

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DERİN VEN TROMBOZU HASTALIĞINDA SERUM
PENTRAKSİN-3'ÜN TANISAL DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

DR. YASİN EROL

TRABZON - 2017

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DERİN VEN TROMBOZU HASTALIĞINDA SERUM
PENTRAKSİN-3'ÜN TANISAL DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

DR. YASİN EROL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ

TRABZON - 2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımları bulunan tez danışmanım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e,

Tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI ve Yrd. Doç. Dr. Umut ERYİĞİT'e,

Asistanlık sürem boyunca tanıdığım ve arkadaşlıktan öte bir bağ kurduğum Uzm. Dr. Melih İMAMOĞLU, Uzm. Dr. Ömer BEKÂR ve Uzm. Dr. Erkan ERDEM ve Uzm. Dr. Ömer FAZLI'ya,

Uzmanlık sınavına beraber girdiğim ve bana her zaman yol arkadaşı olan Dr. Olgun AŞIK'a,

Tezimin hazırlanış aşamasında ve tamamlanmasında yardımları olan Doç. Dr. Ümit MENTEŞE'ye,

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında bana yardımcı olan Dr. Mustafa ÇİÇEK, Dr. Metin YADİGAROĞLU, Dr. Sinan PASLI başta olmak üzere tüm diğer saygıdeğer asistan arkadaşlarıma,

Tezimin uygulanmasında emekleri olan tüm acil servis hemşirelerine,

Beraber görev yaptığım tüm paramedik, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni ben olmam için yetiştiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim annem, babam ve kardeşime,

Halen Nöroloji Anabilim Dalında asistanlık süresine devam etmekte olan müstakbel eşim Dr. Didem ALTIPARMAK'a,

Tezimin hazırlanmasında destek olan K.T.Ü. Bilimsel Araştırma Proje Birimine

Teşekkür ederim.

ÖZET

DERİN VEN TROMBOZU HASTALIĞINDA SERUM PENTRAKSİN-3'ÜN TANISAL DEĞERİ

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) kliniği ile hastaneye başvuran hastalarda, vasküler ve inflamatuvar patolojilerde yükselen bir biyokimyasal marker olan pentraxin 3 (PTX-3)'ün tanısal değeri araştırıldı.

Materyal ve Metod: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Trabzon Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerine başvuran derin ven trombozu şüphesi olan 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Doppler ultrasonografi ile trombüs bulguları olanlar DVT(+), trombüs bulgusu olmayanlar ise DVT(-) grubuna dahil edildi. Hastalardan başvuru anında alınan kan örneklerinde PTX-3 seviyesi ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: D-dimer ve PTX3 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; D-dimer değeri, DVT(+) grupta 3.92 µg/ml (1.57-6.05), DVT(-) grupta ise 1.47 µg/ml (0.97-2.37) olarak tespit edilmiş olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Fakat PTX-3 değerleri: DVT(+) grupta 0.42 (0.36-0.49) µg/ml, DVT(-) grupta ise 0.40 (0.37-0.49) µg/ml olarak ölçüldü ve gruplar arası karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre PTX-3, derin ven trombozu tanısı açısından uygun bir biyokimyasal marker değildir. PTX-3'ün DVT tanısındaki yerini belirlemek için örneklem sayısının büyük olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu (DVT), Pentraxin 3 (PTX-3), D-dimer,

ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM PENTRAXIN-3 IN DEEP VEIN THROMBOSIS

Objectives: We investigated the diagnostic value of Pentraxin 3 (PTX-3), a marker that increases in vascular and inflammatory pathologies, in patients admitted to hospital with deep vein thrombosis clinic.

Materials and Methods: 44 patients admitted to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine and Trabzon Kamu Hastaneler Birliği Health Sciences University Ahi Evren Chest and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, with suspect of deep vein thrombosis included in our study. Patients confirmed to have DVT by doppler ultrasonography named as DVT(+) group, and patients not confirmed to have DVT by doppler ultrasonography named as DVT (-). PTX-3 levels determined in blood samples and compared between these groups.

Results: Median levels of D-dimer in DVT(+) group was 3.92 $\mu\text{g/ml}$ (1.57-6.05), and in DVT(-) group was 1.47 $\mu\text{g/ml}$ (0.97-2.37), and a statistically significant difference was found between these groups ($p<0.05$). Median levels of Pentraxin-3 in DVT(+) group was 0.42 (0.36-0.49) $\mu\text{g/ml}$, and in DVT(-) group 0.40 (0.37-0.49) $\mu\text{g/ml}$, and there was no significant difference found between these groups ($p>0.05$).

Conclusion: According to our study, PTX-3 is not a suitable diagnostic marker for the diagnosis of deep vein thrombosis. We think that the value of PTX-3 in the diagnosis of deep vein thrombosis now need to be confirmed with broader, controlled studies.

Key words: Deep vein thrombosis (DVT), Pentraxin 3 (PTX-3), D-dimer, diagnosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.2.1. Venöz Staz	4
2.2.2. Endotel Hasarı	5
2.2.3. Hiperkoagülopati	5
2.3. Risk Faktörleri	7
2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.5. Tanı	11
2.5.1. D-dimer	12
2.5.2. Radyolojik yöntemler	13
2.6. Tedavi	15
2.6.1. Antikoagülan ilaçlar	15
2.6.2. Trombolitikler	16
2.6.3. Cerrahi Trombektomi	17
2.7. Pentraksin-3 (PTX-3)	17
3. MATERYAL ve METOD	20
3.1. Çalışma Dizaynı	20
3.2. Çalışmanın Popülasyonu	20
3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri	20
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	20
3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması	21

3.3. Çalışma protokolü	22
3.3.1. Wells skorlaması	22
3.3.2. Doppler USG.....	22
3.3.3. Biyokimyasal Örneklerin Alınması	22
3.3.4. İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Demografik ve Klinik özellikler.....	25
4.2. Biyokimyasal Parametreler	25
5. TARTIŞMA	27
5.1. Kısıtlılıklar.....	28
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

ACEP	: Amerika Acil Tıp Koleji
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cc	: Santilitre
CRP	: C reaktif protein
dk	: Dakika
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası normalize oran
IV	: İntra Venöz
kg	: Kilogram
MR	: Manyetik Rezonans
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik Oksit
OKS	: Oral Kontraseptif
PE	: Pulmoner Emboli
PTX- 3	: Pentraksin- 3
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
sa	: Saat
SAP	: Serum amiloid protein
U	: Ünite
VTE	: Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. DVT Şüpheli Hastalarda ACEP Tanı Algoritması	12
Şekil 2. Pentraxinlerin Yapısı	18
Şekil 3. Çalışma protokolü	21
Şekil 4. Pentraksin-3 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği	24



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Well's skorlaması	11
Tablo 2. Demografik Özellikler ve Vital Bulgular	26
Tablo 3. Biyokimyasal Parametreler	26



1. GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT), venöz sistemin herhangi bir yerinde pıhtı oluşumuyla karakterize sistemik bir hastalıktır. Bu hastalık durumu ve sekelleri, önlenemeyen hastalıklar grubuna girer. DVT, alt ekstremitelerde kalıcı hasara yol açan posttrombotik sendromun ve hayatı tehdit eden klinik durum olan pulmoner embolinin (PE) de başlıca nedenidir. Virchow triadı olarak adlandırılan, venöz staz, hiperkoagülasyon ve endotel hasarını, derin ven trombozunun oluşumundan sorumlu temel nedenlerdir. Uzamış immobilizasyon, varikoz venler, obezite, atriyal fibrilasyon gibi venöz stazı arttıran faktörler; faktör V Leiden eksikliği, homosistinüri, protein C veya S eksikliği, gebelik, cerrahi, kanser, hiperlipidemi gibi hiperkoagülabileiteyi arttıran faktörler ile ameliyat öyküsü, intravenöz ilaç bağımlılığı, santral kateter takılması gibi endotel hasarına neden olan faktörler derin ven trombozu insidansını arttırmaları. Venöz tromboembolizm tanısını koymada klinik bulgular ve saptanabilen semptomlar çoğu zaman yetersiz kalmakta, dolayısıyla tanı koyabilmek için objektif testlere gereksinim duyulabilmektedir (1).

DVT %90 oranında alt ekstremitelerde venöz sisteminde ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %30'u pelvik bölge venleri, %60'ı alt ekstremitelerde venlerinin tutulumuyla görülür. Femoral ven trombozlarının yaklaşık dörtte birinde pelvik venlere yayılım olur. Pelvik ven trombozlarında (iliyak ven trombozu) PE riski, femoral ven trombozuna göre iki kat daha fazladır. DVT şüphesi olanlarda doğru teşhis çok önemlidir; tedavi edilmemiş trombüs ölümcül pulmoner emboliye neden olabilir. DVT'den şüphelenilen olguların yalnız dörtte birinde DVT teşhisi doğru çıktığından, teşhiste non-invaziv, hızlı ve pahalı olmayan metotlarla trombüs olup olmadığı belirlenmelidir. Bunun için klinik inceleme, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birleştirilebilir (2,3).

Pentaksin 3 (PTX-3) esas olarak vasküler enflamasyondaki rolü ile birlikte prognoz tayininde ve tanıda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümü öngörmede bağımsız bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Enflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında (anjina pektoris, myokard infarktüsü), ve

küçük damar vaskülitlerinde plazma PTX-3 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (4).

Araştırmamız derin ven trombozu hastalık tanısında fizik muayene ve radyolojik yöntemler yanında bu biyokimyasal parametrenin tanı algoritmasının içinde yer alabilirliğinin araştırılması amacı ile yapılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Derin ven trombozu (DVT), extremitenin derin venlerinin bir veya daha fazlasında pıhtı oluşumu ile karakterize önlenebilir bir hastalıktır. DVT, trombüsün derin venöz sistemde oluşmasıyla ortaya çıkar ve alt ekstremitede daha sıktır. DVT olgularının büyük bir bölümünde semptom ve bulgular nonspesifik olup yaklaşık yarısında hiçbir semptom yoktur. Bundan dolayı tanının doğru konulması ve tedavinin zamanında uygulanması gecikmekte, bu da mortalite ve morbidite de artışına neden olmaktadır (5).

Derin ven trombozu, klinik olarak tamamıyla asemptomatik olabileceği gibi, hayatı tehdit eden akut başlangıçlı ciddi solunum sıkıntısı oluşturan PE'ye kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkar. Asemptomatik olguların varlığı sebebiyle hastalığın gerçek insidansı kesin olarak bilinmemektedir (6).

DVT'nin yıllık olarak genel popülasyonda görülme oranı % 0.1-0.2 olarak belirtilmekte, insidans 40 yaş altında %0.1 iken, 60 yaş üzerinde %1' e kadar yükselmektedir (7,8). Hastanede yatarak tedavi gören hastalarda DVT oranı %1-2 olarak belirtilmektedir. Bu oran uygun profilaksi uygulanmayan medikal hastalarda %10-20, cerrahi geçiren hastalarda ise %15-40'a ulaşmaktadır (6). Malignite nedeniyle cerrahi uygulandığında ise, DVT riskinin dört-altı kat arttığı ifade edilmektedir(9).

DVT, kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülmekle beraber reproduktif dönemdeki kadınlarda daha sık görülmekte, bu oran menapoz ile beraber eşitlenmektedir (10).

Derin ven trombozu insidansı coğrafi ve ırksal olarak değerlendirildiğinde, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, Doğu Asya ve Afrika'ya göre daha yüksektir. Ancak değişik coğrafi bölgelerdeki farklı insidanslarda, etnik farklılıklardan çok risk faktörlerinin dağılımı ve beslenme alışkanlıkları gibi etkenler rol oynamaktadır (11).

Hastanede ölen hastalar üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında ise %10 oranında pulmoner emboli saptanmış ve bu hastaların da %83'ünde derin ven trombozu olduğu görülmüştür (12).

2.2. Etiyoloji ve Patogenez

DVT gelişiminde rol oynayan patogenetik mekanizmalar, on dokuzuncu yüzyılın başlarında Alman Patolog Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır ve halen geçerliliğini korumaktadır. Virchow triadı olarak bilinen bu patogenetik mekanizmalar: venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilitedir. Bu mekanizmalar koagülasyon ve fibrinolizi bozarak trombüse neden olmaktadır. Bu triadda yer alan bir kriterin olmasının DVT riskinin artması için yeterli olduğu belirtilmektedir (13,14).

2.2.1. Venöz Staz

Sistemik venler ile sağ atrium arasındaki basınç farkı, alt ekstremitelerde kaslarının pompa fonksiyonu, obstrükte olmayan venöz akım ve venöz kapakların yeterli olması alt ekstremitedeki venöz kanın kalbe dönüşünü sağlayan mekanizmalardır (15). Artmış venöz basınç, hiperkoagülabilité, immobilizasyon, venöz dilatasyon venöz dönüşte yetersizliğe neden olarak staza neden olur. Yavaşlamış venöz akım durumunda, bir yandan hipoksi etkisi ile ven duvarından kana plazminojen aktivatörleri salgılanırken, diğer yandan staz olan bölgede hemokonsantrasyon ve hiperkoagülabilitenin olduğu durumlarda staz devam ettikçe trombositlerin venöz intima ile teması devam eder ve dolayısı ile harcanmaya bağlı plazminojen aktivatör yetmezliği olur; fibrinolitik aktivite azalır ve tromboza eğilim artar (13).

Venöz staz yapan nedenler;

- İmmobilizasyon
- Cerrahi
- Obezite
- Tümörler(özellikle pelvik tm.)

- Kalp yetmezliği
- Gebelik
- İlaçlar (OKS, hormon replasman tedavisi)
- Yaş (60 üzeri)

2.2.2. Endotel Hasarı

Normal damar duvarı trombojenik değildir. Hipoksi, travma, endotoksinler ve sitokinler aracılığıyla endotel hasarı geliştiği zaman; hasarlı endotel altında ortaya çıkan kollajen, trombositlerin adhezyon ve agregasyonuna neden olarak, ayrıca hasarlı endotel alanına gelen monositler tarafından salgılanan doku faktörleri aracılığıyla koagülasyon sistemi aktive olur. Böylece damar duvarı hasarı tromboz oluşumuna eğilimi arttırır (13).

Endotel hasarı nedenleri;

- Venöz kateter yerleştirilmesi
- Geçirilmiş DVT öyküsü
- Cerrahi
- Yanıklar
- Travma
- Tümör invazyonu
- Kalp kapak hastalıkları

2.2.3. Hiperkoagülopati

Normalde sağlıklı insanlarda devamlı olarak pıhtılaşma olmaktadır. Dolaşımda sürekli oluşan bu koagülasyon ürünleri endotel duvarındaki inhibitörlerle etkisizleştirilir. Bazı kişilerde tromboza eğilim artmıştır, bu da kalıtsal ve edinsel trombofili olarak 2'ye ayrılır.

Kalıtsal trombofili koagülasyon sistemini kontrol altında tutan mekanizmaların bozukluğu olarak adlandırılır. 40 yaş altında nedeni tespit

edilemeyen tromboz vakalarında, tekrarlayan tromboembolilerde, ailesinde erken yaşta tromboz gelişen hastalarda ve umulmadık bölgelerde gelişen tromboz olaylarında bu genetik mutasyonların araştırılması gerekmektedir (13,14).

Kalıtsal trombofili nedenleri;

- Antitrombin 3 eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Faktör 5 Leiden mutasyonu
- Protrombin Gen mutasyonu
- Aktive Protein C rezistansı
- Hiperhomosisteinemi

Edinsel trombofili ise genetik mutasyon olmaksızın pıhtılaşma sistemi üzerindeki kontrol mekanizmalarının ortadan kalmasıyla oluşur.

Edinsel trombofili nedenleri;

Arteriel tromboz nedenleri:

- İleri Yaş
- Hipertansiyon
- Diabetes Mellitus
- Antifosfolipid Sendromu
- Antikardiolipin Antikor varlığı
- Antilupus Antikor varlığı
- Polisitemi
- Vaskülitik Sendromlar
- Kalp Yetmezliği
- Atrial Fibrilasyon
- Hipertrigliseridemi

Venöz tromboz nedenleri:

- İleri yaş
- Antifosfolipid sendromu

- Travma
- Malignite
- Gebelik ve postpartum dönem
- Behçet hastalığı
- Obezite
- Cerrahi
- İlaçlar(OKS,Hormon Replasman Tedavisi)

2.3. Risk Faktörleri

Derin ven trombozu, pulmoner emboli ile beraber venöz tromboembolinin en çok görülen şeklidir ve kalıtsal-edinsel olarak 2'ye ayrılır. Hastalarda genellikle birden fazla faktör bir arada bulunur. Tromboemboli patogenezini ortaya koyan bir teori olan Virchow triadı, hala geçerliliğini korumaktadır ve venöz tromboembolisi olan hastaların birçoğu bu triadı oluşturan faktörlerin tamamına ya da birçoğuna sahiptir (16).

İmmobilizasyon, venöz staz oluşturarak DVT'yi başlatan en önemli risk faktörüdür. Uzamış immobilizasyonda, baldır kas pompasının çalışmaması sonucunda venöz valv sinüslerinde kan akımının yavaşlaması esas mekanizmayı oluşturur. 10 dakikadan fazla sırt üstü hareketsiz yatıldığında alt ekstremiteden verilen kontrast maddenin 10 dakikayı aşkın bir süre venöz sinüslerde kaldığı tespit edilmiş. Bu da DVT'nin asıl oluşum yerinin venöz sinüsler olduğunu, buna sebep olan immobilizasyonun en önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (17).

Kalıtsal trombofili yaygın olarak görülen genetik nedenler arasındadır ve Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu vakaların yaklaşık%50-60'ını oluştururlar.

Pozitif aile öyküsü, hastanın venöz tromboemboli için çevresel ve/veya genetik risk faktörü olup olmamasından bağımsız olarak güçlü bir ek risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (18).

Malignite, venöz tromboemboli için ciddi bir risk faktörüdür. Kanserli hastalarda doku faktörü gibi prokoagülan aktivitesi yüksek maddelerin aşırı üretimi nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimleri vardır. Bu hastalarda venöz tromboemboli riskinin en fazla olduğu dönem, kemoterapötik başlangıcı ve hastalığın ilerleyen dönemleridir (19). Özellikle pankreas, kolon, mide, böbrek, over, uterus malignitelerinde tromboz ihtimalinin yüksek olduğu belirtilmektedir (20).

Oral kontrasepsiyon ve kardiyak hastalık DVT riskini 2-4 kat artırır. Sadece yaş, DVT oluşma ihtimalini arttırabilmektedir. Her 10 yıllık artışta DVT riski 1.9 kat artmaktadır. Genel olarak ise 40 yaş üzeri DVT açısından risk grubu kabul edilmektedir (17).

Gebelik ve postpartum dönem yine iyi bilinen risk faktörlerinden biridir ve gebe olmayan kadınlara göre venöz tromboemboli riski 5 ila 40 kat artış göstermektedir (21).

Cerrahi girişimler sonrası DVT riski belirgin olarak artmıştır. Özellikle abdominopelvik cerrahi, alt ekstremitte cerrahisi, spinal kord cerrahisi DVT açısından daha fazla risk oluşturmaktadır (22).

Geçirilmiş DVT öyküsü, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yeni tromboz oluşma ihtimalini 2 kez arttırmaktadır. DVT geçirmiş hastalarda oluşan venöz intimal hasar ve skarlar, venöz yetersizliğe bağlı staz yeni DVT oluşumuna zemin hazırlar (23). Kan grupları ile ilişkisi incelendiğinde ise O kan grubuna sahip bireylerde risk 2-4 kat artmış olarak bulunmuştur (24).

Faktör V Leiden eksikliği, en yaygın olarak görülen genetik zeminli protrombotik nedendir. Toplumda %5 oranında görülür. Venöz trombozu olan hastalarda %20, trombofili olgularında ise %50'ye yakın oranlarda görülmektedir. Bu olgularda venöz tromboz riskinde heterozigot eksikliklerde 3-8 kat, homozigot eksikliklerde ise 50 – 80 kat artış bildirilmektedir (25).

Toplumda yaklaşık %10 oranında görülen ve Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimidaki defekt nedeniyle artmış homosistein düzeyleri, etki

mekanizması bilinmemekle beraber venöz tromboemboli riskini 10 kat arttırmaktadır (26).

2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

DVT’u olan hastaların yarısından daha azı semptomatiktir. Semptomlar trombüsün oluşum hızı ve yerleşim yerine göre değişkenlik göstermekle beraber, genellikle tromboze alanda giderek artan ve palpasyonla belirginleşen künt bir ağrı veya rahatsızlık hissi ile başlar. DVT semptomları, etkilenen ekstremitede ağrı, şişlik ve renk değişikliğidir.

Proksimal derin venlerdeki oluşan trombüs, venöz kapaklarda hasar ve venöz akımda farklı derecelerde obstrüksiyona neden olur. Ana femoral ven ve iliak venlerin total obstrüksiyonlarında, şiddetli ağrı ile birlikte tüm alt ekstremitede belirgin artmış venöz basınca sekonder, gode bırakan masif ödem ve şişlik meydana gelir.

Venöz trombozların en çok görülen semptomu bacak medial kesimi ve baldırdaki basınç hassasiyetidir. Derin ven trombozlarında tanı zorluğu olduğunda bazı otörler tarafından tarif edilen belirli bölgelerdeki muayene bulguları önemlidir.

Bu bulgular;

- **Homans belirtisi:** Ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olması
- **Tschmarke belirtisi:** Baldırı sıkma ile ağrı olması
- **Payr belirtisi:** Aşil tendonunu sıkma ile ağrı olması
- **Ducuing belirtisi:** Baldır ballotmanında ağrı olması
- **Neageli-Natis belirtisi:** Öksürme esnasında bacakta ağrı veya yürüme esnasında baldırda kramp olması
- **Löwenberg belirtisi:** Tansiyon aleti ile uylukta sistemik basıncın üzerinde basınç uygulandığında baldırda ağrı olmasıdır.

Fizik muayenede etkilenen bölgenin palpasyonunda hassasiyet, sertlik, gode bırakan ödem, ısı artışı, yüzeysel venlerde dilatasyon ve ayak dorsifleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olabilir. Ayağın pasif olarak dorsifleksiyona getirilmesi ile bacakta ağrı oluşması genellikle mevcut olup “Homan’s belirtisi” olarak tanımlanır. Yüzeysel venlerin tromboflebitinde ise ağrı, lokal hassasiyet, ısı artışı, eşlik edebilecek sellülitte bağlı lokal ödem bulunabilir ve tromboze ven deri altında palpe edilebilir (27,28).

DVT’de klinik olarak ağrı ve hassasiyet, trombozun yerleşim yeri ve yaygınlığı ile korelasyon göstermeyebilir ve DVT’nin kliniğine benzer bulgular veren ve fizik muayene ile kesin ayırım yapılamayan hastalıkların da oldukça fazla olduğu unutulmamalıdır. Klinik belirti ve bulgularının, olguların %50’sinden daha azında görülmesi ve travma, selülit, obstrüktif lenfadenomegali, yüzeysel ven trombozu, posttrombotik sendrom, baker kist rüptürü, konjestif kalp yetmezliği, May Turner Sendromu, extremitte arteriel anevrizmaları gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilmesi nedeniyle DVT’ye klinik olarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir.

Doğru tanısal testleri ve uygun radyolojik incelemeleri isteyebilmek için öncelikle klinik risk skorlaması yapılması ve buna göre tanı algoritması kullanılması önerilmektedir. DVT şüphesi olan hastalarda en sık kullanılan ve en kolay uygulanan klinik risk skorlaması Wells skorlamasıdır (29).

Tablo 1. Well's skorlaması

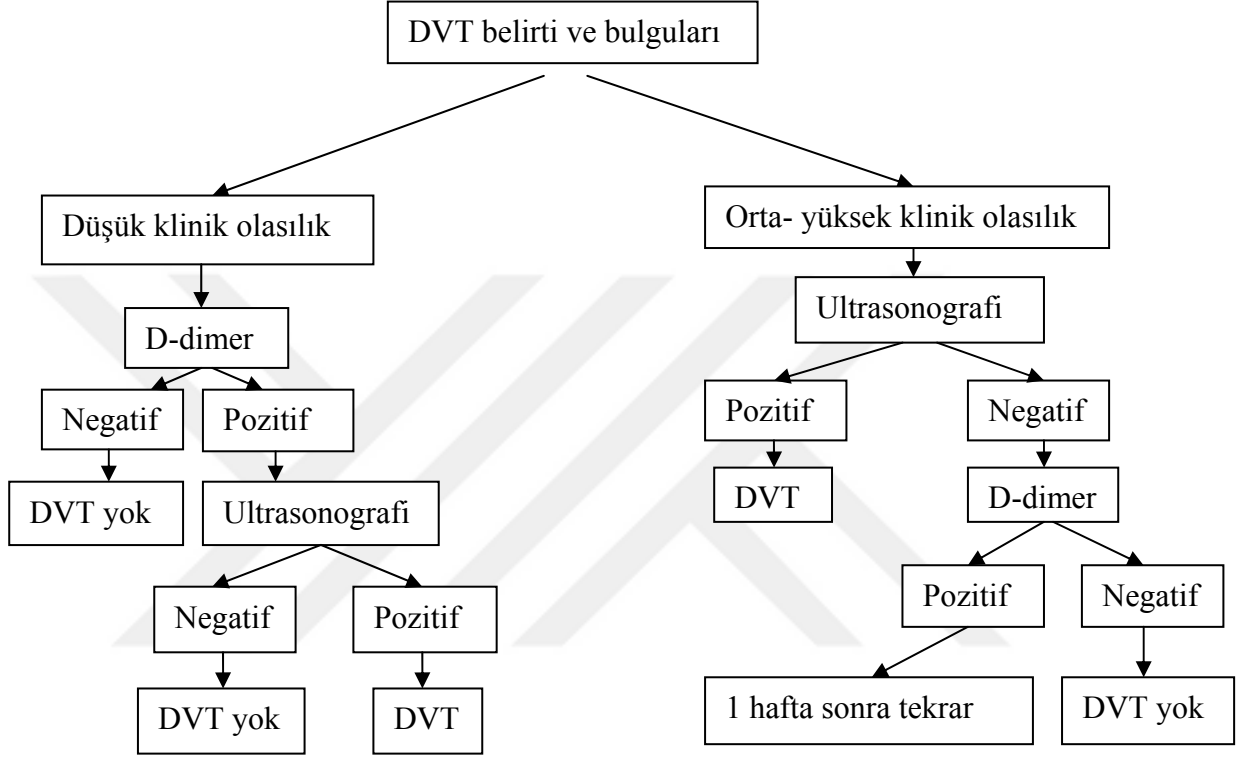
Klinik özellikler	Skor
-Aktif kanser(tedavisi devam eden veya son 6 içinde küratif ya da palyatif tedavi almış)	1
-Parezi, paralizi veya alt ekstremitte immobilizasyonu	1
-3 günden uzun yatak istirahati veya son 1 ay içinde majör cerrahi girişim	1
-Derin venöz sistem trasesi boyunca hassasiyet	1
-Tüm ekstremitede şişme	1
-Aseptomatik tarafa göre 3 cm'den fazla şişlik olması	1
-Semptomatik bacakta gode bırakan ödem	1
-Non-variköz kollateral venler	1
-Geçirilmiş DVT öyküsü	1
-Yüksek olasılıklı alternatif tanı	-2
Düşük olasılık	1'den az
Orta dereceli olasılık	1-2
Yüksek dereceli olasılık	3 ve daha fazla

Well's skorlamasına göre düşük olasılık olan olgularda DVT riski %3-5, DVT olasılığı orta olanlarda %17-33, DVT olasılığı yüksek olan grupta ise %75-85 olarak belirtilmektedir (7).

2.5. Tanı

DVT tanısında biokimyasal bir marker olan D-dimer'in kullanılması önerilmektedir. Ancak mevcut tanı algoritması ve yapılan çalışmalara göre pozitif D-dimer değerinin klinik anlamlılığı sınırlı olduğu için tanı aracı değil daha çok dışlama tetkiki olarak kullanılmaktadır.

DVT kesin tanısı için Venöz Doppler USG, Konvansiyonel Venografi, BT-MR Venografi, Radyonüklid görüntüleme gibi objektif radyolojik tetkiklerin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 1. DVT Şüpheli Hastalarda ACEP Tanı Algoritması

2.5.1. D-dimer

Tanı algoritmasına göre (Şekil 1) ; DVT olasılığı düşük olan hastalara, öncelikle fibrin yıkım ürünü olan D-dimer testinin çalışılması önerilmektedir. D-dimer, sensitivite(duyarlılık) ve spesifitesi(özgüllük) kullanılan yöntemdir. Bu nedenle sonuçlarını dikkatle yorumlanması

gerekmektedir (7,30). Well's skorlamasına göre düşük riskli hastalarda D-dimer testinin negatif çıkmasının, DVT tanısını dışlamada yeterli olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir(31). Ancak D-dimer test sonucunun yüksek olması her zaman DVT için özgül değildir. Çünkü DVT olmaksızın malignite, enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi girişim, travma ve gebelikte de D-dimer sonuçları artış gösterebilmektedir. Ayrıca D-dimer testi tanı koymak amacıyla kullanılmamaktadır. D-dimerin pozitif olması durumunda tanıyı kesinleştirmek için Renkli Doppler Ultrasonografi(RDUS) önerilmektedir. Bu durumda D-dimerin pozitif olmasının klinik anlamlılık değeri sınırlıdır (negatif prediktif değer %95, pozitif prediktif değer %50) (7,14).

2.5.2. Radyolojik yöntemler

Venöz doppler ultrasonografi

RDUS, DVT şüphesi olan hastalarda en yaygın kullanılan yöntemdir. İnvaziv bir girişim olmaması ve hastanelerde yaygın olarak bulunması avantajları arasındadır. Doppler ultrasonun DVT tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %88-97, %80-96 olarak bulunmuştur. RDUS, özellikle klinik risk skorumla sistemleri ile birlikte kullanıldığında sonuçları daha anlamlıdır (32).

Bununla beraber yapan radyoloğa bağlı olması nedeniyle akut-kronik trombüs ayrımı yapılamaması, küçük venöz yapılarıdaki ve pelvik trombüslerin görülememesi, obezite ve şiddetli ödem gibi durumlarda trombüsün gözlenememesi gibi sınırlılıklar olabilir.

Genellikle intraluminal trombüs materyali anekoik veya düşük eko yapısındadır. Trombüsün kendisi seçilemeyebilir, ancak spektral analizde ve renkli modunda akım yokluğu tanı için yeterlidir. Akut tromboze venlerin çapı belirgin artar, ven lümeni kompresyon ile oblitere edilemez. Venin kompresibilite kaybı normal veni tromboze venden ayırt eden en güvenilir bulgudur. İnkomplet obliterasyonda, trombüsün parsiyel olduğu düşünülmelidir (33).

Kontrast Anjiografi (Konvansiyonel Venografi)

Kontrast venografi, DVT tanısı için altın standart olmasına rağmen, zor ve girişimsel bir işlem olması, hastalarda ağrı, flebit ve kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon oluşabilmesi nedenleriyle pratikte kullanımı sınırlıdır.

Alt ekstremitte venografi yöntemi ayak dorsalindeki yüzeysel bir vene ince bir iğne ile girilip kontrast madde enjekte edilerek derin venlerin gösterilmesi temeline dayanır. Turnike ile bası uygulanması yüzeysel venlere kan geçişini önleyerek derin venlerin daha iyi opasifiye olmasını sağlar. Kontrast maddenin venleri doldurduğu floroskopi ekranından takip edilebilir ve optimal dolduğunda ön-arka, lateral ve oblik pozisyonlarda radyografiler çekilir. DVT tanısı için yeterli olan en önemli kriter birden fazla pozisyonda intraluminal dolum defektinin sebat etmesidir. Başka bir kriter ise venöz yapılarıdaki devamsızlıktır. Ayrıca derin venöz yapıların seçilememesi, venöz kollateral formasyonları DVT tanısını destekler ancak tanı için tek başına yeterli değildir (34)

BT Venografi

Direkt ve indirekt olarak iki yöntem mevcuttur. *Direkt BT venografide*, konvansiyonel venografide olduğu gibi, kontrast madde ayaktaki dorsal venden enjekte edildikten sonra çekilir, aksiyal kesitlerle değerlendirilir. *İndirekt Venografide ise* pulmoner BT anjiografiyi takiben, ek kontrast madde kullanmadan, aynı seansta derin venöz sisteme yönelik yapılan bir inceleme yöntemidir (35).

MR Venografi

MR ile DVT'yi değerlendirme amacıyla yapılan araştırma sonuçlarına göre, proksimal bölgedeki (iliak venden popliteal vene kadar) DVT tanısında MR'nin tanı koyduruculuğu %90'dan yüksektir. Araştırmalar MR venografinin sadece uyluk bölgesinde değil, pelvik venöz trombüsleri için duyarlılık ve özgüllüğün de oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Oysa ki pelvik DVT'nin saptanması RDUS, hatta

kontrast venografi ile bile bazen çok zor olabilmektedir. Akut ve kronik trombüsu ayırt edebilmesi, MR venografinin başka bir potansiyel avantajıdır. MR venografide tanısal kriterler konvansiyonel venografide olduğu gibi düzensiz duvar kalınlaşması, kollateral venlerin ortaya çıkması ve vasküler yapıların lümenlerinin daralmasıdır. tromboze olmuş bir vasküler yapının çevresindeki inflamatuvar değişiklikler akut DVT'yi, vasküler yapı çevresinde ödemin olmaması daha çok kronik DVT'yi desteklemektedir (34).

Radyonüklid Görüntüleme

Radyonüklid incelemelerde I-125 işaretli fibrinojen testi ile tromboz saptanmaktadır. Bu yöntemde fibrinojenin yeni oluşan pıhtıların içinde depolanması en az 24 saat gerektirdiğinden, uzun test süresi tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Hematom, enfeksiyon, diz artrit ve yumuşak doku şişliği gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar alınmaktadır (35).

2.6. Tedavi

Mortalite ve morbiditesi yüksek komplikasyonları nedeniyle DVT hemen tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavinin temel hedefleri; pulmoner tromboembolinin engellenmesi, trombozun ilerlenmesinin engellenmesi, tromboze vasküler yapının rekanalize olmasının sağlanması, venöz tromboemboli nüksünün ve posttrombotik sendromun engellenmesi ve pulmoner hipertansiyonu gelişiminin engellenmesidir (36).

2.6.1. Antikoagölan ilaçlar

Objektif olarak tanısı konulmuş DVT hastalarına mümkün olduğunca erken tedavi başlanmalıdır.

Standart (Unfraksiyone Heparin)

Başlangıç tedavisi devamlı IV infüzyon olarak verilir. 80U/kg IV bolus devamında ise 18U/kg/h infüzyon şeklinde uygulanır. 4-6 saatte bir aPTT değeri bakılarak standardın 1.5-2.5 katı olacak şekilde doz ayarlanır. Genellikle 7 günlük tedavi yeterlidir.

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa standart heparinle beraber ilk 24 saatte oral olarak warfarin tedaviye eklenmeli, INR değeri 2.0-3.0 arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Hedef INR değeri tutturulduktan sonra en az 5 gün devam etmek kaydıyla heparin tedavisi kesilmelidir (36).

Uzun dönem venöz tromboemboli tedavisinde takip gerektirmemesi, tek doz olarak uygulanması ve daha az osteoporoz yapması nedeniyle DMAH tercih edilmelidir (37).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Unfraksiyone heparine göre daha yüksek biyoyararlanımı ve daha az komplikasyona sahiptir. Çoğu hastada herhangi bir izleme gerek kalınmaksızın tedaviye SC tek veya 2 doz olarak yine oral Warfarin ile en az gün DMAH kullanılacak şekilde başlanır. Tedavinin devamında oral Warfarinle devam edilebileceği gibi DMAH'ler ile de devam edilebilir. Gebelik veya renal yetersizlik durumlarında tedaviye doz azaltılarak devam edilebilir (36).

Unfraksiyone heparinlerle yapılan karşılaştırmalı meta analizlerde daha düşük trombotik komplikasyon, majör kanama ve ölümün unfraksiyone heparine göre anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir (38).

2.6.2. Trombolitikler

Genellikle phlegmacia cerulo dolens, venöz gangren gibi ve daha ciddi derin ven trombozlarında uygulanan bu tedavide popliteal venden bir katater koyarak 24 saat içinde trombolitik tedavi verilir. Trombüs tam olarak eridikten sonra tedavi sonlandırılır ve oral antikoagülan veya tedavinin başlangıcından beri kullanılan

heparinlerle devam edilir. Ancak ölümcül kanama komplikasyonları nedeniyle rutin tedaviye girmemiştir. En büyük avantajı erken yapıldığında posttrombotik sendromun daha az görülmesidir.

2.6.3. Cerrahi Trombektomi

Bir haftadan daha kısa süreli semptomları olan, yaşam beklentisi bir yılın üzerinde, performansı iyi olan ve kanama riski az olan iliofemoral(proksimal) DVT'li hastalarda uygulanan bir yöntemdir.

Venöz trombektominin değerlendirildiği randomize olmayan 9 çalışmada hastaların %65-85'inin damarlarında kalıcı açıklık sağlanmış ve %65-75'inde femoral-popliteal kapakçık fonksiyonu korunmuştur (36).

2.7. Pentraksin-3 (PTX-3)

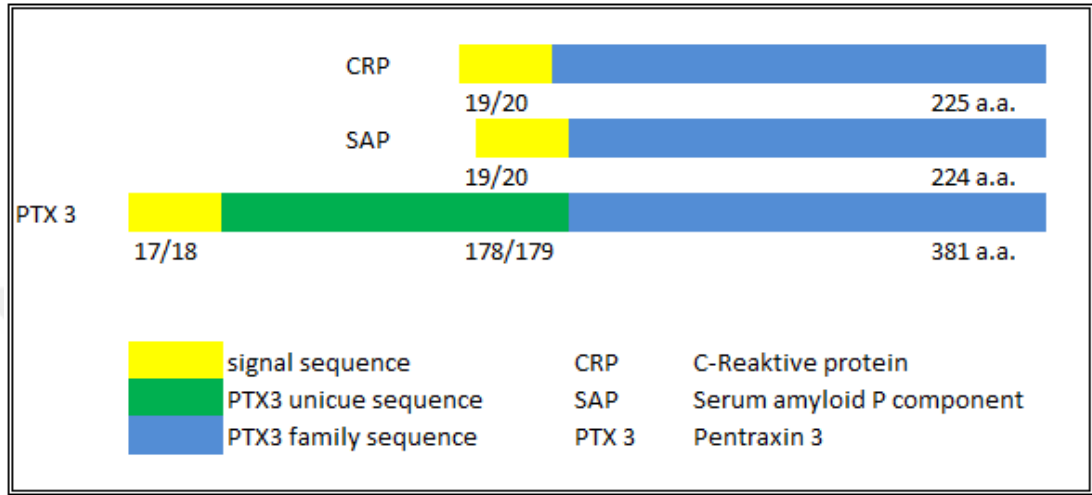
Doğal immün sistem, hücresel ve humoral kollardan oluşur. Humoral immünitinin komponentleri arasında kompleman kaskadı, kollektinler (surfaktan protein-A, surfaktan protein-D), fikolinler ve pentraksinlerden oluşan çözünür patern tanıma reseptörleri (PRRs) yer alır (39).

Pentraksinler inflamatuvar yanıtta rol oynayan çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır. Kompleman aktivasyonu ve opsonizasyonu artırarak, doğal immünitide rol alırlar (40).

Pentraksinler ilk olarak 1990'lı yıllarda nöron ve spermatozoa gibi dokularda, PTX-3 ise ilk olarak vasküler endotel hücresi ve monositlerde tespit edilmiştir(39). Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılırlar. C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) klasik kısa pentraksinlerdir. Pentraksin-3 (PTX-3) uzun pentraksinlerin prototipidir(41). PTX-3'ün yapısında CRP ve SAP'dan farklı olarak, 174 aminoasitlik uzun aminoterminal zincir bulunur. Ayrıca gen organizasyonu, hücresel kaynağı, ortaya çıkışında etkili olan uyarılar ve bağlanma özellikleri kısa pentraksinlerden farklıdır. CRP primer olarak IL-6 tarafından

karaciğerde üretilip lokal inflamasyon sistemik yanıtı gösterirken, PTX-3 direk hasarlı dokudan salınıp, vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtır (42).

Tüm pentraksinlerin karboksi terminal ucunda pentraksinlere spesifik 200 aminoasit grubu içerir (43).



Şekil 2. Pentraksinlerin Yapısı

Sepsis ve birçok enfeksiyonda yükselmekte ve yükselişi ile enfeksiyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır (42). Bunun yanında inflamasyonun önemli rol oynadığı iskemik kalp hastalıklarında (anjina pektoris, miyokard infarktüsü), ve küçük damar vaskülitlerinde, plazma PTX-3 düzeylerinin arttığı ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (44).

CRP, IL-6 aracılı olarak hepatositlerde üretilir. PTX-3 ise inflamasyon bölgesinde üretilir ve hemen endotele bağlanır. CRP'nin tersine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeyinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna inanılır (45).

CRP'ye benzer olarak PTX-3, ana akut faz reaktanlarından biridir. Dolaşımdaki bazal seviyesi 2 ng/ml'den düşüktür. En fazla 6-8 saat içinde yükselerek pik yapar. İnflamatuvar durumlarda dolaşımdaki seviyesi bazal değerinin 3-5 katına kadar artabilir (46). Seviyesindeki dramatik yükseliş (200-800 ng/ml'den

1500 ng/ml'ye kadar) endotoksik şok, sepsis, meningokok infeksiyonu, tüberküloz, leptospiroz gibi infeksiyöz ve diğer inflamatuvar durumlarda gözlenebilir (47).

PTX-3, TLR (toll like reseptör) agonistleri, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla üretilir (42). PTX-3 üretiminde myeloid dendritik hücreler, monosit, makrofaj, vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, böbrek epitel hücreleri, fibroblast, adiposit, glial hücreler, kumulus oforus hücreleri, mezenşial hücreler ve sinovyal hücreler görev alır (47).

T lenfosit, B lenfosit ve natural killer hücreler PTX-3 ifade edemezler. PTX-3 daha çok nötrofil içindeki spesifik granüllerde depolanır ve TLR'lerin mikroorganizmalarla uyarılması neticesinde salgınır. IL-1 β periferik mononükleer hücrelerden bol miktarda PTX-3 salgınımını uyarır. IL-6 ve IL-10, PTX-3 salgınımını artırırken; İnterferon-gama, dendritik hücre, monosit ve makrofajlarda PTX-3 üretimini inhibe eder. Ayrıca IL-4, deksametazon, prostoglandin E2 ve D3 de PTX-3 üretimini inhibe eder. PTX-3, kompleman aracılı immun cevap regülasyonu ve kompleman fonksiyon kontrolünde; ayrıca bakteri, virüs ve mantar infeksiyonlarının immun kontrolünde rol oynar. Hem PTX-3 hem de kısa pentraksinler, apoptotik hücrelerin klirensinde zıt fonksiyonel etki gösterirler. PTX-3, hasarlı dokuda alternatif yoldan komplemanların aktive olmasında negatif modülatör etki gösterir. PTX-3'ün, akciğer kanseri, liposarkom ve prostat kanseri gibi bazı kanserlerde kanser belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (48).

PTX-3'ün akut myokard enfarktüsü, nörodejenerasyon, serebral iskemi, akut lung injury (ALI) gibi steril inflamatuvar durumlarda etkileri rapor edilmiştir. Kompleman C3'ün hasar bölgesinde depolanması PTX-3'ün kardiyoprotektif rolüne katkıda bulunduğunu düşündürür. Nörodejenerasyonu önlemede hasarlı glial hücrelere bağlanarak geri dönüşümsüz hasarı önlemektedir. PTX-3'ün daha fazla ifade edildiği hayvanların liposakkaritlerine (LPS) bağlı endotoksemiye daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Bu direnç artışı peritoneal makrofajlarda artmış IL-10 ve nitrik oksit (NO) üretimine ilişkilendirilmiştir. Pentraksinlerin bazı zararlı etkileri post iskemik akut böbrek hasarı ve ventilasyon kaynaklı akciğer hasarında gözlenmiştir (47).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma çok merkezli, prospektif, zaman sınırlamalı kesitsel bir klinik çalışmadır. Çalışma protokolü için Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan izin alınmıştır (2015-159).

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran-Aralık 2016 arası 6 aylık dönemde, KTÜ Tıp Fakültesi Acil servis ve Kalp Damar Cerrahisi (KVC) polikliniği ile Trabzon Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis ve KVC polikliniklerinde gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Popülasyonu

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

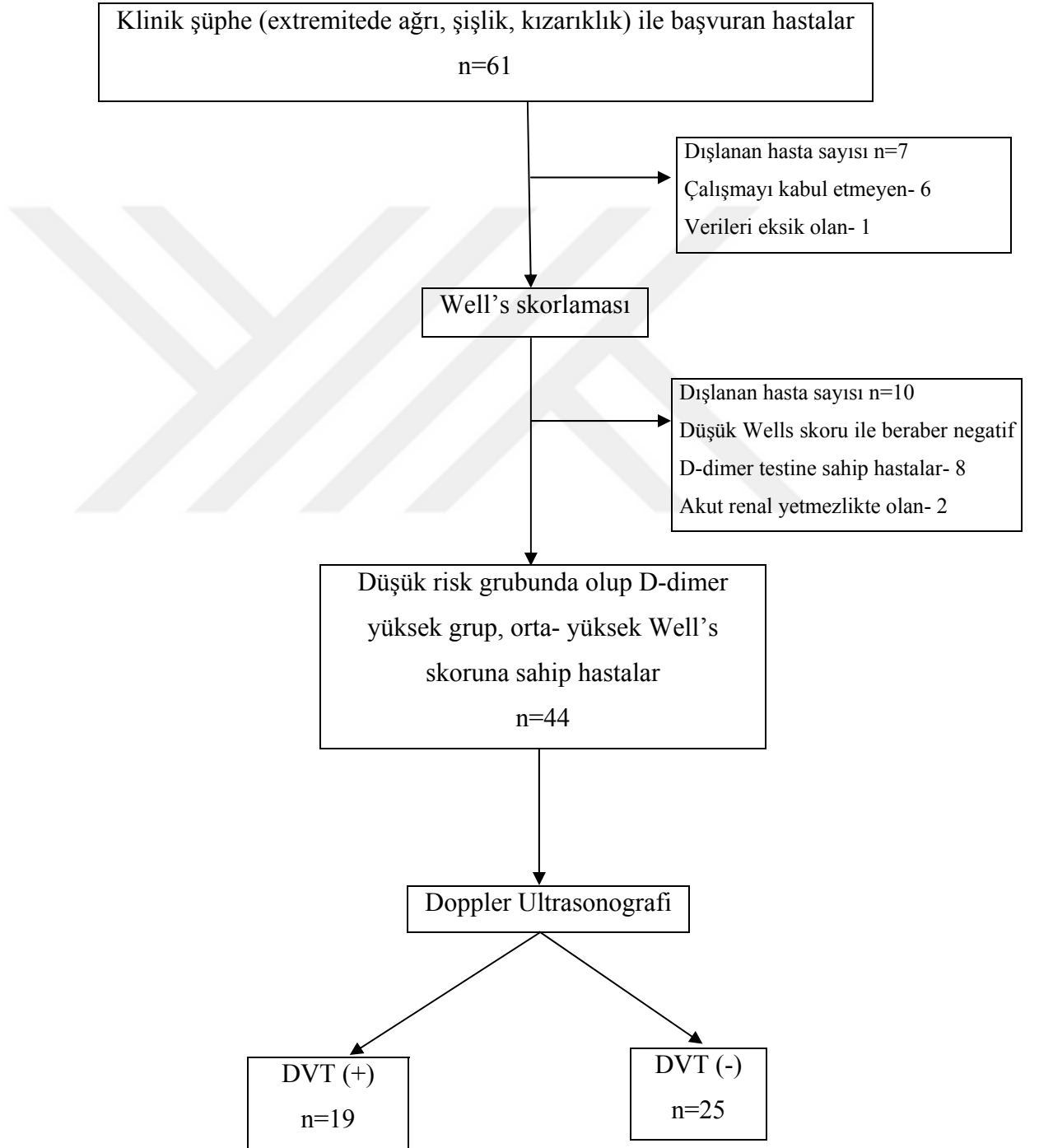
Bu çalışmaya 2009 yılında ACEP (American College of Emergency Physicians) tarafından yayınlanan Kılavuz da yer alan tanı algoritmasına göre 18 yaş ve üzeri DVT şüphesiyle kliniğe başvuran ve 44 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil-3).

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasından çalışmaya onam vermeyen, doldurulan çalışma formunda veri eksikliği olan ve alınan serum örneklerinde hemoliz saptanan hastalar çalışmadan dışlandı (Şekil-3). DVT klinik şüphesiyle Wells skoru uygulanıp düşük risk tespit edilen hastalardan D-dimer testi negatif gelen hastalar da tanı algoritmasına göre DVT dışlandı için çalışmaya alınmadı. Ayrıca 18 yaş altı kişiler, ilerlemiş karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliği ile akut koroner sendrom, akut pulmoner emboli, akut serebral inme, akut mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu, gebelik, malignensi, hematolojik yada romatolojik hastalığı olanlar çalışma dışı tutuldu.

3.2.3. Çalışma Grubunun Kayıt Altına Alınması

Çalışmaya dahil edilecek hastaların demografik özellikleri ile semptom, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyoloji raporları tarafımızca oluşturulan çalışma formu ile kayıt altına alındı.



Şekil 3. Çalışma protokolü

3.3. Çalışma protokolü

3.3.1. Wells skorlaması

İlgili kliniklere ekstremitelerde ağrı, kızarıklık, şişlik nedeniyle başvuran hastalar, Wells skorlaması ile oluşturulmuş tanı algoritmasına uygun şekilde klinisyenler tarafından değerlendirildi (Şekil-1). Bu skorlamaya göre düşük risk D-dimer testi pozitif gelen (cutt-off değeri 0.5µg/ml) ve daha yüksek risk derecesine sahip olan hastalara doppler USG yapılarak çalışmaya alındı.

3.3.2. Doppler USG

Çalışmaya alınan hastalara radyoloji uzmanları tarafından Toshiba Aplio 500 marka USG cihazı ile semptom olan ekstremitedeki venlerin doppler incelemesi yapıldı. Kompresyon kaybı olan venler tromboze olarak rapor edildi. Yapılan incelemede DVT pozitif saptanan hastalar çalışmada DVT + grubunu oluştururken DVT saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak alındı.

3.3.3. Biyokimyasal Örneklerin Alınması

Başvuru anında PTX3 ölçümleri için hem DVT grubu hem de kontrol grubunda yer alan hastalardan yaklaşık 5 cc venöz kan örneği brakial venden enjektörle seperatörlü biyokimya tüpüne alındı. Oda sıcaklığında kanlar 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında örnek 10 dk 1,800 × g hızında santrifüj edildikten sonra ortaya çıkan serum pipetlenerek ayrılıp -80 C derecede analiz muhafaza edildi. Çalışma protokolünün sonunda tüm örnekler eş zamanlı olarak çalışma verilerinden ve hasta gruplarından habersiz bir araştırmacı tarafından çalışıldı.

İnsan Serumlarında Pentraksin-3 (PTX3) Seviyelerinin Belirlenmesi

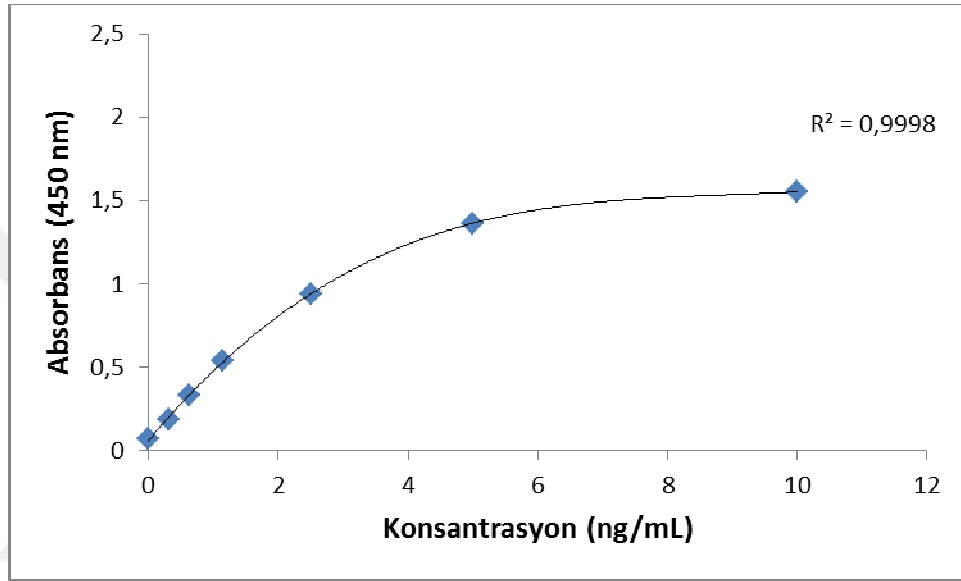
Serum örneklerinin PTX3 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Boster Biological Technology, Cat No: EK0861, Pleasanton, CA, ABD) kullanılarak belirlendi.

Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- -80°C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vorteksenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- PTX3 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı. Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt içeriği uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli anti-human PTX3 antikor çözeltisi eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklendi ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 100'er µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil-4). Örneklerdeki PTX3 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

Bu ELISA yönteminin intra-assay dağılımının tekrarlanabilirliği % 4.2 olarak bulundu.



Şekil 4. Pentraxin-3 Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) v.13,0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık Ki-kare testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için veriler parametrik koşulları sağlamadığından ortanca (%25-%75) değerler şeklinde hesaplandı. Gruplar arası ortancalar karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Bir değişkenin değeri değişirken diğer değişkenin nasıl etkilendiğini görmek için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya doppler ile doğrulanmış akut DVT'si olan 19 hasta, klinik DVT ile uyumlu olup doppler USG'sinde akut trombüsü olmayan 25 hasta olmak üzere toplam 44 kişi alınmıştır. 6 hasta çalışmaya dahil olmak istemediği için, 1 hasta ise verileri eksik olduğu için, 7 hasta Well's Skorlaması ile düşük riskli olduğu ve negatif D-dimer değerine sahip olduğu için, 2 hasta ise akut renal yetmezlik tablosunda olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1. Demografik ve Klinik özellikler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Yaş, cinsiyet özgeçmiş özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında belirgin fark saptanmadı ($p>0.05$). Vital bulgulardan sadece sistolik tansiyon ve ateş ölçümlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

4.2 Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada ölçülen D-dimer ve PTX3 biyokimyasal parametrelerinin ölçüm değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

D-dimer ve PTX3 değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; D-dimer değeri, DVT(+) grupta 3.92 $\mu\text{g/ml}$ (1.57-6.05), DVT(-) grupta ise 1.47 $\mu\text{g/ml}$ (0.97-2.37) olarak tespit edilmiş olup gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Fakat Pentraxin-3 değerleri: DVT(+) grupta 0.42 (0.36-0.49) ng/ml, DVT(-) grupta ise 0.40 (0.37-0.49) ng/ml olarak ölçüldü ve gruplar arası karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca PTX-3 seviyelerinin çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında normal sınırlarda olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Demografik Özellikler ve Vital Bulgular

Özellikler		
	DVT (+)	DVT (-)
Hasta Demografik Özellikleri		
Ortanca Yaş	66	64
Cinsiyet		
Kadın	9(%47,4)	11(%44)
Erkek	10(%52,6)	14(%56)
Eşlik Eden Hastalıklar <i>n</i> (%)		
Hipertansiyon	8 (%42.1)	13(%52)
Diyabet	6(%31.6)	4(%16)
Koroner Arter Hastalığı	2(%10.5)	6(%24)
Hiperlipidemi	1(%5.3)	1 (%4)
Geçirilmiş SVO	1(%5.3)	4(%16)
Vital bulgular		
Sistolik Tansiyon(mmHg)	120(110-130)	128(117-139.5)
Diastolik Tansiyon(mmHg)	77(70-80)	80(76.5-84.5)
Nabız(atım/dk)	80(67-96)	76(66.5-88.5)
Solunum sayısı(/dk)	15(14-19)	16(13.5-18)
Ateş(°C)	36.6(36.4-36.9)	36.9(36.55-37.1)
Alışkanlıklar		
Sigara	8(%42.1)	8(%32)
Wells skoru		
Düşük	3	4
Orta	9	16
Yüksek	7	5

Tablo 3. Biyokimyasal Parametreler

	DVT (+) Median (%25-%75)	DVT (-) Median (%25-%75)
	D-Dimer(µg/ml)	3.92(1.57-6.05)
PTX 3(ng/ml)	0.42(0.36-0.49)	0.40(0.37-0.49)

5. TARTIŞMA

DVT tanısında PTX-3 adlı biyokimyasal markerın tanısai değerinin araştırdığımız klinik çalışmada anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamıştır.

Venöz tromboembolinin(VTE) en sık görülen şekli olan DVT, derin venöz sistemde pıhtı oluşumuyla karakterize bir hastalık olup, yıllık olarak genel popülasyonda görülme oranı % 0.1-0.2 olarak belirtilmektedir. Akut dönemde hayatı tehdit eden klinik bir durum olan pulmoner embolinin kronik dönemde ise alt ekstremitede kalıcı hasara yol açan posttrombotik sendromun başlıca nedenidir.Uygun medikal tedavi verilmesine rağmen, erken dönemde %10 oranında pulmoner emboli, uzun dönemde ise %40 oranında posttrombotik sendrom gelişimi gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Ciddi komplikasyon riskine karşın DVT'si bulunan hastalar çoğunlukla nonspesifik semptomlarla başvurmakta, bu durum tanı ve tedavinin gecikmesine yol açmaktadır (6,49). VTE tanısında homosistein, hemoglobin, lökosit, monosit, platelet seviyeleri, CRP, protein C, protein S gibi bir çok biyokimyasal belirteç çalışmış ancak spesifik olmamaları veya kolay alışılamamaları nedeniyle tanı algoritmasında yer bulamamışlardır (50). Aktive trombositlerden ve endotelden salınan, adhezyon molekülleri ailesinin yesi olan P-selectin ile yapılan bir çalışmada akut DVT'nda sP-selectin (soluble P-selectin) seviyeleri yükselmiştir(51). Literatürde yer alan başka bir prospektif çalışmada ise sP-selectin seviyelerinde artış ile VTE gelişiminde 2.6 kat artış olduğu tespit edilmiştir (52).

DVT tanı algoritmasına göre çalışılması önerilen biyokimyasal bir belirteç olan D-dimer DVT tanısını dışlamada yüksek duyarlılığa sahiptir ve dolayısıyla tanı koydurucu olarak değil tanı ekartasyonu amaçlı kullanılmaktadır. Bu nedenle DVT tanısı koyabilmek için objektif radyolojik görüntülemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri konvansiyonel anjiyografi (venografi), BT-MR venografi, Doppler Ultrasonografi ve radyonüklid görüntülemedir (32-35). Venografi tanıda altın standart olarak kabul edilmekte, ancak yerine son yıllarda teknolojik gelişmeye paralel olarak doğruluk değeri yüksek, ucuz, kolay uygulanabilen, non-invaziv, görüntüleme yöntemlerinden renkli doppler USG daha çok tercih edilmektedir (53).

Bu nedenle tanıda altın standart yöntem olarak çalışmamızda doppler USG kullanılmıştır.

PTX -3 primer inflamatuvar cevapta önemli bir rol oynar. Bu sebeple başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, over torsiyonundan plevral efüzyona kadar birçok hastalığın tanı testleri arasında yer almaktadır (54,55). İmmünohistokimyasal çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda plazma PTX-3 miktarı artmış olarak gösterilirken aterosklerotik olmayan lezyonlarda artmadığının ve PTX-3'ün lokalize damarsal inflamasyonun ve hasarın bir belirteci olduğunun gösterilmesiyle, klinik aterosklerotik olaylar ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması önem kazanmıştır. Ayrıca ST elevasyonlu miyokard infarktüsü olanlarda; yine subklinik kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmayanlara göre PTX-3 düzeyinin yüksek bulunması da bu grup hastalarda plazma PTX-3 düzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur (56,57). Akut göğüs ağrılı hastalarda yapılan bir çalışmada PTX-3 düzeyi artışıyla mortalite ve rekürren iskemik hadiselerde artış tespit edilmiştir (58). Bir başka çalışmada ise Akut Myokardial Infarktüs erken dönemlerinde PTX-3 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (59).

Akira ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akut pulmoner embolisi olan hastalarda PTX-3 artmamış olarak tespit edilmiş, kronik dönemde emboliye sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda ise PTX-3 düzeyini artmış olarak tespit etmişlerdir (60). Barbui ve arkadaşlarının esansiyel trombositopeni ve polisitemia vera hastalarında yaptıkları bir araştırmada ise PTX-3 seviyeleri artarken tromboz riskinin azaldığı tespit edilmiştir(61). Literatürdeki genel çalışmaların aksine bu çalışmada PTX-3 trombotik hadisede artış göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da trombotik bir hadise olan DVT'nda PTX-3 seviyeleri artmamıştır. Vasküler hadiselerde artış görülen ve akut derin ven trombozunda artmasını beklediğimiz PTX-3 seviyesinin bizim çalışmamızda artmamasının mekanizmasını açıklayamamaktayız.

5.1. Kısıtlılıklar

Hastanemiz KVC poliklinik ve Ahi Evren Hastanesi Polikliniklerine başvuran DVT şüpheli bir çok hasta ilgili kliniklerin yetersiz desteği nedeniyle çalışmaya dahil

edilememiştir. Bu çalışma popülasyonunun büyük kısmı acil servise başvuran hastalardan oluştuğu için istenilen vaka seviyesine ulaşamamıştır.



6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre PTX-3, derin ven trombozu tanısı açısından uygun bir biyokimyasal marker değildir. PTX-3'ün DVT tanısındaki yerini belirlemek için örneklem sayısının daha geniş olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Coffman JD. Deep venous thrombosis and pulmonary emboli: etiology, medical treatment, and prophylaxis. *J Thorac Imaging*. 1989;4(4):4-7.
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1227-35
3. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002;113(8):630-5.
4. Liu H, Guan S, Fang W, Yuan F, Zhang M, Qu X. Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease. *BMJ Open*. 2015 8;5(4).
5. Naidich D. Computed tomography and magnetic resonans of the thorax. 3th edition, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999;603-646.
6. Geerts W, Ray JG, Colwell CW, Bergqvist D, Pineo GF, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2005;128(5): p. 3775-6.3
7. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *Med J Aust*. 2005;182(9):476-81.
8. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. Genel cerrahi hastalarında venöz tromboembolizm ve profilaksi, Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi klavuzu, Diasan Matbaacılık, 2010;s.35-38.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2001;86(1):452-63.
10. Oger, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000;83(5): p. 657-60.
11. Coon, W.W. Epidemiology of venous thromboembolism. *Ann Surg*, 1977;186(2): p. 149-64.

12. Sandler DA, JF Martin. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med*, 1989;82(4): p. 203-5.
13. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2001;31(2):90-101.
14. Kurtođlu M, Sivrikoz E. Derin ven trombozu: tanı, tedavi, profilaksi, Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi. 2008;5(1), 34-42.
15. Rabe E, Berboth G, Pannier F. [Epidemiology of chronic venous diseases]. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(9-10):260-3.
16. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;33(5-6):455-7.
17. Rollins DL, WE Lloyd, D Buchbinder. Venous thrombosis: the clinical problem. *Semin Ultrasound CT MR*. 1988;9(4): p. 277-85.
18. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ.. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610-5.
19. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117(7):1334-49.
20. Uncu H. Derin Ven Trombozunda Hikaye ve Klinik Değerlendirme, *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 2008;1(1), 6-14.
21. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2010;(4):731-40.
22. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132-175.
23. Morano JU, S Raju. Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography. *Radiology*, 1990;174(2): p. 441-4
24. Hill H, Loudon NB, Pitcher CS, Pocock VM. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet*, 1969;1(7595): p. 623
25. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor VLeiden (activated protein C resistance). *Blood*, 1995;85(6): p. 1504-8

26. Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, Trijbels FJ, Novakova IR, Blom HJ. Homozygous cystathionine beta-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1998;91(6):2015-8.
27. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003;107(23 Suppl 1): p. I22-30.
28. Harris E. Superficial thrombophlebitis. Decision making in vascular surgery. Toronto : B.C. Decker, 1987;68-69.
29. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H., Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207.
30. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism, *Am J Med*. 2003;114(4):276-82.
31. Wells. P.S. The role of qualitative D-dimer assays, clinical probability, and noninvasive imaging tests for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Semin Vasc Med*. 2005;5(4):340-50.
32. Ramzi, D.W., Leeper, K.V. DVT and pulmonary embolism: part 1. diagnosis, *Am Fam Physician*, 2004;69(28), 29-36.
33. Taylor, K., Clinical applications of Doppler ultrasound, 2th edition, Philadelphia: Lippincott-Raven. 1995;1-19,263-286.
34. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al., The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3): p. 1043-66.
35. Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JH, Berkmen YM. Evaluation of the lower extremity veins in patient with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. 2000 ARRS Executive Council Award I. American Roentgen Ray Society. *AJR Am J Roentgenol*, 2000;175(6): p. 1525-31
36. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 2008;133(6 Suppl): p. 454-545

37. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism - report of the 7th Conference of The American College of Chest Physicians. Rev Mal Respir. 2005;22(5 Pt 1):836-40

38. Zhu T, I Martinez, J Emmerich. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009;29(3): p. 298-310

39. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, Moalli F, Jaillon S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. Immunol Rev, 2009;227(1): p. 9-18.

40. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol, 2005;23: p. 337-66.

41 Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A., et al., Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. Curr Opin Immunol, 2008;20(5): p. 538-44.

42. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol, 2004;5(10): p. 975-9.

43. Du Clos, T.W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation. ISRN Inflamm, 2013;379040.

44. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, et al. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). Clin Exp Immunol, 2000;119(1): p. 196-202.

45. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E et al. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. Arthritis Rheum, 2001;44(12): p. 2841-50.

46. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest, 2003;111(12): p. 1805-12.

47. Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. Immunol Lett, 2014;161(1): p. 38-43.

48. Moalli F, Jaillon S, Inforzato A, Sironi M, Bottazzi B, Mantovani A, et al. Pathogen recognition by the long pentraxin PTX3. *J Biomed Biotechnol.* 2011;830421.
49. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(1): p. 1-5
50. Mandala M, Barni S, Prins M, Labianca R, Tondini C, Russo L, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol.* 2010;21(4):871-876.
51. Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *Br J Haematol* 2000;108(1):191-193.
52. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood.* 2008;112(7):2703-2708.
53. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA. Magnetic resonance venography for the detection of DVT: Comparison with contrast venography and duplex Doppler US. *J Vasc Surg.* 1993;18(5):734-41.
54. Akman L, Erbas O, Terek MC, Aktug H, Taskiran D, Askar N. The long pentraxin-3 is a useful marker for diagnosis of ovarian torsion: An experimental rat model. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2016;36(3):399-402.
55. Yeo CD, Kim JW, Cho MR, Kang JY, Kim SJ, Kim YK, et al. Pleural fluid pentraxin-3 for the differential diagnosis of pleural effusions. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 2013;75(6):244-9
56. Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, Kubkova L, Kala P, Littnerova S, et al. Prognostic Value of Pentraxin-3 Level in Patients with STEMI and Its Relationship with Heart Failure and Markers of Oxidative Stress. *Disease markers.* 2015;159051.

57. Nakamura A, Miura S, Shiga Y, Norimatsu K, Miyase Y, Suematsu Y, et al. Is pentraxin 3 a biomarker, a player, or both in the context of coronary atherosclerosis and metabolic factors? *Heart and vessels*. 2015;30(6):752-61.
58. Brügger-Andersen T, Pönitz V, Kontny F, Staines H, Grundt H, Sagara M, et al. The long pentraxin 3 (PTX3): a novel prognostic inflammatory marker for mortality in acute chest pain. *Thromb Haemost*. 2009;102(3):555-63.
59. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M, Coppi G, Doni A, Bottazzi B, et al. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J Immunol*. 2011;187(2):970-9.
60. Naito A, Tanabe N, Jujo T, Shigeta A, Sugiura T, Sakao S, et al. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism. *PLoS One*. 2014;9(11)
61. Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E, et al. Investigators. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica*. 2011;96(2):315-8.