

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

**MEDİKAL HASTALARDA
VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN TROMBOTİK SÜREÇTEKİ
ROLÜNÜN BELİRLENMESİ**

**Dr. Hilal TUNÇER YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2013**

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

**MEDİKAL HASTALARDA VENÖZ
TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNİN TROMBOTİK SÜREÇTEKİ
ROLÜNÜN BELİRLENMESİ**

Dr. Hilal TUNÇER YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Meltem AYLI

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecim boyunca eğitime katkılarından dolayı değerli hocalarım; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a, Hematoloji Bilim Dalı Başkanı ve tezimin hazırlanmasında bana yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla SAN' a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zafer AKÇALI'ya, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Ahmet ÇORAKÇI'ya, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. İhsan ERGÜN'e, ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım diğer saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına ve bana yaşama azmi veren ailem, eşim Özgür, biricik kızım Görkem ve doğacak kızıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Venöz Tromboembolizm.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk faktörleri	4
2.1.4. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm.....	12
2.1.5. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi.....	15
2.2. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi	16
2.2.1. Trombositler.....	16
2.2.2. Ortalama trombosit hacmi tanımı	17
2.2.3. Ortalama trombosit hacmi ölçümü	18
2.2.4. Ortalama trombosit hacminin klinik önemi	19
3. OLGULAR ve YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışmanın amacı ve tasarımı.....	23
3.2. Çalışma merkezi	23
3.3. Olgular.....	23
3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	23
3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	24
3.4. Verilerin Toplanması.....	24
3.4.1. Toplanan veriler	24
3.5. İstatistik analiz.....	26
3.6. Kabul ve onay.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Tüm olgular	27

4.2. Demografik veriler	27
4.3. VTE risk faktörlerinin değerlendirilmesi	27
4.4. Diğer veriler	33
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	47
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY	49
9. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR ve SİMGELER

APK	: Aralıklı Pnömotik Kompresyon
APS	: Antifosfolipid Sendromu
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AT	: Antitrombin
BEÇ	: Basınçlı Elastik Çorap
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C -Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik asit
HİT	: Heparine bağlı gelişen trombositpeni
HT	: Hipertansiyon
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
MPV	: Mean Platelet Volume
MS	: Metabolik Sendrom
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PE	: Pulmoner Emboli
PNH	: Paraksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
SH	: Standart Heparin
SVO	: Serobrovasküler Olay
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VTE	: Venöz Tromboembolizm
V/P	: Ventilasyon Perfüzyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk değerlendirmesi ve tromboflaksi

Şekil 4.5. VTE hasta grubunda OTH₁ ve OTH₂ değerlerinin grafiksel karşılaştırılması

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.1. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre VTE risk faktörleri

Tablo 2.1.2. Venöz tromboz risk faktörleri

Tablo 2.1.3. Genetik ve kazanılmış faktörlerin ilk VTE atağı riskine etkisi

Tablo 2.1.4. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflaması

Tablo 4.2.1. Hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.3.1. Hasta gruplarında VTE risk faktörlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. Hasta grupları arasında sedimentasyon ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5.1. Hasta grupları arasında OTH değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5.2. VTE hasta grubunda OTH₁ ve OTH₂ değerlerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE); klinikte karşımıza sıklıkla pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT) olarak çıkan, venöz sistemde oluşan trombozların genel adıdır. Tanısındaki zorluklar ve postmortem çalışmaların yetersiz olması nedeniyle gerçek insidansı bilinmemekle birlikte VTE'nin genel popülasyonda yıllık her 1000 kişiden 1-2'sinde izlendiği tahmin edilmektedir. Bu oran hastanede yatan hastalarda daha da yüksek bulunmuştur.

VTE gelişimi için tanımlanmış bir çok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında kalıtsal trombofililer (Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C direnci, protrombin gen mutasyonu, protein C/S eksikliği, antitrombin eksikliği) ile edinsel risk faktörleri olan; malignite, santral venöz katater, cerrahi, travma, gebelik, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, immobilizasyon, konjestif kalp yetmezliği, antifosfolipid antikor sendromu, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, myeloproliferatif hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, nefrotik sendrom, miyokard enfarktüsü, obezite, yanık, derin ven trombozu öyküsü, ileri yaş (>65 yaş), sigara içmek, hipertansiyon, metabolik sendrom, akut medikal hastalıklar (pnömoni, sepsis) gibi onlarca faktör bulunmaktadır.

Akut dahili hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar VTE açısından ciddi risk altındadırlar. VTE gelişimi için tanımlanmış risk faktörlerinin pek çoğu dahili nedenlerden oluşmasına rağmen profeksi ile ilgili gerekli önlemler alınmamakta ve genel olarak cerrahi hastalarında VTE profleksisi daha etkin uygulanmaktadır.

Ortalama trombosit hacmi (OTH), dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü yansıtan bir parametredir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada OTH'nin trombotik süreçteki rolü araştırma konusu olmaktadır. OTH'nin trombotik sürece katkısı olup olmadığı ve bu süreçten nasıl etkilendiğine dair çok sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişmektedir. Daha önce yapılmış, literatürdeki pek çok çalışmada VTE hasta grubunun OTH değerleri sağlıklı kontrol gruplarının OTH değerleri ile karşılaştırılmıştır. VTE hasta grubunda bulunan ve tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin OTH değerini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle sağlıklı kontrol grubuna göre, VTE hasta grubunda daha yüksek bulunan OTH değerinin tromboza yatkınlık oluşturup oluşturmadığı halen tartışma konusudur. Biz bu nedenle kontrol grubumuzu daha önceki pek çok çalışmadaki gibi sağlıklı bireylerden değil, VTE'si olmayan ancak VTE'li hastalar ile aynı risk profiline sahip olgulardan seçtik.

Bizim bu çalışmadaki amaçlarımızın ilki; hastanemize dahili nedenlerle yatırılarak tedavi edilen hastalarda VTE gelişimini tetikleyen risk faktörlerini belirlemek, VTE risk faktörlerine sahip olduğunu saptadığımız hastalarda tromboflaksi oranlarının ne olduğunu ve hastanemizde bu hasta gruplarında etkin tromboflaksi yapılıp yapılmadığını ortaya koymak ve bu çerçeve de tromboflaksinin önemine dikkat çekmektir. Çalışmamızın diğer hedefi benzer risk faktörlerine sahip ancak VTE'si olmayan kontrol hasta grubu ile VTE'si olan hasta grubunun OTH değerlerini karşılaştırıp; OTH'nin trombotik sürece katkısı olup olmadığını araştırmak ve VTE tanısı konulduğu andaki OTH değerini ile sonraki 4-7 gün içinde ölçülen OTH değerini karşılaştırarak; OTH'nin bu süreçten nasıl etkilendiğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Venöz Tromboembolizm

2.1.1. Tanım

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT); daha nadir olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür. VTE yaşamı tehdit eden daha ciddi bir tablo olarak pulmoner embolizm (PE) şeklinde de karşımıza çıkabileceği gibi bu tablo sıklıkla DVT'lerinin korkulan bir sonucu olabilmektedir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda yıllık her 1000 kişiden 1-2'sinde, sıklıkla DVT şeklinde ortaya çıkarak, VTE gelişmektedir. İnsidans yaşla birlikte değişir. 40 yaşın altında 1/10.000 iken 60 yaşın üzerinde 1/100'e kadar yükselmektedir (2). Yapılan çalışmalarda VTE'nin kadın ve erkekteki insidansına dair görüş birliği sağlanamamış, bazı çalışmalarda kadınlarda bazılarında ise erkeklerde sık görüldüğüne dair veriler elde edilmiştir. Öte yandan venöz tromboembolizmin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan ve genellikle yaşlı hastaların DVT yönünden incelenmesi, sık otopsi yapılamaması veya otopsi sonuçlarının insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi durumlar nedeniyle gerçek insidansı bilinmemektedir.

Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada her yıl 100.000 kişiden 117'sinin VTE atağı geçirdiği belirlenmiştir. Bu oran inme insidansına benzerdir. Venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte artmakta ve 85 yaşın üzerinde %1'e ulaşmaktadır. Bu çalışmada saptanan atakların %42'sinin DVT, %44'unun PE ve %14'unun DVT + PE olduğu saptanmıştır. Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30'unun ilk 30 gün içinde, eşit oranda hastanın (%30) takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır (3).

2.1.3. Risk faktörleri

Venöz tromboembolizmin en sık karşılaşılan klinik şekilleri genellikle alt ekstremitelerde görülen DVT ve PE'dir. VTE'nin patogenezinin tanımlandığı temel teori Virchow triadıdır. Bu teoriye göre VTE; kan akımında durağanlaşma (staz), vasküler endotelial hasar ve kazanılmış veya kalıtsal hiperkoagülabite sonucu gelişir (4). VTE hastalarında Virchow triadında yer alan nedenlerden biri veya birkaçı birada bulunabilir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre VTE risk faktörleri tablo 2.1.1'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2.1.1. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre VTE risk faktörleri

Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre VTE risk faktörleri		
Venöz staz	Damar duvar hasarı	Hiperkoagülabite
Uzun süreli yatak istirahati Uzun seyahat Cerrahi girişime bağlı hareketsizlik	Damar yaralanması/travması Katater takılması	Kalıtsal trombofililer Sık görülenler <ul style="list-style-type: none">• Aktive protein C direnci• Faktör V Leiden mutasyonu• Protrombin gen (G20210A) mutasyonu• Protein C/S eksikliği• Antitrombin eksikliği
Tümör, obezite ve gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon	Derin ven trombozu öyküsü (variköz ven oluşumu-kapak hasarı)	Nadir görülen kalıtsal trombofililer
Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsüne bağlı sol ventrikül yetersizliği	Yapay kalp kapağı Akut miyokard infarktüsü	Aile öyküsü Diğerleri
Atrial fibrilasyon	Cerrahi girişim Kemik kırıkları Kalp damar hasarı Tümör invazyonu Yanık	Edinsel trombofililer Derin ven trombozu öyküsü Cerrahi girişimler Antifosfolipid antikor sendromu Diğerleri

Diğer yandan DVT gelişimi için risk faktörleri genetik ve kazanılmış olarak iki grupta da incelenebilir (Tablo 2.1.2) (5)

Tablo 2.1.2. Venöz tromboz risk faktörleri

Venöz tromboz risk faktörleri

Genetik trombofililer

Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu
Protein S eksikliği
Protein C eksikliği
Antitrombin (AT) eksikliği
Nadir görülenler
 Disfibrinojenemi

Kazanılmış risk faktörleri

Malignite
Santral venöz katater varlığı
Cerrahi
Travma
Gebelik
Oral kontraseptifler
Hormon replasman tedavisi
Tamoksifen, Thalidomid, Lenalidomid
İmmobilizasyon
Konjestif kalp yetmezliği
Antifosfolipid antikör sendromu
Myeloproliferatif hastalıklar
 Polisitemia vera
 Esansiyel trombositemi
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Nefrotik sendrom

Tabloda yer alanlara ek olarak; ileri yaş (>65 yaş), uzun süreli seyahat, obezite, sigara içmek, hipertansiyon, metabolik sendrom, hava kirliliği ve akut medikal hastalıkların (örneğin pnömoni) da riski artırdığı bilinmektedir (6).

Kalıtsal trombofililerde VTE'e genetik yatkınlık söz konusudur. Genetik trombofililerin en sık saptanan nedenleri faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonudur ve vakaların yaklaşık %50-60'ını oluştururlar. Diğer nedenlerin çoğunu ise protein C, protein S ve antitrombin eksikliği oluştururken nadir görülen nedenlerden biri olarak karşımıza disfibrinojemi çıkmaktadır (7). Özellikle; tekrarlayan, aile öyküsü olan ve erken yaşta VTE gelişen hastalarda kalıtsal trombofiliden şüphelenmek gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda viseral veya serebral damarlarda tromboz gelişen hastalarda kalıtsal trombofililerin daha sık izlendiği gösterilmiştir (8). Kalıtsal trombofili saptanan hastalarda tromboz riski hem hasta için hem de ailesi için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Aynı hastada kalıtsal risk faktörlerinden yalnızca biri bulunabileceği gibi, birden çok genetik ve kazanılmış neden bir arada da saptanabilmektedir. Bu gibi durumlarda VTE riski katlanarak artar. Tablo 2.1.3'de genetik ve kazanılmış faktörlerin ilk VTE atağı riskini nasıl etkilediği gösterilmiştir (9).

Tablo 2.1.3. Genetik ve kazanılmış faktörlerin ilk VTE atağı riskine etkisi

Durum/risk faktörü	Rölatif risk	Yıllık insidans
Normal	1	0.008
Prorombin gen mutasyonu	2.8	0.02
Orak kontraseptif	4	0.03
Faktör V Leiden (heterozigot)	7	0.06
Oral kontraseptif+ Faktör V Leiden (heterozigot)	35	0.29
Faktör V Leiden (homozigot)	80	0.5-1

Genetik risk faktörlerinin araştırıldığı 2132 VTE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada antikoagülan protein eksikliği sıklığı %12.9 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %7.3'ünde protein S, %3.2'sinde protein C ve %0.5'inde antitrombin eksikliği ve ilaveten %4.1'inde de antifosfolipid antikoru saptanmıştır (10). 277 DVT hastasının incelendiği benzer bir çalışmada ise vakaların %8.3'ünde, kontrol grubunun ise %2.2'sinde antikoagülan protein eksikliği saptanmıştır (11). Bilindiği gibi kalıtsal risk faktörlerin en sık nedenleri Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonudur. Faktör V Leiden sıklığının araştırıldığı çalışmalarda Faktör V Leiden heterozigotluğu prevalansı VTE geçiren hastalarda %12-19 ve kontrol grubunda %3-6 olarak bulunmuştur (9,12). Protrombin gen mutasyonu prevalansı ise hasta grubunda %6 ve 8, kontrol grubunda ise %2 ve 2.5 olarak bulunmuştur (13, 14). Kalıtsal trombofilisi olan 150 hastanın aile bireyleri incelenerek yapılmış bir çalışmada; yaşam boyu tromboz gelişme riski genetik defekti olmayan kontrol grubuna göre; protein S eksikliği olanlarda 8.5 kat, antitrombin eksikliği olanlarda 8.1 kat, protein C eksikliği olanlarda 7.3 kat ve Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olanlarda 2.2 kat artmış bulunmuştur (15). Faktör IX koagülasyon zincirinde önemli role sahiptir. Eksikliğinde kanama kiliniğinin görüldüğü hemofili B gelişirken, yüksekliğinde de trombofili görülür (16). Yakın zamanda tanımlanmış bir mutasyon olan faktör IX Padua'da; faktör IX'in protein yapısında meydana gelen değişiklik sonucu koagülasyon aktivitesinin 5 ila 8 kat arttığı gösterilmiştir (17). Kalıtsal trombofililerin diğer nadir görülen nedenleri arasında; heparin kofaktör II eksikliği, pazminojen eksikliği, disfibinojenemi ve faktör XII eksikliği sayılabilir.

DVT gelişimi için kalıtsal olmadığı bilinen bazı anatomik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; Paget-Schroetter sendromu; torasik outlet sendromuna bağlı gelişen venöz baskı sonrası spontan üst ekstremitte venöz trombozu gelişmesidir. May-Thurner sendromu; sol ana iliak venin, üzerinden geçen sağ ana iliak arter ve altındaki vertebra arasında sıkışıp baskıya uğramasına bağlı gelişen sol iliofemoral DVT veya kronik venöz yetmezliktir. İnferior vena kava anomalileri; konjenital olarak inferior vena kava agenezisi, hipoplazisi veya malformasyonu da DVT gelişimi için risk faktörü oluşturabilmektedir (5).

Bazı pıhtılaşma faktörleri ve sitokinlerin artışı da DVT riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda faktör VIII, IX, XI, trombin ile aktive olabilen fibrinoliz

inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) ve interlekin 8 artışının trombotik riski artırdığı gösterilmiştir (5).

Yapılan iki çalışmada; kan grubunun 'O' dışında olması (A, B veya AB olması) da DVT gelişimi için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. O kan grubu olanlarla O dışı kan grubu olanların Von Willebrand faktör ve faktör VIII seviyeleri arasındaki farklılıkların buna neden olabileceği ileri sürülmüştür (18,19).

DVT için kazanılmış risk faktörleri arasında; daha önce DVT geçirmiş olmak, yakın zamanda cerrahi geçirmek, santral venöz katater, travma, immobilizasyon, malignite, gebelik, hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, heparin kullanımı, myeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid sendromu ve birçok majör medikal hastalık sayılabilir. Şüphesiz birden çok kazanılmış risk faktörünün veya kazanılmış risk faktörleri ile birlikte genetik risk faktörlerinin bir arada bulunması DVT riskini daha da artırmaktadır.

DVT'de kazanılmış risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 587 hastanın %36'sında bir veya iki, %53'ünde ise üç veya daha fazla risk faktörünün bir arada bulunduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada öne çıkan risk faktörlerine bakıldığında; hastaların %45'inde son bir ay içinde 48 saat veya daha fazla süren immobilitate, %39'unda son üç ay içinde hastaneye başvuru, %34'ünde son üç ay içinde cerrahi, %34'ünde malignite, %34'ünde son üç ay içinde infeksiyon ve %26'sında hastanede yatarak tedavi olma durumu saptanmıştır (20). Malign hastalıklarda tümör hücrelerinin komşu enflamatuvar hücreler ile etkileşimi sonucu salgılanan prokoagülan aktiviteye sahip sitokinlerin üretimindeki artışa bağlı olarak hiperkoagülabite gelişir. Bu tip hastalarının yaklaşık %5'inde VTE görülür. Özellikle hastaneye yatış ve kemoterapi başlandığı dönemde ilave risk faktörlerinin de katkısı ile VTE riski daha da yükselir. Bilinen malignitesi olan hastalarda VTE gelişebileceği gibi, VTE gelişen hastalarda risk faktörleri araştırılırken de malignite saptanabilmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada 63.000 VTE hastasının %18'inde bilinen bir malignite olduğu tesbit edilmiştir. VTE geçiren hastalardaki kanser tiplerine bakıldığında; %17'sinde akciğer, %10'nunda pankreas, %8'inde kolon ve rektum, %82'sinde böbrek ve %7'sinde de prostat kanseri olduğu görülmüştür (21). Öte yandan diğer bir çalışmada ise DVT saptanmış 250 hastada

risk faktörleri değerlendirilmiş hastaların ancak 105'inde DVT'ye neden olabilecek risk faktörü saptanmıştır. DVT gelişimi için herhangi bir risk faktörü saptanamayan hastaları beşinde ise (%3.3) henüz tanı konulmamış malignite olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada herhangi bir risk faktörü saptanamayan hastalar iki yıl süre ile takip edilmiş ve hasta grubunda (%8) kontrol grubuna(%2) göre malignite insidansının artmış olduğu bulunmuştur (22).

VTE için kazanılmış risk faktörlerinin en önemlilerinden biri de cerrahidir. Özellikle ortopedik, majör vasküler, beyin cerrahisi ve onkolojik cerrahi VTE riskinde belirgin artışa yol açar (23).

Bir diğer risk faktörü olarak travma karşımıza çıkmaktadır. Hem majör hem de minör travmanın VTE riskini artırdığı bilinmektedir. Cerrahi ve travmanın VTE riskini artırmasının mekanizması olarak; özellikle endotel hasarı, alt ekstremitelerde venöz kan akımının yavaşlaması, fibrinolizisin bozulması, immobilizasyon, doku faktörünün hasarlı endotelden aşırı salınımı ve antitrombin gibi doğal antikoagülanların tükenmesi ileri sürülmüştür (24).

İntravenöz ilaç kullanıcılarında da direk endotel travması ve artmış infeksiyon sıklığının DVT riskini artırabileceği düşünülmektedir (25).

VTE riskinin arttığı bir diğer durum ise gebeliktir. Gebelikte gelişen hiperkoagülabilitenin yanı sıra büyüyen uterusun venöz dönüşü engel olması da VTE gelişimine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda gebelikte VTE riskinin 5-50 kat arttığı gösterilmiştir (26).

Bazı ilaçlar da VTE riskini artırır. Bunların başında hiç şüphesiz oral ve transdermal kullanılan kontraseptifler gelmektedir. Tedaviye başladıktan dört ay sonra tromboz riskinin arttığı ve tedaviyi bıraktıktan ancak üç ay sonra riskin azalarak normal seviyelere döndüğü bilinmektedir (27). Yapılan çalışmalarda hormon replasman tedavisinin de özellikle tedaviye başlanan ilk bir yıl içinde VTE riskini yaklaşık iki kat artırdığı gösterilmiştir (28).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifenin de VTE riskini artırdığı belirlenmiştir (29). Premenopozal meme kanserli hastalarda yalnız kemoterapi verilen grupta VTE %1 oranında görülürken, kemoterapiye ilaveten tamoksifen verilen hastalarda bu oran %3 olarak bulunmuştur (5).

Monoklonal bir antikor olan bevasizumabın da hem arteriyal hem de venöz trombozu artırdığı gösterilmiştir (5). Yine çeşitli solid tümörler ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan talidomid, lenalidomid ve bortezomib de VTE riskini artırdığı sıklıkla bildirilen ilaçlardır (30).

Uzamış yatak istirahati ve bir haftayı geçen immobilizasyonun da venöz stazı artırmak suretiyle VTE riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir (31). Immobilizasyona neden olan bir diğer durum da özellikle 8 saati geçen süreli yolculuktur ki bu durumda da VTE riskinin iki ila dört kat arttığı bildirilmiştir (32).

Kalp yetmezliği ve intrakardiyak trombus varlığı DVT oluşum riskini artıran bir durumdur. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve atrial fibrilasyon durumunda intrakardiyak trombus riski belirgin artar. DVT riski ise daha çok sağ kalp yetmezliği ve buna bağlı ödemi olan hastalarda artmıştır. Bu nedenle kalp yetmezliği olan immobil hastalarda hastaneye yatış sırasında tromboproflaksi önerilmektedir (33).

Antifosfolipid sendromu (APS); anyonik fosfolipidlere bağlanan plazma proteinlerine karşı oluşan antikor varlığı ile karakterize bir hastalıktır. APS olan hastalarda arteriyal veya venöz trombozlar, tekrarlayan düşükler ve/veya trombositopeni görülebilir. APS primer olabileceği gibi; sistemik lupus eritamatozus gibi romatolojik hastalıklara sekonder de gelişebilir. Polisitemi vera ve esansiyel trombositemi gibi myeloproliferatif hastalıkların seyrinde eritrositoz ve trombositoz olması tromboza eğilim yaratmaktadır. Mikrosirkülasyonda meydana gelen hem arteriyal hem de venöz trombozlara bağlı olarak hastalarda eritromelalji, görme bozukluğu ve nörolojik semptomlar gelişebilir. Özellikle yaşlı, ciddi trombositozu ve sık flebotomi ihtiyacı olan hastalarda tromboz gelişimi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. VTE riskinin arttığı bilinen bir diğer hematolojik hastalık da paraksismal nokturnal hemoglobinüridir (PNH). Yapılan bir çalışmada PNH hastalarının yaklaşık %40'ında PE dışında intraabdominal ve serebral damarlarda tromboz görüldüğü saptanmıştır (34). Genetik veya kazanılmış olarak karşımıza çıkabilen VTE risk faktörlerinden biri de hiperhomosisteinemidir.

Kronik böbrek hastalığı, VTE için kazanılmış risk faktörlerinden bir diğeridir. PREVEND çalışmasında evre 1,2 ve 3 böbrek yetmezliği olan hastalarda VTE

gelişimi için majör risk faktörünün albüminüri (idrarda albümin ≥ 30 mg/gün) olduğu gösterilmiştir (35). HUNT2, PREVEND ve Tromso çalışmalarından elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde glomerüler filtrasyon hızının ve idrarda albümin/kreatinin oranının VTE gelişimi için bağımsız birer risk faktörü olduğu belirlenmiştir (36). Nefrotik sendromda ise %10-40 arasında değişen oranlarda özellikle DVT ve portal ven trombozu olmak üzere hem arteriyel hem de venöz tromboz riski artmıştır. VTE riski renal transplant hastalarında da artmıştır. Transplantasyonu takiben %5-8 oranında görülen VTE ve özellikle PE hastaların en önemli ölüm nedenlerinden biridir (37).

Kronik karaciğer hastalarında INR değeri yüksek olmasına rağmen yapılan retrospektif bir çalışmada VTE riskinin artmış olduğu bulunmuştur (38).

VTE sıklığı mevsimsel olarak da değişmektedir. Kış aylarında PE ve DVT'ye bağlı hastaneye yatışlar artarken yaz aylarında azalır (39). Bu durum kış aylarında soğuk hava bağlı gelişen vazokonstriksiyon, eşlik eden enfeksiyonların artması ve fizik aktivitenin azalması ile açıklanabilir.

Yapılan birçok çalışmada DVT ve PE riskinin obezlerde daha yüksek olduğu ve zayıflarda ise riskin azaldığı gösterilmiştir (40).

Sigara konusunda literatürde farklı görüşler bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda sigara ile VTE riski arasında herhangi bir ilişki bulunamazken (41), bazı çalışmalara göre ise sigaranın VTE riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Sigaranın, direk VTE riskini artırabileceği gibi uzun vadede kanser ve miyokard enfarktüsünü artırmak suretiyle de VTE riskini artırabileceği bildirilmiştir (42).

Yaşla birlikte immobilizasyon ve malignite gibi VTE risk faktörlerinin arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla artan yaşla VTE riskinin de artması kaçınılmazdır. Yapılan bir çalışmada VTE riskinin 55 yaşından sonraki her dekad için 1.7 hazzard oranı (%95 güven aralığı: 1.5-2) ile arttığı bildirilmiştir (43).

Birçok gözlemsel çalışmada hava kirliliğinin kardiyovasküler ve kardiyopulmoner mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ancak literatürde yapılmış çalışmalarda benzer şekilde hava kirliliğinin VTE riskini artırdığına dair görüş birliğine varılamamıştır.

Heparin kullanımı sırasında karşılaşılan majör problemlerden biri de heparine bağlı gelişen trombositopenidir (HİT). HİT gelişiminin en korkulan yanı arteryal veya venöz tromboz gelişmesidir. Heparin kullanılan bir hastada tedavi altında tromboz gelişmesi akla HİT varlığını getirmelidir. 3792 unfraksiyone heparin kullanılan hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 242'sinde (%6.4) VTE geliştiği belirlenmiştir. VTE gelişen hastaların %13'ünde ise trombozun HİT'e bağlı geliştiği serolojik olarak kanıtlanmıştır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılan 2427 hastanın 144'ünde (%5.9) VTE gelişmiş ve bunların yalnızca birinde (%0.04) trombozun HİT'e bağlı olduğu gösterilebilmiştir (44).

VTE'nin inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) bir komplikasyonu olabileceği de bilinmektedir. Yapılmış bir çalışmada hastanede yatarak tedavi olan İBH hastalarının VTE riski yıllık 37.5/1000 kişi, kontrol grubunun ise yıllık 13.9/1000 kişi; ayakta takip edilen İBH hastalarının VTE riski yıllık 9.0/1000 kişi ve kontrol grubunun ise yıllık 0.6/1000 kişi olduğu gösterilmiştir (45).

Daha önce VTE geçirmiş olmak tekrarlayan VTE atakları için majör risk faktörlerinden biridir. Poliklinik hastalarında yapılan prospektif bir kohort çalışmasına göre ilk VTE atağı sonrası rekürrens oranları iki, beş ve sekiz yıl sonra sırasıyla %18, %25 ve %30 olarak bulunmuştur (46). Epidemiyolojik bir çalışmaya göre ise geçirilmiş VTE öyküsünün tekrar VTE geçirmek için 7.9 oranında rölatif risk artışına neden olduğu saptanmıştır (47).

2.1.4. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm

Akut dahili hastalıklar nedeni ile hastaneye yatırılan hastalar VTE açısından ciddi risk altındadır. Genel medikal hastaların %10-30'unda DVT veya PE geliştiği ve yapılan postmortem çalışmalarda hastane ölümlerinin %10'unun PE ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak sanılanın aksine bu ölümlerin yalnızca dörtte biri cerrahi bir girişim sonrası meydana gelmiş, dörtte üçü ise medikal hastalarda gelişmiştir (48). Çünkü medikal bir hastalık nedeni ile hastaneye yatmak VTE riskini sekiz kat artırmakta ve tüm VTE olaylarının dörtte birini oluşturmaktadır. Öte yandan semptomatik tromboembolik olayların %50-70'i cerrahi ve travma ile ilişkili

olmasına rağmen, ölümcül PE'lerin %70-80'i cerrahi dışı hastalarda görülmektedir (49).

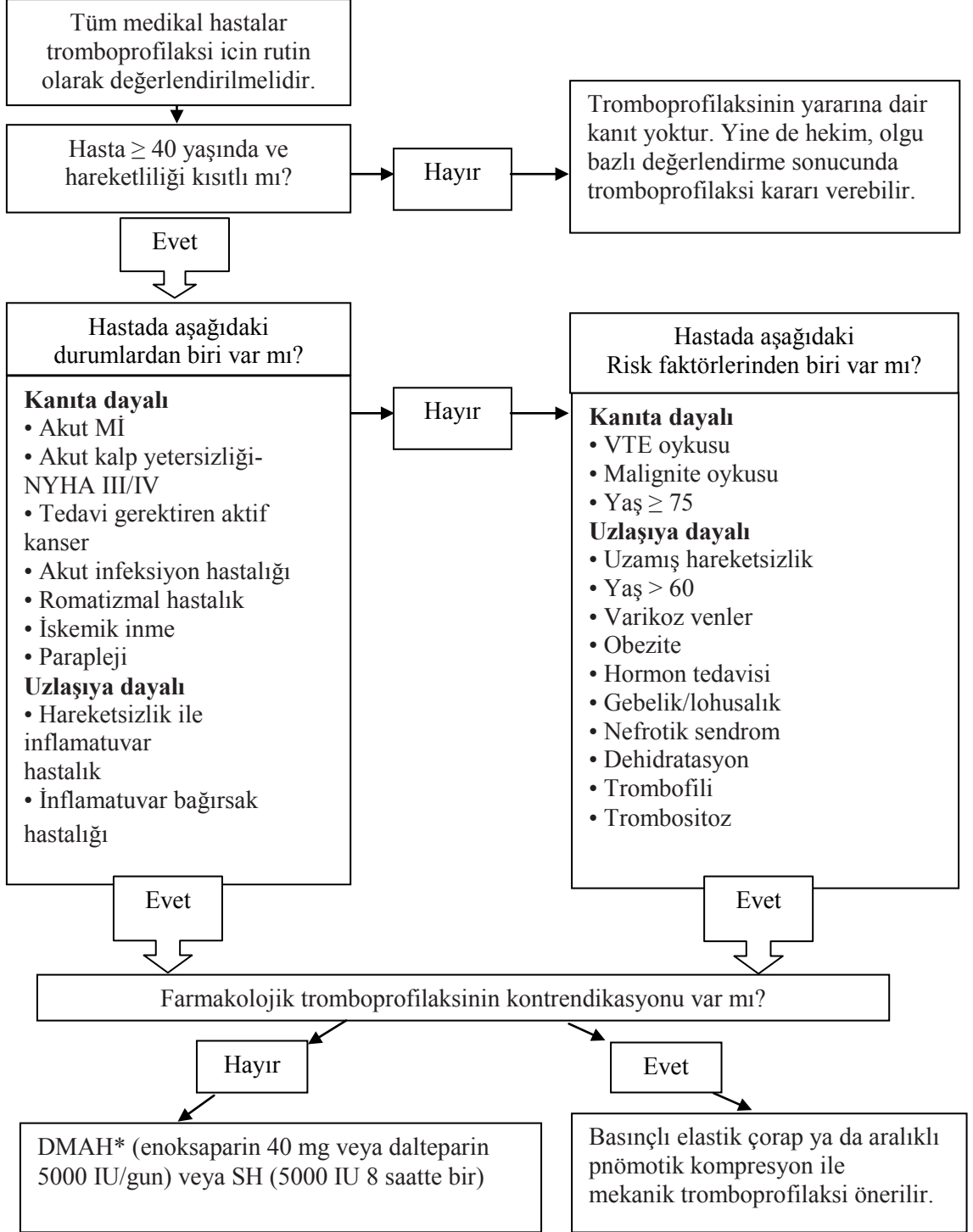
Medikal hastalarda VTE riski önemli ölçüde ihmal edilmekte ve cerrahi hastalara oranla profeksi çok daha az uygulanmaktadır. Bir çok ulusal ve uluslar arası uzlaşma raporları, tüm akut medikal hastaların VTE risk faktörleri açısından dikkatle değerlendirilip orta ve yüksek riskli hastalara uygun yöntemlerle tromboproflaksi uygulanmasını önermektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen tromboproflaksi yetersiz ya da yanlış uygulanmakta, akut medikal hastaların yalnızca %30-58'inde uygun tromboproflaksi yapıldığı öngörülmektedir (48).

Çalışmalardan elde edilen verilere göre akut medikal hastalarda VTE risk faktörleri saptanmış ve 'VTE risk değerlendirme' modelleri geliştirilmiştir (48). Yaşın 40 üzerinde olması, kanser, konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, inme, miyokard enfarktüsü, hastaneye yatmak ve santral venöz katater varlığı VTE gelişme riskini artıran en belirgin sebepler olarak saptanmış; yüksek, orta ve düşük risk grupları belirlenmiştir (Tablo 2.1.4) (48).

Tablo 2.1.4. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflaması

Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflaması	
Yüksek Risk	İnme Konjestif kalp yetmezliği Şok Venöz tromboembolizm öyküsü Trombofilik durumlar Yatağa bağımlı, >60 yaş, komplikasyonu olmayan hastalar
Orta Risk	Akut miyokard infarktüsü Aktif hastalığı olan yatağa bağımlı kişiler Hiperviskozite sendromu İleri evre kanser Hematolojik hastalıklar Yoğun bakım hastaları Yatağa bağımlı, 40-60 yaşları arasındaki komplikasyonu olmayan hastalar
Düşük Risk	Yatağa bağımlı, <40 yaş, komplikasyonu olmayan hastalar

Bu risk değerlendirmesine göre akut medikal hastalığı veya immobilizasyonu olan hastaların tromboflaksi gereksinimleri belirlenmiş ve bu algoritma Şekil 2.1 de verilmiştir (48, 50).



Şekil 2.1. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk değerlendirmesi ve tromboflaksi (48,50)

2.1.5. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi

Medikal hastalarda tromboproflakside standart heparin (SH) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımı etkili ve güvenli yöntemlerdir. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzu 2010'nun medikal hastalarda tromboproflaksi önerilerine göre;

- Konjestif kalp yetersizliği, ağır bir solunum hastalığı, aktif kanser, akut iskemik inme, akut enfeksiyon hastalığı veya inflamatuvar bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan, yatağa bağımlı olan veya hastanede yatmakta olup VTE öyküsü bulunan, VTE gelişimi için bir veya daha fazla ek risk faktörü bulunan hastalarda, DMAH (enoksaparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 IU 1x1), düşük doz SH (5000 IU 3x1) ya da fondaparinux ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Venöz tromboembolizm için risk faktörleri bulunan hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi kontrendike ise, mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.
- Akut medikal hastalık nedeniyle yatağa bağımlı olan kanser hastalarında, diğer yüksek riskli medikal hastalar gibi rutin tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Yoğun bakım ünitesine alınan her hastada VTE risk değerlendirmesi yapılmalı, VTE riski orta-yüksek olanlarda DMAH ya da düşük doz SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).
- İskemik inmeli hastalarda DMAH, düşük doz SH (Çok güçlü öneri), erken mobilizasyon ve basınçlı elastik çorap (BEÇ) uygulanmalıdır (Zayıf öneri).
- Hemorajik inmeli veya kanama riski bulunan iskemik inmeli hastalarda BEÇ ile birlikte aralıklı pnömotik kompresyon (APK) uygulanmalıdır (Zayıf öneri).
- Sekiz saatten uzun süreyle uçak yolculuğu yapan kişilere rahat, bol giysiler giymeleri, bol sıvı tüketmeleri ve bacak kaslarını sıklıkla çalıştırmaları önerilmelidir (Güçlü öneri).

- Ek risk faktörleri bulunan ve uzun yolculuklar yapan kişilerin bu önlemlere ek olarak, ayak bileğinde 15-30 mmHg basınç sağlayan diz altı BEÇ giymeleri (Zayıf öneri) veya uçak kalkmadan önce bir kez profilaktik dozda DMAH almaları önerilmelidir (Zayıf öneri). Bu yolcuların VTE profilaksisi amacıyla asetilsalisilik asit almaları önerilmez (Çok güçlü öneri).

2.2. Trombositler ve Ortalama Trombosit Hacmi

2.2.1. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli rol oynayan kan elemanlarıdır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir (51).

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından bildirilmiştir (52).

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Trombositler hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositlerin ploidiler şeklinde bölünmeleri sonucu oluşurlar. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-450 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositlerin protein sentez kapasiteleri düşüktür. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (53). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA2 sentezine öncülük edecek subsratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α -granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β - tromboglobulin,

fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (54).

2.2.2. Ortalama trombosit hacmi tanımı

Mean Platelet Volume (MPV); yani ortalama trombosit hacmi (OTH); tam kan sayımı yapılırken cihaz tarafından ekstra maliyet oluşturmadan otomatik olarak ölçülen, dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü yansıtan bir parametredir. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (55). Trombosit volümünün değeri, ölçüm sırasında kullanılan tekniğe ve antikoagülana göre değişir. Normal trombosit volümü 7,5-11,5 fL (femtolitre) arasındadır. OTH, kemik iliğinde kompensatris olarak trombosit yapımı veya periferde trombosit yıkımı arttığı zaman yükselir. Trombositlerin sayısı azaldığında kemik iliğindeki megakaryositler trombopoietin aracılığıyla uyarılır ve aktive olurlar. Kemik iliğinde trombosit yapımı hızlanır ve yeni yapılan genç trombositlerin OTH'i daha büyüktür (56). Büyük trombositler daha fazla granül içerir, tromboksan A₂, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik maddeleri daha fazla sentezlerler. Hacmen daha büyük olan trombositlerin daha aktif oldukları için vasküler yatakta trombüs oluşumunu kolaylaştırdıkları yönünde bazı görüşler vardır (57). Kemik iliğinde üretilen büyük trombositlerin dolaşımda günler içinde yaşlanıp, küçülüp küçülmediği halen tartışma konusudur ve bu konuda literatürde karşıt görüşler bildirilmiştir.

Hereditör trombositopenilerden Wiskott-Aldrich sendromunda OTH azalırken, Bernard-Soulier sendromunda artmış bulunur. Kazanılmış trombositopenilerin ayırıcı tanısında da OTH kullanılır. Örneğin; immün trombositopenik purpura ve dissemine intravasküler koagülasyonda periferde trombosit yıkımı artmıştır. Megakaryosit fonksiyonlarının normaldir ve kemik iliğinde trombopoietin stümlasyonu ile trombosit yapımı artmıştır. Bu hastalarda OTH de artmış bulunur. Öte yandan trombosit üretiminde sorun olan edinilmiş trombositopeni nedenlerinden akut lösemi, kemik iliği aplazisi, kemoterapi ve radyoterapi durumunda OTH azalmış bulunur (58, 59). Bu durumun tek istisnası hipersplenizmdir. Kemik iliğinde artmış trombosit üretimi olmasına karşın büyük

trombositler dalakta yıkıldığı için OTH azalır. Benzer şekilde hiposplenizm durumunda da büyük trombositler yıkılmadığı için OTH artar (7).

OTH, trombositopenilerin iyileşme döneminde trombosit sayısının artışının erken bir göstergesi olarak da kullanılabilir. OTH'deki artış, trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir (59).

Trombosit hacmi sistemik lupus eritamatozus, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların seyrinde azalır (60). Bu durum immün mediatörler ve trombopoietin arasındaki hassas ilişki ile açıklanabilir. Tümör nekroz faktör- α , interlökin-1 ve interlökin-6'nın megakaryosit proliferasyonu ve trombosit sayısını etkilediği bilinmektedir (61).

2.2.3. Ortalama trombosit hacmi ölçümü

OTH, empedans teknoloji sistemlerinde transforme olmuş lognormal trombosit volümünün geometrik anlamıdır. Optik sistemlerde ise ölçülen trombosit hacminin tipik değeridir (56). OTH, modern kan sayımı analizatörleri tarafından ekstra bir maliyet gerektirmeden otomatik olarak ölçülmektedir. Son yıllarda literatürde OTH'nin birçok durumda belirteç olarak kullanılabilmesine dair yayınlar mevcuttur. Ancak tüm bunlara rağmen OTH, ölçümüyle ilgili teknik zorluklar nedeniyle, birçok klinisyen tarafından tanısal bir parametre olarak rutinde kullanılmamaktadır. OTH ölçümünde karşılaşılan teknik problemler şöyle sıralanabilir:

- Farklı teknolojiler kullanıldığında OTH için farklı sonuçlar elde edilir. Örneğin Beckman-Coulter sistemi impedans teknolojisini kullanır ve OTH'ni lognormal trombosit volüm eğrisinden hesaplar. Bayer sistemi ise lazer bazlı ışık saçma yöntemi ile trombosit histogramını ve ölçülen trombosit hacminin tipik değerini hesaplar. Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda ölçülen OTH değerleri arasında %40'a varan farklar tesbit edilmiştir.
- OTH total trombosit kitlesini yansıttığından normal referans aralığı trombosit sayısına göre değişmektedir. Dolayısıyla OTH'nin gerçek değerini yorumlarken trombosit sayısına göre düzenlenmiş bir normogram kullanılmalıdır.

- OTH'nin kalibrasyonu üretici firmalar tarafından standardize edilmemiştir.
- Antikoagulan olarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanıldığında OTH zamanla değişkenlik gösterir. İmpedans teknolojisi kullanıldığında EDTA'ya bağlı trombositlerdeki şişme nedeniyle OTH'nin değeri zamanla artar. EDTA'lı tüpte beş dakika bekleyen trombositlerde OTH'inde %30 ve sonraki iki saat içinde de ilave %10-15 artış gözlenir. Hatta yapılan bazı çalışmalarda EDTA ile OTH'inde %50'ye varan yükselme olabileceği ileri sürülmüştür. Optik analiz yönteminde EDTA'nın etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır.
- OTH, trombositopenik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parametre gibi görünmektedir. Ancak trombositopeni halinde ölçümde karışıklığa neden olan küçük trombosit parçaları nedeniyle cihazlar hata vermekte ve kesin ölçüm yapılamamaktadır (7).

2.2.4. Ortalama trombosit hacminin klinik önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde yol göstericidir. OTH, bazı trombositopenik hastalıklarda artmasına karşın bazılarında azalır. İdiopatik trombositopenik purpura, preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artma sonucu OTH artar. Hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretiminde ise OTH azalır. Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi ve heterozigot talasemierde görülür. Kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diyatezlerinde ise OTH azalır. Kronik lenfoid lösemide ise OTH normaldir. Megaloblastik anemide ise küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (62). OTH'nin, trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4 ve β -tromboglobulin gibi faktörlerle ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Thompson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; OTH ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β - tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyon olduğunu ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (63). Böylelikle OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir (55). Trombosit volüm parametrelerinde görülen değişiklikler, trombotik

ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önem arz edebilir. Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir (63). Büyük trombositler, ADP, kollajen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay agrege olurlar. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vazoaaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha yoğun granüllere sahiptirler (62, 64).

Tüm bu verilerden yola çıkılarak protrombotik durum ve hastalıklar ile OTH ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. OTH'nin klinik öneminin anlaşılmasına yönelik yapılan çalışmaların çoğu koroner arter hastalıkları ile ilişkilidir. Bilindiği gibi aterosklerotik hastalık patogeneğinde trombositler majör role sahiptir. Trombositlerin fizyolojisinin daha da iyi anlaşılması ateroskleroza yönelik çalışmalara da yön verecektir. Akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz ile OTH ilişkisinin incelendiği çalışmaların meta-analizinden elde edilen sonuçlara göre; akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda OTH kontrol grubuna göre daha yüksektir (ortalama fark 0.92 fL, %95 güven aralığı 0.67-1.16, $p < 0.001$). Yine aynı meta-analize göre akut miyokard enfarktüsü sonrası ölüm riski, OTH artmış olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde koroner anjiyoplasti sonrası restenoz OTH yüksek olanlarda normal olanlara göre daha sık görülmüştür (65). Ateroskleroz, atrial fibrilasyon ve inme hastalarında vazgeçilmez ilaç olan asetilsalisilik asitin OTH'ni nasıl etkilediği araştırılmıştır. Paroksizmal atrial fibrilasyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmaya göre aspirin kullanımının OTH değerini etkilemediği bulunmuştur (66). OTH'nin önemini araştırıldığı bir diğer trombotik hastalık inmedir. Bilindiği gibi inme özellikle yaşlı popülasyonda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerindedir. En sık görülen şekli iskemik olmakla birlikte hemorajik olarak da karşımıza çıkabilir. İskemik inmenin patofizyolojisinde tromboz yatmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna göre iskemik inmeli hastalarda başvuru anında ölçülen OTH ve trombopoietin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış trombopoietin seviyelerinin trombosit sayı ve hacimlerini artırmak suretiyle tromboza yatkınlık yaratıp iskemik inme gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (67). Öte yandan infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlı olarak inmeden bir ay sonra trombosit sayısında azalma

ve OTH'inde artma izlenmiştir (55, 64). OTH'inde her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (62). Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmaya göre OTH yüksek olan grupta koroner arter hastalığı ve inme riskinin OTH normal olan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (68). Atrial fibrilasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise OTH yüksek olan grupta inme riskinin daha fazla olduğu ve OTH'nin yüksekliğinin inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (69).

Sigaranın OTH üzerine etkisini araştıran bir çalışmada sigara içenlerin OTH içmeyenlere göre daha yüksek bulunurken, sigarayı bıraktıktan üç ay sonra OTH'inde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (70). Hipertansif hastalarda OTH'nin nasıl değiştiğini araştıran çalışmalardan elde edilen verilere göre; OTH esansiyel hipertansiyonda değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide artmıştır (64).

Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sıklıkla görüldüğü tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonunun azaldığı görülmüştür (71, 72). Tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser için predispozan bir faktör olan metabolik sendromun (MS) OTH üzerine etkisi araştıran bir çalışmada 2169 erkek ve 1658 kadın incelenmiştir. MS olan kadınlarda trombosit sayısı olmayanlara göre daha yüksek bulunurken ($p<0.001$), OTH daha düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Ancak benzer ilişki erkeklerde saptanamamıştır. Bu sonuç sonrasında OTH'nin her iki cins arasında farklılıklar arz edebileceği ve bunun da kadın ve erkeklerde vücut yağ dağılımı ve yaşam tarzı farklılıkları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (73). Tip II DM olan 300 hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; DM olan hasta grubunda OTH 8.29 ± 0.74 fL bulunurken kontrol grubunda 7.47 ± 0.73 fL ($P=0.001$) bulunmuştur. Yine aynı çalışmada OTH'nin HbA1c, açlık plazma glukozu ve postprandiyal plazma glukozu ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür (74).

Egzersiz OTH üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada; kısa süreli egzersizde trombosit sayısının geçici olarak yükseldiği ancak OTH'nin değişmediği ve uzun süreli egzersizde OTH'nin düştüğü belirlenmiştir (62). OTH'nin etkilendiği bir diğer durum ise enfeksiyondur. Sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmaya göre tanı anından itibaren ilk beş gün içerisinde trombosit sayılarının düşerken OTH'nin de arttığı gösterilmiştir (75). Birçok fizyolojik değişikliğin görüldüğü gebelikte OTH'nin nasıl etkilendiği araştırılmış ve normal gebelik sırasında OTH'nin sabit kaldığı bulunmuştur (64). Öte yandan yapılan çalışmalarda OTH'nin preeklampsisi riskini saptamada kullanılabileceği ileri sürülmüştür. 107 preeklampsisi olan hastanın 24. gebelik haftasından doğuma kadar OTH değerleri normotansif gebe grubu ile karşılaştırılmış ve preeklampsisi olan grupta OTH değeri daha yüksek bulunmuştur (76).

3. OLGULAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın amacı ve tasarımı

Bu çalışma;

- hastanemizde dahili bilimlerde yatırılarak tedavi edilen, başvuru anında akut venöz trombozu olan yada yattığı esnada venöz tromboz gelişen hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi,
- venöz trombozu olmayan benzer risk faktörlerine sahip kontrol hasta grubu ile venöz trombozlu hastaların OTH değerlerinin karşılaştırılması,
- OTH'nin trombotik sürece katkısının olup olmadığının araştırılması ve
- venöz tromboz saptanan hastaların tanı anındaki ve trombozdan sonra bir hafta içerisindeki OTH'lerinin karşılaştırılarak trombozun OTH üzerindeki etkisini araştırmak üzere tasarlanmış prospektif gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgular

Çalışmaya; Ocak 2010 ile Aralık 2012 tarihleri arasında, dahili bölümlerde (İç hastalıkları, kardiyoloji, göğüs hastalıkları, nöroloji, enfeksiyon hastalıkları, dermatoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon klinikleri) yatarak tedavi olan 75 venöz tromboemboli olgusu ile benzer risk faktörlerine sahip 75 tromboembolizmi olmayan, toplam 150 olgu alınmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 1- Hastanemizde dahili bölümlerde yatış anında veya yatarak tedavi aldığı sırada DVT/PE tanısı almış olmak,
- 2- Pulmoner emboli tanısı, labaratuvar (d-dimer, arter kan gazı), hastanın kliniği ve pulmoner BT anjiografi veya ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile kanıtlanmış olmak,
- 3- Derin ven trombozu tanısı klinik, labaratuvar ve venöz dopler ile kanıtlanmış olmak,
- 4- Trombosit sayısı normal sınırlar içinde olmak.

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir:

- 1- Pulmoner emboli tanısı labratuvar ve klinik olarak uyumlu olsa da görüntüleme yöntemi ile doğrulanmamış olmak ,
- 2- Derin ven trombozu tanısı klinik olarak uyumlu da olsa görüntüleme yöntemi ile doğrulanmamış olmak,
- 3- Son üç ay içinde cerrahi/ majör travma geçirmiş olmak,
- 4- Trombositopeni/trombositoz varlığı.

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere hastalarla veya yakınları ile birebir görüşülerek ve dosya taraması ile ulaşıldı. Eksik olduğu fark edilen veriler için uygun olan durumlarda, olguya telefon ile ulaşılarak verilerin tamamlanmasına çalışıldı.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardı:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
2. Hastanın boyu, kilosu ve beden kitle indeksi (BKİ)
3. Sigara içme durumu (içiyor, bırakmış, hiç içmemiş)

4. Tromboz için risk oluşturan kronik hastalıklar (kalp yetmezliği, hipertansiyon (HT), son altı ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), diyabetis mellitus (DM), protez kapak, damar grefti, hiperlipidemi, serobrovasküler olay (SVO), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ülseratif kolit, crohn hastalığı, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalıkları, varis, kronik böbrek yetmezliği, diğer komorbid durumlar)
5. Tromboz için risk oluşturan hematolojik hastalıklar (myeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, orak hücreli anemi, mikroanjiopatik hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, antifosfolipid antikor sendromu, akkiz/herediter trombofili)
6. Bilinen malignite varlığı ve türü (akciğer kanser, meme kanseri, prostat kanseri..v.s.)
7. Son altı ay içinde kemoterapi alıp almadığı
8. İmmobilizasyon varlığı (en az son bir haftadır yatağa bağımlı olmak)
9. Vasküler travması olup olmadığı (santral katater, vaskülit, damar grefti)
10. Venöz tromboz tanısının ne zaman konulduğu
 - a. Başvuru anında
 - b. Diğer nedenlerle yatışı sırasında oluşmuş ise kaçınıcı gününde geliştiği
11. Yakın zamanda seyahat öyküsü olup olmadığı, varsa süresi (<4 saat, 4-8 saat ve >8 saat)
12. Antikoagülan ve antitrombotik ilaç kullanıp kullanmadığı (asetilsalisilik asit (ASA), klopidogrel, unfraksiyone heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), varfarin)
13. Dehidratasyon varlığı
14. Aktif enfeksiyon (varsa türü; pnömoni, üriner enfeksiyon.. v.s.) veya sepsis varlığı
15. Daha önceki DVT/PE öyküsü
16. Gebelik veya postpartum periyotda olup olmadığı
17. Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi alıp almadığı
18. Hastanın takibinde sonucun nasıl olduğu (taburcu veya eksitus)

19. Hastaların sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve ortalama trombosit hacmi değerleri
20. VTE hasta grubunda tanı sonrası bir hafta içinde ölçülen ikinci OTH değeri (OTH₂)
21. VTE hasta grubunda DVT/PE tanısının nasıl konulduğu (pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi/ ventilasyon-perfüzyon (V/P) sintigrafisi/ alt ekstremite dopler)
22. VTE hasta grubunda tanı sonrası hangi tedavinin uygulandığı
23. Hastaların toplam hospitalizasyon süresi

3.5. İstatistik analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistik analizi “SPSS for Windows 18.0” paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildiler. Değişkenlerin normal dağılımının testi için Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. Bağımsız iki grup arasında ortalamaların karşılaştırması normal dağılımlı değişkenler için t- testi, normal olmayan dağılımlı değişkenler için Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılması ise ki-kare (χ^2) testleri ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak seçilmiştir.

3.6. Kabul ve onay

Çalışmaya; Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırma değerlendirme komisyonu tarafından 100120138 nolu proje başvuru sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tüm olgular

Çalışmaya hastanemiz dahili bölümlerinde Ocak 2010 ve Aralık 2012 tarihleri arasında yatarak tedavi edilmiş toplam 150 hasta dahil edildi. Bu hastaların 75'i hastaneye başvuru sırasında veya yatışlarından sonraki günlerde venöz tromboz (DVT/PE) tanısı almış hastalardan oluşmaktaydı. Diğer 75'i ise VTE geçiren hastalara benzer risk faktörlerine ve benzer demografik verilere sahip ancak VTE gelişmeyen hastalardan seçildi ve kontrol hasta grubu oluşturuldu.

4.2. Demografik veriler

VTE'li hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 69.1 ± 14.3 ve kontrol hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 67.2 ± 14.4 idi. ($p=0.438$) (Tablo 4.2.1).

VTE'li hasta grubunda olguların 40'ı kadın (%53.3), 35'i erkek (%46.7); kontrol hasta grubunda olguların 42'si kadın (%56.0), 33'ü erkek (%44) idi ($p=0.435$) (tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. Hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

		VTE Hasta Grubu	Kontrol Hasta Grubu	p değeri
Yaş		69.1 ± 14.3	67.2 ± 14.4	0.438
Cinsiyet	Kadın	40 (%53.3)	42 (%56.0)	0.435
	Erkek	35 (%46.7)	33 (%44.0)	

4.3. VTE risk faktörlerinin değerlendirilmesi

VTE hasta grubunda olguların boy ortalaması 164.4 ± 10.07 cm ve kontrol hasta grubundaki olguların boy ortalaması 162.3 ± 14.11 cm ($p=0.155$) idi (Tablo 4.3.1).

VTE hasta grubunda olguların vücut ağırlığı ortalaması 78.3 ± 16.8 kg ve kontrol hasta grubundaki olguların vücut ağırlığı ortalaması 74.5 ± 15.4 kg ($p=0.638$) idi (Tablo 4.3.1).

VTE hasta grubunda olguların beden kitle indeksi ortalaması 29.1 ± 6.6 ve kontrol hasta grubundaki olguların beden kitle indeksi ortalaması 29.9 ± 18.8 ($p=0.413$) idi (Tablo 4.3.1).

Hastalar beden kitle indekslerine (BKİ) göre gruplandırıldığında; VTE hasta grubunda $BKİ \leq 18.4$ olan 3 (%4) kişi, 18.5-24.9 olan 20 (%26.7) kişi, 25-29.9 olan 22 (%29.3) kişi, 30-34.9 olan 19 (%25.3) kişi, 35-4.9 olan 10 (%13.3) kişi ve ≥ 45 olan 1 (%1.3) kişi bulunurken; kontrol hasta grubunda $BKİ \leq 18.4$ olan 4 (%5.3) kişi, 18.5-24.9 olan 17 (%22.7) kişi, 25-29.9 olan 31 (%41.3) kişi, 30-34.9 olan 13 (%17.3) kişi, 35-4.9 olan 9 (%12) kişi ve ≥ 45 olan 1 (%1.3) kişi bulundu.

Çalışmaya katılan hastaların sigara içme durumu sorgulandığında; VTE hasta grubunda sigara içen 9 (%12), kontrol hasta grubunda ise 8 (%10.7) kişi ($p=0.884$); VTE hasta grubunda sigarayı bırakmış 27 (%36) ve kontrol hasta grubunda 25 (%33.3) kişi; VTE hasta grubunda sigara içmeyen 39 (%52) ve kontrol hasta grubunda 42 (%56) kişi olduğu saptandı (Tablo 4.3.1).

Çalışmaya dahil edilen olgularda VTE gelişimi için risk oluşturan kronik sistemik hastalıkların varlığı değerlendirildi. VTE hasta grubundaki olguların 70'inde (%93.3) ve kontrol hasta grubundaki hastaların 68'inde (%90.7) VTE gelişimi için risk oluşturan kronik sistemik hastalığın olduğu tespit edildi ($p=0.382$).

VTE gelişimi için risk oluşturabilecek kronik sistemik hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; kalp yetmezliği, VTE hasta grubunda 29 (%38.7) ve kontrol hasta grubunda 26 (%34.7) kişide ($p=0.367$); hipertansiyon VTE hasta grubunda 53 (%70.7) ve kontrol hasta grubunda 54 (%72) kişide ($p=0.500$); son altı ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, VTE hasta grubunda 4 (%5.3) ve kontrol hasta grubunda 3 (%4) kişide ($p=0.500$); diyabetis mellitus, VTE hasta grubunda 35 (%46.7) ve kontrol hasta grubunda 31 (%41.3) kişide ($p=0.311$); protez kapak/damar grefti, VTE hasta grubunda 15 (%20) ve kontrol hasta grubunda 13 (%17.3) kişide ($p=0.417$); hiperlipidemi, VTE hasta grubunda 18 (%24) ve kontrol hasta grubunda 16 (%21.3) kişide ($p=0.423$); serobrovasküler olay, VTE hasta grubunda 7 (%9.3) ve

kontrol hasta grubunda 6 (%8) kişide ($p=0.500$); kronik obstrüktif akciğer hastalığı, VTE hasta grubunda 14 (%18.7) ve kontrol hasta grubunda 12 (%16) kişide ($p=0.415$); ülseratif kolit/Crohn hastalığı, VTE hasta grubunda 4 (%5.3) ve kontrol hasta grubunda 2 (%2.7) kişide (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır); nefrotik sendrom, VTE hasta grubunda saptanmazken, kontrol hasta grubunda yalnızca 1 (%1.3) kişide (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır); kronik karaciğer hastalığı VTE hasta grubunda 2 (%2.7) ve kontrol hasta grubunda 1 (%1.3) kişide (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır); kollajen doku hastalığı VTE hasta grubunda saptanmazken, kontrol hasta grubunda 1 (%1.3) kişide (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır); varis VTE hasta grubunda 2 (%2.7) ve kontrol hasta grubunda 2 (%2.7) kişide (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır); kronik böbrek yetmezliği VTE hasta grubunda 17 (%22.7) ve kontrol hasta grubunda 16 (%21.3) kişide ($p= 0.500$); diğer komorbid durumlar VTE hasta grubunda 16 (%21.3) ve kontrol hasta grubunda 17 (%22.7) kişide ($p=0.500$) bulundu (Tablo 4.3.1). Diğer komorbid durumlar arasında; hipotiroidi, hipertiroidi, parkinsonizm, dekübit ülseri, akut böbrek yetmezliği, romatoid artrit, astım ve sarkoidoz blunmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tromboz için risk oluşturan hematolojik hastalıklar değerlendirildiğinde VTE hasta grubunda 4 (%5.3), kontrol hasta grubunda 1 (%1.3) kişide olduğu tespit edildi (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır) (Tablo4.3.1). VTE hasta grubundaki bu dört hastanın 2'sinde FV Leiden heterozigot mutasyonu, 1'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu+MTHFR heterozigot mutasyonu ve 1'inde de trombositoz ve eritrositoz; bulunurken kontrol hasta grubunda yalnızca 1 hastada FV Leiden heterozigot mutasyonu olduğu belirlendi.

VTE hasta grubunda 13 (%17.3) ve kontrol hasta grubunda 10 (%13.3) olguda malignite varlığı belirlendi ($p=0.326$) (Tablo4.3.1). Bu malignitelerin dağılımı; VTE hasta grubunda 6 hastada akciğer kanseri, 1 hastada meme kanseri, 1 hastada over kanseri, 1 hastada akut myelositer lösemi (AML-M2), 1 hastada hepatoselüler kanser, 1 hastada mezotelyoma, 1 hastada multiple myelom, 1 hastada non-Hodgkin lenfoma; kontrol hasta grubunda 3 hastada akciğer kanseri, 3 hastada

prostat kanseri, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada multiple myelom ve 1 hastada non-Hodgkin lenfoma şeklinde idi.

Hastaların son 6 ay içerisinde kemoterapi alıp almadıkları sorgulandığında; VTE hasta grubunda 3 (%4) ve kontrol hasta grubunda 2 (%2.7) olgunun kemoterapi aldığı belirlendi (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır) (tablo 4.3.1).

Çalışmaya alınan hastalarda sorgulanan bir diğer VTE risk faktörü ise immobilitydi. En az bir hafta veya daha uzun süredir yatağa bağımlı olan hastalar immobil olarak kabul edildi. VTE hasta grubunda 24 (%32.0) ve kontrol hasta grubunda 23 (%30.7) hastada immobility olduğu belirlendi (tablo 4.3.1). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.500$) (tablo 4.3.1).

VTE hasta grubunda 5 (%6.7) ve kontrol hasta grubunda 2 (%2.7) hastada vasküler travma (santral katater/ vaskülit) saptandı (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır) (tablo 4.3.1).

Hastaların seyahat öyküsü sorgulandığında; VTE hasta grubunda 6 (%8) ve kontrol hasta grubunda 10 (%13.3) olguda seyahat öyküsü belirlendi ($p=0.214$) (tablo 4.3.1). Bu seyahatlerin süreleri VTE hasta grubunda; 2 olguda 4 saatten az, 4 olguda ise 8 saatten fazla; kontrol hasta grubunda ise 7 olguda 4 saatten az, 2 olguda 4-8 saat ve 1 olguda 8 saatten fazla olduğu öğrenildi.

Çalışmaya alınan hastalarda antitrombotik/antikoagülan ilaç (asetilsalisilik asit, klopidogrel, unfraksiyone heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, varfarin) kullanımını sorgulandı. VTE hasta grubunda 25 (%33.3) ve kontrol hasta grubunda 46 (%61.3) hastada antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımını olduğu belirlendi (Tablo 4.3.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Kullanılan ilaçların tipleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. VTE hasta grubunda 11 (%42.3) olguda asetilsalisilik asit, 4 (%15.4) olguda varfarin, 4 (%15.4) olguda düşük molekül ağırlıklı heparin, 1 (%3.8) olguda klopidogrel, 3 (%11.5) olguda aspirin+klopidogrel, 2 (%7.7) olguda aspirin+varfarin, 1 (%3.8) olguda kolopidogrel+düşük molekül ağırlıklı heparin; kontrol hasta grubunda 23 (%50) hastada asetil salisilik asit, 10 (%21.7) olguda varfarin, 1 (%2.2) olguda düşük molekül ağırlıklı heparin, 6 (%13) olguda klopidogrel, 3 (%6.5) olguda

aspirin+klopidogrel ve 1 (%2.2) olguda aspirin+varfarin kullanımını olduğu tespit edildi.

VTE hasta grubundaki 75 hastanın 47'sinde (%62.7) hastaneye başvuru anında VTE tanısı konulmuştu. 28'i (%36.3) ise diğer dahili nedenlerle hastanede yattığı süre zarfında VTE gelişmiş hastalardan oluşmaktaydı. Bu 28 hastada VTE risk analizi yapılmamış ve tromboflaksi başlanmamış olduğu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda dehidratasyon varlığı araştırıldı. VTE hasta grubunda ve kontrol hasta grubunda 13'er (%17.3) olguda dehidratasyon olduğu belirlendi (p=0.565) (Tablo 4.3.1).

Tromboz gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olan enfeksiyon/sepsis varlığı araştırıldı. VTE hasta grubunda ve kontrol hasta grubunda 34'şer (%45.3) hastada enfeksiyon/sepsis olduğu öğrenildi (p=0.565) (Tablo 4.3.1). Mevut enfeksiyonların türü ayrıntılı değerlendirildiğinde; VTE hasta grubunda olguların 16'sında (%21.3) pnömoni, 9'unda (%12.0) üriner enfeksiyon, 3'ünde (%4) selülit, 2'sinde (%2.7) üriner enfeksiyon+pnömoni, 1'inde (%1.3) selülit+pnömoni, 1'inde (%1.3) akut hepatit B, 1'inde (%1.3) akut pankreatit, 1'inde (%1.3) gastroenterit saptanırken; kontrol hasta grubunda olguların 18'inde (%23.9) pnömoni, 9'unda (%12.0) üriner enfeksiyon, 2'sinde (%2.7) üriner enfeksiyon+pnömoni, 1'inde (%1.3) selülit, 1'inde (%1.3) sepsis, 1'inde (%1.3) aktif tüberküloz, 1'inde (%1.3) prostatit ve 1'inde (%1.3) ampiyem olduğu bulundu.

Geçirilmiş VTE öyküsünün; VTE hasta grubunda 7 (%9.3) hastada, kontrol hasta grubunda ise 2 (%2.7) hastada olduğu öğrenildi (olgu sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak p değeri hesaplanamamıştır) (tablo 4.3.1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde gebelik/postpartum periyod; oral kontraseptif kullanımı/hormon replasman tedavisi tespit edilmedi.

Tablo 4.3.1. Hasta gruplarında VTE risk faktörlerinin karşılaştırılması

	VTE Hasta Grubu	Kontrol Hasta Grubu	p değeri
Boy	164.4 ± 10.07 cm	162.3 ± 14.11 cm	0.155
Vücut Ağırlığı	78.3 ± 16.8 kg	74.5 ± 15.4 kg	0.638
BKİ	29.1 ± 6.6	29.9 ± 18.8	0.413
Sigara içen	9 (%12)	8 (%10.7)	0.884
Kalp yetmezliği	29 (%38.7)	26 (%34.7)	0.367
Hipertansiyon	53 (%70.7)	54 (%72)	0.500
Geçirilmiş Mİ	4 (%5.3)	3 (%4)	0.500
DM	35 (%46.7)	31 (%41.3)	0.311
Protez kapak/damar grefti	15 (%20)	13 (%17.3)	0.417
Hiperlipidemi	18 (%24)	16 (%21.3)	0.423
SVO	7 (%9.3)	6 (%8)	0.500
KOAH	14 (%18.7)	12 (%16)	0.415
Ülseratif kolit/Crohn hastalığı	4 (%5.3)	2 (%2.7)	*
Nefrotik sendrom	-	1 (%1.3)	*
Kronik karaciğer hastalığı	2 (%2.7)	1 (%1.3)	*
Kollajen doku hastalığı	-	1 (%1.3)	*
Varis	2 (%2.7)	2 (%2.7)	*
Kronik böbrek yetmezliği	17 (%22.7)	16 (%21.3)	0.500
Diğer komorbid durumlar	16 (%21.3)	17 (%22.7)	0.500
Hematolojik hastalıklar	4 (%5.3)	1 (%1.3)	*
Malignite	13 (%17.3)	10 (%13.3)	0.326
Kemoterapi	3 (%4)	2 (%2.7)	*
İmmobilité	24 (%32.0)	23 (%30.7)	0.500
Vasküler travma	5 (%6.7)	2 (%2.7)	*
Seyahat öyküsü	6 (%8)	10 (%13.3)	0.214
Anti-trobtomatik/anti-koagülan ilaç kullanımı	25 (%33.3)	46 (%61.3)	0.001
Dehidratasyon	13 (%17.3)	13 (%17.3)	0.565
Enfeksiyon/sepsis	34 (%45.3)	34 (%45.3)	0.565
VTE öyküsü	7 (%9.3)	2 (%2.7)	*
Gebelik/postpartum periyod	-	-	
Oral kontraseptif/hormon replasman tedavisi	-	-	

*örnek sayısı p değeri hesaplanması için yeterli değil

4.4. Diğer veriler

VTE hasta grubunda 75 olgunun 61'i (%81.3) pulmoner emboli, 4'ü (5.3) derin ven trombozu, 10'u (%13.3) DVT+PE tanıları ile takip edilmiş hastalardan oluşmaktaydı.

VTE hasta grubundaki 75 hastanın 47'sinde (%62.7) hastaneye başvuru anında VTE tanısı konulmuştu. 28'i (%36.3) ise diğer dahili nedenlerle hastanede yattığı süre zarfında VTE gelişmiş hastalardan oluşmaktaydı. Hastanede yatışı sırasında tanı alan hastalarda ortalama 3.2 ± 5.6 'ncı günde VTE geliştiği belirlendi. DVT tanısı olan hastaların tamamında tromboz dopler ultrason ile gösterilmiştir. PE olan hastaların (n=61); 25'inde (%40.9) tanı için görüntüleme yöntemi olarak ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, 36'sında (%59.1) pulmoner BT anjiyografi kullanılmıştır.

VTE tanısı konulan hastaların 34'üne (%45.3) düşük molekül ağırlıklı heparin ve takiben varfarin, 33'üne (%44) düşük molekül ağırlıklı heparin, 4'üne (%5.3) unfraksiyone heparin ve takiben varfarin, 1'ine (%1.3) unfraksiyone heparin, 1'ine (%1.3) yalnızca varfarin, 1'ine (%1.3) trombolitik (doku plazminojen aktivatörü), takiben düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin tedavisi verilmiş ve olgulardan 1'ine (%1.3) ise aktif kanaması nedeniyle antikoagülan tedavi verilemediği belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastanede kalış süreleri; VTE hasta grubunda ortalama 12.5 ± 7.5 gün ve kontrol hasta grubunda 11.1 ± 5.4 gün idi ($p=0.351$). Hastaların takibinde VTE hasta grubunda 66 (%88.0) olgu ve kontrol hasta grubunda 67 (%89.3) olgu hastaneden taburcu olurken; VTE hasta grubunda 9 (%12) ve kontrol hasta grubunda 8 (%10.7) olgu eksitus olmuştur ($p=0.500$).

Hasta grupları arasında tromboz gelişimi için önemli risk faktörlerinden olan enfeksiyon ve inflamasyonun göstergeleri; sedimentasyon ve CRP değerleri karşılaştırıldı. VTE hasta grubunda sedimentasyon değerinin ortalaması 45.2 ± 28.3 mm/sa ve kontrol hasta grubunda sedimentasyon değeri 42.7 ± 31.8 mm/sa olarak bulundu ($p=0.608$) (Tablo 4.4). VTE hasta grubunda CRP değerlerinin ortalaması 64.9 ± 63.2 mg/L ve kontrol hasta grubunda 47.8 ± 68.5 mg/L olarak bulundu (Tablo

4.4). İki hasta grubu arasında CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.003).

Tablo 4.4. Hasta grupları arasında sedimentasyon ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

		VTE hasta grubu	Kontrol hasta grubu	p değeri
Sedimentasyon mm/sa	Minimum	1.0	2.0	0.608
	Maksimum	110.0	120.0	
	Ortalama	45.2	42.7	
	Standart sapma	28.3	31.8	
CRP mg/L	Minimum	0.6	0.1	0.003
	Maksimum	240.0	324.0	
	Ortalama	64.9	47.8	
	Standart sapma	63.2	68.5	

4.5. OTH değerinin karşılaştırılması

VTE hasta grubu ve kontrol hasta grubu arasında ortalama trombosit hacmi değerleri karşılaştırıldı. Sonucunda VTE hasta grubunda OTH'nin ortalama değeri 8.38 ± 1.08 fL ve kontrol hasta grubunda 8.24 ± 1.26 fL olarak bulundu (Tablo 4.5.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.463).

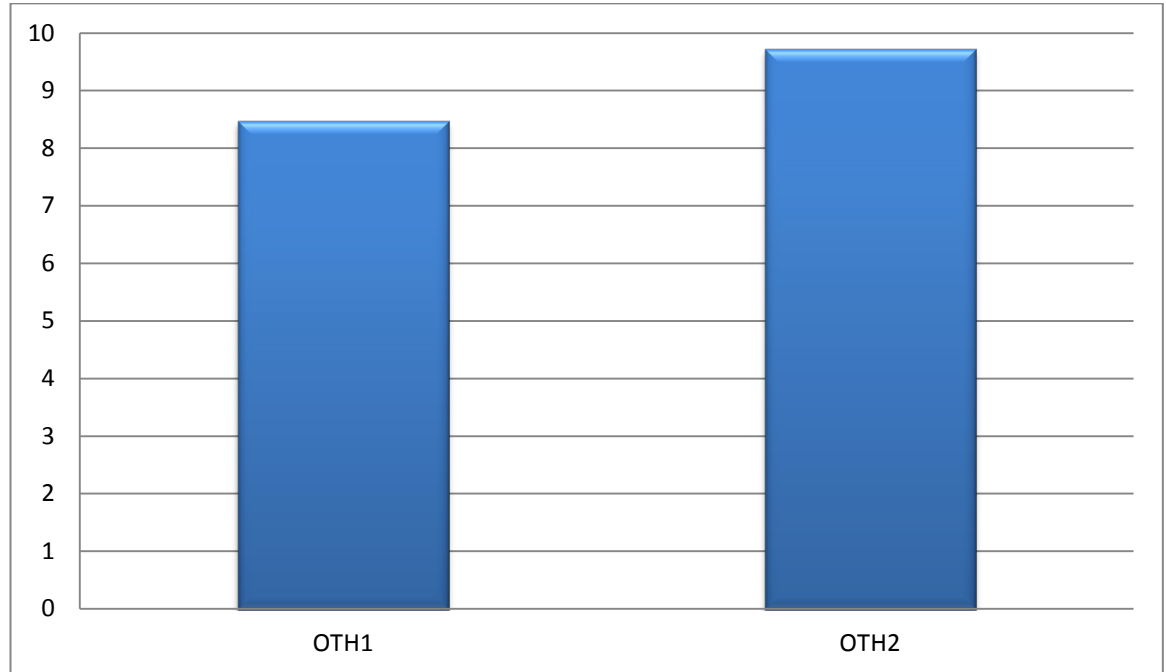
Tablo 4.5.1. Hasta grupları arasında OTH değerlerinin karşılaştırılması

		VTE hasta grubu	Kontrol hasta grubu	p değeri
OTH fL	Minimum	6.3	5.5	0.463
	Maksimum	11.1	11.8	
	Ortalama	8.38	8.24	
	Standart sapma	1.08	1.26	

VTE hasta grubundaki olguların başvuru anında (OTH₁) ve tromboz tanısı aldıktan sonraki 4-7 gün içinde (OTH₂) ölçülen OTH değerleri karşılaştırıldı. Hastaların yalnızca 64'ünün OTH₂ değerine ulaşılabilirdi. Bu 64 olguda tanı anında bakılan OTH (OTH₁) değerinin ortalaması 8.47±1.09 fL ve tanı sonrası bakılan OTH (OTH₂) değerinin ortalaması 9.72±1.09 olarak bulundu (Tablo 4. 5.2, Şekil 4.5). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000).

Tablo 4.5.2. VTE hasta grubunda OTH₁ ve OTH₂ değerlerinin karşılaştırılması

		OTH ₁	OTH ₂	p değeri
VTE hasta grubu (n=64)	Minimum	6.32	6.66	0.000
	Maksimum	11.10	13.11	
	Ortalama	8.47	9.72	
	Standart sapma	1.09	1.09	



Şekil 4.5. VTE hasta grubunda OTH₁ ve OTH₂ değerlerinin grafiksel karşılaştırılması (p=0.000)

5. TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm, klinikte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan derin ven trombozu ve/veya pulmoner emboli olarak karşımıza çıkabilen, venöz sistemde oluşan trombozların genel adıdır.

Yılda ortalama 1/1000 erişkinde VTE gelişmektedir. Bu olguların üçte ikisi DVT, üçte biri ise PE olarak karşımıza çıkar (77). İnsidansı 45 yaşından sonra artar ve 60 yaş ve üzerinde 1/100'e kadar yükselir (2).

VTE gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar genetik risk faktörleri ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir. Kazanılmış risk faktörleri arasında; ileri yaş, obezite, geçirilmiş tromboz öyküsü, cerrahi, hospitalizasyon, kanser, myeloproliferatif hastalıklar, travma, tromboz aile öyküsü, immobilité, variköz venler, gebelik/postpartum periyod, hormon replasman tedavisi/oral kontraseptif kullanımı, uzun süreli yolculuk, antifosfolipid antikor sendromu, sigara ve akut medikal hastalıklar (enfeksiyon, sepsis); genetik risk faktörleri arasında ise faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C/S eksikliği, antitrombin eksikliği sayılabilir (78).

Akut dahili hastalıklar nedeni ile hastaneye yatan hastalar VTE açısından önemli risk altındadır. Genel medikal hastaların %10-30'unda DVT veya PE gelişmektedir (48). Yapılan postmortem çalışmalarda hastane ölümlerinin %10'u PE ile ilişkili bulunmuştur. Ancak sanılanın aksine bu ölümlerin yalnızca dörtte biri cerrahi bir girişim sonrası meydana gelmiş, dörtte üçü ise medikal hastalarda gelişmiştir (48).

Akut medikal hastalık nedeni ile hastaneye yatmak VTE riskini sekiz kat artırmakta ve tüm VTE olaylarının dörtte birini oluşturmaktadır. Öte yandan semptomatik tromboembolik olayların %50-70'i cerrahi ve travma ile ilişkili olmasına rağmen, ölümcül PE'lerin %70-80'i cerrahi dışı hastalarda görülmektedir (49).

Medikal hastalarda VTE riski önemli ölçüde ihmal edilmekte ve cerrahi hastalara oranla profleksiyi çok daha az uygulanmaktadır. Bir çok ulusal ve uluslararası uzlaşma raporları, tüm akut medikal hastaların VTE risk faktörleri açısından

dikkatle değerlendirilip orta ve yüksek riskli hastalara uygun yöntemlerle tromboproflaksi uygulanmasını önermektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen tromboproflaksi yetersiz ya da yanlış uygulanmakta, akut medikal hastaların yalnızca %30-58'inde uygun tromboproflaksi yapıldığı tahmin edilmektedir (48).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda hastanemizdeki medikal hasta grubunda risk faktörlerini ve tromboproflaksinin önemini vurgulamayı amaçladık. Çalışmamıza toplam 75 VTE hastası dahil edildi.

VTE hasta grubunda risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; yaş ortalaması 69.1 ± 14.3 olarak bulundu. Bu sonuç literatürde belirtilen VTE riskinin yaşla arttığı verisini destekler nitelikteydi (78).

VTE hasta grubunda beden kitle indeksi ortalaması 29.1 ± 6.6 olarak belirlendi. BKİ'lerinin alt gruplarına bakıldığında ise VTE hastalarının %4'ü zayıf, %26.7'si normal kilolu bulunurken; kalan %69.3'ü kilolu ve obez grupta yer almaktaydı. Yapılmış çalışmalarda obezlerde VTE riskinin 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Muhtemel mekanizma olarak; yetersiz venöz dönüş, obezite ile birlikteliği artmış diğer risk faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmüştür (43).

Literatürde VTE gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanan sistemik hastalıklar arasında; kalp yetmezliği, hipertansiyon, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, diyabetis mellitus, protez kapak/damar grefti, hiperlipidemi, serobrovasküler olay, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ülseratif kolit/Crohn hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, varis ve kronik böbrek yetmezliği bulunmaktadır (5). Biz de çalışmaya aldığımız VTE hastalarında bu risk faktörlerinin varlığını sorguladık ve sonucunda; 29 (%38.7) olguda kalp yetmezliği, 53 (%70.7) olguda hipertansiyon, 4 (%5.3) olguda son altı ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, 35 (%46.7) olguda diyabetis mellitus, 15 (%20) olguda protez kapak/damar grefti, 18 (%24) olguda hiperlipidemi, 7 (%9.3) olguda serobrovasküler olay, 14 (%18.7) olguda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 4 (%5.3) olguda ülseratif kolit/Crohn hastalığı, 2 (%2.7) olguda kronik karaciğer hastalığı, 2 (%2.7) hastada varis ve 17 (%22.7) hastada kronik böbrek yetmezliği saptandı.

Kalıtsal trombofililerde VTE'ye genetik yatkınlık görülür. Genetik trombofililerin en sık görülen nedenleri faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin

gen mutasyonudur ve vakaların yaklaşık %50-60'ını oluştururlar. Diğer nedenlerin çoğunu ise protein C, protein S ve antitrombin eksikliği oluştururken nadir görülen nedenlerden biri olarak karşımıza disfibrinojemi çıkmaktadır (7). Çalışmaya katılan VTE hastalarında tromboza yatkınlık oluşturan hematolojik hastalıkların varlığı sorgulandı; hastalardan 1'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu, 1'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu+MTHFR heterozigot mutasyonu, 1'inde FV Leiden homozigot mutasyonu ve 1'inde de trombositoz ve polisitemi olduğu saptandı. Ancak herediter trombofili araştırması çok az sayıda hastada yapıldığı için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

Kanser hastalarında tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Tümör hücrelerinin koagülasyonu aktive etmesi, tümörün kendisinin basıya bağlı venöz staza neden olması, kanser hastalarının sık hospitalizasyonu, cerrahi, vasküler katater uygulanma sıklığı ve kemoterapi alması riski artıran faktörler arasında sayılabilir (79). 66.329 kanser hastasıyla yapılmış bir kohort çalışmasına göre; kanser hastalarında tanı sonrası ilk altı ayda VTE insidansı 12.4/1000 olarak bulunmuştur. Bu oran yıla dönüştürüldüğünde 24.8/1000'e tekabül eder ki bu da normal popülasyondaki VTE sıklığından çok daha fazladır (80). Biz de çalışmamızda VTE geçiren hastaların 13 (%17.3)'ünde malignite varlığı olduğunu ve bu hastaların da 3 (%4)'ünün son altı ay içinde kemoterapi aldığını belirledik.

Çalışmaya alınan hastalarda sorgulanan bir diğer VTE risk faktörü de immobilitiydi. En az bir hafta veya daha uzun süredir yatağa bağımlı olan hastalar immobil olarak kabul edildi. VTE hasta grubunda 24 (%32.0) hastada immobilité olduğu belirlendi. Literatürde de immobilitenin VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtilmektedir (78).

Seyahat, tipinden (araba, uçak, deniz yolu v.b.) bağımsız, daha çok süresi ile ilişkili olarak VTE riskini artırmaktadır. 4 saat ve üzeri olan seyahatlerden sonra birkaç hafta devam eden VTE riskinde yaklaşık 2 kat artış görülür (81). Biz de çalışmamızda hastalarda seyahat öyküsünü sorguladık ve VTE hasta grubunda 4 (%5.3) olguda 8 saatten uzun süren seyahat öyküsü olduğunu saptadık.

VTE gelişimi için tanımlanmış risk faktörlerinden biri de santral venöz katater varlığı ve ilişkili vasküler travmadır (82). VTE hasta grubunda toplam 5 (%6.7) hastada vasküler travma olduğu belirlendi.

Çalışmaya alınan VTE hastalarının yarıya yakınında (n=34, %45.3) aktif enfeksiyon varlığı tesbit edildi. Aktif enfeksiyon/sepsis olan hastalarda VTE riskinin arttığı bilinmektedir. Yakın zamanda yapılmış toplum bazlı bir vaka-kontrol çalışmasında; 15.009 VTE hastası ve 150.074 kontrol grubu incelenerek aktif enfeksiyonun VTE riskini ne kadar artırdığı araştırılmış. VTE riskinin enfeksiyonun başlangıcından itibaren ilk iki haftada en yüksek olduğu ve sonra giderek azaldığı belirlenmiş. Enfeksiyon sonrası ilk üç ayda VTE riskinin hastanede yatarak tedavi gerektiren enfeksiyonlarda 12.5 kat, ayaktan antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyonlarda ise 4 kat arttığı belirlenmiş (83).

VTE ilk episod sonrası yıllık %5-7 oranında tekrarlayan bir durumdur. Bu risk ilk VTE atağı kansere bağlı geliştirse en yüksek, cerrahi gibi geçici bir risk faktörüne bağlı geliştirse en düşük seviyededir (84).Biz de çalışmamızda VTE hasta grubunda geçirilmiş VTE öyküsü olan 7 (%9.3) hasta saptadık.

Çalışmaya alınan her iki hasta grubunda antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımını sorgulandı. VTE hasta grubunda 25 (%33.3) ve kontrol hasta grubunda 46 (%61.3) hastada antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımı olduğu belirlendi (p=0.001). Tromboz gelişimi için benzer risk faktörlerine sahip iki grup arasında bu farkın olması antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımının VTE gelişimine karşı koruyucu olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Ortalama trombosit hacmi, dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü yansıtan bir parametredir. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir (55). Büyük trombositler daha fazla granül içerir, tromboksan A2, ADP gibi vazoaktif ve protrombotik maddeleri daha fazla sentezlerler. Hacmen daha büyük olan trombositler daha aktif olduklarından vasküler yatakta trombüs oluşumunu kolaylaştırdıkları yönünde bazı görüşler vardır (57).

OTH, tam kan sayımı yapılırken cihaz tarafından ekstra maliyet oluşturmadan otomatik olarak ölçülen bir parametredir. OTH ile ilgili bilgiler ve ölçümünün ekstra

maliyet oluşturmaması, OTH'nin bir belirteç olarak önemini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmasına olanak tanımıştır.

Literatürdeki OTH ile ilgili çalışmalar çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Akut miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsü sonrası mortalite ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz ile OTH ilişkisinin incelendiği çalışmaların meta-analizinden elde edilen sonuçlara göre; akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda OTH sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (ortalama fark 0.92 fL, %95 güven aralığı 0.67-1.16, $p<0.001$). Yine aynı meta-analize göre akut miyokard enfarktüsü sonrası ölüm riski, OTH artmış olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde koroner anjioplasti sonrası restenozun OTH yüksek olanlarda normal olanlara göre daha sık geliştiği bildirilmiştir (65).

OTH ile ilişkisinin araştırıldığı bir diğer trombotik hastalık ise inmedir. Yapılan bir çalışmada iskemik inmeli hastalarda başvuru anında ölçülen OTH ve trombopoietin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Artmış trombopoietin seviyelerinin trombosit sayı ve hacimlerini artırmak suretiyle tromboza yatkınlık yaratıp iskemik inme gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (67).

Yapılmış bazı çalışmalarda OTH'nin arteriyel ve venöz trombozda akut fazda yüksek olduğu ve klinik gidişin ciddiyeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmüş, OTH yüksekliğinin tromboz için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir.

Ancak halen artmış trombosit hacminin trombozun bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışma konusudur. Biz de çalışmamızda OTH'nin trombotik sürece katkısı olup olmadığını ve trombotik süreçte OTH'inde değişiklik olup olmadığını araştırdık.

Bu nedenle OTH değerini etkileyebilecek, hastalara ait tüm özelliklerin kontrol grubu ile benzerlik içinde olmasını hedefledik. Çalışmamızda VTE hasta grubu ve kontrol grubundaki hastalar benzer risk faktörlerine sahip olgulardan oluşmaktaydı. Hastaların gerek demografik verileri ve gerekse de tromboz risk faktörleri benzerlik göstermekteydi ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Tartışmada daha önce de vurguladığımız gibi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan iki durum saptadık. Bunlar

antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımı ve tanı anındaki CRP değerleri idi. Literatürü ayrıntılı olarak incelediğimizde yüksek CRP değerlerinin ve antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımının OTH üzerine etkisi olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlamadık. Benzer risk faktörlerine sahip 75'er hastadan oluşan iki grup arasında OTH değerlerini karşılaştırdık. Sonucunda VTE hasta grubunda OTH'nin ortalama değeri 8.38 ± 1.08 fL ve kontrol hasta grubunda 8.24 ± 1.26 fL olarak bulduk. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.463$).

VTE ile OTH arasındaki ilişkinin incelendiği ilk prospektif çalışma olan Tromso çalışmasında; yaşları 25-96 arasında değişen 25.923 hasta ortalama 10.8 yıl süreyle izlenmiş ve bu süre zarfında hastaların trombosit sayıları ve OTH'lerinin VTE gelişimi üzerine etkisi incelenmiş. İzlem sırasında 445 hastada VTE gelişmiş, bu VTE ataklarının 186'sı (%42) altta yatan risk faktörü olmaksızın (unprovake), diğer 259'u (%48) altta yatan risk faktörlerinin varlığında gelişmiş. Hastalar OTH değerlerine göre; $OTH < 8.5$ fL, $OTH = 8.5-9.4$ fL ve $OTH \geq 9.5$ fL olacak şekilde üç gruba ayrılarak değerlendirilmiş. Sonuçta; $OTH < 8.5$ fL olan gruba göre $OTH \geq 9.5$ fL olan grupta total VTE riskinin 1.3 kat (%95 güven aralığı 1.0-1.7); unprovake VTE riskinin 1.5 kat (%95 güven aralığı 1.0-2.3) arttığı bulunmuş. Hastaların trombosit sayıları ile VTE gelişim riski arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamış (85).

Gülcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 52 akut DVT hastası ve yaş,cinsiyet ve BKİ benzer 30 sağlıklı kontrol grubunun OTH'leri karşılaştırılmış; DVT hastalarında OTH 8.6 ± 0.8 fL ve kontrol grubunda 7.7 ± 0.9 fL bulunmuştur ($p < 0.001$) (86). Yine benzer şekilde yapılmış bir diğer çalışmada; 203 DVT hastası ile yaş ve cinsiyetleri benzer 210 sağlıklı kontrol grubunun OTH değerleri karşılaştırılmış. DVT hastalarının OTH değerleri 8.6 ± 1.3 fL bulunurken sağlıklı kontrol grubunda OTH değerleri 7.9 ± 0.5 fL bulunmuş ($p < 0.001$) (87).

Bahsi geçen çalışmaların tümünde akut dönemde VTE hastalarının OTH'leri değerlendirilmiş ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda kontrol grupları sağlıklı bireylerden oluşturulmuş ve tromboz ve inflamasyon için ek risk faktörlerini taşımamaktadır. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grupları ile VTE hastalarının OTH değerlerini karşılaştırarak; OTH'nin VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu iddia etmek uygun olmayabilir. Çünkü tromboza yatkınlık

oluşturan risk faktörlerinin OTH'ni nasıl etkilediği henüz kesin olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konuda yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin sigara içenlerde, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda, hiperlipidemide, tip II DM'de ve sepsiste OTH'nin arttığı gösterilmiştir (64, 74, 75, 88).

Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilen; OTH ile tromboz arasındaki ilişkinin incelendiği bir diğer çalışma da İtalya'da Biino ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 11.084 hastanın OTH ve trombosit sayıları ile arteriyel ve venöz tromboz arasındaki ilişki araştırılmış. Sonucunda ise OTH ve trombosit sayısı ile arteriyel ve venöz tromboz arasında herhangi bir ilişki olmadığı bulunmuştur (89).

Bir diğer çalışma ise tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinen kronik inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalarında yapılmış. Behçet hastalığı olan 89 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun OTH değerleri karşılaştırıldığında; Behçet hastalarında OTH değeri (10.98 ± 1.19 fL) sağlıklı kontrol grubuna (10.60 ± 1.21 fL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş ($p = 0.044$). Yine aynı çalışmada Behçet hastaları kendi içinde trombozu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış, bu iki grubun OTH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (90). Bu çalışma bizim hipotezimizi destekler niteliktedir. Tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörlerine sahip hasta grubunun OTH değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, benzer risk faktörlerine sahip iki grupta trombozu olanlar ve olmayanların OTH değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.

OTH'nin bir belirteç olarak kullanılmasını kısıtlayan bir diğer konu da ölçümü ile ilgili teknik zorluklardır. Farklı teknolojiler kullanıldığında OTH için farklı sonuçlar elde edilir. Örneğin Beckman-Coulter sistemi empedans teknolojisini kullanır ve OTH'ni lognormal trombosit volüm eğrisinden hesaplar. Bayer sistemi ise lazer bazlı ışık saçma yöntemi ile trombosit histogramını ve ölçülen trombosit hacminin tipik değerini hesaplar. Bu iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda ölçülen OTH değerleri arasında %40'a varan farklar tesbit edilmiştir(7).

OTH total trombosit kitlesini yansıttığından normal referans aralığı trombosit sayısına göre değişmektedir. Dolayısıyla OTH'nin gerçek değerini yorumlarken trombosit sayısına göre düzenlenmiş bir normogram kullanılmalıdır (7).

Antikoagulan olarak etilen diamin tetra asetikasit (EDTA) kullanıldığında OTH zamanla değişkenlik gösterir. İmpedans teknolojisi kullanıldığında EDTA'ya bağlı trombositlerdeki şişme nedeniyle OTH'nin değeri zamanla artar. EDTA'lı tüpte beş dakika bekleyen trombositlerde OTH'inde %30 ve sonraki iki saat içinde de ilave %10-15 artış gözlenir. Hatta yapılan bazı çalışmalarda EDTA ile OTH'inde %50'ye varan yükselme olabileceği ileri sürülmüştür. Optik analiz yönteminde EDTA'nın etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır (7).

OTH, trombositopenik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir parametre gibi görünmektedir. Ancak trombositopeni halinde ölçümde karışıklığa neden olan küçük trombosit parçaları nedeniyle cihazlar hata vermekte ve kesin ölçüm yapılamamaktadır (7).

Literatürde yapılmış birçok çalışmada OTH değeri ölçülürken hangi yöntemin kullanıldığı, bekleme süreleri ile ilgili standardizasyon olup olmadığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konuya atıfta bulunan bir yayında; literatürde OTH yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ileri sürülen 2006 ile 2011 yılları arasındaki çalışmalar gözden geçirilmiş. Toplam 126 çalışmaya ulaşılmış. Bu çalışmalardan 63'ünde OTH ölçüm metoduna dair herhangi bir veriye rastlanmamış. Diğer 63 yayın ise belirtilen teknik özelliklerine göre tekrar değerlendirilmiş. Bu yayınlardan 52'sinde kan alma tüplerinde kullanılan antikoagülanın tipi, 41'inde kan alma işlemi ve OTH ölçümü arasında geçen süre ve 59'unda da tam kan sayımı cihazının kullandığı yöntemin belirtildiği saptanmış. İdeal olarak bu üç teknik özelliğin her birinin ayrı ayrı belirtildiği yalnızca iki çalışmaya ulaşılabilmiş. Son olarak ise; tüm bu teknik karmaşanın içinde mevcut yayınlardan elde edilen verilerin standardizasyonu ve yorumunun mümkün olmayacağına dikkat çekilmiş (91).

Tartışmamızda daha önce de yer verdiğimiz Balcık ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre iskemik inmeli hastalarda başvuru anında ölçülen OTH ve trombopoietin seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur

(67). Varol E'nin 2012'de yayınlanan editöre mektubunda bu yayına ithafen yaptığı eleştirileri birebir bizim yorumlarımızla benzerlik göstermektedir. Bu mektupta OTH ölçümü ile ilgili teknik zorlulardan bahsedilmekte ve mevcut çalışmada OTH ölçümünün standardizasyonuna dair veri olmayışı eleştirilmektedir. Öte yandan OTH değerini etkilediği bilinen tip 2 DM, pre-diyabet, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, statin kullanımı ve atrial fibrilasyonun sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubunda farklı sıklıkta olması nedeniyle mevcut OTH yüksekliğinin bu risk faktörlerine mi yoksa iskemik inmenin kendisine mi bağlı olduğuna dair yorum yapmanın mümkün olmayacağı belirtilmiştir (88).

Bizim çalışmamızın sonucu da Varol'un eleştirisini haklı çıkarmaktadır. Benzer risk profillerine sahip VTE'li hasta grubu ile trombozu olmayan kontrol grubunda OTH değerleri arasında fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç OTH'nin risk faktörlerine bağlı olarak yükseldiği görüşünü desteklemektedir.

Bizim çalışmamıza katılan tüm hastalarda OTH ölçümü için Beckman-Coulter sistemi empedans teknolojisi ve antikoagülan olarak etilen diamin tetraasetikasit (EDTA) kullanılmıştır. Hem VTE hasta grubu hem de kontrol hasta grubu; hastanemizde yatarak tedavi edilen hastalardan oluştuğundan OTH için alınan kanların tümünün benzer sürede çalışıldığını ve kanların bekleme süreleri arasında ciddi farklılıklar olmadığını varsaymaktayız.

Çalışmamızın ikinci kısmında; tromboz saptanan hastalardaki OTH değişimi araştırıldı. Kullanılan yöntem ve OTH'ni etkileyebilecek ek risk faktörlerinden bağımsız olarak; VTE hasta grubunda tromboz tanısı sonrası OTH değerinin nasıl değiştiğini değerlendirmek üzere hastaların tanı anında bakılan OTH değerleri ile (OTH₁) tanı sonrasında ilk 4-7 gün içinde bakılan OTH (OTH₂) değerleri karşılaştırıldı. 75 olgudan oluşan VTE hasta grubundan yalnızca 64'ünün OTH₂ değerine ulaşılabildi. Bu 64 olguda başvuru anında bakılan OTH (OTH₁) değerinin ortalaması 8.47±1.09 fL ve tanı sonrası bakılan OTH (OTH₂) değerinin ortalaması 9.72±1.09 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.000). Bu sonucu yorumlarken iki noktaya dikkat çekmek istedik; bunlardan birincisi; tromboz geliştikten sonra dolaşımdaki trombositler tromboz içinde tüketilip sayıları azalır.

Azalan trombosit sayısını kompanse etmek için trombopoietin ve onun uyarısıyla da kemik iliğinde yeni trombosit yapımı artar. Trombosit yapımının artmasıyla dolaşıma genç trombositler çıkar ve bu trombositler hacmen olgun olanlardan büyüktür. Sonuçta tromboz sonrası trombosit hacmi ve OTH değeri yükselir. Bu beklenen fizyolojik sürecin bir sonucudur.

Bu verilerin ışığında bizim ulaştığımız sonuç: trombotik süreç esnasında OTH'nde artış olduğu ve bu artışın trombozun nedeni değil, sonucu olduğu yönündedir.

C-reaktif protein (CRP); doku hasarı, enfeksiyon ve inflamasyon sırasında dramatik olarak serum seviyesi yükselen bir akut faz reaktanıdır. Fizyolojik olarak rolü kesin bilinmemekle birlikte, spesifik olmayan immün reaksiyonları aktive etmek, bakteriyel patojenlere karşı savunma yapmak, otoantijen gelişimini önlemek üzere apoptotik ve nekrotik hücrelerin uzaklaştırılmasında rol almak ve onarım sürecini hızlandırmak gibi görevleri olduğu bilinmektedir. Bilindiği üzere inflamasyon aterosklerozun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda yapılan çalışmalarda artmış CRP konsantrasyonlarının miyokard enfarktüsü ve inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Öte yandan CRP'nin primer ve sekonder hemostazda rol aldığı, koagülasyon aktivasyonu, endojen fibrinolizis inhibisyonu, trombosit aktivasyonu gibi etkileri olduğu da yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (93).

Çalışmamızda her iki hasta grubu arasında kaydedilen parametrelerden; tromboz gelişimi için önemli risk faktörlerinden olan enfeksiyon ve inflamasyonun göstergeleri; sedimentasyon ve CRP değerleri de karşılaştırıldı. VTE hasta grubu ile kontrol hasta grubu arasında sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ancak akut enfeksiyon ve inflamasyonun daha hassas bir belirteci olan CRP'yi değerlendirdiğimizde; VTE hasta grubunda CRP değerlerinin ortalaması 64.9 ± 63.2 mg/L ve kontrol hasta grubunda 47.8 ± 68.5 mg/L olarak bulundu. İki hasta grubu arasında CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$). Bu sonuç literatürde venöz tromboz ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkilerine dair yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bunların bir örneği

prospektif kohort çalışma olan ARIC çalışmasıdır. Bu çalışmada 10.505 hasta 8.3 yıl izlenmiş ve bu süreçte 221 VTE vakası kaydedilmiştir. Bu vakaların CRP değerleri ile VTE riski arasındaki ilişki araştırılmış ve CRP'si yüksek olan grupta VTE riskinin arttığı bulunmuş (hazard oranı: 1.73, %95 güven aralığı=1.21-2.49) (94). 2010 yılında yapılmış bir diğer çalışmada; prospektif Copenhagen City Heart Study (CCHS) ve kesitsel Copenhagen General Population Study (CGPS) isimli iki çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilmiştir. CCHS çalışmasında 10.388 kişi 16 yıl izlenmiş ve 484 VTE vakası saptanmıştır. CGPS çalışmasında ise 36.616 hasta değerlendirilmiş ve 903'ünün VTE geçirdiği belirlenmiştir. Hastalar ve kontrol gruplarının CRP değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; CRP değeri >3 mg/L olanların VTE riski, CRP değeri <1 mg/L olanların VTE riskine göre; CCHS çalışmasında 2.3 kat ve CGPS çalışmasında 2.4 kat artmış bulunmuş (95). Literatürde yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler ve bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuç doğrultusunda; CRP arttıkça VTE riskinin arttığı sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamız bazı sınırlamalara sahiptir. Bu sınırlamadan biri olgu sayısının literatürde OTH ile ilişkili yapılan büyük çalışmalara göre az sayıda olmasıdır. Öte yandan her ne kadar çalışmamız prospektif de olsa, çalışma için ek bir bütçe bulunmadığından VTE hastalarında bakılan OTH₂ değerinin tanı anından eşit süre sonra bakılması standardize edilememiş ve 11 hastanın OTH₂ değerine bakılamamıştır. Hastaların OTH₂ değerine takip edildikleri kliniklerce tanı sonrası ilk 4-7 gün sonra bakılan tam kan sayımları verilerinden ulaşılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Dahili nedenlerde hospitalize edilen hastalarda saptanan venöz tromboz risk faktörleri; ileri yaş, obezite, sigara, kalp yetmezliği, hipertansiyon, son altı ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, diyabetes mellitus , protez kapak, damar grefti, hiperlipidemi, serobrovasküler olay, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalıkları, varis, kronik böbrek yetmezliği, diğer komorbid durumlar, tromboza genetik yatkınlık oluşturan hematolojik hastalıklar, malignite, immobilite, aktif enfeksiyon veya sepsis, vasküler travma, yakın zamanda seyahat öyküsü, immobilite, dehidratasyon ve geçirilmiş tromboz öyküsü çalışmamızda da izlenmiştir.
- Proflaktik olarak antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımı VTE gelişme riskini azaltmaktadır.
- Hastanemizde dahili nedenlerle yatarak tedavi edilen ve VTE risk faktörlerine sahip hastalarda etkin tromboflaksi yapılma oranı düşük bulunmuştur.
- Dahili hastalıkları nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda VTE risk analizleri yapılmalı, VTE proflaksisi ihmal edilmemelidir.
- Tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörleri benzer iki grup arasında OTH değerleri arasında fark bulunmamıştır. OTH yüksekliği tromboz için ek risk faktörü sayılmamalıdır.
- C-reaktif protein değeri arttıkça tromboz riski de artmaktadır.
- Tromboz sonrası OTH’de artış gözlenmiştir.
- OTH’de artış trombozun bir nedeni değil, sonucudur.

7. ÖZET

Medikal hastalarda venöz tromboemboli risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve ortalama trombosit hacminin trombotik süreçteki rolünün belirlenmesi.

Venöz tromboemboli (VTE), hayatı tehdit edebilen, yatan hastalarda artan sıklıkta görülen akut medikal bir durumdur. VTE risk faktörlerinin çoğunu akut veya kronik medikal hastalıklar oluşturmaktadır. Ancak medikal hasta grubunda VTE risk faktörleri yeterince önemsenmemekte ve tromboflaksi ihmal edilmektedir.

Ortalama trombosit hacmi (OTH), dolaşımdaki trombositlerin ortalama büyüklüğünü ve trombotik aktivitesini yansıtan bir parametredir. Yapılan bazı çalışmalarda OTH'deki artışın trombotik sürece katkısı olduğu ileri sürülmektedir.

Çalışma medikal hastalarda VTE risk faktörlerini değerlendirmek ve OTH'nin trombotik süreçteki rolünü belirlemek üzere gerçekleştirildi. Çalışmada; Ocak 2010 ile Aralık 2012 tarihleri arasında hastanemiz dahili bölümlerinde yatırılarak tedavi edilmiş 75 VTE hastası ve benzer risk faktörlerine sahip 75 kontrol hastası prospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik verileri, edinsel ve kalıtsal risk faktörleri, VTE tanısı konulduğunda (OTH₁) ve tanı sonrası 4-7 gün içinde (OTH₂) OTH değerleri kaydedildi. VTE hasta grubunda veriler; yaş ortalaması 69.1±14.3, beden kitle indeksi 29.1±6.6, sigara içen 9 (%12), kap yetmezliği 29 (%38.7), hipertansiyon 53 (%70.7), son altı ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü 4 (%5.3) diyabetes mellitus 35 (%46.7), protez kapak/damar grefti 15 (%20), hiperlipidemi 18 (%24), serebrovasküler olay 7 (%9.3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı 14 (%18.7), ülseratif kolit/Crohn hastalığı 4 (%5.3), kronik karaciğer hastalığı 2 (%2.7), varis 2 (%2.7), kronik böbrek yetmezliği 17 (%22.7), diğer komorbid durumlar 16 (%21.3), tromboz için risk oluşturan hematolojik hastalık 4 (%5.3), malignite 13 (%17.3), son altı ay içinde kemoterapi alımı 3 (%4), vasküler travma 5 (%6.7), seyahat öyküsü 6 (%8), dehidratasyon 13 (%17.3), enfeksiyon/sepsis 34 (%45.3), immobilitate 24 (%32), geçirilmiş VTE öyküsü 7 (%9.3) olarak saptandı. VTE hasta grubunda 25 (%33.3) ve kontrol hasta grubunda 46 (%61.3) olguda antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımı olduğu belirlendi (p=0.001). VTE hasta grubunda CRP ortalaması 64.9±63.2 mg/L ve kontrol hasta grubunda 47.8±68.5 mg/L olarak bulundu (p=0.003). VTE hasta grubunda OTH'nin ortalama değeri 8.38±1.08 fL ve kontrol hasta grubunda 8.24±1.26 fL olarak bulundu (p=0.463). VTE hasta grubunda OTH₁'in ortalaması 8.47±1.09 fL ve OTH₂'nin ortalaması 9.72±1.09 olarak bulundu (p=0.000). Bu bulgulara göre; antitrombotik/antikoagülan ilaç kullanımı VTE'yi önlemede etkilidir. Artmış CRP değeri, risk faktörleri benzer hasta gruplarında artmış VTE sıklığı ile ilişkilidir. OTH, kontrol hasta grubu ile kıyaslandığında VTE hasta grubunda artmamıştır. OTH'nin tromboz riski için prediktif bir değeri bulunmamaktadır. OTH artışı trombozu izleyen günler içinde gerçekleşmektedir. Biz bu artışın tromboz patofizyolojisi ile açıklanabilir olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboembolizm, risk faktörü, medikal hasta, ortalama trombosit hacmi

8. SUMMARY

Evaluation of risk factors for venous thromboembolism in medical patients and determination the role of mean platelet volume in thrombotic process.

Venous thromboembolism (VTE) is a life-threatening acute medical condition with increasing frequency in hospitalized patients. VTE risk factors consist of acute and chronic medical disorders, mostly. However, in medical patients, risk factors for VTE ignored and thromboprophylaxis is neglected.

Mean platelet volume (MPV) is a parameter that reflects the circulating platelets size and also thrombotic activity. Some previous studies have suggested that increase in MPV contribute the thrombotic process.

The study was designed to evaluate risk factors for VTE in medical patients and to determine the role of MPV in thrombotic process. We evaluated 75 patients with VTE and 75 control patients with similar risk factors, which were hospitalized in internal medicine departments of our hospital between January 2010 and December 2012, prospectively. The patients' demographic data, acquired and inherited risk factors for VTE, the MPV value at diagnosis (MPV1) and within 4-7 days after diagnosis (MPV2) were recorded. Data in patients with VTE; the mean age 69.1 ± 14.3 , body mass index 29.1 ± 6.6 , smoking in 9 (12%), congestive heart failure in 29 (38.7%), hypertension in 53 (70.7%), myocardial infarction within the last six months in 4 (5.3%), diabetes mellitus in 35 (46.7%), prosthetic valve/vascular graft in 15 (20%), hyperlipidemia in 18 (24%), cerebrovascular event in 7 (9.3%), chronic obstructive pulmonary disease in 14 (18.7%), ulcerative colitis /Crohn's disease in 4 (5.3%), chronic liver disease in 2 (2.7%), varicose veins in 2 (2.7%), chronic renal failure in 17 (22.7%), other comorbid conditions in 16 (21.3%), hematological diseases that pose a risk for thrombosis in 4 (5.3%), malignancy in 13 (17.3%), chemotherapy in the last six months in 3 (4%), vascular trauma in 5 (6.7%), travel history in 6 (8%), dehydration in 13 (17.3%), infection /sepsis in 34 (45.3%), immobility in 24 (32%), previous history of VTE in 7 (9.3%) patients were detected. Antithrombotic/anticoagulant medication use was determined in 25 (33.3%) patients with VTE and in 46 (61.3%) patients of control group ($p = 0.001$). The average CRP in patients with VTE was 64.9 ± 63.2 mg / L and in the control group patients was 47.8 ± 68.5 mg/L, respectively ($p = 0.003$). The average value of MPV in patients with VTE was 8.38 ± 1.08 fL and in the control group patients was 8.24 ± 1.26 fL, respectively ($p = 0.463$). The average MPV1 was 8.47 ± 1.09 fL and the average MPV2 was 9.72 ± 1.09 in patients with VTE ($p = 0.000$). According to these findings, antithrombotic/anticoagulant drug use is effective in prevention of VTE. Elevated CRP levels is associated with increased incidence of VTE in patients that have similar risk factors for VTE. MPV does not have predictive value for the risk of thrombosis. The increase in MPV takes place in following days of thrombosis. So we concluded that this increase can be explained by the pathophysiology of thrombosis.

Keywords: Venous thromboembolism, risk factors, medical patient, mean platelet volume

9. KAYNAKLAR

1. Segal JB, Eng J, Janckes MW, Tamariz LJ, Bolger DT, Krishnan JA. (2003). Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 03-E016: 1-169.
2. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. (2005). Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. Medical Journal of Australia;182:476-481.
3. Devocioğlu Ö, Dünder S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). (2004). Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları, Ankara.
4. Bagot CN, Arya R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol; 143:180.
5. Keneth A Bauer, Gregory YH Lip, Lawrence LK Leung, Stephen A Landaw. (2012). Overview of the causes of venous thrombosis. www.uptodate.com.
6. Samuel Z Goldhaber, henri Bounameaux. (2012). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet;379:1835-46.
7. Tracy I George, Stanley L Schrier, Jennifer S Tirnauer. (2012). Automated hematology instrumentation; www.uptodate.com.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. (1995). Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med; 332:912.
9. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. (1993). Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet; 342:1503.
10. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. (1998). Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. Ann Intern Med; 129:89.

11. Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U. (1989). The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost*; 61:50.
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. (1996). A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*; 88:3698.
13. Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM. (1997). Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. *Semin Hematol*; 34:256.
14. Crowther MA, Kelton JG. (2003). Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*; 138:128.
15. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. (2010). Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*; 152:218.
16. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. (2000). High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*; 95:3678-82.
17. Lozier JN. (2012) Gene therapy. Factor IX Padua: them that have, give. *Blood*, 29;120(23):4452-3.
18. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. (2001). *Thromb Haemost*; 86:395.
19. Cortezzi A, Moia M, Falanga A, et al. (2005). Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol*; 129:811.
20. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. (2006). The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*; 21:722.

21. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. (2000). Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 343:1846.
22. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. (1992). Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*; 327:1128.
23. White RH. (2003). The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*; 107:I-4–I-8.
24. McLaughlin DF, Wade CE, Champion HR, et al. (2009). Thromboembolic complications following trauma. *Transfusion*; 49 Suppl 5:256S.
25. McColl MD, Tait RC, Greer IA, Walker ID. (2001). Injecting drug use is a risk factor for deep vein thrombosis in women in Glasgow. *Br J Haematol*; 112:641.
26. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. (2003). Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost*; 90:77.
27. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*; 292:1573.
28. Miller J, Chan BK, Nelson HD. (2002). Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*; 136:680.
29. Fogarty PF, Rick ME, Swain SM. (2002). Tamoxifen and thrombosis: Current clinical observations and guidelines. *Principles and Practice of Oncology Updates*; 16:1.
30. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. (2011). Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*; 37(3):209-19
31. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. (2000). Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*; 21: 1301-36.

32. Cannegieter SC. (2012). Travel-related thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol*; 25(3):345-50.
33. Lip GY, Gibbs CR. (1999) Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. Apr; 33(5):1424-6
34. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. (1995). Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*; 333:1253.
35. Ocak G, Verduijn M, Vossen CY, et al. (2010). Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*; 8:2428.
36. Mahmoodi BK, Ganservoort RT, Naess IA, et al. (2012). Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: Pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation*; 126(16):1964-71.
37. Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY, et al. (2004). Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*; 43:120.
38. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. (2010). Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*; 137:1145.
39. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, et al. (2001). Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*; 323:601.
40. Holst AG, Jensen G, Prescott E. (2010). Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*; 121:1896.
41. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. (2008). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*; 117:93.
42. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. (2012). Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study. *J Thromb Haemost*; 10:2068.

43. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. (2002). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med*;162:1182–1189.
44. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. (2006). How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*; 130:681.
45. Grainge MJ, West J, Card TR. (2010). Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*; 375:657.
46. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. (1996). The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*; 125:1.
47. Samama MM. (2000). An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*; 160:3415.
48. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ. (2005). Ssesment of venous thromboembolism risk and benefits of thromboprophlaxis in medical patients. *Thromb Haemost*; 94:750-759
49. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR. (2008). American Collage of Chest Physicians evidance based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest*;133:381S-453S
50. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. (2009). Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10 (ek 11):1-46
51. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. (1961). The platelet as a sponge :A review. *Blood*;17:767-774.
52. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. (1993). *Wintrobe's Clinical Hematology*; 9.Baskı-Philedelphia-London.

53. Guyton, Arthur C. (1991). Textbook of medical physiology eighth edition. W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
54. Kristensen SD. (1992). The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*;39(2):110-27.
55. Bath PM, Butterworth RJ. (1996). Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*; 7:157-161.
56. Jackson SR, Carter JM. (1993). Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev*; 7: 104.
57. Park Y, Schoene I, Harris W. (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodolojical issues. *Platelets*; 13 (5-6): 301-306
58. Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, et al. (2002). Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *Eur J Haematol.* ;69:152-157.
59. Balduini CL, Noris P, Spedini P, et al. (1999). Relationship between size and thiazole orange fluorescence of platelets in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Haematol.* ;106:202-207.
60. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. (2011). Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* ; 17(1):47-58.
61. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. (2005). *J Clin Invest.*;115(12):3339-3347.
62. Dow RB. (1994). The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science*;15:1-15.
63. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. (1983). Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *J Lab Clin Med*;101:205-213.

64. Bancroft AJ, Abel W, et al. (2000). Mean thrombocyte volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Thrombosis*; 11:379-387.
65. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. (2010). Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* Jan;8(1):148-56.
66. Colkesen Y, Coskun I, Muderrisoglu H. (2012). The effect of aspirin on mean platelet volume in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Platelets.* 2012 May 30. [Epub ahead of print]
67. Balcik OS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, Ak F, Kosar A. (2013). Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.*; 19(1):92-5.
68. Han JY, Choi DH, Choi SW, Kim BB, Ki YJ, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Hong SP. (2012). Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 2012 Aug 7. [Epub ahead of print]
69. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, Yang JS, Park G, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Hong SP. (2011). Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets*; 22(6):408-14.
70. Varol E, Icli A, Kocyigit S, Erdogan D, Ozaydin M, Dogan A. (2012). Effect of Smoking Cessation on Mean Platelet Volume. *Clin Appl Thromb Hemost.* [Epub ahead of print]
71. Prisco D, Rogasi PG, Panizza R, et al. (1988). Altered lipid composition and thromboxane formation in thrombocytes from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research*;50:593-604.
72. Delanty N, Vaughan CJ. (1997). Vascular effects of statin in stroke. *Stroke*; 28:115.

73. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Jung DH, Lee JH, Lee YJ. (2012). The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences. *Platelets*;23(1):45-50.
74. Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HK, Lakshmaiah V. (2012). Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians*;4(1):5-9
75. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E. (2012). Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2012 Jun 25. [Epub ahead of print]
76. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, Atay V, Mungen E. (2008). Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*; 28(11):1052-6.
77. White RH, Zhou H, Romano PS. (2003). Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*; 90:446.
78. Cushman M et al. (2007). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.*; 44(2):62-9
79. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. (2006). Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*; 32:694–699.
80. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. (2006). Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*; 4:529–535.
81. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. (2006). Travel-Related Venous Thrombosis: Results from a Large Population-Based Case Control Study (MEGA Study). *PLoS Med.* ; 3(8):e307.
82. Heit JA (2005). Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*; 3(8):1611-7.

83. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. (2012). Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med*; 271(6):608-18.
84. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med*;117:19–25.
85. Breakkan S K, Mathiesen E B, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormers J, Hansen B. (2009) Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: The Tromso study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 8:157-162
86. Gulcan M, Varol E, Etli M, Aksoy F, Kayan M. (2012) Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.*;18(4):427-30
87. Cay N, İpel A, Gümüş M, Birkan Z, Özmen E. (2012) Platelet activity indices in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* ; 18(2):206-21
88. Varol E. (2012). IncreasedThrombopoietin and MeanPlateletVolume in Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. Epub ahead of print
89. Biino G, Portas L, Murgia F, Vaccargiu S, Parracciani D, Pirastu M, Balduini CL. (2012). A population-basedstudy of an Italiangeneticisolate reveals that mean platelet volume is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Res.*;129(4):e8-13.
90. Ricart JM, España F, Navarro S, Todolí J, Miguel De la Fuente J, Vayá A. (2012). Mean platelet volume does not seem to relate to thrombosis or posterior uveitis in Behçet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012 Jun 29. [Epub ahead of print]
91. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. (2012). Meanplateletvolume as a diagnosticmarker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Hemost*; 18(6):561-8

92. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. (2008). C reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*; 264:295–314.
93. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Franchini M. (2010) C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clin Chem Lab Med.*; 48(12):1693-701.
94. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. (2009). C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost.*;102:615–9.
95. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. (2010). C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*;30(8):1672-8