositler trombin oluşumu, trombosit aktivasyonuna; trombüs stabilizasyonu ve büyümesine katkı sağlar.

Doku faktörü ve Faktör VII ile aktivasyon dışında pıhtılaşma sistemi FXII aracılığı ile de aktive olur. Polifosfat, heparinoidler, kollajen, nükleik asitler, kondroitin sülfat gibi negatif elektrik yüklü moleküller ile temas in vivo koşullarda FXII' nin kontakt aktivasyonuna yol açar. FXIIa FXI' i ve prekallikreini aktive eder. Prekallikrein pozitif geri bildirim ile FXII' nin aktivasyonuna yol açar. Kallikrein kinin yolunun aktivasyonu sonucunda bradikinin artar. Kallikrein ve FXIIa; kompleman yolağının da bir parçası olan C1 esteraz inhibitörü tarafından inhibe edilir. Kontakt yolun ve kallikrein-kinin sisteminin aşırı aktivasyonu trombotik ve inflamatuvar olaylarda artışa yol açar(29). Ayrıca, FXII fibrinolitik sistemin aktivasyonunda da rol alır(30).

RİSK FAKTÖRLERİ

Venöz Tromboembolizm Oluşma Riski

Venöz tromboembolizm gelişimi için gösterilmiş risk faktörleri arasında ilerleyen yaş, uzamış immobilité, malignite, majör cerrahi, çoklu travma, geçirilmiş VTE ve kronik kalp yetmezliği bulunmaktadır. Ancak bu faktörlerin tromboz oluşturma güçleri eşit değildir. Klinisyenler VTE oluşma riskini değerlendirirken risk faktörünün gücünü ve tüm risk faktörlerinin kümülatif ağırlığını birlikte değerlendirmelidirler. Herhangi bir hastada VTE oluşma riskini değerlendirmek ve uygun tromboprofilaksinin sağlanabilmesi için rölatif riske göre; güçlü, orta ve zayıf risk faktörleri sınıflanmıştır. Tablo 1. de özetlenen sınıflamaya göre;

rölatif risk 10 kattan fazla artıyorsa güçlü risk faktörü, 2-9 kat arası artıyorsa orta risk faktörü, 2 kattan az artıyorsa zayıf risk faktörü olarak tanımlanmıştır(31).

Tablo 1. VTE gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri (31)

Güçlü Risk Faktörleri (Odds ratio >10)	Orta Risk Faktörleri (Odds ratio 2-9)	Zayıf Risk Faktörleri (Odds ratio <2)
Kırık (kalça veya bacak)	Artroskopik diz cerrahisi	>3 gün yatak istirahati
Kalça veya diz protezi	Santral venöz katater	Oturmaya bağlı immobilité (uzun kara-hava yolu seyahati)
Majör genel cerrahi	Kemoterapi	İleri yaş
Majör travma	Konjestif kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği	Laparoskopik cerrahi (örneğin kolesistektomi)
Spinal kord hasarı	Hormon replasman tedavisi	Obezite
	Malignite	Gebelik/ Antepartum
	Oral kontraseptif tedavi	Variköz venler
	Paralitık inme	
	Gebelik / postpartum	
	VTE öyküsü	
	Trombofili	

Tetikleyici Faktör Varlığı/Yokluğu (Tetiklenmiş/Tetiklenmemiş)

Geçirilmiş bir VTE' yi değerlendirirken VTE atağının çevresel (ya da edinilmiş) bir risk faktörü ile tetiklenip tetiklenmediği, tetikleyici faktörün geçici ya da kalıcı olması prognozda ve tedavide önemli değişikliklere yol açmaktadır. Eğer tromboz yakın zamanda geçirilmiş cerrahi gibi majör geçici bir risk faktörüne bağlı oluştuysa tedaviyi kestikten sonra trombozun tekrarlama riski çok düşüktür (geçici risk faktörü). Öte yandan tromboz metastatik kanser gibi kalıcı ve ilerleyici bir risk faktörü tarafından tetiklenmişse tedavi kesildikten sonra tekrarlama riski yüksektir (kalıcı risk faktörü). Kalıcı veya geçici tetikleyici bir risk faktörü olmadan gelişen tromboz; tetiklenmemiş tromboz olarak adlandırılır ve tedavi kesildikten sonra tekrarlama riski orta olarak değerlendirilir(32).

Tetiklenmiş/Tetiklenmemiş VTE tanımlamasında geçirilen VTE atağında önemli çevresel bir faktör olup olmadığına odaklanılmaktadır. Herediter trombofili, ileri yaş, erkek cinsiyet gibi durumlar çevresel faktörler olmadığı için provoke edici faktör olarak değerlendirilmese bu özellikler de trombozun tekrarlama riskini etkileyebilir(31).

ISTH tarafından önerilen tanımlamaya göre geçici ve kalıcı risk faktörleri belirlenmiş, bu risk faktörleri majör ve minör olarak ikiye ayrılmıştır. Majör geçici risk faktörleri ilk VTE atağı oluşma riskini 10 kattan fazla arttırmaktadır. Minör geçici risk faktörleri ilk VTE gelişme riskini 3-10 kat arasında arttırmaktadır. Tedavi kesilmesi sonrası tekrarlama riski geçici risk faktörü olmayan hastaların yarısı kadardır. Herediter trombofililer, erkek cinsiyet veya ileri yaş gibi intrinsik (çevresel olmayan) faktörler tetiklenmiş/tetiklenmemiş konseptinin kapsamında değildir. ISTH tarafından verilen örnekler Tablo 2. de verilmiştir(33).

Majör cerrahi operasyon, uzamış immobilité ve majör travma gibi güçlü geçici risk faktörleri tüm VTE ataklarının %20sinde görülmektedir(34).En sık görülen güçlü kalıcı risk faktörü tüm VTE olgularının %20sini oluşturan aktif malignitesi bulunan hastalardır(4).

Tablo 2. VTE'yi tetikleyen risk faktörleri: ISTH önerisi

Geçici Risk Faktörü ile Tetiklenen		Kalıcı Risk Faktörü ile Tetiklenen
Majör**	Minör***	
30 dakikadan uzun süren genel anestezi altında cerrahi	30 dakikadan kısa süren genel anestezi altında cerrahi	Aktif kanser*
Sezaryen	Östrojen tedavisi	
Akut hastalık nedeniyle hastane yatışı sırasında en az 3 gün yatağa bağımlı olmak (tuvalet kullanımı hariç)	Akut hastalık nedeniyle 3 günden kısa süren hastane yatışı	
	Gebelik veya lohusalık	
	Bacak sakatlığı nedeniyle en az 3 gün azalmış mobilité	
	Akut hastalık nedeniyle hastane dışında en az 3 gün yatağa bağımlı olmak	
		Tekrarlama riski en az 2 kat fazla olan malign olmayan durumlar (örneğin; inflamatuvar bağırsak hastalıkları)

*Tedavi devam ediyorsa, potansiyel küratif tedaviyi henüz almadıysa, tedavinin küratif olmayacağı düşünülüyorsa (tekrarlamış veya progresif hastalık).

**VTE tanısından 3 ay öncesine kadar.

***VTE tanısından 2 ay öncesine kadar.

Trombofili

Trombofili tromboza artmış yatkınlık yaratan kalıtsal ve/veya edinilmiş durumları ifade etmek için kullanılan bir terimdir(35).

En sık görülen kalıtsal risk faktörü 0 kan grubu dışında bir kan grubuna sahip olmaktır. Bu grupta 0 kan grubuna sahip olanlara göre risk iki kat daha fazladır(36). Ancak kalıtsal trombofili tanımı genellikle pıhtılaşma sistemindeki bir proteinin miktar ya da fonksiyonunu etkileyen varyasyonlar için kullanılmaktadır. Antitrombin, protein C ve protein S'de fonksiyon kaybına ya da FVL ve Protrombin geni 20210 A/G (PTG) varyasyonu gibi fonksiyon kazanımına yol açan varyasyonlar klinik öneme sahip kalıtsal trombofili sebepleri arasındadır(37).

Kalıtsal trombofili düşündürecek klinik özellikler Tablo 3. te özetlenmiştir(38).

Tablo 3. Kalıtsal trombofili düşündüren klinik karakteristik özellikler(38)

Kalıtsal Trombofili Düşündüren Klinik Karakteristik Özellikler
• Genç yaşta tromboz (<50 yaş) [özellikle zayıf tetikleyici faktörler (minör cerrahi, kombine oral kontraseptif, immobilité gibi) olması ya da tetikleyici faktör olmaması] • VTE için güçlü aile öyküsü (Birinci derece yakınında genç yaşta tromboz) • Tekrarlayan VTE atakları (özellikle genç yaşta) * • Olağan dışı (alışılmadık) bölgelerde VTE (splanknik ya da serebral venler gibi) **

*Antifosfolipid sendromu da düşünülmeli ancak kalıtsal değil

**Splanknik bölgede trombozu olan hastalar myeloproliferatif neoplazm ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri açısından değerlendirilmelidir.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) ve myeloproliferatif neoplazmlar (MPN) tromboz riskini arttıran; edinilmiş genetik bozukluklarla oluşan hastalıklardır. PNH hastalarının %10 kadarı tromboz ile başvurur(39). MPN tanısının olması veya MPN fenotipi olmaksızın JAK2 geninde belirli varyasyonların olması arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkilidir(40).

Antifosfolipid sendromu (AFS) edinilmiş trombofili denildiğinde ilk akla gelen klinik durumdur ve klinik özelliklerini taşıyan hastalarda araştırılması gerekir. Behçet hastalığı, ANCA ilişkili vaskülit, dev hücreli arterit gibi sistemik vaskülitler de özellikle aktif hastalık durumunda daha belirgin olmak üzere artmış VTE riskiyle ilişkilidir(41).

Gebelik tromboza yatkınlık yaratan edinilmiş bir durum olarak değerlendirilebilir. Gebelik ve lohusalık döneminde VTE insidansı 1000'de 1 civarındadır. Bu grupta VTE insidansı aynı yaş aralığında gebe olmayan kadın popülasyonuna göre 5-10 kat daha fazladır.

Kanser ve Venöz Tromboembolizm

Malignite ve hiperkoagülabilité arasındaki ilişki bir asırdan uzun süredir bilinmektedir. 19. yüzyılda Armand Trousseau tarafından bu klinik sendroma dikkat çekilmiştir. Bu klinik tablo Trousseau Sendromu olarak da tanımlanmaktadır(42).

Kanser ilişkili VTE; hastalar için daha kötü sağkalım, morbidite, yatış gerekliliği, tedavi erteleme gerekliliği gibi önemli klinik sonuçlara yol açmaktadır(43).

Kanser tedavisindeki hızlı ve yüz güldürücü değişikliklere rağmen kanser ilişkili trombozların sıklığı son iki dekatta artmıştır(44).

Çeşitli çalışmalarda tüm VTE olgularının %15 ila 25'inde malignite olduğu saptanmıştır. Venöz tromboz daha önce bilinen bir hastalığı olmayan hastada malignitenin ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilmektedir. VTE tanısı sonrası hastaların %4'ü bir ay içinde %6'sı 1 yıl içinde malignite tanısı almaktadırlar.

Malignite tipinden bağımsız olarak malignitesi olan hastalarda kanser tanısı olmayan hastalara göre 4-7 kat daha fazla tromboz riski bulunmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında, kanser hastası olmayan gruba göre daha fazla olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, splanknik sistem gibi) VTE olgusu görülmektedir. Kanser hastalarının %15'inin VTE geçirdiği tahmin edilmektedir(45).

Anti-anjiojenik ajanlar, çoklu hedefli tirozin kinaz inhibitörleri, immunmodülatör ilaç kombinasyonları gibi yeni sistemik tedaviler de artmış VTE riski ile ilişkili bulunmuştur(46).

Kanser hastasında VTE gelişimi artmış mortalite ilişkili bulunmuştur. İmmunoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada VTE gelişimi ortalama sağkalımı belirgin bir şekilde azaltmıştır. VTE gelişenlerde ortalama sağkalım 11,6 ay iken, VTE gelişmeyenlerde 25,5 ay olarak bulunmuştur(47).

Kanser ilişkili VTE'de risk faktörleri kanser ilişkili (kanseri tipi ve evresi), kanser tedavisi ilişkili (cerrahi, radyoterapi ya da kemoterapi ilişkili) ve hasta ilişkili (hastanın demografik özellikleri ve komorbiditeleri) olarak üç grupta sınıflanabilir. Güncel kılavuzlar solid tümörler ve lenfomada VTE risk değerlendirme aracı olarak Khorana skorunun kullanılmasını önermektedir(48). Malignite hastasında VTE riskini değerlendirmek için geliştirilen bir başka araç olan Vienna skorunda Khorana skorundaki parametrelere ek olarak D-dimer ve soluble P selektin düzeyleri kullanılmış, PROTECHT skorunda platinyumlu ya da gemisitabinli kemoterapi almak ek risk faktörleri olarak skorlamaya eklenmiştir.

İlk çalışmalarda Khorana skorunun 3 ve üzerinde olması yüksek risk skoru olarak belirlenmişken yakın zamanlı tromboprofilaksi gerekliliği değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda ≥ 2 sınır olarak belirlenmiştir(49).

Tablo.4 Khorana skorlaması (48)

Hasta Özelliği		Risk Skoru
Kanser tipi	Çok yüksek risk (mide, pankreas)	2
	Yüksek risk (Akciğer, lenfoma, jinekolojik, mesane, testis)	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı $\geq 350.000/\text{mm}^3$		1
Kemoterapi öncesi hemoglobin düzeyi $< 10 \text{ gr/dl}$ olması veya eritrosit büyüme faktörleri kullanımı		1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısının $> 11.000/\text{mm}^3$ olması		1
Vücut kitle indeksinin $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması		1

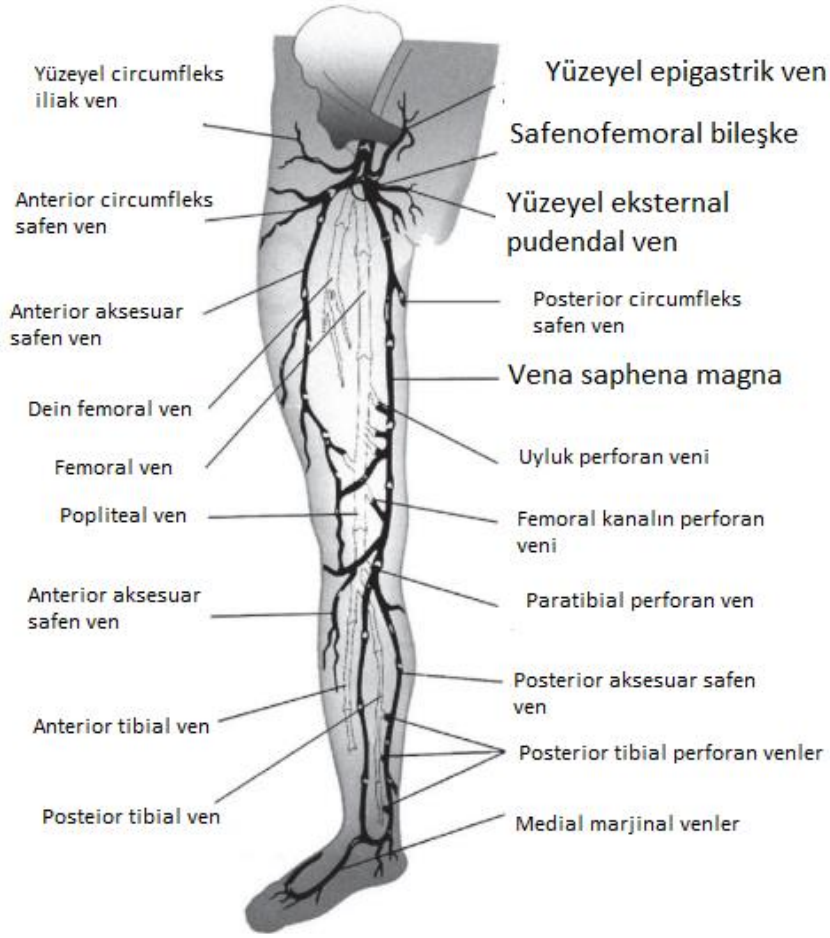
Khorana skoru yüksek bir negatif prediktif değere sahip olsa da pozitif prediktif değeri düşüktür(50).

Multiple myelom hastalarında VTE riskinin değerlendirilmesi için IMPEDE ve SAVED skorlamaları geliştirilmiş ve valide edilmiştir(51).

ANATOMİK SINIFLANDIRMA

Ekstremitenin Yüzeysel ve Derin Venöz Trombozları

Venöz tromboembolizm olgularının büyük çoğunluğunu oluşturan derin ven trombozu anatomik olarak proksimal ve distal derin ven trombozu olarak ikiye ayrılmaktadır. Popliteal, femoral veya iliak venlerdeki DVT'ye bunun daha distalinde trombüs olmasına bakılmaksızın proksimal DVT denilmektedir. İzole distal DVT proksimal komponenti olmayan diz altına sınırlı, baldır venlerinde (peroneal, posterior, anterior tibial ve muskuler venler) görülen trombozlara denilmektedir(17).



Şekil 1. Alt ekstremitenin yüzeyel ve derin venleri (52)

Minör ve kendini sınırlayan bir hastalık olarak düşünülen yüzeyel ven trombozu da en çok bacağın yüzeyel venlerinde özellikle variköz venlerle riski artan safen venlerde görülür. Ancak yüzeyel ven trombozu da derin venlere ilerleyip pulmoner emboli ile komplike olabilir. Safenofemoral bileşkeye 3 cm'lik yakınlıktaki alanda olan vena saphena magna trombüsleri derin ven trombüsü eşdeğeri olarak değerlendirilmektedir.

Pulmoner Tromboembolizm

En genel anlamıyla pulmoner emboli pulmoner arterlerin pıhtı, tümör, hava veya yağla tıkanması anlamına gelmektedir(53). Derin venlerden kopan pıhtı sağ kalbe oradan pulmoner arterlere gelerek pulmoner emboliye neden olur. Alt ekstremitte proksimal derin venlerinde trombüsü olan hastaların %50'si eşlik eden pulmoner embolizm ile klinik bulgu verirler(54).

Ana pulmoner arterden sağ ve sol pulmoner arterlere uzanan trombüse eyer şeklinde pulmoner emboli denir. Lober, segmental ve subsegmental pulmoner arter dallarında emboli görülebilir. Ancak hastalık yönetiminde anatomik lokalizasyondan çok hastanın klinik ve hemodinamik durumu göz önüne alınmakta ve bu bağlamda hasta yönetimi gerçekleştirilmektedir. Buna göre PE masif, submasif ve nonmasif olarak sınıflandırılır(53).

Olağan Dışı Bölgelerde Venöz Tromboz

Alt ekstremitenin derin venlerinde görülen tromboz sık karşılaşılan ve klinisyenlerin yönetimine aşina olduğu bir klinik tablodur. Ancak venöz tromboz vücudun pek çok başka bölgesinde de görülebilmektedir. Sık görülmemeleri nedeniyle olağan dışı bölgelerde tromboz olarak adlandırılabilen venöz trombozlar Tablo 5’te verilmiştir(2). Olağan dışı bölgelerde trombozun kendine has ve ayrıntılı araştırma gerektiren tetikleyici faktörleri bulunmaktadır. Bu durum klinisyenin bu tip olgularda bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla tetkik planlamasını gerektirmektedir(2).

Serebral venöz sinüs trombozu: Serebral venöz sinüs trombozu (SVST) serebral venlerin ve majör dural sinüslerin trombozudur. Tüm inmelerin %1’den azını oluşturan nadir bir hastalıktır. Baş ağrısı, fokal nörolojik defisitler, nöbet, infarkt ya da kanamaya progresyon ile klinik bulgu verebilir(55). Kadınlarda erkeklere göre daha genç yaşta ve 3 kat daha sık görülmektedir(56).

Retinal ven trombozu: Retinal ven oklüzyonu görme yetisini tehdit eden genellikle tek taraflı ağrısız görme kaybı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Retinal ven dallarında oluşan bir trombüs asemptomatik olabilir ya da çift görme ya da hemianopsiye yol açabilir(57).

Budd-Chiari sendromu (hepatik ven trombozu): Hepatik ven trombozu; akut karaciğer yetmezliği, ensefalopati, asit, portal hipertansiyon gibi ciddi morbiditelere neden olan bir tablodur. Vakaların %20 kadarı ise asemptomatik olabilir (58). Budd-Chiari sendromu vakalarının %40-50 kadarında altta yatan sebep olarak MPN bulunmuştur. AFS, PNH, Behçet hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ve bağ doku hastalıkları hepatik ven trombozunda altta yatan sebep olabilirler (59). Ayrıca malignite, intrahepatik apse, parazit kistleri ya da travma gibi lokal sebeplere sekonder olarak da hepatik ven trombozu gelişebilir (60).

Tablo 5. Olağan dışı bölgelerde tromboz (2)

	En sık sebepleri
Serebral ven	• Östrojen içeren OKS • Gebelik, postpartum • Ailesel/Edinilmiş trombofili • Lokal faktörler (kanser, travma, apse, menenjit vs.)
Retinal ven	Arteriyal risk faktörleri ile tetiklenir. (Yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite, hiperlipidemi, nadiren ciddi glokom ya da retinal arter bozukluklarına bağlı)
Hepatik ven (Budd-Chiari)	• Kalıcı venöz hastalıklar • Östrojen kullanımı/gebelik • PNH • Antifosfolipid sendromu • İnflamatuvar sendromlar: Behçet Hastalığı vs. • Lokal faktörler (kanser, hepatik apse vs.) • Vena kava inferior veya hepatik venlerde membranöz web olması
Renal ven	• Malignite • Nefrotik sendrom
Üst ekstremité	• Kalıcı venöz hastalıkları • Paget-Schroetter sendromu • İdiyopatik • Lokal faktörler (travma, enfeksiyon, kanser)

Portal venöz sistemin trombozları: Hepatik portal ven, splenik ven ve mezenterik ven hepatik portal venöz sistemi ya da splanknik venleri oluştururlar. Portal sistemde kapak olmamasından dolayı oluşan trombozlar kan akışını yan venöz sistemlere aktardığı için variköz venlerin oluşmasına ve klinik tablonun karmaşıklaşmasına yol açmaktadır (61).

Portal ven trombozu: Parsiyel ya da komplet portal ven trombozu (PVT) genellikle klinik olarak sessiz bir durumdur ancak nadiren yeni başlangıçlı ya da kötüleşen portal hipertansiyon, akut gastrointestinal kanama, siroz tanılı hastada akut dekompanzasyon ya da intestinal iskemi gibi bariz bulgular da verebilir(60).

Geniş çaplı postmortem çalışmalarda portal ven trombozu insidansı %1 olarak bulunmuştur. Yatkinlık yaratan sebepler siroz (%28), primer hepatobiliyer kanser (%23), sekonder malignite (%44), idiyopatik (%14), enfeksiyöz da inflamatuvar abdominal süreçler (%10) ve MPN (%3) olarak bulunmuştur(62).

Splenik ven trombozu: İzole splenik ven trombozu sıklıkla pankreas kanseri, pankreatik psödokist, pankreas absesi, pankreatit gibi pankreas hastalıklarına sekonder oluşmaktadır. Hastaların %22'sinin akut pankreatit %12'sinin kronik pankreatit tanısı bulunmaktadır(63).

Mezenterik ven trombozu: Akut mezenter iskemi vakalarının %5'i mezenterik ven trombozu ile oluşur. Superior mezenterik ven trombüsü daha sık görülen mezenterik ven trombozudur ve sonucunda ince bağırsak ödemi ile hemorajik infarkt oluşur(64).Genellikle diğer splanknik ven trombozları ile birlikte görülür. İzole mezenter ven trombozu ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir.

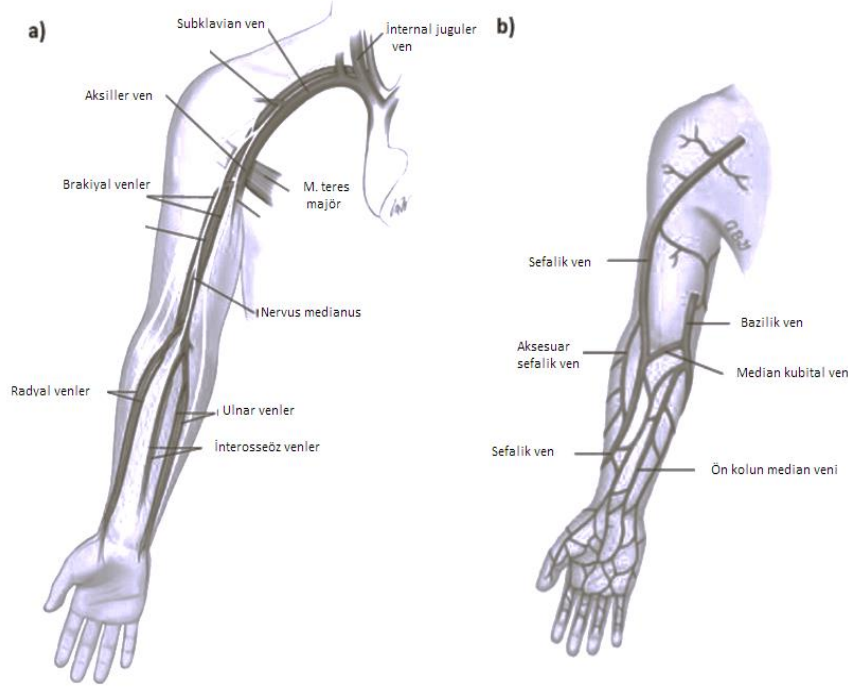
Renal ven trombozu: Renal ven trombozu asemptomatik olabilir ancak yan ağrısı, hematüri, bulantı, kusma, akut böbrek hasarı gibi bir klinik tablo da ortaya çıkarabilir.

218 olgudan oluşan bir kohort çalışmasında malignite (%66) ve nefrotik sendrom (%20) altta yatan en sık nedenler olarak bulunmuştur. Sol renal vende trombüs sağa göre daha sık görülmüştür (solda %43, sağda %33). Bilateral renal vende trombüs (%21) ve vena kava inferiora uzanım (%43) da azınsanmayacak kadar çoktur(65).

Üst ekstremitte venlerinin trombozu: Üst ekstremitenin yüzeyel venlerinde genellikle periferik intravenöz kataterlere bağlı yüzeyel ven trombozları görülmektedir. Tromboflebit ile komplike olabilir(66).

Aksiller ve subklavyen venlerde görülen trombozlar üst ekstremitenin derin ven trombozları (ÜEDVT) olarak adlandırılmaktadır. DVT vakalarının %6'sını oluşturmaktadır(67). ÜEDVT spontan olarak oluşabilse de kardiyak pacemaker, santral venöz katater gibi girişimlere sekonder oluşabilmekte ve malignite hastalarında daha sık görülmektedir. ÜEDVT vakaları da pulmoner embolizme komplike olabilmekte, vasküler giriş yolu kaybı, süperior vena kava sendromu, post trombotik venöz yetmezlik gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Olguların %80 kadarında venöz katater tetikleyici faktör olarak bulunmuştur(68). Semptomatik katater ilişkili tromboz santral katater takılmış olan hastaların %2 kadarında görülse de tarama amaçlı USG'lerde santral katateri olan hastalarda %66'ya kadar ulaşan sıklıkta asemptomatik tromboz görülmüştür(69).



Şekil 2. a) Üst ekstremitenin derin venlerinin anatomisi b) Üst ekstremitenin yüzeysel venlerinin anatomisi (67)

TANI

DVT tanısı düşündürecek pek çok klinik bulgu, semptom ve klinik risk faktörü bulunmaktadır. DVT şüphesi olan bir hastada ileri tetkik öncesi olasılığı değerlendirmek için skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan en çok çalışılan ve geçerliliği kanıtlanmış olanı Wells DVT skorudur(17).

Wells skoru -2 ile 1 arası ise DVT olası değil, 2-8 arası ise DVT olası olarak değerlendirilir. (Ya da -2 ile 0 arası düşük risk, 1-2 arası orta risk, 3-8 arası yüksek risk)

Tablo 6. Alt ekstremité DVT için Wells skoru

Klinik Özellikler	Puan
Aktif kanser (Son 6 ay içinde kanser tedavisi almış olmak ya da palyatif süreçte olmak)	1
Paralizi, parestezi veya alçı ile alt ekstremité immobilizasyonu	1
>3 gün yatağa bağımlı olmak veya son 12 hafta içinde genel veya bölgesel anestezi gerektiren majör cerrahi geçirmiş olmak	1
Derin venöz sistemin dağılım alanının lokal hassasiyet	1
Tüm bacakta şişlik	1
Baldırda kontralateral tarafa göre en az 3 cm şişme (tüberositas tibianın 10 cm altından yapılan ölçümde)	1
Unilateral kolletral yüzeysel venler (variköz olmayan)	1
Daha önce dökümanite edilmiş derin ven trombozu	1
DVT kadar olası başka bir ön tanının olması	-2

Wells DVT skoru kullanışlı olsa da düşük risk grubunda DVT görülebilme ihtimali %5 olarak gösterilmiştir(70). Bu yüzden tek başına dışlama için yeterli değildir. Klinik kararda D-dimer testi ve USG ile beraber kullanıldığında faydalı bir araçtır.

D-dimer fibrin yıkım elemanıdır ve fibrin formasyonunun arttığı her durumda (venöz tromboemboli gibi) artmaktadır. Spesifitesi düşük bir testtir. Bununla birlikte kanser, enfeksiyon, gebelik, ileri yaş gibi başka sebeplerle de yükselebilmektedir(71). D-dimerin negatif prediktif değeri %99-100 arasındadır. Antikoagülan tedavisi altındaki hastalar, bacak distalindeki DVT'lerde ve semptomları 2-3 haftadır devam eden hastalarda yalancı negatiflik olabilmektedir(72).

DVT için yapılan USG'ler iki veya üç nokta kompresyon USG ve tüm bacak ultrasonu olarak iki şekilde yapılabilir. Kompresyon USG'de ana femoral ven ve popliteal ven değerlendirilir. Bu teknikle yapılan USG'de izole baldırda olan DVT dışlanamaz ve klinik şüphe varsa 5-7 gün sonra kontrol USG yapılmalıdır. Tüm bacak USG'de tüm bacak ana femoralden distal venlere kadar incelenir. Alt ekstremité DVT tanısında BT-venografi, MR-venografi gibi teknikler de kullanılabilmektedir(72).

Alt ekstremité DVT'lerinde okkült pulmoner tromboemboli sık görülmektedir. Alt ekstremité DVT tanısı olan hastaların %30-40'ında BT bulguları olan ya da sintigrafide yüksek olasılıklı olarak rapor edilen pulmoner emboli bulunmaktadır. Proksimal DVT olması durumunda ve ileri yaş hastalarda klinik sessiz pulmoner emboli sıklığı artmaktadır. DVT ve sessiz pulmoner embolisi olan hastaların tekrarlayan pulmoner emboli sıklığı DVT'si olan ve sessiz pulmoner embolisi olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur(73).

Tüm yeni tanı DVT'lere rutin pulmoner emboli görüntülemesi yapılması şu anki kanıt düzeyi, maliyet etkinlik ve kontrastlı tetkik gerektirmesi gibi faktörlerle önerilmemektedir. Serbest yüzen trombüsü olan, EKG, akciğer grafisi anormallikleri olan, kardiyak enzim yüksekliği olan hastalarda pulmoner emboli için tarama yapılabilir ancak bu yaklaşım için yüksek kanıt düzeyi bulunmamaktadır(17).

Ülkemizde yapılan ve çeşitli merkezlerin verilerini içeren bir analizde pulmoner embolide görülen semptomların sıklıkları; nefes darlığı (%50,7-81.5), batıcı göğüs ağrısı (%55.1-84.8), hemoptizi (%14-58.8), çarpıntı (% 10.1-50), öksürük (%31.9-78.4), takipne (%6.1-80), taşikardi (%10.1-50), ral (%25.6-53.2), siyanoz (%5.1-38), DVT (%16.9-56.4) olarak bulunmuştur. Hastalığın şiddetine göre geniş bir spektrumda bulgular görülmektedir(74, 75).

Pulmoner emboli şüphesi olan hastada test öncesi olasılık için skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan biri pulmoner emboli için Wells skoru diğeri ise modifiye Geneva skorlamasıdır.

Acile pulmoner emboli şüphesi ile başvuran ve Wells ve Geneva skorlamasının uygulandığı olgularda, kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PTE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklılarda %67-81 olarak bulunmuştur. Geneva skorlaması sadece ayaktan başvuran hastalarda valide edilmiş bir skorlama sistemidir. Dolayısıyla yatan hastalarda Wells skorlamasının kullanılması önerilmektedir(76).

Tablo 7. Pulmoner tromboembolizm için Wells skorlaması

Bulgu	Puan	Basitleştirilmiş
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0	1
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0	1
Taşikardi (>100 / dk)	1.5	1
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1.5	1
Hemoptizi	1.0	1
Kanser varlığı	1.0	1

* Wells <2.0 puan: düşük klinik olasılık, 2-6 puan : orta klinik olasılık, >6 puan: yüksek klinik olasılık veya ≤4 puan PTE olası değil, >4 puan PTE olası

** Basitleştirilmiş Wells 0-1 puan : PTE olası değil, ≥2 puan: PTE olası

TROMBOFİLİ TESTLERİ

Trombofili testleri 1980’li yıllarda antitrombin, protein C, protein S genlerindeki tek gen varyasyonlarının tespit edilmesi sonrasında popüler olmuştur. O dönemlerde VTE’lerin büyük bir kısmının bu şekilde açıklanabileceği düşünülmüştür. Ancak ilerleyen yıllarla birlikte bu tetkiklerin hasta yönetimine oldukça az katkısı olduğu görülmüştür. Herhangi bir kalıtsal trombofili tespit edilmemiş bir hastada güçlü aile öyküsü olması kalıtsal defekt olmadığını göstermez. Güncel kılavuzlarda klinik faktörlerin tekrarlama riskinde daha büyük önemi olduğu vurgulanmaktadır(77).

Günümüzde trombofili testi kapsamı antitrombin, protein C, protein S eksikliklerini, aktive protein C ve/veya FVL, PGM varyasyonlarını ve AFS antikorlarını içermektedir(39). FVL ve PGM , FV ve PT fonksiyonun artmasına yol açan tek nükleotid polimorfizmi sonucu oluşmaktadır(78).

Splanknik venöz tromboz gibi alışılmadık bölgedeki trombozlarda MPN ve PNH için de tetkik yapılmalıdır(38).

Trombofili testleri akut VTE döneminde yapılmamalıdır. Özellikle antikoagülasyon alan (heparin, warfarin ya da DOAK) hastalarda protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri etkileneceği için bu doğal antikoagülanların düzeyleri VKA kesildikten en az iki hafta sonra, DOAK kesildikten en az üç gün sonra bakılmalıdır. Testler antikoagülan altında bakıldıysa daha sonra yeniden bakılmalıdır. Genetik testler ile bakılan FVL ve PGM varyasyonları herhangi bir anda bakılabilir(17).

FVL tüm popülasyonun %3-7 kadarında bulunurken, VTE popülasyonunda bu oran %25'e kadar çıkmaktadır. PGM rekürren trombozu olanların %3-17 kadarında pozitifken, normal popülasyonda %2-4 oranında bulunmaktadır. FVL heterozigot varyasyonu tromboz riskini 3-7 kadar arttırırken AT, PC, PS eksiklikleri 50 kat kadar arttırmaktadır(78).

Tablo 8. Trombofiliye yatkınlık yaratan bozuklukların normal popülasyonda ve VTE geçiren popülasyonda prevalansı(79)

	Genel popülasyonda prevalans (%)	VTE kohortunda prevalans (%)	Yıllık VTE riski (%)
Antitrombin eksikliği	0.02	0.5	1.1
Protein C eksikliği	0.15	6	0.7
Protein S eksikliği	0.1	2	0.3
FVL heterozigot	5	16	0.5
FVL homozigot	0.004	0.01	1.3
FII G20210A heterozigot	2	7	0.4
FII G20210A homozigot	0.1	2	1.1
FVL/FII heterozigot	0.1	3	0.5

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi' ne Ocak 2015-Aralık 2020 yılları arasındaki VTE tanısı ile ayakta veya yatarak tedavi ve takibi yapılan hastalar dahil edilmiştir. VTE tanılı olguların taraması hastane veri tabanından yararlanılarak Tablo 9. da tanımlanan ICD-10 kodları kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri olarak;

- a) 18 yaşından büyük
- b) Klinik ve radyolojik olarak VTE tanısı konulmuş, belirtilen ICD kodla hastane elektronik kayıt sistemine girilmiş
- c) Farklı anatomik yerleşimli bütün venöz trombozlu olgular
- d) Veri analizini tam yapabileceğimiz olgular

Dışlama ölçütleri;

- a) 18 yaşından küçük olgular
- b) Arteriyel trombozlu olgular
- c) Değerlendirme için verisi tam olmayan olgular

Tablo 9. Veri toplamada kullanılan ICD-10 tanı kodları

ICD-10 kodu	Tanı
I82	Venöz emboli ve tromboz
I26	Pulmoner embolizm
I81	Portal ven trombozu
I82.8	Emboli ve tromboz, diğer tanımlanmış venlerin
I82.9	Emboli ve tromboz, tanımlanmamış venlerin
I80	Flebit ve tromboflebit
I82.0	Budd-Chiari sendromu
I82.3	Renal venin embolisi ve trombozu
I82.2	Vena kava embolisi ve trombozu
G08	Kafa içi ve intraspinal flebit ve tromboflebit
I67.6	Kafa içi venöz sistemin piyojenik olmayan trombozu
O22.2	Yüzeysel tromboflebit, gebelikte
O22.3	Derin flebotromboz, gebelikte
O22.5	Serebral ven trombozu, genelikle
O87	Yüzeysel tromboflebit, lohusalıkta
O87.1	Derin tromboflebit, lohusalıkta
O87.3	Serebral venöz tromboz, lohusalıkta

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, tromboz bölgesi, hastane yatışı sırasında tromboz gelişimi, taburculuk sonrası dönemde tromboz gelişimi, kanser tanısının olması, kanser tipi, gebelik durumu, postpartum dönemde olma, immobilitate, travma öyküsü, cerrahi geçirme öyküleri, romatolojik, gastroenterolojik, kardiyak, solunumsal, genetik risk faktörleri, VTE öyküsünün olup olmaması, tedavinin ayakta ya da yatarak başlanması durumu, yatış süresi, toplam tedavi süresi, tedavi ilişkili kanama durumu değerlendirildi.

Araştırmamızın yürütülmesi için Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜTF – BAEK 2020/351) onayı alındı (Ek 1).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için normal dağılım varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi.

Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama±standart sapma (SS) ile normal dağılım göstermeyen veriler medyan (25.-75. Persantiller) olarak sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki uygunluğuna göre Ki-Kare analizi ve Fisher'in Kesin testi, ve Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen veriler ile ikiden fazla kategorik veriler arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testi ile incelendi. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında VTE tanısı almış ve hastane elektronik kayıt sisteminden verilerine ulaşılabilen 1646 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza dâhil edilen 1646 hastanın 851'i (%51,7) erkek; 795'i (%48,3) kadın idi (E/K:1,07; Şekil-3). Popülasyonun ortalama yaşı $57,94 \pm 16,71$ olup erkeklerin yaş ortalaması $57,61 \pm 16,18$, kadınların ise $58,28 \pm 17,27$ olarak saptanmıştır. İki cinsiyet arasında yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,416$). Yaş değişkeni <40 yaş; 40-65 yaş ve ≥ 65 yaş şeklinde üçlü gruplandırma yapıldığında, hastaların 268'i (%16,3) 40 yaş altı; 749'u (%45,5) 40-65 yaş arası; 629'u (%38,2) 65 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur. Cinsiyetlere göre yaş kategorilerinin dağılımları Tablo 10'da sunulmuştur.



Şekil 3. Cinsiyete göre dağılım

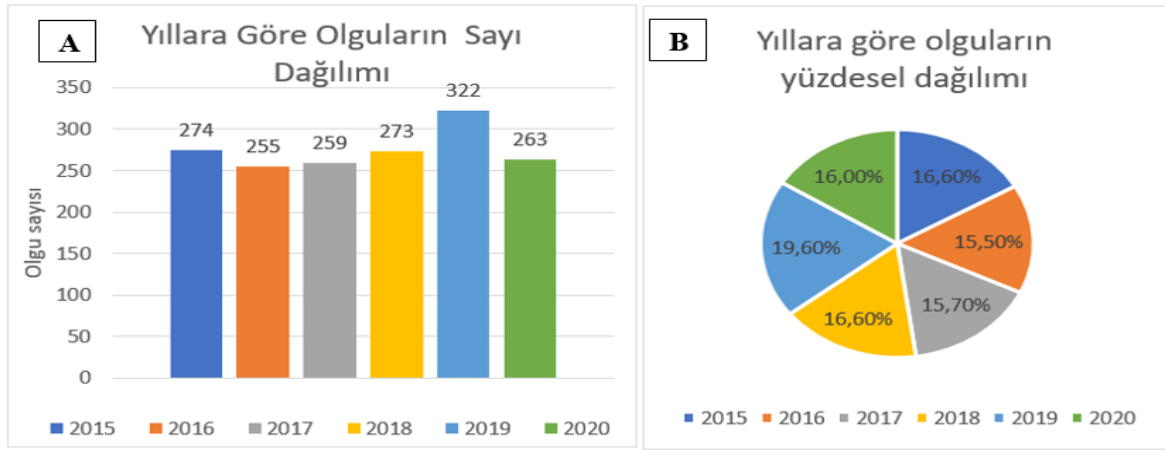
Tablo 10. Yaş kategorilerinin cinsiyetlere göre dağılımları

	Cinsiyetler n(%)		p
	Erkek	Kadın	
<40 yaş	139 (%16,3)	129 (%16,2)	0,121*
40-65 yaş arası	406 (%47,7)	343 (%43,1)	
≥65 yaş	306 (%36,0)	323 (%40,6)	

*Pearson Ki-Kare testi

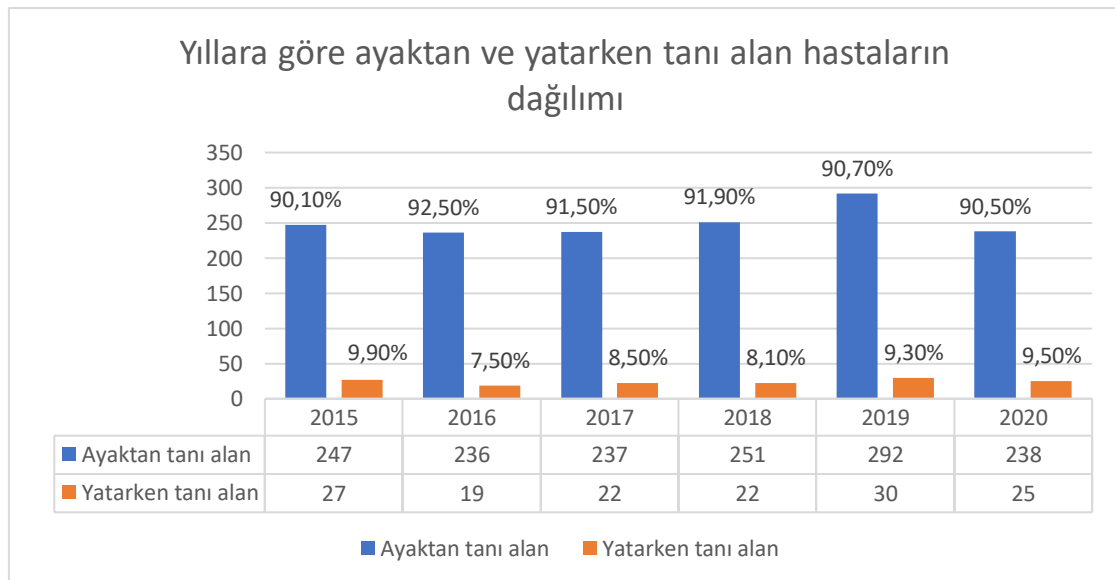
Buna göre cinsiyetler arasında yaş kategorilerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

1646 olgunun tanı aldıkları yıllara göre dağılımları Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. Yıllara göre olguların dağılımı: A- Olguların sayısal dağılımı; B- Olguların yüzdesel dağılımı

Yıllara göre ayakta ve yatarken tanı alan hastaların dağılımı Şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 5. Yıllara göre ayakta ve yatarken tanı alan hastaların dağılımı

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANILARININ ANATOMİK YERLEŞİMLERİ

Çalışmaya dahil edilen olguların tanı sırasındaki anatomik yerleşimleri ve sıklıkları Tablo 11’de sunulmuştur. Parametre kıyaslamaları için uygun veri sayısı oluşturulabilmesi amacıyla tanı lokalizasyonları çeşitli üst başlıklar altında toplanmıştır.

Tablo 11. Venöz tromboembolizm olgularının tanı lokalizasyonları

		n(%)
Derin Ven Trombozu	Alt ekstremité	501 (%30,4)
	Üst ekstremité	58 (%3,5)
Pulmoner Tromboemboli		506 (%30,7)
DVT+PTE		265 (%16,1)
Splanknik Sistem Trombozları	Portal ven trombozu	54 (%3,3)
	SMV trombozu	12 (%0,7)
	Splenik ven trombozu	13 (%0,8)
	PVT+SMVT	15 (%0,9)
	PVT+SMVT+SVT	6 (%0,4)
	PVT+SVT	5 (%0,3)
Yüzeyel Ven Trombozları	İzole üst ekstremité	59 (%3,6)
	İzole alt ekstremité	87 (%5,3)
Diğer	SVST	35 (%2,1)
	Renal Ven Trombozu	4 (%0,2)
	Hepatik Ven Trombozu	5 (%0,3)
	VCI Trombozu	21 (%1,3)

DVT: Derin Ven Trombozu; PTE: Pulmoner Tromboemboli; SMV: Süperior Mezenterik Ven; PVT: Portal Ven Trombozu; SMVT: Süperior Mezenterik Ven Trombozu; SVT: Splenik Ven Trombozu; VCI: Vena Cava İnferior

Retinal ven trombozu özgün risk faktörleri nedeniyle diğer VTE’lerden ayrılmaktadır. Bu sebeple çalışmamıza dahil edilmemiştir. Merkezimizde rutin pratikte popliteal ven distalindeki DVT’ler her zaman değerlendirilmediği için alt ekstremité DVT tanıları proksimal, distal olarak sınıflanmamıştır.

Cinsiyete göre tanı lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Cinsiyetlere göre tanı lokalizasyonlarının dağılımı

			Cinsiyetler	
			Kadın	Erkek
Derin Ven Trombozu	Alt ekstremit		238 (%47,5)	263 (%52,5)
	Üst ekstremit		25 (%43,1)	33 (%56,9)
Pulmoner Tromboemboli			244 (%48,2)	262 (%51,8)
DVT+PTE			137 (%51,7)	128 (%48,3)
Splanknik Sistem Trombozları	Portal ven trombozu		30 (%55,6)	24 (%44,4)
	SMV trombozu		4 (%33,3)	8 (%66,7)
	Splenik ven trombozu		8 (%61,5)	5 (%38,5)
	PVT+SMVT		6 (%40,0)	9 (%60,0)
	PVT+SMVT+SVT		1 (%16,7)	5 (%83,3)
	PVT+SVT		1 (%20,0)	4 (%80,0)
Yüzeyel Ven Trombozları	İzole üst ekstremit		29 (%49,2)	30 (%50,8)
	İzole alt ekstremit		34 (%39,1)	53 (%60,9)
Diğer	Sinüs Ven Trombozu		25 (%71,4)	10 (%28,6)
	Renal Ven Trombozu		1 (%25,0)	3 (%75,0)
	Hepatik Ven Trombozu		-	5 (%100,0)
	VCI Trombozu		12 (%57,1)	9 (%42,9)

DVT: Derin Ven Trombozu; PTE: Pulmoner Tromboemboli; SMV: Süperior Mezenterik Ven; PVT: Portal Ven Trombozu; SMVT: Süperior Mezenterik Ven Trombozu; SVST: Serebral venöz sinüs trombozu; SVT: Splenik Ven Trombozu; VCI: Vena Cava İnferior; * Satır yüzdeleri verilmiştir.

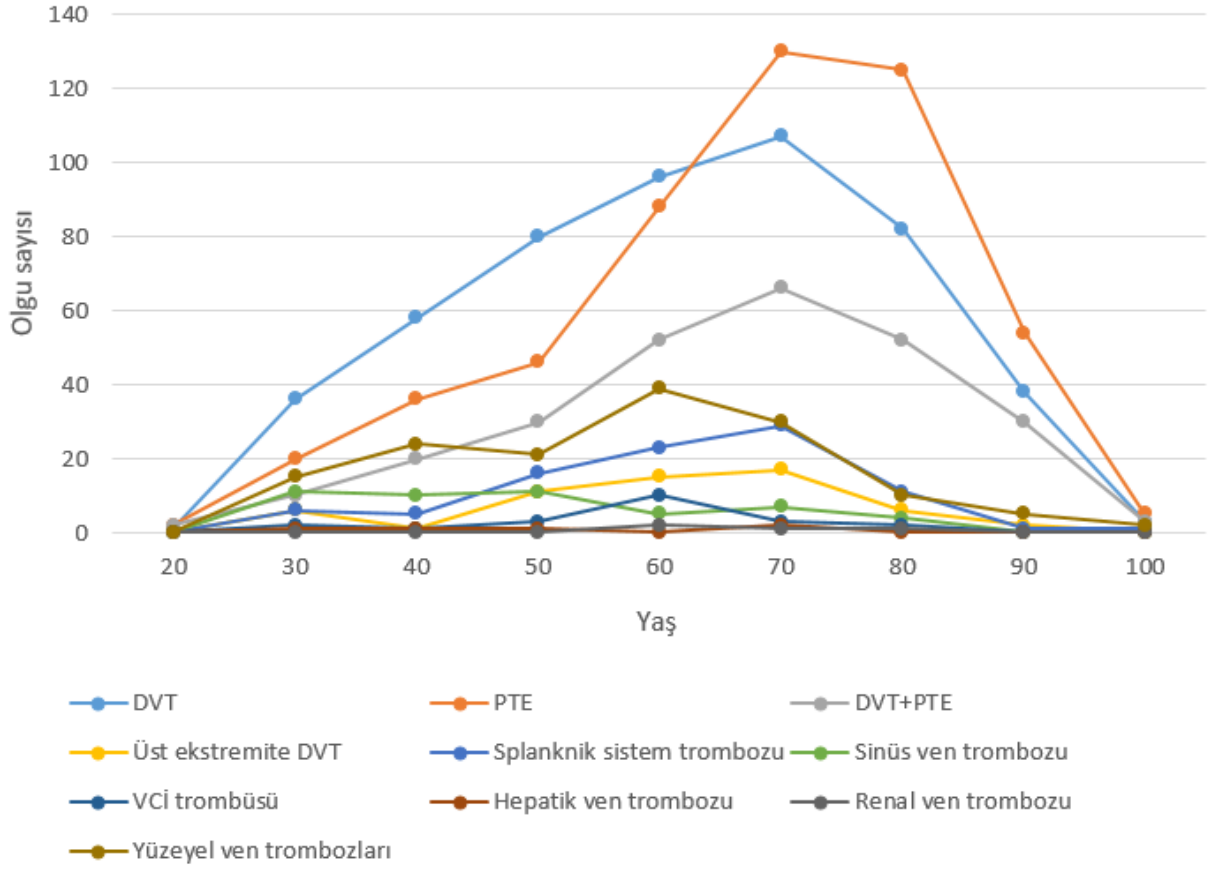
Yaş gruplarına göre tanı lokalizasyonlarının dağılımı Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Yaş gruplarına göre tanı lokalizasyonlarının dağılımı

			Yaş grupları		
			<40 Yaş	40-65 Yaş	≥65 Yaş
Derin Ven Trombozu	Alt ekstremit		95 (%19,0)	235 (%46,9)	171 (%34,1)
	Üst ekstremit		7 (%12,1)	35 (%60,3)	16 (%27,6)
Pulmoner Tromboemboli			58 (%11,5)	201 (%39,7)	247 (%48,8)
DVT+PTE			32 (%12,1)	116 (%43,8)	117 (%44,2)
Splanknik Sistem Trombozları	Portal ven trombozu		6 (%11,1)	28 (%51,9)	20 (%37,0)
	SMV trombozu		2 (%16,7)	7 (%58,3)	3 (%25,0)
	Splenik ven trombozu		3 (%23,1)	5 (%38,5)	5 (%38,5)
	PVT+SMVT		2 (%13,3)	7 (%46,7)	6 (%40,0)
	PVT+SMVT+SVT		1 (%16,7)	2 (%33,3)	3 (%50,0)
	PVT+SVT		-	3 (%60,0)	2 (%40,0)
Yüzeyel Ven Trombozları	İzole üst ekstremit		16 (%27,1)	22 (%37,3)	21 (%35,6)
	İzole alt ekstremit		23 (%26,4)	54 (%62,1)	10 (%11,5)
Diğer	SVST		18 (%51,4)	15 (%42,9)	2 (%5,7)
	Renal Ven Trombozu		-	3 (%75,0)	1 (%25,0)
	Hepatik Ven Trombozu		2 (%40,0)	2 (%40,0)	1 (%20,0)
	VCI Trombozu		3 (%14,3)	14 (%66,7)	4 (%19,0)

DVT: Derin Ven Trombozu; PTE: Pulmoner Tromboemboli; SMV: Süperior Mezenterik Ven; PVT: Portal Ven Trombozu; SMVT: Süperior Mezenterik Ven Trombozu; SVST: Serebral venöz sinüs trombozu SVT: Splenik Ven Trombozu; VCI: Vena Cava İnferior; * Satır yüzdeleri verilmiştir.

Farklı lokalizasyonların yaşa özel dağılımları Şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 5. Vaka sayılarının lokalizasyona ve yaşa göre dağılımları

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM OLASI RİSK FAKTÖRLERİ

Olguların öykülerinden VTE geçirme olasılığını arttırabilecek edinsel risk faktörleri incelenmiş ve sıklıkları ile birlikte Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Çalışma popülasyonunun saptanabilen VTE risk faktörlerinin sıklıkları

	n(%)
Aktif kanser* varlığı	524 (%31,8)
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü	175 (%10,6)
Hareketsizlik durumu	201 (%12,2)
Cerrahi operasyon öyküsü	140 (%8,5)
Gebelik varlığı	18 (%1,1)
Postpartum dönem	15 (%0,9)
Majör travma öyküsü	59 (%3,6)
İntravenöz Kateter öyküsü	92 (%5,6)
Birinci derece akrabada venöz tromboemboli öyküsü	20 (%1,2)
Alt ekstremitelerde variköz ven varlığı	101 (%6,1)
Oral kontraseptif kullanım öyküsü	19 (%1,2)
Romatolojik hastalıklar	
Behçet hastalığı	18 (%1,1)
Romatoid artrit	21 (%1,3)
Anti-Fosfolipid Antikor sendromu	16 (%1,0)
Diğer	17 (%1,0)
Gastroenterolojik hastalıklar	
Karaciğer sirozu	44 (%2,7)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	7 (%0,4)
Pankreatit	6 (%0,4)
Gastrointestinal hemoraji	7 (%0,4)
Kardiyolojik hastalıklar	
Dekompanse kalp yetmezliği	65 (%3,9)
Atrial fibrilasyon	65 (%3,9)
Akut miyokard infarktüsü	5 (%0,3)
Nefrolojik hastalıklar	
Nefrotik sendrom	11 (%0,7)
Kronik böbrek yetmezliği	62 (%3,8)
Akut böbrek yetmezliği	8 (%0,5)
Solunum sistemi hastalıkları	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	64 (%3,9)
Astım	18 (%1,1)
Covid-19 öyküsü	11 (%0,7)
İnterstisyel akciğer hastalığı	9 (%0,5)

*Aktif kanser tanımı potansiyel küratif tedaviyi henüz almamış, tedavisi devam eden veya tekrarlayan/progresif hastalığı olan hastalar için kullanılmaktadır.

Aktif kanseri olan 524 (%31,8) olgunun kanser lokalizasyonları incelenmiş olup dağılımları Tablo 15’te sunulmuştur. Olguların %14,1’ini hematolojik maligniteler, %85,9’unu non-hematolojik maligniteler oluşturmaktadır. 1 vaka hariç tüm vakalarda tek lokalizasyon tespit edilmiştir (1 vakada KMPH + KLL). 524 olgunun 487’sinde (%92,9) venöz tromboemboli tanısından önce kanser tanısı mevcut iken, 37’sinde (%7,1) venöz tromboemboli atağı sonrasında kanser tanısı aldığı saptanmıştır.

Tablo 15. Aktif kanseri olan hastalarda kanser lokalizasyonlarının dağılımları

		n(%)*	
Hematolojik Malignite	KMPH	20 (%3,8)	74 (%14,1)
	Non-Hodgkin lenfoma	19 (%3,6)	
	Multipl Myeloma	17 (%3,2)	
	Hodgkin lenfoma	6 (%1,1)	
	Akut myeloid lösemi	6 (%1,1)	
	Akut lenfositik lösemi	3 (%0,6)	
	Kronik lenfositik lösemi	3 (%0,6)	
Gastro-entero-hepatolojik sistem malignitesi	Pankreas kanseri	38 (%7,3)	145 (%27,7)
	Kolon kanseri	35 (%6,7)	
	Mide kanseri	22 (%4,2)	
	Hepatoselüler kanser	19 (%3,6)	
	Rektum kanseri	16 (%3,1)	
	Kolanjiosellüler kanser	8 (%1,5)	
	Özofagus kanseri	7 (%1,3)	
Ürogenital sistem malignitesi	Prostat kanseri	8 (%1,5)	40 (%7,6)
	Mesane kanseri	16 (%3,1)	
	Renal hücreli kanser	13 (%2,5)	
	Testis kanseri	3 (%0,6)	
Kadın genital sistem malignitesi	Endometrium kanseri	27 (%5,2)	60 (%11,4)
	Over kanseri	21 (%4,0)	
	Serviks kanseri	10 (%1,9)	
	Vulva kanseri	2 (%0,4)	
Solunum sistemi malignitesi	Akciğer kanseri	112 (%21,4)	120 (%22,9)
	Larinks kanseri	7 (%1,3)	
	Mezotelyoma	1 (%0,2)	
Beyin ve Sinir sistemi malignitesi	Glioblastom	24 (%4,6)	30 (%5,7)
	Medulloblastom/oligodendrogliom	5 (%1,0)	
	Menenjiom	1 (%0,2)	
Meme Kanseri		42 (%8,0)	
Osteosarkom		1 (%0,2)	
Nöroendokrin kanser		1 (%0,2)	
Sarkoma		4 (%0,8)	
Malign melanoma		3 (%0,6)	
Germ hücreli kanser		1 (%0,2)	
Sürrenal kanser		1 (%0,2)	
Baş-boyun kanseri		3 (%0,6)	

* Oranlar kanser tanılı olgular üzerinden verilmiştir.

Olguların 145'inde (%8,8) VTE tanısı farklı sebepler ile hastane yatışı sırasında gelişmiş iken; bu olgular haricinde 175 (%10,6) kişinin son 3 ayda hastane yatış öyküsü olduğu saptanmıştır. VTE gelişmiş olguların 1326'sında (%80,61) ise tanı öncesi ve sırasında hastane yatış öyküsü görülmemiştir. Yatış öyküsü mevcut olan (son 3 ayda hastane yatış öyküsü olan

ve hastanede yatışı anında tanı alan) vakaların yatış kliniklerinin dağılımları, Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Hastane yatış öyküsü olan vakaların yatış kliniklerine göre dağılımları

		Yatış öyküsü olan tüm vakalar	Yatışı sırasında tanı alan vakalar	Yalnızca son 3 ayda hastane yatış öyküsü olan vakalar
		(n:320)	(n:145)	(n:175)
Dahili Bilimler	Nöroloji	26 (%8,2)	12 (%8,3)	14 (%8,0)
	Yoğun bakım	21 (%6,6)	14 (%9,7)	7 (%4,0)
	Nefroloji	20 (%6,3)	13 (%9,0)	7 (%4,0)
	Medikal onkoloji	19 (%5,9)	10 (%6,9)	9 (%5,1)
	Hematoloji	19 (%5,9)	13 (%9,0)	6 (%3,4)
	Göğüs hastalıkları	18 (%5,6)	13 (%9,0)	5 (%2,9)
	Gastroenteroloji	18 (%5,6)	13 (%9,0)	5 (%2,9)
	Kardiyoloji	15 (%4,7)	8 (%5,6)	7 (%4,0)
	FTR	7 (%2,2)	6 (%4,1)	1 (%0,6)
	Dermatoloji	6 (1,9)	4 (2,8)	2 (1,1)
	Enfeksiyon hastalıkları	5 (%1,6)	4 (%2,8)	1 (%0,6)
	Radyasyon onkolojisi	2 (%0,6)	2 (%1,4)	-
	Romatoloji	1 (%0,3)	1 (%0,7)	-
	Endokrinoloji	1 (%0,3)	1 (%0,7)	-
Psikiyatri	1 (%0,3)	1 (%0,7)	-	
Cerrahi Bilimler	Ortopedi	38 (%11,9)	8 (%5,5)	30 (%17,1)
	Genel cerrahi	32 (%10,0)	4 (%2,8)	28 (%16,0)
	Kalp ve damar cerrahisi	18 (%5,6)	4 (%2,8)	14 (%8,0)
	Nöroşiruji	16 (%5,0)	3 (%2,1)	13 (%7,4)
	Üroloji	11 (%3,4)	4 (%2,8)	7 (%4,0)
	Kadın Hastalıkları	10 (%3,1)	4 (%2,8)	6 (%3,4)
	Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	6 (%1,9)	-	6 (%3,4)
	Göğüs cerrahisi	5 (%1,6)	1 (%0,7)	4 (%2,3)
	KBB	4 (%1,3)	2 (%1,4)	2 (%1,1)
	Göz hastalıkları	1 (%0,3)	-	1 (%0,6)

Yatış öyküsü mevcut olan (son 3 ayda hastane yatış öyküsü olan ve hastanede yatışı anında tanı alan) vakaların hastane yatış sebepleri Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Hastane yatış öyküsü olan vakaların yatış sebeplerine göre dağılımları

	Yatış öyküsü olan tüm vakalar (n:320)	Yatışı sırasında tanı alan vakalar (n:145)	Yalnızca son 3 ayda hastane yatış öyküsü olan vakalar (n:175)
Aktif solid malignite	27 (%8,4)	14 (%9,7)	13 (%7,4)
Renal hastalık	24 (%7,5)	16 (%11,0)	8 (%4,6)
Pulmoner enfeksiyon	21 (%6,6)	17 (%11,7)	4 (%2,3)
Enfeksiyon(pulmoner olmayan)	18 (%5,6)	11 (%7,6)	7 (%4,0)
Kardiyak olmayan vasküler cerrahi	18 (%5,6)	3 (%2,1)	15 (%8,6)
Kalça kırığı	16 (%5,0)	4 (%2,8)	12 (%6,9)
Diğer ortopedik travma	16 (%5,0)	4 (%2,8)	12 (%6,9)
Dekompanse kalp yetmezliği	3 (%0,9)	3 (%2,1)	-
İskemik inme	15 (%4,7)	6 (%4,1)	9 (%5,1)
Genel abdominal,pelvik cerrahi	14 (%4,5)	5 (%3,4)	9 (%5,1)
Diğer kardiyak sebepler	13 (%4,1)	6 (%4,1)	7 (%4,0)
Aktif hematolojik malignite	12 (%3,8)	9 (%6,2)	3 (%1,7)
Diğer medikal yatış sebepleri	12 (%3,8)	9 (%6,2)	3 (%1,7)
Diğer nörolojik sebepler	11 (%3,4)	6 (%4,1)	5 (%2,9)
Hemorajik inme	10 (%3,1)	4 (%2,8)	6 (%3,4)
Gastrointestinal/hepatobilier hastalık	8 (%2,5)	6 (%4,1)	2 (%1,1)
Pelvik malignite cerrahisi	8 (%2,5)	5 (%3,4)	3 (%1,7)
Abdominal malignite cerrahisi	7 (%2,2)	1 (%0,7)	6 (%3,4)
Majör travma operasyonsuz takip	5 (%1,6)	1 (%0,7)	4 (%2,3)
Hematolojik hastalık	3 (%0,9)	2 (%1,4)	1 (%0,6)
Cerrahi serviste operasyonsuz takip	3 (%0,9)	1 (%0,7)	2 (%1,1)
Ürolojik kapalı cerrahi	9 (%2,8)	3 (%2,1)	6 (%3,4)
Spinal cerrahi	7 (%2,2)	1 (%0,7)	6 (%3,4)
Gastrointestinal kanama	7 (%2,2)	5 (%3,4)	2 (%1,1)
Diğer cerrahi	7 (%2,2)	1 (%0,7)	6 (%3,4)
Beyin cerrahisi	6 (%1,9)	2 (%1,4)	4 (%2,3)
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	5 (%1,6)	1 (%0,7)	4 (%2,3)
Sezaryen operasyonu	4 (%1,3)	-	4 (%2,3)
Kardiyak cerrahi	3 (%0,9)	-	3 (%1,7)
Kalça protezi operasyonu	2 (%0,6)	-	2 (%1,1)
Bariatrik cerrahi	2 (%0,6)	-	2 (%1,1)
Artroskopi	2 (%0,6)	-	2 (%1,1)
Laparoskopik kolesistektomi	2 (%0,6)	-	2 (%1,1)

Hastaneye yatışı sırasında VTE gelişmiş olan (n:145) olgularda yatıştan VTE gelişimine kadar geçen medyan süre 10,0 (6,0-16,0) gün olarak hesaplanmış olup tanı öncesi ve sonrası toplam yatış medyan süresi 21,0(14,0-35,0) gün olarak bulunmuştur. Yalnızca son 3 ayda

hastane yatış öyküsü olup VTE geçirmiş olan (n:175) kişide taburculuktan sonra VTE gelişimine kadar geçen medyan süre 18,0 (10,0-30,0) gün olarak hesaplanmıştır.

Cerrahi operasyon geçirme öyküsü olan 140 (%8,5) olguda yapılan operasyonların dağılımı Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Cerrahi operasyon öykülerinin dağılımı

	n(%)*
Ortopedik cerrahi	38 (%27,1)
Genel(abdominal-pelvik) cerrahi	17 (%12,1)
Non-kardiyak vasküler cerrahi	15 (%10,7)
İntrakranial cerrahi	11 (%7,9)
Abdominal malignite cerrahisi	8 (%5,7)
Pelvik malignite cerrahisi	8 (%5,7)
Ürolojik kapalı cerrahi	8 (%5,7)
Spinal cerrahi	7 (%5,0)
Minör cerrahi	6 (%4,3)
Plastik rekonstrüktif cerrahi	6 (%4,3)
Kardiyak cerrahi	4 (%2,9)
Sezeryan operasyonu	4 (%2,9)
Non-Kardiyak torasik cerrahi	3 (%2,1)
Laparoskopik kolesistektomi	3 (%2,1)
Bariatrik cerrahi	2 (%1,4)

*yüzdelere operasyon öyküsü olan vakalar üzerinden hesaplanmıştır

Olguların 201’inde (%12,2) çeşitli nedenlerden dolayı immobilité mevcuttu. İmmobilité nedenlerinin dağılımları Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. İmmobilité nedenlerinin dağılımları

	n(%)*
İskemik serebrovasküler olay	43 (%21,4)
Fraktür nedenli (Alçı vs.)	38 (%18,9)
Demans, Alzheimer	28 (%13,9)
Kranial-spinal metastaz/ intrakraniyal kitle	25 (%12,4)
Gonartroz/Koksartroz	23 (%11,4)
Spinal travma/ Hasar/ parapleji	16 (%8,0)
Kanamalı serebrovasküler olay	14 (%7,0)
Bakım evinde kalma/ bakım hastası olma	8 (%4,0)
Serebral palsi / Kas hastalığı/Demiyelinizan hastalık	5 (%2,5)
8 saatten uzun yolculuk	1 (%0,5)

* Yüzdelere immobilité mevcut olan hasta popülasyonu üzerinden hesaplanmıştır.

Olguların 284'ünde (%17,3) VTE etiolojisinde yer alan genetik bozukluklar için çeşitli genetik testler istenmiş olup genetik panel sonuçlarının dağılımları Tablo 20'de sunulmuştur.

Tablo 20. Genetik tetkik sonuçlarının dağılımları

		n(%)*
Genetik test istenilen olgu		284 (%17,3)*
Genetik panel tipi		
	İkili	133 (%8,1)
	Dörtlü	60 (%3,6)
	Sekizli	91 (%5,5)
F2	Wild	247 (%15,2)
	Heterozigot	37 (%2,2)
	Homozigot	-
FVL	Wild	195 (%11,8)
	Heterozigot	74 (%4,5)
	Homozigot	15 (%0,9)
MTHFR667	Wild	61 (%3,7)
	Heterozigot	73 (%4,4)
	Homozigot	17 (%1,0)
MTHFR1298	Wild	73 (%4,4)
	Heterozigot	57 (%3,5)
	Homozigot	21 (%1,3)
Beta fibrinojen	Wild	67 (%4,1)
	Heterozigot	22 (%1,3)
	Homozigot	2 (%0,1)
FXIII	Wild	61 (%3,7)
	Heterozigot	25 (%1,5)
	Homozigot	5 (%0,3)
GP3A	Wild	81 (%4,9)
	Heterozigot	9 (%0,5)
	Homozigot	1 (%0,1)
PAI	4G/4G	29 (%1,8)
	4G/5G	45 (%2,7)
	5G/5G	17 (%1,0)
En az bir genetik mutasyon varlığı		68 (%4,1)

*yüzde tüm olgular üzerinden hesaplanmıştır

Kateter ilişkili VTE vakalarında katater lokalizasyonları ve tiplerinin dağılımı Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21. Kateter ilişkili tromboemboli vakalarında kateter lokalizasyonları ve tipleri

		n(%)
Santral venöz kateterler	Subklavian	1 (%1,1)
	Jugular	1 (%1,1)
	Femoral	6 (%6,5)
Diyaliz Kateterleri	Juguler	12 (%13,0)
	Femoral	14 (%15,2)
IV Port		14 (%15,2)
Periferik venöz kateter		44 (%47,8)

VENÖZ TROMBOEMBOLİ TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ VERİLER

Olguların tedavi şekilleri, tedavi süreleri, kullanılan tedavi rejimi gibi verilerin dağılımları Tablo 22’de sunulmuştur. Başlangıç tedavileri genellikle DMAH olduğu için antikoagülasyonun hangi ilaçla yapıldığı devam tedavilerde hangi tedaviyi aldığına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 22. Tedavi ile ilişkili verilerin dağılımları

		n(%)
Tedavi şekli	Ayaktan tedavi	690 (%41,9)
	Yatarak Tedavi	956 (%58,1)
	Yok	41 (%2,5)
Tedavide kullanılan ajan	DMAH	905 (%55,0)
	VKA	268 (%16,3)
	Rivaroksaban	243 (%14,8)
	Apiksaban	171 (%10,4)
	Edoksaban	2 (%0,1)
	Dabigatran	13 (%0,8)
	Fondaparinux	2 (%0,1)
	Heparin	1 (%0,1)
Tedavi süresi	3 ay	652 (%39,6)
	6 ay	346 (%21,0)
	Uzatılmış (extended)	607 (%36,9)
Trombolitik tedavi	Yok	1612 (%97,9)
	Var	34 (%2,1)
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1557 (%94,6)
	Minör	40 (%2,4)
	Majör	49 (%3,0)
Yatarak tedavi alan olgularda yatış süresi (/gün)		9,00 (6,00-14,00)*

*Medyan(25.-75. Persantil)

VENÖZ TROMBOEMBOLİ OLASI RİSK FAKTÖRLERİNİN FARKLI PARAMETRELERE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser öyküsü olan (n:524) ve olmayan (n:1122) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 23'te sunulmuştur.

Buna göre kanser tanısı olan grubun medyan yaş değeri, kanser tanısı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,0001). Yine yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde kanser tanısı olmayan grupta 40 yaş altında olma oranı, kanser tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kanser tanısı olmayan grupta tekrarlayan tromboemboli oranı, kanser tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kanser tanısı olmayan grupta yatarak tedavi alanların oranı, kanser tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 23. Kanser tanısı alan ve almayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		Kanser tanısı		P
		Olmayan (n:1122)	Olan (n: 524)	
Yaş (/yıl)		58,0(42,0-71,0)*	63,0 (56,0-70,0)*	0,001
Yaş kategorisi	<40 yaş	241 (%21,5)	27 (%5,2)	0,001
	40-65 yaş	483 (%43,0)	266 (%50,8)	
	≥65 yaş	398 (%35,5)	231 (%44,1)	
Cinsiyet	Kadın	544 (%48,5)	251 (%47,9)	0,825
	Erkek	578 (%51,5)	273 (%52,1)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	971 (%86,5)	505 (%96,4)	0,001
	Evet	151 (%13,5)	19 (%3,6)	
Tedavi şekli	Ayaktan	448 (%39,9)	241 (%46,0)	0,020
	Yatarak	674 (%60,1)	283 (%54,0)	
	Tedavi yok	32 (%2,9)	9 (%1,7)	
Tedavi süresi	3 ay	445 (%39,7)	207 (%39,5)	0,387
	6 ay	227 (%20,2)	119 (%22,7)	
	> 6 ay	418 (%37,3)	189 (%36,1)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1063 (%94,7)	494 (%94,3)	0,736
	Minör	31 (%2,8)	18 (%3,4)	
	Majör	28 (%2,5)	12 (%2,3)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde kanser tanısı alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Hastane yatış öyküsü olan (son 3 ayda yatış öyküsü olan ve yatışı sırasında VTE tanısı konulan tüm olgular) (n:320) ve olmayan (n:1326) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet,

tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 24'te sunulmuştur.

Tablo 24. Hastane yatış öyküsü olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		Hastane yatış öyküsü		P
		Olmayan (n:1326)	Olan (n: 320)	
Yaş (/yıl)		59,00(45,00-70,00)*	62,00(49,25-72,00)*	0,004
Yaş kategorisi	<40 yaş	229 (%17,3)	39 (%12,2)	0,009
	40-65 yaş	612 (%46,2)	137 (%42,8)	
	≥65 yaş	485 (%36,6)	144 (%45,0)	
Cinsiyet	Kadın	649 (%48,9)	146 (%45,6)	0,286
	Erkek	677 (%51,1)	174 (%54,4)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	1174 (%88,5)	302 (%94,4)	0,002
	Evet	152 (%11,5)	18 (%5,6)	
Tedavi şekli	Ayaktan	615 (%46,4)	74 (%23,1)	0,001
	Yatarak	711 (%53,6)	246 (%76,9)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	38 (%2,9)	3 (%0,9)	0,001
	3 ay	486 (%36,7)	166 (%51,9)	
	6 ay	278 (%21,0)	68 (%21,3)	
	> 6 ay	524 (%39,5)	83 (%25,9)	
	Yok	1251 (%94,3)	306 (95,6)	
Tedavi ilişkili kanama	Minör	43 (%3,2)	6 (%1,9)	0,433
	Majör	32 (%2,4)	8 (%2,5)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

Buna göre yatış öyküsü olan grubun medyan yaş değeri, yatış öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine hastane yatış öyküsü olmayan grupta 40 yaş altı olgu oranı, yatış öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yatış öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı, yatış öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yatış öyküsü olan grupta yatarak tedavi edilme durumu, yatış öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmesine karşın bu anlamlılık hastane yatışı öyküsü olan gruba, yatışı sırasında tanı alan vakaların (n: 145) sebep olduğu düşünülmüştür. Yatış sırasında tanı alan vakalar çıkarılarak yalnızca son 3 ayda yatış öyküsü olan vakalar (n:175) değerlendirildiğinde; öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında tedavi verilmiş şekli (ayaktan, yatarak) bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,394). Hastane yatış öyküsü olan grupta 3 aylık tedavi alanların oranı, yatış öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmışken, yatış öyküsü olmayan grupta ise 6 aydan uzun süreli tedavi alma oranı yatış

öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Diğer karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Cerrahi operasyon öyküsü olan (n:140) ve olmayan (n:1506) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 25'te sunulmuştur.

Buna göre cerrahi operasyon öyküsü olan grupta yatarak tedavi alma oranı, cerrahi operasyon öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 25. Cerrahi operasyon öyküsü olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		Cerrahi operasyon öyküsü		P
		Olmayan (n:1506)	Olan (n: 140)	
Yaş (/yıl)		60,00(46,00-70,00)*	59,50 (46,25-71,00)*	0,924
Yaş kategorisi	<40 yaş	243 (%16,1)	25 (%17,9)	0,223
	40-65 yaş	695 (%46,1)	54 (%38,6)	
	≥65 yaş	568 (%37,7)	61 (%43,6)	
Cinsiyet	Kadın	727 (%48,3)	68 (%48,6)	0,946
	Erkek	779 (%51,7)	72 (%51,4)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	1349 (%89,6)	127 (%90,7)	0,672
	Evet	157 (%10,4)	13 (%9,3)	
Tedavi şekli	Ayaktan	650 (%43,2)	39 (%27,9)	0,001
	Yatarak	856 (%56,8)	101 (%72,1)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	41 (%2,7)	-	0,052
	3 ay	598 (%39,7)	54 (%38,6)	
	6 ay	307 (%20,4)	39 (%27,9)	
	> 6 ay	560 (%37,2)	47 (%33,6)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1425 (%94,6)	132 (%94,3)	0,555
	Minör	46 (%3,1)	3 (%2,1)	
	Majör	35 (%2,3)	5 (%3,6)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

Hareketsizlik (immobilite) öyküsü olan (n:201) ve olmayan (n:1445) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 26'da sunulmuştur.

Buna göre immobilite öyküsü olan grubun medyan yaş değeri, immobilite öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine immobilite öyküsü olmayan grupta 40 yaş altı olanların oranı, immobilite öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek,

immobilite öyküsü olan grupta 65 yaş ve üzerinde olanların oranı immobilite öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Immobilite öyküsü olan grupta kadınların oranı, immobilite olmayan grupta ise erkeklerin oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Immobilite öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı, immobilite öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Immobilite öyküsü olan grupta yatarak tedavi alma oranı, immobilite öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer karşılaştırmalı analizlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 26. Immobilite öyküsü olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		İmmobilite öyküsü		p
		Olmayan (n:1445)	Olan (n: 201)	
Yaş (/yıl)		59,00 (45,00-69,00)	69,00 (53,50-79,00)	0,001
Yaş kategorisi	<40 yaş	252 (%17,4)	16 (%8,0)	0,001
	40-65 yaş	680 (%47,1)	69 (%34,3)	
	≥65 yaş	513 (%35,5)	116 (%57,5)	
Cinsiyet	Kadın	681 (%47,1)	114 (%56,7)	0,011
	Erkek	764 (%52,9)	87 (%43,3)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	1284 (%88,9)	192 (%95,5)	0,004
	Evet	161 (%11,1)	9 (%4,5)	
Tedavi şekli	Ayaktan	638 (%44,2)	51 (%25,4)	0,001
	Yatarak	807 (%55,8)	150 (%74,6)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	40 (%2,8)	1 (%0,5)	0,051
	3 ay	564 (%39,0)	88 (%43,8)	
	6 ay	297 (%20,6)	49 (%24,4)	
	> 6 ay	544 (%37,6)	63 (%31,3)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1364 (%94,4)	193 (%96,0)	0,152
	Minör	42 (%2,9)	7 (%3,5)	
	Majör	39 (%2,7)	1 (%0,5)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

Majör travma öyküsü olan (n:59) ve olmayan (n:1587) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 27’de sunulmuştur.

Buna göre majör travma öyküsü olan grupta 40 yaş altında olanların oranı, majör travma öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Majör travma öyküsü olan grupta erkeklerin oranı, majör travma öyküsü olmayan grupta kadınların oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Majör travma öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama durumu, majör

travma öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Travma öyküsü olmayan grupta 6 aydan daha uzun süre tedavi kullananların oranı, travma öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Diğer karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 27. Majör travma öyküsü olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		Majör travma öyküsü		P
		Olmayan (n:1587)	Olan (n: 59)	
Yaş (/yıl)		60,00 (47,00-70,00)	55,00 (37,00-77,00)	0,575
Yaş kategorisi	<40 yaş	252 (%15,9)	16 (%27,1)	0,044
	40-65 yaş	729 (%45,9)	20 (%33,9)	
	≥65 yaş	606 (%38,2)	23 (%39,0)	
Cinsiyet	Kadın	774 (%48,8)	21 (%35,6)	0,047
	Erkek	813 (%51,2)	38 (%64,4)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	1418 (%89,4)	58 (%98,3)	0,026
	Evet	169 (%10,6)	1 (%1,7)	
Tedavi şekli	Ayaktan	670 (%42,2)	19 (%32,2)	0,126
	Yatarak	917 (%57,8)	40 (%67,8)	
	Tedavi yok	41 (%2,6)	-	
Tedavi süresi	3 ay	619 (%39,0)	33 (%55,9)	0,007
	6 ay	331 (%20,9)	15 (%25,4)	
	> 6 ay	596 (%37,6)	11 (%18,6)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1499 (%94,5)	58 (%98,3)	0,462
	Minör	49 (%3,1)	-	
	Majör	39 (%2,5)	1 (%1,7)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

Gebelik veya postpartum durumu olan (n:33) ve olmayan (n:762) kadın hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 28’de sunulmuştur

Buna göre gebelik veya postpartum durumu olan grupta medyan yaş diğer gruba göre anlamlı düşük izlenmiştir. Diğer grup karşılaştırmalarında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 28. Gebelik veya postpartum durumu olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		Gebelik veya postpartum durum		p
		Olmayan (n:762)	Olan (n: 33)	
Yaş (/yıl)		61,00 (48,00-712,00)	29 (24,00-34,00)	0,001
Yaş kategorisi	<40 yaş	98 (%12,9)	31 (%93,9)	0,001
	40-65 yaş	342 (%44,9)	1 (%3,0)	
	≥65 yaş	322 (%42,3)	-	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	694 (%91,4)	29 (%87,9)	0,530
	Evet	68 (%8,9)	4 (%12,1)	
Tedavi şekli	Ayaktan	317 (%41,6)	13 (%39,4)	0,801
	Yatarak	445 (%58,4)	20 (%60,6)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	22 (%2,9)	-	0,776
	3 ay	293 (%38,5)	13 (%39,4)	
	6 ay	161 (%21,1)	9 (%27,3)	
	> 6 ay	286 (%37,5)	11 (%33,3)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	722 (%94,8)	33 (%100,0)	0,816
	Var	40 (%5,2)	-	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

İntravenöz kateter öyküsü olan (n:92) ve olmayan (n:1554) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 29’da sunulmuştur.

Buna göre intravenöz kateter öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı, IV kateter öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. IV kateter öyküsü olanlarda 3 aylık tedavi alma oranı, IV kateter öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan diğer karşılaştırmalı analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 29. İntravenöz kateter öyküsü olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		İntravenöz kateter öyküsü		p
		Olmayan (n:1554)	Olan (n: 92)	
Yaş (/yıl)		60,00 (47,00-70,00)*	58,50 (45,25-68,00)*	0,437
Yaş kategorisi	<40 yaş	251 (%16,2)	17 (%18,5)	0,808
	40-65 yaş	707 (%45,5)	42 (%45,7)	
	≥65 yaş	596 (%38,4)	33 (%35,9)	
Cinsiyet	Kadın	754 (%48,5)	41 (%44,6)	0,461
	Erkek	800 (%51,5)	51 (%55,4)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	1385 (%89,1)	91 (%98,9)	0,003
	Evet	169 (%10,9)	1 (%1,1)	
Tedavi şekli	Ayaktan	647 (%41,6)	42 (%45,7)	0,448
	Yatarak	907 (%58,4)	50 (%54,3)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	38 (%2,4)	3(%3,3)	0,001
	3 ay	586 (%37,7)	66 (%71,7)	
	6 ay	337 (%21,7)	9 (%9,8)	
	> 6 ay	593 (%38,2)	14 (%15,2)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	1467 (%94,4)	90 (%97,8)	0,368
	Minör	48 (%3,1)	1 (%1,1)	
	Majör	39 (%2,5)	1 (%1,1)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

En az bir genetik mutasyon varlığı gösterilmiş olan (n:68) ve olmayan (n:216) hastaların yaş, yaş grupları, cinsiyet, tekrarlama durumu, alınan tedavi şekli, tedavi süresi ve tedavi ilişkili kanama gibi parametrelerin dağılımları ve fark analizleri Tablo 30’da sunulmuştur.

Buna göre en az bir genetik mutasyon varlığı tespit edilmiş olan ve genetik analiz yapılmış ancak genetik mutasyon varlığı tespit edilmemiş olan grup arasında parametrelerin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 30. En az bir genetik mutasyon varlığı olan ve olmayan gruplarda çeşitli parametrelerin dağılımları

		En az bir genetik mutasyon varlığı		p
		Olmayan (n:216)	Olan (n: 68)	
Yaş (/yıl)		41,50 (33,25-51,75)*	40,00 (31,25-49,00)*	0,307
Yaş kategorisi	<40 yaş	93 (%43,1)	33 (%48,5)	0,611
	40-65 yaş	112 (%51,9)	33 (%48,5)	
	≥65 yaş	11 (%5,1)	2 (%2,9)	
Cinsiyet	Kadın	117 (%54,2)	39 (%57,4)	0,645
	Erkek	99 (%45,8)	29 (%42,6)	
VTE tekrarlama durumu	Hayır	159 (%73,6)	49 (%72,1)	0,801
	Evet	57 (%26,4)	19 (%27,9)	
Tedavi şekli	Ayaktan	98 (%45,4)	26 (%38,2)	0,301
	Yatarak	118 (%54,6)	42 (%61,8)	
Tedavi süresi	Tedavi yok	5 (%2,3)	-	0,520
	3 ay	38 (%17,6)	15 (%22,1)	
	6 ay	43 (%19,9)	12 (%17,6)	
	> 6 ay	130 (%60,2)	41 (%60,3)	
Tedavi ilişkili kanama	Yok	205 (%94,9)	63 (%92,6)	0,644
	Minör	5 (%2,3)	3 (%4,4)	
	Majör	6 (%2,8)	2 (%2,9)	

*Medyan(25.-75. Persantil); VTE: Venöz Tromboemboli.

ANATOMİK LOKALİZASYONLARINA GÖRE VTE'NİN İNCELENMESİ

Derin Ven Trombozu, Pulmoner Tromboemboli ve Birlikteliğin Olduğu Vakalar

Derin ven trombozu (n:501), pulmoner tromboemboli (n:506) tanılı ve ikisinin birlikte olduğu vakalar birlikte değerlendirilerek çeşitli risk faktörleri karşılaştırmaları yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Tablo 31’de sunulmuştur.

Buna göre üç grup arasında yaş medyan değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan posthoc analize göre yalnızca DVT tanısı olan grubun medyan yaş değeri, yalnızca pulmoner emboli tanısı olan grup ve her iki tanının birlikte olduğu gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Tablo 31. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli vakalarında risk faktörleri

		Tromboemboli lokalizasyonları			p
		DVT (n:501)	PE (n:506)	DVT+PE (n:265)	
Yaş (/yıl)		59,0 (42,0-69,0)	64,0 (53,0-74,0)	62,0 (51,0-72,5)	0,001 1-2 1-3
Yaş kategorisi	<40 yaş	95 (%19,0)	58 (%11,5)	32 (%12,1)	0,001
	40-65 yaş	235 (%46,9)	201 (%39,7)	116 (%43,8)	
	≥65 yaş	171 (%34,1)	247 (%48,8)	117 (%44,2)	
Cinsiyet	Kadın	238 (%47,5)	244 (%48,2)	137 (%51,7)	0,526
	Erkek	263 (%52,5)	262 (%51,8)	128 (%48,3)	
Kanser varlığı		136 (%27,1)	178 (%35,2)	82 (%30,9)	0,023
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü		57 (%11,4)	48 (%9,5)	50 (%18,9)	0,001
İmmobilite durumu		75 (%15,0)	68 (%13,4)	48 (%18,1)	0,225
Cerrahi op. öyküsü		44 (%8,8)	40 (%7,9)	40 (%15,1)	0,004
Gebelik varlığı		8 (%1,6)	4 (%0,8)	1 (%0,4)	0,224
Postpartum durum varlığı		6 (%1,2)	1 (%0,2)	3 (%1,1)	0,154
Majör travma öyküsü		24 (%4,8)	19 (%3,8)	13 (%4,9)	0,656
IV Kateter öyküsü		17 (%3,4)	-	2 (%0,8)	0,001
1.derece akrabada VTE öyküsü		8 (%1,6)	2 (%0,4)	7 (%2,6)	0,018
Alt ekstremitelerde variköz ven varlığı		39 (%7,8)	9 (%1,8)	12 (%4,5)	0,001
OKS kullanım öyküsü		6 (%1,2)	4 (%0,8)	5 (%1,9)	0,407

DVT: Derin ven trombozu; PE: pulmoner Emboli; IV: İntravenöz; Op: Operasyon; VTE: Venöz tromboemboli; OKS: Oral kontraseptif;

Yaş kategorileri açısından da değerlendirildiğinde yalnızca DVT tanısı alan grubun yaş aralığı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Yalnızca pulmoner emboli tanısı olan grupta kanser öyküsü oranı yalnızca DVT tanılı olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yalnızca pulmoner emboli tanısı alan grupta son 3 ayda hastane yatış öyküsü oranı her iki tanının birlikte izlendiği gruba göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Yine yalnızca DVT tanısı alan grupta son 3 ayda hastane yatış öyküsü her iki tanının birlikte olduğu gruba göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Her iki tanının birlikte olduğu grupta cerrahi operasyon öyküsü oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Yalnızca DVT tanılı grupta IV kateter öyküsü oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Her iki tanının birlikte olduğu grupta 1. Derece yakınlarında VTE öyküsü oranı yalnızca pulmoner emboli tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Yalnızca DVT tanılı grupta alt ekstremitelerde variköz ven varlığı oranı yalnızca pulmoner emboli tanılı gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Genetik test istenmiş olan vakalarda tanı lokalizasyonlarına göre sonuçların dağılımı Tablo 32’de sunulmuştur. Buna göre her iki tanının birlikte olduğu grupta PAI test sonucunun

5G/5G çıkma oranı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Diğer karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 32. Tromboemboli lokalizasyonlarına göre genetik test sonuçlarının dağılımı

		Tromboemboli lokalizasyonları			p
		DVT (n:501)	PE (n:506)	DVT+PE (n:265)	
F2	Wild	72 (%87,8)	74 (%89,2)	44 (%86,3)	0,882
	Heterozigot	10 (%12,2)	9 (%10,8)	7 (%13,7)	
FVL	Wild	49 (%59,8)	62 (%74,7)	33 (%64,7)	0,367
	Heterozigot	27 (%32,9)	17 (%20,5)	15 (%29,4)	
	Homozigot	6 (%7,3)	4 (%4,8)	3 (%5,9)	
MTHFR 667	Wild	13 (%32,5)	22 (%46,8)	9 (%36,0)	0,254
	Heterozigot	19 (%47,5)	22 (%46,8)	14 (%56,0)	
	Homozigot	8 (%20,0)	3 (%6,4)	2 (%8,0)	
MTHFR 1298	Wild	24 (%60,0)	18 (%38,3)	14 (%56,0)	0,297
	Heterozigot	12 (%30,0)	24 (%51,1)	9 (%36,0)	
	Homozigot	4 (%10,0)	5 (%10,6)	2 (%8,0)	
Beta fibrinojen	Wild	17 (%77,3)	24 (%75,0)	10 (%71,4)	0,900
	Heterozigot	4 (%18,2)	7 (%21,9)	4 (%28,6)	
	Homozigot	1 (%4,5)	1 (%3,1)	-	
FXIII	Wild	13 (%59,1)	21 (%65,6)	10 (%71,4)	0,953
	Heterozigot	7 (%31,8)	9 (%28,1)	3 (%21,4)	
	Homozigot	2 (%9,1)	2 (%6,3)	1 (%7,1)	
GP3A	Wild	18 (%81,8)	29 (%90,6)	12 (%85,7)	0,572
	Heterozigot	4 (%18,2)	2 (%6,3)	2 (%14,3)	
	Homozigot	-	1 (%3,1)	-	
PAI	4G/4G	5 (%22,7)	14 (%43,8)	3 (%21,4)	0,019
	4G/5G	14 (%63,6)	15 (%46,9)	4 (%28,6)	
	5G/5G	3 (%13,6)	3 (%9,4)	7 (%50,0)	

DVT: Derin ven trombozu; PE: pulmoner Emboli.

Diğer Nadir Gözlenen Lokalizasyonlardaki VTE Vakaları

Üst ekstremitte DVT tanılı (n:58) vakalarda risk faktörleri dağılımları Tablo 33'te sunulmuştur. Splanknik sistem trombozu vakalarında risk faktörlerinin dağılımları Tablo 34'te sunulmuştur.

Tablo 33. Üst ekstremitte DVT vakalarında risk faktörleri

		Üst Ekstremitte DVT (n:58)
Yaş (/yıl)		57,50 (46,75-66,25)
Yaş kategorisi	<40 yaş	7 (%12,1)
	40-65 yaş	35 (%60,3)
	≥65 yaş	16 (%27,6)
Cinsiyet	Kadın	25 (%43,1)
	Erkek	33 (%56,9)
Aktif kanser varlığı		30 (%51,7)
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü		4 (%6,9)
İmmobilite durumu		4 (%6,9)
Cerrahi operasyon öyküsü		4 (%6,9)
Gebelik varlığı		-
Postpartum durum varlığı		-
Majör travma öyküsü		1 (%1,7)
Intravenöz Kateter öyküsü		26 (%44,8)
1.derece akrabada VTE öyküsü		-
Alt ekstremitte variköz ven varlığı		-
Oral kontraseptif kullanım öyküsü		-

VTE: Venöz tromboemboli.

Tablo 34. Splanknik sistem trombozu vakalarında risk faktörleri

		Splanknik sistem trombozları (n:105)
Yaş (/yıl)		58,00 (46,50-67,00)
Yaş kategorisi	<40 yaş	14 (%13,3)
	40-65 yaş	52 (%49,5)
	≥65 yaş	39 (%37,1)
Cinsiyet	Kadın	50 (%47,6)
	Erkek	55 (%52,4)
Kanser varlığı		49 (%46,7)
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü		5 (%4,8)
İmmobilite durumu		2 (%1,9)
Cerrahi operasyon öyküsü		5 (%4,8)
Gebelik varlığı		-
Postpartum durum varlığı		-
Majör travma öyküsü		1 (%1,0)
Intravenöz Kateter öyküsü		-
1.derece akrabada VTE öyküsü		1 (%1,0)
Alt ekstremitte variköz ven varlığı		-
Oral kontraseptif kullanım öyküsü		-

VTE: Venöz tromboemboli.

Aktif kanseri ve splanknik sistemde trombozu olan 49 olgunun 14'ünde hepatosellüler karsinom, 10'unda pankreas kanseri, 9'unda MPN, 4'ünde mide kanseri, 3'ünde kolanjiosellüler kanser, 3'ünde kolon kanseri, 3'ünde meme kanseri, 1'inde NHL, 1'inde akciğer kanseri, 1'inde KLL ve MPN tanısı bulunmaktadır. Splanknik sistemde trombozu olan olguların 32'sinde karaciğer sirozu tanısı bulunmaktadır.

Serebral sinüs ven trombozu vakalarında risk faktörlerinin dağılımı Tablo 35'te sunulmuştur.

Tablo 35. Serebral sinüs venöz trombozu vakalarında risk faktörleri

		Sinüs ven trombozu (n:35)
Yaş (/yıl)		38,0 (29,0-49,0)
Yaş kategorisi	<40 yaş	18 (%51,4)
	40-65 yaş	15 (%42,9)
	≥65 yaş	2 (%5,7)
Cinsiyet	Kadın	25 (%71,4)
	Erkek	10 (%28,6)
Kanser varlığı		1 (%2,9)
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü		1 (%2,9)
İmmobilite durumu		1 (%2,9)
Cerrahi operasyon öyküsü		1 (%2,9)
Gebelik varlığı		1 (%2,9)
Postpartum durum varlığı		4 (%11,4)
Majör travma öyküsü		-
Intravenöz Kateter öyküsü		-
1.derece akrabada VTE öyküsü		1 (%2,9)
Alt ekstremitede variköz ven varlığı		-
Oral kontraseptif kullanım öyküsü		4 (%11,4)

VTE: Venöz tromboemboli.

Serebral venöz sinüs trombozu tanısı olan olguların %94,3'ü 65 yaş altı, %51,4'ü 40 yaş altı olgulardan oluşmaktadır. SVST olan 35 olgunun 5'inde gebelik/pospartum dönemde olma, 4'ünde oral kontraseptif kullanımı, 4'ünde Behçet hastalığı tanısı, 1'inde AFAS tanısı bulunmaktadır.

İzole yüzeyel ven trombozlarında risk faktörlerinin dağılımı Tablo 36'da sunulmuştur.

Tablo 36. İzole yüzeyel ven trombozu vakalarında risk faktörleri

		Yüzeyel ven trombozları (n:146)
Yaş (/yıl)		53,50 (36,00-62,25)
Yaş kategorisi	<40 yaş	39 (%26,7)
	40-65 yaş	76 (%52,1)
	≥65 yaş	31 (%21,2)
Cinsiyet	Kadın	63 (%43,2)
	Erkek	83 (%56,8)
Kanser varlığı		31 (%21,2)
Son 3 ayda hastane yatış öyküsü		9 (%6,2)
İmmobilite durumu		2 (%1,4)
Cerrahi operasyon öyküsü		3 (%2,1)
Gebelik varlığı		4 (%2,7)
Postpartum durum varlığı		1 (%0,7)
Majör travma öyküsü		1 (%0,7)
Intravenöz Kateter öyküsü		46 (%31,5)
1.derece akrabada VTE öyküsü		-
Alt ekstremitede variköz ven varlığı		39 (%26,7)
Oral kontraseptif kullanım öyküsü		-

VTE: Venöz tromboemboli.

Çeşitli ailesel ve edinilmiş trombofili sebepleri Tablo 37’de sunulmuştur.

Tablo 37. Çeşitli ailesel ve edinilmiş trombofili sebeplerinin çalışmamızdaki sıklıkları

	n (%)*
VTE öyküsü	170 (10,3)
FVL heterozigot	74 (4,5)
Dekompanse kalp yetmezliği	65 (3,9)
Karaciğer sirozu	44 (2,7)
Enfeksiyon/son 3 ayda enfeksiyon	39 (2,4)
PGM heterozigot	37 (2,2)
Behçet hastalığı	18 (1,1)
Anti-fosfolipid antikor sendromu	16 (1,0)
FVL homozigot	15 (0,9)
Nefrotik sendrom	11 (0,7)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	7 (0,4)
Antitrombin III eksikliği	2 (0,1)
Protein C eksikliği	1 (0,06)
Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri	1 (0,06)

*Sıklıklar tüm VTE olguları arasındaki yüzde olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm çoğunlukla bir ileri yaş hastalığıdır. Ageno ve arkadaşları tarafından çok uluslu GARFIELD-VTE kayıt programına dahil edilen DVT veya DVT+PE tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmada 10.685 vakanın ortanca yaşının 60,2, %50,4'ünün erkek %49,6'sının kadın ve olguların %39,5'inin ise 65 yaş üzeri olduğu saptanmıştır(80). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı $57,94 \pm 16,71$ olup erkeklerin yaş ortalaması $57,61 \pm 16,18$, kadınların yaş ortalaması ise $58,28 \pm 17,27$ olarak saptanmıştır. Cinsiyet açısından değerlendirmede ise istatistiksel anlamlılığı olmayacak bir şekilde hafif erkek hakimiyeti olduğu görülmüştür (E/K:1,07). GARFIELD-VTE çok uluslu ve çok merkezli Avrupa kökenli bir kayıt sistemidir. Çalışmamızdaki olguların yaş ve cins dağılımları bu kayıt sistemindeki ile hemen hemen aynıdır. Bu veri VTE'nin görülme yaşı ve cins arasında ülkeler arasında bir farklılığın olmadığını göstergesidir.

40 yaş altında VTE riskinin belirgin olarak daha düşük olduğu ve VTE ilişkili risk faktörlerinin yaşa bağımlı değişim gösterebildiği bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki olgular <40, 40-65, >65 olmak üzere 3 farklı yaş grubuna ayrılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 1646 hastanın 268'i (%16,3) 40 yaş altı, 749'u (%45,5) 40-65 yaş arası, 629'u (%38,2) 65 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur. Veri tabanımızda VTE'nin 40 yaş altında oldukça seyrek görüldüğü doğrulanmıştır. 40 yaş altı olguların VTE gelişim ve tekrarlama risk faktörleri açısından dikkatli bir incelemeden geçmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Venöz tromboembolizm gelişimi için bağımsız risk faktörleri tanımlanmış ve etkili önleme yöntemleri kullanılmakta olmasına rağmen yıllar içerisinde azalmayan bir sıklıkta görülmeye devam edilmektedir(4). Çalışmamızda da yıllar içerisinde VTE olgu sayıları benzer

miktarlarda görülmüş, yıllar içerisinde yatış sırasında tanı alan hasta sayısı benzer oranlarda izlenmiştir.

Venöz tromboembolizm genellikle alt ekstremité DVT ve PE'yi tanımlanmakta kullanılsa da tüm venöz sistemde tromboz izlenebilmektedir(4). DVT, PE veya DVT+PE tanılı olgular çalışmamızdaki olguların %77,2'sini oluşturmaktadır. Geri kalanı izole yüzeysel VTE (%8,9), splanknik sistem trombozları (%6,7), ÜEDVT (%3,5), SVST (%2,1), VCI trombozu (%1,3), renal ven trombozu (%0,2) gibi farklı anatomik yerleşimli trombozlulardır.

Çalışmamızdaki olguların %30,4'ünde alt ekstremité DVT, %30,7'sinde PE, %16,1'inde DVT+PE birlikte bulunmaktadır. DVT ve PE birlikteliğinin yaşamsal önemi vardır. DVT saptanan PE olgularında DVT saptanmayan PE olgularına göre mortalite ve nüksün daha sık olduğu bildirilmiştir(81). Keller ve arkadaşları tarafından 346.586 PE tanılı hastada yapılan bir çalışmada olguların 126.477'sinde (%36.5) eşlik eden DVT saptanmıştır(82). Hastaların başvuru şikayeti çalışmamız kapsamında olmamakla birlikte; çalışmamızda PE'si olan 771 olgunun 265 tanesinde (PE olgularının %34,3'ü) eşlik eden DVT bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Tzoran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DVT tanısı konulmuş ve PE açısından asemptomatik olarak değerlendirilen 2375 hastanın 842'inde (%35) pulmoner emboli saptanmıştır(83). Çalışmamızda DVT tanısı olan 824 hastanın 265'inde (%32,1) PE tanısı da mevcuttur ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Agno ve arkadaşlarının çalışmasında üst ekstremité DVT'lerinin tüm DVT tanıları içerisindeki oranı %5,3 olarak saptanmıştır(80). Çalışmamızdaki DVT tanılarının %7,0'ını üst ekstremité DVT'leri oluşturmaktadır. ÜEDVT tanısında santral venöz katater en güçlü risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Mai ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %45' inde son 1 ayda santral katater öyküsü varken, %38'inde malignite tanısı bulunmaktadır(84). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ÜEDVT olgularının %48'inde kanser tanısı bulunmaktadır(85). Çalışmamızdaki ÜEDVT olgularının %44,8'inde IV katater öyküsü, %51,7'sinde aktif kanser tanısı bulunmaktadır. ÜEDVT'li olgularla karşılaşıldığında bu iki risk faktörünün akılda olması gerekmektedir. Bu verilerimizin de literatür verilerinden farklı olmadığı görülmektedir.

VTE olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan olağan dışı bölgelerde VTE, kanıta dayalı net önerilerin kısıtlılığı nedeniyle tedavisi ve takibi zor bir hasta grubunu oluşturmaktadır(86). Çalışmamızdaki olguların 170'inde (%10.3) olağan dışı bölgelerde VTE saptanmıştır. Olağan dışı bölgelerde tromboz tanılarının 105'i portal sistem ilişkili, 35'i serebral venöz sinüs trombozu (SVST), 21'i VCI trombozu, 5'i hepatik ven trombozu, 4'ü renal ven trombozu tanısı almıştır. Retinal ven trombozu tanısı çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Splanknik sistem trombozu tanımı; portal, mezenterik (SMVT), splenik ven trombozu(SVT) ve Budd-Chiari sendromunu (BCS) içeren bir tanımlamadır. Portal ven trombozu en sık görülen splanknik VTE tipiysen, BCS en az görülen splanknik VTE tablosudur(87). Ageno ve arkadaşlarının yaptığı 604 splanknik VTE olgusunu içeren çalışmada olguların %77'sinde PVT, %44'ünde mezenterik VTE, %38,4'ünde çoklu vende tromboz, %22,9'unda splenik ven trombozu, %9,1'inde BCS sendromu görülmüştür(88). Çalışmamızdaki 110 splanknik sistem trombozu olgusunun lokalizasyonları incelendiğinde %73'ünde PVT, %30'unda mezenterik ven trombozu, %23,7'sinde çoklu vende tromboz, %21,8'inde splenik ven trombozu, %4,5'inde BCS tanısı mevcuttu. Ageno ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %27,8'inde karaciğer sirozu, %22,7'sinde solid tümör, %10'unda intraabdominal inflamasyon veya enfeksiyon, %9'unda abdominal cerrahi, %8,2'sinde MPN, %1,8'sinde İBH tetikleyici faktör olarak değerlendirilmişken; %27,2'sinde tetikleyici faktör tespit edilmemiştir(88). Çalışmamızda splanknik VTE tanısı olan hastaların %36'sında aktif solid kanser, %29'unda karaciğer sirozu, %8,1'inde MPN tetikleyici faktör olarak değerlendirilmiştir. Bizim olgularımızda kanser birinci sırada yer almıştır. Olasılıkla bu hasta grubunda hepatit B ilişkili malignitelerin ülkemizde fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Serebral venöz sinüs trombozu tüm inmelerin <%1'inden sorumlu olan nadir bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla ve erkeklere göre daha genç yaşta görülür. Olguların %85'inde belirlenebilen bir risk faktörü bulunabilmektedir. Bunlardan en sık olanı oral kontraseptif kullanımı ve gebeliktir. Edinilmiş trombofililer, vaskülit, MPN, kronik inflamatuvar bozukluklar, enfeksiyon, malignite, travma gibi lokal faktörler de etkili olabilir (56, 89). Çalışmamızdaki tüm VTE'lerin %2,1'inin SVST tanısı mevcuttur. SVST tanılı hastaların %71,4'ü kadın idi. Yaş grupları incelendiğinde SVST tanısı olan olguların %51,4'ü 40 yaşın altında olduğu görülmektedir. SVST tanılarının %94,3'ü ise 65 yaş altı olgulardan oluşmaktadır. Çalışmamızdaki SVST olgularının %14,2'sinde gebelik/postpartum dönemde olma, %11,4'ünde oral kontraseptif kullanımı, %11,4'ünde Behçet hastalığı, %2,9'unda AFAS, %2,9'unda nefrotik sendrom tetikleyici faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu verilerin literatür ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

İzole kendini sınırlayan bir VTE tablosu olan yüzeysel VTE ile ilgili çalışmalar genellikle sınırlı ve geriye dönük planlanmış çalışmalardır. Çalışmamızda yüzeysel VTE'li olguların oranı %8,9 idi. Beklendiği gibi alt ekstremitte yüzeysel ven trombozları üst ekstremitte yerleşimine göre daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (%5,3'e karşın %3,6). Nitekim

prospektif bir çalışmada tanı anında eşlik eden DVT ve PE olmayan 600 olgunun 3 aylık takibi sonucunda olguların %10,2'sinde tromboembolik komplikasyon görülmüştür (PE %0,5, DVT %2,8, yüzeysel VTE'nin büyümesi %3,3, tekrarlayan yüzeysel VTE %1,9)(90). Bu nedenle izole yüzeysel VTE, VTE tanıları arasında göz ardı edilmemesi gereken önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Ploton ve arkadaşlarının üst ekstremitte yüzeysel VTE hastalarında yaptığı bir çalışmada olguların %85'inde periferik IV kateter mevcuttur(91). Çalışmamızdaki üst ekstremitte yüzeysel VTE olgularının %77,9'unun periferik venöz katater öyküsü mevcuttur. Tung-Chen ve arkadaşlarının alt ekstremitte yüzeysel VTE olgularında yaptığı bir çalışmada en sık risk faktörü variköz venler olarak saptanmış, olguların %57,3'ünde variköz venler görülmüştür(92). Çalışmamızdaki alt ekstremitte yüzeysel VTE olgularının %45'inde alt ekstremitte venöz yetmezliği VTE gelişimde olası risk faktörü olarak değerlendirilmiş, literatür ile uyumlu bulunmuştur. Alt ekstremitte variköz venleri olan olguların yüzeysel VTE açısından riskli oldukları ve bu konuda sağlık çalışanlarının ve hastaların farkındalığının artırılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızdaki olgularda VTE gelişme ihtimalini arttıran risk faktörlerinin sıklıkları incelendiğinde; aktif kanser varlığı (%31,8), immobilité (%12,2), son 3 ayda hastane yatış öyküsü (%10,6), cerrahi operasyon öyküsü (%8,5), IV katater öyküsü (%5,6), majör travma (%3,6), gebelik (%1,1), postpartum dönem (%0,9), OKS kullanımı (%1,2) olarak saptanmıştır. Ageno ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %12,5'inin cerrahi öyküsü, %12'sinin hastaneye yatış, %7,8'inin alt ekstremitte travma geçirme öyküsü, %10,1'inin aktif kanseri, %13,1'inin kanser öyküsü, %5,7'sinde immobilité tetikleyici risk faktörü olarak değerlendirilmiştir(80). Ageno ve arkadaşlarının çalışmasında aktif kanser tanımı tanıdan 90 gün önceye kadar tedavi edilen ya da 30 gün içerisinde tedavi alan kanser hastaları için kullanılmıştır. Çalışmamızdaki aktif kanser tanımı yeni tanı almış veya aktif tedavi alan veya progresif/metastatik hastalığı olan tüm malignite tanılı hastaları içermektedir. Literatüre göre daha sık kanser tanısı olmasının sebebinin bu olduğu düşünülmektedir.

İmberti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VTE tanılı hastaların %20,4'ünde kanser ile ilişkili tromboz saptanmıştır. Hastaların %18'inde bilinen malignite mevcutken, %2,4'ünde kanser tanısı VTE tanısından sonra ya da VTE tanısı ile birlikte konulmuştur(93). Çalışmamızda VTE tanılı hastaların 524'ünde (%31,8) kanser tetikleyici faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu 524 hastanın 37'sinde (tüm VTE olgularının %2,2'si) VTE malignitenin ilk bulgusu olarak ortaya çıkmış ve hasta VTE tanısından sonra malignite tanısı almıştır. Güncel kılavuzlar ilk tetiklenmemiş VTE atağından sonra öykü, fizik muayene ve laboratuvar

oluşan basit testlerde şüphe olmaması halinde ayrıntılı kanser araştırması önermemekte yaşa uygun rutin tarama programlarının devamını önermektedir. Olağan dışı bölgelerde tromboz gelişen hastalarda ise sadece splanknik bölge trombozları için MPN ve PNH tetkiki önerilmektedir(94).

Giustozzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada semptomatik kanser ilişkili VTE olgularının %18,4'ünde kolorektal, %16,9'unda akciğer, %14,2'sinde meme, %12,9'unda genitoüriner , %10,3'ünde jinekolojik, %7,4'ünde pankreas ya da hepatobiliyer kanser görülmüş, %8,6'sında hematolojik malignite mevcuttur(95). Çalışmamızda kanser ilişkili VTE olarak değerlendirilen 524 olgunun %21,4'ünde akciğer kanseri, %9,8'inde kolorektal kanser, %8'inde meme kanseri, %7,3'ünde pankreas kanseri, %5,2'sinde endometrium kanseri, %4,0'ünde over kanseri, %4,6'sında glioblastom, %4,2'sinde mide kanseri, %3,8'inde MPN, %3,6'sında non-hodgkin lenfoma, %3,6'sında hepatosellüler kanser, %3,2'sinde multiple myelom tanısı mevcuttu. Çalışmamızdaki kanser ilişkili VTE olgularının %10,3'ünde malign hematolojik hastalık bulunmaktadır. MPN tanılı hastalar da bu olgulara eklendiği takdirde bu oran %14,1'e çıkmaktadır.

Hastane ilişkili VTE tanımı yatış sırasında yatışın 48. saatinden sonra ya da taburculuk sonrası 90 gün içerisinde gelişen VTE için kullanılmaktadır(96). Heit ve arkadaşlarının DVT ve/veya PE olguları üzerinde yaptığı bir çalışmada 658 olgunun %28'inde hastane yatışı ile ilişki saptanmıştır(97). Amin ve arkadaşlarının medikal hastalarda yaptığı çalışmada hastane ilişkili trombozların %56,6'sı taburculuk sonrası gerçekleşmiştir(98). Bruno ve arkadaşları tarafından yapılan hem medikal hem de cerrahi hastaların dahil edildiği MITH prospektif kohort çalışmasında hastane ilişkili trombozların %22'si yatış sırasında gerçekleşirken %78'i taburculuk sonrası 3 ay içerisinde gerçekleşmiştir(99). Stubbs ve arkadaşları tarafından yatış öyküsü olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada hastane ilişkili VTE'lerin %71'i taburculuk sonrası tanı almış, taburculuktan tanıya kadar geçen medyan süre 17 gün olarak bulunmuştur(100). Çalışmamızda hastane ilişkili tromboz 320 (%19) olguda tespit edilmiştir. Hastane ilişkili VTE'lerin 145'i (%45,3) yatış sırasında tanı almışken 175'i (%54,7) taburculuk sonrası ilk 3 ay içerisinde tanı almıştır. MITH çalışmasındaki hastaların ortalama yatış süresi 4-5 gün iken çalışmamızda yatış sırasında tanı alan hastaların yatış sürelerinin medyanı 21,0(14,0-35,0) gündür ve yatıştan tanıya kadar geçen medyan süre ise 10,0(6,0-16,0) gündür. Çalışmamızdaki yatış sürelerinin daha uzun olması hastane ilişkili trombozlarda yatış sırasında olan trombozların oranının literatüre göre daha yüksek olmasının sebebi olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bazı olgularda son 3 aydaki yatış öyküsü ile VTE

tanısı ilişkilendirilmemiş olabilir. Bu sebeple taburculuk sonrası VTE tanılarının oranı daha düşük saptanmış olabilir. Çalışmamızda taburculuk sonrası ilk 3 ay içerisinde tanı alan hastaların taburculuktan tanı almasına kadar geçen medyan süre 18,0 (10,0-30,0) gün olarak bulunmuştur.

MITH çalışmasında yatış sırasında tanı alan hastaların %72,3'ü medikal servislerde, %27,7'si cerrahi servislerde yatan hastalar olmuş, taburculuk sonrası 3 ay içerisinde tanı alan hastaların %76,6'sını medikal %23,4'ünü cerrahi hastalar oluşturmuştur(99). MITH çalışması ile uyumlu olarak çalışmamızda hastane yatışı sırasında VTE gelişen 145 olgunun 115'i (%79,3) medikal servislerde, 30'u (%20,7) cerrahi servislerde gelişmiştir. Ancak literatürden farklı olarak çalışmamızda taburculuk sonrası VTE gelişen 175 olgunun 111'i (%63,4) cerrahi servislerde, %36,6'sı medikal servislerde yatış öyküsü olan olgular olmuş, çalışmamızdaki taburculuk sonrası VTE'lerin büyük bir kısmını cerrahi olgular oluşturmuştur. Çalışmamızdaki cerrahi servisten taburculuk sonrası VTE gelişen 111 olgunun 30'unda (%27) ortopedi servisinde, 28'inde (%25,2) genel cerrahi servisinde yatış öyküsü bulunmaktadır. Merkezimizde cerrahi hastalarda taburculuk sonrası tromboprofilaksi ile ilgili çalışmalara ve uygun hastalarda taburculuk sonrası tromboprofilaksi uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel kılavuzlarda ortopedik ve abdominal malignite cerrahisi geçiren hastalarda uzatılmış taburculuk sonrası VTE tromboprofilaksisi yapılması önerilmektedir(101, 102). Çalışmamızdaki veriler de bu hasta grubundaki artmış riski göstermektedir. Medikal hastalarda taburculuk sonrası profilaksi ile ilgili çelişkili sonuçlar olup, süre konusunda yeterli güçlü kanıtlar mevcut değildir.

Çalışmamızdaki hastane ilişkili VTE olgularının hastane yatış sebepleri incelendiğinde %8,4'ünde aktif solid malignite, %7,8'inde inme (iskemik ve hemorajik inmelerin toplamı), %7,5'inde renal hastalık, %6,6'sında pulmoner enfeksiyon, %5,6'sında pulmoner olmayan enfeksiyon, %5'inde kalça kırığı, %5'inde diğer ortopedik travma, %4,5'inde genel abdominal/pelvik cerrahi, %4,7'sinde abdominal/pelvik malignite cerrahisi yatış sebebi olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta grubu yatış sırasında ve taburculuk sonrası ilk 3 ay olarak iki alt grupta incelendiğinde; yatış sırasında tanı alan hastalarda en sık yatış sebepleri pulmoner enfeksiyon (%11,7), renal hastalık (%11,0), aktif solid malignite (%9,7), pulmoner olmayan enfeksiyon (%7,6) olarak görülmektedir. Taburculuk sonrası ilk 3 ay içerisinde tanı alan olguların en sık yatış sebepleri kardiyak olmayan vasküler cerrahisi (varis operasyonu vs.) (%8,6), aktif solid malignite (%7,4), kalça kırığı (%6,9), diğer ortopedik travma (%6,9) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hastane ilişkili VTE'nin en sık görüldüğü medikal servis nöroloji servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %8,2'si) iken, cerrahi bilimlerde ortopedi servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %11,9'u) olmuştur. Yatış sırasında VTE tanısı alan olguların %9,7'si yoğun bakım, %9'u göğüs hastalıkları, %9'u nefroloji, %9'u gastroenteroloji, %9'u hematoloji, %8,3'ü nöroloji servisinde yatariken tanı almıştır. Taburculuk sonrası dönemde tanı alan olguların %17,1'ini ortopedi, %16'sını genel cerrahi, %8'inin kalp damar cerrahisi, %7,4'ünün nöroşirurji servisinde yatış/operasyon öyküsü bulunmaktadır. Hastane ilişkili tüm VTE olguları incelendiğinde olguların %11,9'unun ortopedi, %10'unun genel cerrahi, %8,2'sinin nöroloji servisinde yatışı/ yatış öyküsü bulunmaktadır.

GARFIELD-VTE kayıt programındaki kadınların %3,6'sında gebelik ilişkili tromboz tespit edilmiş, bununla uyumlu olarak çalışmamızdaki kadınların %4'ünde gebelik/postpartum dönem ile ilişkili tromboz saptanmıştır. GARFIELD-VTE kayıt programındaki kadınların %10'unda OKS kullanımı tespit edilmiştir(80). Çalışmamızdaki kadınların %2,4'ünde OKS kullanımı VTE oluşumu ile ilişkilendirilen risk faktörü olarak kayıt edilmiştir. Ülkemizde oral kontraseptif kullanımının oranının düşük olması bu farklılığın oluşmasına katkı sağlamış olabilir. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2018 verilerine göre evli kadınlar arasındaki oral kontraseptif kullanımının tüm yöntemler arasındaki sıklığı %5 olarak bulunmuş, ABD'de ise bu oran %27,5 olarak tespit edilmiştir(103). Öte yandan OKS kullanımı ile VTE ilişkisi irdelenmemiş hastalar da olabilir. Merkezimizde OKS kullanımı ile VTE ilişkisi hakkındaki farkındalığın artırılması, OKS kullanımı sırasında gelişen VTE'nin dökümantasyonun yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Elgendy ve arkadaşlarının RIETE kayıt sistemi verileri üzerinden yaptığı çalışmada; 1119 gebelik ilişkili VTE olgusunun 596'sı (%53,3) gebelikte, 523'ü (%46,7) postpartum dönemde gerçekleşmiştir. 739 olguda DVT tanısı varken 380 olguda DVT eşlik eden ya da etmeyen PE tanısı bulunmaktadır. Postpartum VTE'lerin %40'ı sezaryen doğum ile ilişkili bulunmuştur(104). Çalışmamızda gebelik ilişkili değerlendirilen 33 VTE olgusunun 18'i (%54,5) gebelik sırasında gerçekleşmişken, 15'i (%45,5) postpartum dönemde gerçekleşmiştir. Postpartum dönemde gerçekleşen VTE olgularının 4 tanesi sezaryen operasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

2019 yılı sonunda başlayan ve ilk vakaların ülkemizde 2020'de görüldüğü COVID-19 enfeksiyonu da artmış tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir(105). Çalışmamızda 2020 yılında 11 olguda COVID-19 enfeksiyonu ilişkili VTE tespit edilmiştir.

Çalışmamızda olguların yalnızca 20'sinde (%1,2) 1. derece akrabada VTE öyküsü dökümanite edilmiştir. Sundquist ve arkadaşları tarafından ilk tetiklenmemiş VTE atağını geçiren 610 olguda yapılan çalışmada olguların 161'inde (%26,4) aile öyküsü saptanmış ve aile öyküsü olan olgularda VTE tekrarlama riski daha yüksek bulunmuştur(106). VTE tekrarlama riskinin öngörülmesinde yeri olan aile öyküsünün merkezimizde takip ve tedavisi olan hastalarda rutin olarak dökümanite edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda majör travma öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama durumu, majör travma öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,0026$). İntravenöz katater öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı IV katater öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,003$). Hastane ilişkili trombozu olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hastane ilişkili trombozu olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Hareketsizlik öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hareketsizlik öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,004$). Prins ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada VTE gelişimi için tetikleyici faktör olmayan hastalarda VTE tekrarlama oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(107). Bu veriler hastanın tanı anındaki risk profilinin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve dökümanite edilmesinin hastada VTE tekrarlama riskinin değerlendirilmesinde önemini göstermektedir.

Kanser, tekrarlayan VTE için önemli bir risk faktörüdür(108). Çalışmamızda ise; kanser tanısı olmayan grupta tekrarlayan VTE oranı, kanser tanısı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,02$). Bunun muhtemel sebebi olarak aktif kanseri olmayan grubun daha genç ve sağlıklı ve daha uzun bir grup olması, bu sebeple takip süresinin daha uzun olması düşünülmektedir.

Venöz tromboz sonrasında trombofili tetkikleri hekimler ve hastalar için kafa karıştırıcı olabilir. Trombofili, çoklu genetik ve çevresel etken ile oluşabilir. Trombofili tetkiki klinik pratikte belirsizlik ve hasta endişesinde artışa yol açabilir. Bu sebeple trombofili tetkiki için uygun hasta seçimi önem taşımaktadır. 60 yaş üstü ve VTE için tetikleyici risk faktörü olan hastalarda trombofili tetkiki yapılması önerilmemektedir(79). Trombofili tetkikinin bir parçası olan ve sıkça istenen genetik varyasyonlar çalışmamızda incelenmiştir. Merkezimizde trombofili genetik testi üç farklı genetik panel kullanılmaktadır. İkili panelde PGM ve FVL varyasyonları, dördü panelde PGM, FVL, MTHFR667, MTHFR1298 ve beta fibrinojen varyasyonları incelenirken sekizli panelde dördü panele ek olarak FXIII, GP3A ve PAI gen varyasyonları incelenmektedir. Çalışmamızdaki olguların 284'ünde (%17,3) genetik tetkik istenmiş olup 133 olguda ikili, 60 olguda dördü, 91 olguda sekizli genetik panel istenmiştir.

Olguların %4,5'inde FVL heterozigot, %0,9'unda FVL homozigot saptanmıştır. %2,2'sinde PGM heterozigot varyasyonu saptanmıştır. FVL heterozigot varyasyonu en sık görülen hereditör trombofili sebebidir ve tromboz riskini 7 kat artırır. Daha nadir görülen FVL homozigot varyasyonu ise yaşam boyu tromboz riskini yaklaşık 20 kat artırır(109). FVL ve PGM varyasyonları dışındaki genetik trombofili testlerinin klinik uygulamada herhangi bir fark yaratmaması ve tromboz riskine katkılarının FVL ve PGM varyasyonu kadar yüksek olmadığının görülmesi nedeniyle güncel kılavuzlarda FVL ve PGM varyasyonu dışındaki genetik varyasyonların tetkik edilmesi önerilmemektedir(110). Akar tarafından Türkiye verileri ile yapılan bir derlemede sağlıklı popülasyonda FVL taşıyıcılığı %7,9 olarak bulunmuştur(111). Favaloro ve arkadaşları tarafından tromboz öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada 2700 FVL tetkikinde %11'inde FVL heterozigot, %0,4'ünde FVL homozigot tespit edilmiş; 2135 PGM tetkikinde erkeklerin %6,6'sında kadınların %4,3'ünde PGM tespit edilmiştir (78). FVL ve PGM tetkiklerinin gerekliliği ve klinik uygulama değiştirmede faydası tartışmaya açıktır. Çalışmamızdaki FVL heterozigot sonuçlarımız diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. VTE'li olgularda düşük görülmesinin en olası nedeni uygun hastalarda istem yapılmamış olmasıdır. PGM ise beklenen sıklıktadır. VTE tekrarı ile ilgili yeterli veri bulunmadığından bu parametre incelenememiştir.

Çalışmamızdaki 2 olguda PC eksikliği, 1 olguda AT eksikliği, 1 olguda PNH trombofiliye sebep olan faktör olarak değerlendirilmiştir. PC, PS, AT aktivite testleri antikoagülan kullanımından etkilenmektedir. Bu testlerin antikoagülan kesildikten sonra istenmesi gerekmektedir. VKA kesildikten en az 2 hafta, DOAK kesildikten en az 3 gün sonra değerlendirme yapılmalıdır. Mateo ve arkadaşları tarafından 2132 VTE olgusu üzerinde yapılan çalışmada olguların %7,27'sinde PC eksikliği, %0,75'inde PS eksikliği, %0,47'sinde AT eksikliği tespit edilmiştir. Bu çalışmada tüm VTE olgularında tetkik yapılması nedeniyle çalışmamıza göre daha yüksek oranlar elde edilmiş olabilir. Merkezimizde PC, PS, AT eksikliklerine yönelik tetkiklerin genç ve tetikleyici risk faktörü olmayan hasta grubunda, uygun zamanda tetkik edilmesi hakkında farkındalığın artırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda 18 olguda Behçet hastalığı ilişkili ve 16 olguda antifosfolipid antikor sendromu ilişkili VTE tespit edilmiştir. Bölgemizdeki hastalarda Behçet hastalığı ve AFAS'ın trombofili değerlendirilirken akılda tutulması gereken iki önemli hastalık olduğu görülmektedir(41).

Çalışmamızdaki hastaların %58,1'i yatarak, %41,9'u sadece ayaktan tedavi almıştır. Lutsey ve arkadaşları tarafından 2011-2018 yılları arasındaki DVT ve PE tanılı olgularda

yapılan retrospektif çalışmada; PE tanılarının %18'inde, DVT tanılarının %57'sinde başlangıç tedavisi yatış olmadan sadece ayakta düzenlenmiş ve yıllar içerisinde ayakta tedavi oranında artış gözlenmiştir(112). Düşük riskli PE ve DVT olgularının ayakta tedavisinin güvenli olduğu bilinmektedir. Hestia kriterleri PE'nin ayakta tedavi kararının verilmesinde en sık kullanılan klinik karar değerlendirme aracıdır. Amerikan acil uzmanları derneği tarafından düşük riskli DVT ve PE'nin belirlenebilmesi için yatak başı değerlendirme araçları geliştirilmiştir(113). Merkezimiz bölgeye hizmet veren en büyük 3. basamak merkez özelliğini taşımakta ve geniş bir alandaki hasta popülasyonuna sağlık hizmeti sunulmaktadır. Hastanın hastane ulaşımının psikososyal ve ekonomik gerekçelerle zorluğu ve ayakta takibin düzenli olamayacağı öngörüsü nedeniyle merkezimizde yatarak tedavi oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olguların %55'i DMAH, %16,3'ü VKA, %26,1'i DOAK tedavisi almıştır. Hastaların %2,1'ine trombolitik tedavi yapılmıştır. Trombolitik tedavilerin hepsinin pulmoner emboli hastalarına yapıldığı göz önüne alındığında PE (PE ve DVT+PE) tanılı hastaların %4'üne trombolitik tedavi yapılmıştır. Çalışmamızda VKA, DOAK kullanımı öncesi DMAH kullanımı, DOAK öncesi VKA kullanımı incelenmemiştir. Ageno ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %27'si ayakta tedavi almış, %17,6'sı DMAH, %32,7'si VKA, %49,72'si DOAK kullanmıştır, hastaların %4,2'sine trombolitik tedavi yapılmıştır(80). Kuhrau ve arkadaşları tarafından PE olgularında antikoagülan seçimi ile ilgili yapılan çalışmada hastaların %47,4'ünde DOAK, %29,2'sinde VKA, %23,4'ünde DMAH tedavisi verilmiş; VKA seçiminde en sık faktör obezite olarak değerlendirmiş, DMAH seçilmesinin en sık sebebi kanser tanısı olması şeklinde değerlendirilmiştir(114). Bu çalışmadan sonra yayınlanan güncel kılavuzlarda kanser ilişkili VTE tedavisinde DMAH ve DOAK kullanımı önerilmekte uzun süreli tedavide DOAK kullanımı önerilmektedir. Luminal gastrointestinal kanser, üroepitelyal kanserler gibi kanama riski daha yüksek durumlarda, CYP3A4 ve P-glikoprotein pompayı etkileyen ilaç kullanımı gibi durumlarda DMAH kullanımı DOAK'lara göre daha güvenli görülmekte ve önerilmektedir(101). Türk Toraks Derneği'nin 2021 tarihli PE tanı ve tedavi kılavuzunda da ilaç seçiminde DOAK kullanımı öncelikli olarak önerilmektedir(115). Ülkemizde DOAK kullanımı için öncesinde VKA ile başarısızlık şartı olması nedeniyle merkezimizde DOAK'ın daha az tercih edilebildiği düşünülmektedir. DOAK'lar arasında en sık kullanılan ilaç rivaroksaban olmuştur. Bunun sebebi olarak dünyada ve ülkemizde ilk ruhsatlanan ve kullanıma giren DOAK'ın rivaroksaban olması düşünülmüştür. Hastaların

%55'inde tercih edilen DMAH tedavisinde hasta uyumu ve tedaviye devamlılığında sorun yaşanabilmektedir.

Çalışmamızdaki olguların %39,6'sı 3 ay, %21'i 6 ay, %36,9'u 6 aydan uzun süreli tedavi almışlardır. Tedavi süresinin belirlenmesinde VTE atağının majör veya minör tetikleyici faktör sonrası mı ya da belirlenebilen bir tetikleyici bir faktör olmadan mı geliştiği önemlidir. Amerikan Hematoloji Derneği 2020 VTE tedavi kılavuzunda tetiklenmiş VTE atağından sonra 3-6 aylık tedavi önerilirken, kronik kalıcı bir risk faktörü ile tetiklenmiş ya da tetiklenmemiş VTE'de uzatılmış tedavi verilmesi önerilmektedir. Uzatılmış tedavi planlanan hastanın kanama riski de değerlendirilmelidir(116). Merkezimizdeki uygun hastaya uygun sürede antikoagülasyon verilir verilmediği ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 6 yıllık sürede 956 hasta VTE nedeniyle yatarak tedavi almış, yatarak tedavi alan olguların medyan yatış süresi 9,00 (6,00-14,00) gün olarak saptanmıştır. Bu veriler VTE'nin sağlık sisteminde oluşturduğu yükü göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması ve farklı uzmanlık alanları tarafından takip edilmiş olan heterojen bir hasta grubunu incelemesi, uzmanlık alanları arasında hasta takip sistemlerinin farklılığı nedeniyle bazı verilere ulaşılamamıştır. VTE minör risk faktörlerinden olan obezite ve sigara kullanımı yeterli veriye ulaşılamaması nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir. Alt ekstremitte distal DVT'leri ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle alt ekstremitte DVT tanıları proksimal, distal olarak sınıflanmamıştır. Şüphe olan hastada popliteal ven distalinin de VTE açısından ultrasonografik değerlendirilmesi yapılması hakkında merkezimizde farkındalık arttırılmalıdır. VTE'ye atfedilen mortalite ile ilgili yeterli veri olmadığı için VTE ilişkili mortalite ve sağkalım analizi yapılamamıştır.

Çalışmamız VTE ile ilgili pek çok çalışmanın aksine hemen tüm lokalizasyonlardaki VTE tanılarını içermekte, VTE'nin vücuttaki tüm venöz sistemleri etkileyebileceğini göstermekte, hemen tüm hekimlerin yatan ya da ayaktan hastalarda VTE ile karşılaşabileceğini ifade etmektedir. Gerek cerrahi gerekse dahili bilimlerin takip ettiği ayaktan ya da yatan hastalarda VTE riskinin değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymakta, VTE tanısı konulan hastalarda tetikleyici faktörlerin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde takip ve tedavisi yapılan VTE tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerinin ve klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi, hasta profilinin geriye dönük olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışma sonucuna göre elde edilen başlıca veriler şu şekildedir:

1. Olguların ortalama yaşı $57,94 \pm 16,71$ olup erkeklerin yaş ortalaması $57,61 \pm 16,18$, kadınların yaş ortalaması ise $58,28 \pm 17,27$ olarak saptanmıştır.
2. 1646 olgunun 268'i (%16,3) 40 yaş altı, 749'u (%45,5) 40-65 yaş arası, 629'u (%38,2) 65 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur.
3. Cinsiyet açısından değerlendirmede istatistiksel anlamlılığı olmayacak bir şekilde hafif erkek hakimiyeti olduğu görülmüştür (E/K:1,07).
4. DVT, PE veya DVT+PE tanılı olgular çalışmamızdaki olguların %77,2'sini oluşturmaktadır. Geri kalanı farklı anatomik yerleşimli trombozlulardır. %30,4'ünde alt ekstremitte DVT, %30,7'sinde PE, %16,1'inde DVT+PE birlikte bulunmaktadır.
5. Yüzeysel VTE'li olguların oranı %8,9 idi.
6. Çalışmamızdaki olguların 170'inde (%10,3) olağan dışı bölgelerde VTE saptanmıştır. Olağan dışı bölgelerde tromboz tanılarının 105'i portal sistem ilişkili, 35'i serebral venöz sinüs trombozu (SVST), 21'i VCI trombozu, 5'i hepatik ven trombozu, 4'ü renal ven trombozu tanısı almıştır.
7. DVT tanılarının %7,0'ını üst ekstremitte DVT'leri oluşturmaktadır.
8. VTE gelişme ihtimalini arttıran risk faktörlerinin sıklıkları incelendiğinde; aktif kanser varlığı (%31,8), immobilité (%12,2), son 3 ayda hastane yatış öyküsü

(%10,6), cerrahi operasyon öyküsü (%8,5), IV katater öyküsü (%5,6), majör travma (%3,6), gebelik (%1,1), postpartum dönem (%0,9), OKS kullanımı (%1,2) olarak saptanmıştır.

9. Hastane ilişkili VTE'nin en sık görüldüğü medikal servis nöroloji servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %8,2'si) iken, cerrahi bilimlerde ortopedi servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %11,9'u) olmuştur.
10. Majör travma öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama durumu, majör travma öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,0026$).
11. İntravenöz katater öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı IV katater öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,003$).
12. Hastane ilişkili trombozu olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hastane ilişkili trombozu olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,002$).
13. Hareketsizlik öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hareketsizlik öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,004$).

ÖZET

Venöz tromboembolizm genellikle alt ekstremitte DVT ve PE tanılarını kapsayacak şekilde kullanılsa da splanknik, serebral ve üst ekstremitte venleri başta olmak üzere tüm venöz sistemde oluşabilmektedir. Edinilmiş ve kalıtsal yatkınlıklar ile klinik risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşan çoklu etmenli karmaşık bir hastalık olan VTE gelişiminde risk faktörleri arasında ilerleyen yaş, uzamış immobilité, malignite, majör cerrahi, çoklu travma, geçirilmiş VTE ve kronik kalp yetmezliğı bulunmaktadır.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde takip ve tedavisi yapılan VTE tanılı hastaların epidemiyolojik özelliklerinin ve klinik risk faktörlerinin değeriendirilmesi, hasta profilinin geriye dönük olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Olguların ortalama yaşı $57,94 \pm 16,71$ olup erkeklerin yaş ortalaması $57,61 \pm 16,18$, kadınların yaş ortalaması ise $58,28 \pm 17,27$ olarak saptanmıştır. 1646 hastanın 268'i (%16,3) 40 yaş altı, 749'u (%45,5) 40-65 yaş arası, 629'u (%38,2) 65 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur. DVT, PE veya DVT+PE tanılı olgular çalışmamızdaki olguların %77,2'sini oluşturmaktadır (%30,4'ünde alt ekstremitte DVT, %30,7'sinde PE, %16,1'inde DVT+PE). DVT tanılarının %7,0'ını üst ekstremitte DVT'leri oluşturmaktadır. 170'inde (%10,3) olağan dışı bölgelerde VTE saptanmıştır. Olağan dışı bölgelerde tromboz tanılarının 105'i portal sistem ilişkili, 35'i serebral venöz sinüs trombozu (SVST), 21'i VCI trombozu, 5'i hepatik ven trombozu, 4'ü renal ven trombozu tanısı almıştır. 110 splanknik sistem trombozu olgusunun lokalizasyonları incelendiğinde %73'ünde PVT, %30'unda mezenterik ven trombozu, %23,7'sinde çoklu vende tromboz, %21,8'inde splenik ven trombozu, %4,5'inde BCS tanısı mevcuttu.

VTE gelişme ihtimalini arttıran risk faktörlerinin sıklıkları incelendiğinde; aktif kanser varlığı (%31,8), immobilité (%12,2), son 3 ayda hastane yatış öyküsü (%10,6), cerrahi operasyon öyküsü (%8,5), IV katater öyküsü (%5,6), majör travma (%3,6), gebelik (%1,1), postpartum dönem (%0,9), OKS kullanımı (%1,2) olarak saptanmıştır.

Hastane ilişkili tromboz 320 (%19) olguda tespit edilmiştir. Hastane ilişkili VTE'lerin 145'i (%45,3) yatış sırasında tanı almışken 175'i (%54,7) taburculuk sonrası ilk 3 ay içerisinde tanı almış, hastane ilişkili VTE'nin en sık görüldüğü medikal servis nöroloji servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %8,2'si) iken, cerrahi bilimlerde ortopedi servisi (hastane ilişkili VTE'lerin %11,9'u) olmuştur.

ÜEDVT olgularının %44,8'inde IV katater öyküsü, %51,7'sinde aktif kanser tanısı bulunmaktadır. Splanknik VTE tanısı olan hastaların %36'sında aktif solid kanser, %29'unda karaciğer sirozu, %8,1'inde MPN tetikleyici faktör olarak değerlendirilmiştir. SVST daha genç yaşta ve kadınlarda daha sık görülmüştür. Çalışmamızdaki SVST olgularının %14,2'sinde gebelik/postpartum dönemde olma, %11,4'ünde oral kontraseptif kullanımı, %11,4'ünde Behçet hastalığı, %2,9'unda AFAS, %2,9'unda nefrotik sendrom tetikleyici faktör olarak değerlendirilmiştir.

Olguların %4,5'inde FVL heterozigot, %0,9'unda FVL homozigot saptanmıştır. %2,2'sinde PGM heterozigot varyasyonu saptanmıştır

Majör travma öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama durumu, majör travma öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,0026$).İntravenöz katater öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı IV katater öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,003$).Hastane ilişkili trombozu olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hastane ilişkili trombozu olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,002$).Hareketsizlik öyküsü olmayan grupta VTE tekrarlama oranı hareketsizlik öyküsü olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,004$).

Olguların %58,1'i yatarak, %41,9'u sadece ayaktan tedavi almış, %55'i DMAH, %16,3'ü VKA, %26,1'i DOAK tedavisi almıştır.

Anahtar kelimeler: VTE, risk faktörleri, epidemiyoloji

REVIEW OF THE DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM

SUMMARY

Although venous thromboembolism is generally used to define lower extremity DVT and PE, it can occur in the entire venous system such as splanchnic, cerebral and upper extremity veins. VTE is a multifactorial complex disease, caused by the combination of acquired and hereditary predispositions and clinical risk factors. There are risk factors which enhance the possibility of VTE occurrence that including advancing age, prolonged immobility, malignancy, major surgery, multiple trauma, previous VTE, and chronic heart failure.

In our study, it was aimed to evaluate the epidemiological features and clinical risk factors of patients with VTE, who were followed up and treated at Trakya University Medical Faculty Health Practice and Research Center, and to examine the patient profile retrospectively.

Mean age of the cases was 57.94 ± 16.71 years, mean age of men was 57.61 ± 16.18 years and the mean age of women was 58.28 ± 17.27 years. Of 1646 patients, 268 (16.3%) were under the age of 40, 749 (45.5%) were between the ages of 40-65, and 629 (38.2%) were aged 65 and over. Cases diagnosed with DVT, PE or DVT+PE constitute 77.2% of the cases in our study (30.4% lower extremity DVT, 30.7% PE, 16.1% DVT+PE). Upper extremity DVTs constitute 7.0% of DVT diagnoses. VTE was detected in 170 (10.3%) of them at unusual sites. 105 of the thrombosis diagnoses in unusual regions were portal system related, 35 cerebral venous sinus thrombosis (CVST), 21 VCI thrombosis, 5 hepatic vein thrombosis, 4 renal vein thrombosis.

When the localizations of 110 splanchnic system thrombosis cases were examined, there was a diagnosis of PVT in 73%, mesenteric vein thrombosis in 30%, multiple vein thrombosis in 23.7%, splenic vein thrombosis in 21.8%, and BCS in 4.5%.

When the frequencies of risk factors that increase the probability of VTE development are examined; presence of active cancer (31.8%), immobility (12.2%), history of hospitalization in the last 3 months (10.6%), history of surgical operation (8.5%), history of IV catheter (5.6%), major trauma (3.6%), pregnancy (1.1%), postpartum period (0.9%), oral contraceptive use (1.2%) is found.

Hospital-associated thrombosis is detected in 320 (19%) cases. While 145 (45.3%) hospital-associated VTEs were diagnosed during hospitalization, 175 (54.7%) were diagnosed within the first 3 months after discharge. The neurology service was the medical service which hospital associated VTE most seen (8,2% of all hospital associated VTEs) and orthopedics was the surgical service(11,9% of hospital-associated VTEs)

There is a history of IV catheter in 44.8% and active cancer in 51,7% of UEDVT cases. Among splanchnic VTE cases; active solid cancer (36% of cases), liver cirrhosis (29% of cases) and MPN (8,1% of cases) were evaluated as triggering factors. CVST was more common at younger ages and in women. Pregnancy/postpartum period (14,2% of cases), oral contraceptive use (11,4% of cases), Behçet's disease (11,4% of cases), AFAS (2,9% of cases), nephrotic syndrome (2,9% of cases) was considered as a triggering factor of the CVST cases in our study.

FVL heterozygous found 4,5%, FVL homozygous found 0,9% and PGM heterozygous found 2,2% of genetic testing requested patients.

The rate of recurrence of VTE was found to be significantly higher in the group without a history of major trauma compared to the group with a history of major trauma ($p=0.0026$). In the group without hospital-related thrombosis, the rate of recurrence of VTE was found to be significantly higher than those with hospital-related thrombosis ($p=0.002$). The rate of recurrence of VTE in the group without a history of immobility was found to be significantly higher than in the group with a history of inactivity ($p:0.004$).

58.1% of the cases received inpatient treatment, 41.9% received only outpatient treatment, 55% received LMWH, 16.3% VKA, 26.1% DOAC treatment.

Keywords: VTE, risk factors, epidemiology

KAYNAKLAR

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118(9):1340-7.
2. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haematol* 2019;102(1):53-62.
3. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet* 2021;398(10294):64-77.
4. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83(5):657-60.
6. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(4):401-9.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158(6):585-93.
8. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, Cohen AT, Gumbs PD, Bauersachs R, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe-Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:doi:1076029619883946.
9. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):277-87.

10. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2613-8.
11. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, et al. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2015;13(8):1365-71.
12. Machin M, Salim S, Onida S, Davies AH. Venous thromboembolism risk assessment tools: Do we need a consensus? *Phlebology* 2019;34(9):579-81.
13. Paolo P, Franco N, Angelo G, Vittorio P, Enrico B, Raffaele P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205.
14. Timp JF, Lijfering WM, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add? *J Thromb Haemost* 2019;17(9):1527-34.
15. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11(3):402-11.
16. Schulman S, Ageno W, Konstantinides SV. Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117(7):1219-29.
17. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Euro J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9-82.
18. Pathus dS. G. La vie et les Miracles de Saint Louis. Paris: Bibliotheque National de France 1330–50.
19. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(5-6):209-12.
20. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):168-72.
21. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3-14.
22. Tagalakakis 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(9):832.e13-21.
23. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(11):1245-8.

24. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117(2):390-400.
25. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009;23(5):225-9.
26. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med* 2022: <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00829-w>
27. Owens AP, 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res* 2011;108(10):1284-97.
28. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, Mackman N, Wallén H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(9):1724-38.
29. Naudin C, Burillo E, Blankenberg S, Butler L, Renné T. Factor XII Contact Activation. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(8):814-26.
30. Braat EA, Dooijewaard G, Rijken DC. Fibrinolytic properties of activated FXII. *Eur J Biochem* 1999;263(3):904-11.
31. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23-1):9-16.
32. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710-6.
33. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(7):1480-3.
34. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712-23.
35. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British J Haematol* 2010;149(2):209-20.
36. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost* 2014;112(6):1103-9.
37. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):154-64.
38. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(12):1177-87.
39. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-20.

40. Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22(11):2020-8.
41. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J* 2015;13:15.
42. Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost* 2003;1(12):2463-5.
43. Khorana AA, Mackman N, Falanga A, Pabinger I, Noble S, Ageno W, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):11.
44. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959-69.
45. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thrombosis Research* 2016;140:12-7.
46. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves BN, Mackman N. Cancer Therapy-Associated Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(4):1291-305.
47. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137(12):1669-78.
48. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(6):1277-87.
49. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720-8.
50. Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. *Oncologist* 2021;26(1):e2-e7.
51. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol* 2019;94(11):1176-84.
52. Kundu S, Grassi CJ, Khilnani NM, Fanelli F, Kalva SP, Khan AA, et al. Multi-disciplinary Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower Extremity Superficial Venous Insufficiency with Ambulatory Phlebectomy from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology and Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Intervent Radiol* 2010;21(1):1-13.
53. Rali PM, Criner GJ. Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(5):588-98.

54. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Techniques Vasc Interv Radiol* 2017;20(3):135-40.
55. Piazza G. Cerebral Venous Thrombosis. *Circulation*. 2012;125(13):1704-9.
56. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Boussier MG, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 2009;40(7):2356-61.
57. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1886-94.
58. Senzolo M, Cholongitas EC, Patch D, Burroughs AK. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2(4):182-90.
59. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39(2):500-8.
60. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49(5):1729-64.
61. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2014;124(25):3685-91.
62. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2115-9.
63. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)* 2011;13(12):839-45.
64. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1683-8.
65. Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, Grill D, Wiste H, McBane RD, 2nd. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients with renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2008;51(2):224-32.
66. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1175-83.
67. Khan O, Marmaro A, Cohen DA. A review of upper extremity deep vein thrombosis. *Postgraduate Medicine*. 2021;133(1):3-10.
68. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364(9):861-9.

69. Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost* 2005;3(11):2409-19.
70. Stevens SM, Ageno W. Review: the Wells rule is more useful than individual clinical features for predicting risk of deep venous thrombosis. *Evid Based Med* 2006;11(2):56.
71. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* 2018;166:63-70.
72. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2018;163:201-6.
73. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(5):426-31.
74. Erbaycu AE, Tuksavul F, Hayriye U, Güçlü SZ. Kırdokuz pulmoner emboli olgusunun retrospektif değerdendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2004;18(3):113-8.
75. Özsu S, Bülbül Y, Öztuna F, Özlü T. Pulmoner tromboemboli: Başvuru kliniğı ve radyografik özelliklerinin karşılaştırılması. *Akciğer Arşivi* 2006;7:6-10.
76. Sharp AL, Vinson DR, Alamshaw F, Handler J, Gould MK. An Age-Adjusted D-dimer Threshold for Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolus: Accuracy and Clinical Implications. *Ann Emerg Med* 2016;67(2):249-57.
77. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):e419S-e96S.
78. Favaloro EJ. Genetic Testing for Thrombophilia-Related Genes: Observations of Testing Patterns for Factor V Leiden (G1691A) and Prothrombin Gene "Mutation" (G20210A). *Semin Thromb Hemost* 2019;45(7):730-42.
79. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49(4):618-29.
80. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019;119(2):319-27.
81. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):983-91.
82. Keller K, Hobohm L, Münzel T, Ostad MA. Impact of concomitant deep or superficial venous thrombosis of the legs on survival of patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2020;315:92-8.

83. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, Delsart D, Román P, Visoná A, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):564-71.
84. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 2011;124(5):402-7.
85. Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46(2):139-44.
86. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood* 2020;135(5):326-34.
87. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:449-61.
88. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M, et al. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. *JAMA Intern Med* 2015;175(9):1474-80.
89. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35(3):664-70.
90. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152(4):218-24.
91. Ploton G, Pistorius MA, Raimbeau A, Denis Le Seve J, Bergère G, Ngohou C, et al. A STROBE cohort study of 755 deep and superficial upper-extremity vein thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e18996.
92. Tung-Chen Y, Pizarro I, Rivera-Núñez MA, Martínez-Virto AM, Lorenzo-Hernández A, Sancho-Bueso T, et al. Sonographic evolution of the superficial vein thrombosis of the lower extremity. *J Ultrasound* 2021;24(3):253-9.
93. Davide I, Giancarlo A, Walter A, Marco M, Gualtierio P, Riccardo P, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* 2008;93(2):273-8.
94. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15(10):2076-9.
95. Giustozzi M, Connors JM, Ruperez Blanco AB, Szmit S, Falvo N, Cohen AT, et al. Clinical characteristics and outcomes of incidental venous thromboembolism in cancer patients: Insights from the Caravaggio study. *J Thromb Haemost* 2021;19(11):2751-9.
96. Neeman E, Liu V, Mishra P, Thai KK, Xu J, Clancy HA, et al. Trends and Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Hospitalized Medical Patients. *JAMA Network Open* 2022;5(11):e2240373-e.

97. Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76(11):1102-10.
98. Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012;7(3):231-8.
99. Jordan Bruno X, Koh I, Lutsey PL, Walker RF, Roetker NS, Wilkinson K, et al. Venous thrombosis risk during and after medical and surgical hospitalizations: The medical inpatient thrombosis and hemostasis (MITH) study. *J Thromb Haemost* 2022;20(7):1645-52.
100. Stubbs JM, Assareh H, Curnow J, Hitos K, Achat HM. Incidence of in-hospital and post-discharge diagnosed hospital-associated venous thromboembolism using linked administrative data. *Intern Med J* 2018;48(2):157-65.
101. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2010;21(5):274-6.
102. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(3):366-76.
103. Jones J, Mosher W, Daniels K. Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Report* 2012(60):1-25.
104. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2020;120(10):1454-62.
105. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):143-60.
106. Sundquist K, Sundquist J, Svensson PJ, Zöller B, Memon AA. Role of family history of venous thromboembolism and thrombophilia as predictors of recurrence: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015;13(12):2180-6.
107. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Advances* 2018;2(7):788-96.
108. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2014;123(25):3972-8.
109. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)* 2021;21(5):487-91.

- 110.Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;198(3):443-58.
- 111.Akar N. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turkish J Hematol* 2009;26(1):9-11.
- 112.Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Norby FL, Evensen LH, Alonso A, et al. Inpatient Versus Outpatient Acute Venous Thromboembolism Management: Trends and Postacute Healthcare Utilization From 2011 to 2018. *J Am Heart Assoc* 2021;10(20):e020428.
- 113.Kabrhel C, Vinson DR, Mitchell AM, Rosovsky RP, Chang AM, Hernandez-Nino J, et al. A clinical decision framework to guide the outpatient treatment of emergency department patients diagnosed with acute pulmonary embolism or deep vein thrombosis: Results from a multidisciplinary consensus panel. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2021;2(6):e12588.
- 114.Kuhrau S, Masic D, Mancl E, Brailovsky Y, Porcaro K, Morris S, et al. Impact of Pulmonary Embolism Response Team on Anticoagulation Prescribing Patterns in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *J Pharm Pract.* 2022;35(1):38-43.
- 115.Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2021.
- 116.Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances* 2020;4(19):4693-738.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/351	
	PROTOKOL ADI	Venöz Tromboemboli Tanılı Hastaların Demografik Özelliklerinin ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16/24		
	Tarih: 12.10.2020		
Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Güray AYGÜN'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL

