

Venöz ve Arteriyel Trombozisin Arasındaki İlişkinin Olası Klinik Sonuçları

Potential Clinical Consequences of the Relationship Between Venous and Arterial Thrombosis

Aydın TUNÇAY,^a
Mesut CİHAN,^b
Yiğit Fevzi AKÇALI,^a
Faruk SERHATLIOĞLU,^a
Rıfat ÖZMEN,^a
Mahmut BİÇER^c

^aKalp ve Damar Cerrahisi AD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

^bKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Burdur Devlet Hastanesi, Burdur

^cKalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi,
Kırıkkale

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aydın TUNÇAY
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
atuncay@erciyes.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar olarak saptadığımız, hem venöz, hem de arteriyel trombotik olaylara eşlik eden ortak risk faktörlerini belirleyerek, daha önceden venöz tromboembolizmi (VTE) olan hastalardaki aterotrombotik embolizm (ATE) riskini ve ATE'si olan hastalardaki VTE riskini tartışmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma 01 Eylül 2012 ve 01 Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimiz tarafından değerlendirilen 40 ATE'li, 41 VTE'li ve 19 ATE+VTE'li, toplam 100 hastanın retrospektif verileri değerlendirilerek yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak, 20-80 yaş arası kadın ve erkek hastalar, aterosklerotik koroner arter hastalığı olanlar, aterosklerotik periferik arter hastalığı olanlar, serebrovasküler hastalığı olanlar, derin ven trombozu olan hastalar, pulmoner embolisi olan hastalar ve periferik yüzeysel ven trombozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ateşli silah yaralanmaları, delici kesici alet yaralanmaları, künt vasküler travmalar çalışma dışı bırakılmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda ATE ve VTE için incelenen ortak risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, 10 günden uzun süreli hastanede yatış, trigliserid yüksekliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, istatistiki açıdan anlamlı bulunmasa da (sırasıyla p=0,266, p=0,049, p=0,031, p=0,149, p=0,187, p=0,254, p=0,152, p=0,058), bu faktörler iki hastalığın beraber görülme riskini artırma eğilimindedir. Statin kullanımı ve antikoagülan kullanımı bu açıdan istatistiki olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001). Ayrıca ATE ve VTE nin sonbaharda yaygınlaştığı tespit edildi. **Sonuç:** Çalışmamız VTE ve ATE'nin etyolojik risk faktörleri ve klinik manifestasyonları açısından değerlendirildiğinde, bunların birbirinden tümüyle bağımsız hastalıklar olmadığı, bazı risk faktörlerinin her iki grubu da etkilediği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Arteriyel tromboemboli; etyolojik risk faktörleri; venöz tromboemboli

ABSTRACT Objective: In this study, we aimed to explore the risk for atherothrombotic embolism (ATE) in patients with previous venous thromboembolism (VTE), as well as the risk for VTE in patients with ATE, by identifying shared risk factors for both venous and arterial embolisms detected by clinical, radiological and/or laboratory findings. **Material and Methods:** The present study was approved by Ethics Committee of Erciyes University Faculty of Medicine. It was conducted by reviewing retrospective data of 100 patients, consisting of 40 patients with ATE, 41 patients with VTE and 19 patients with ATE+VTE who were evaluated in Cardiovascular Surgery Department between September 1, 2012 and December 1, 2012. The inclusion criteria were men and women aged between 20-80 years with atherosclerotic coronary disease, atherosclerotic peripheral artery disease, cerebrovascular disease, deep venous thrombosis, pulmonary embolism or peripheral superficial venous thrombosis. Patients with gunshot or stabbing injuries and those with blunt vascular trauma were excluded. **Results:** We found that age, sex, body mass index, hospitalization longer than 10 days, elevated triglycerides, chronic obstructive pulmonary disease, and hypertension were insignificant risk factors for ATE and VTE (p=0.266, p=0.049, p=0.031, p=0.149, p=0.187, p=0.254, p=0.152, p=0.058, respectively). These risk factors increased the simultaneous occurrence risk of these two diseases. Statin use and anticoagulant use were found to be significant (p<0.001). It was seen that ATE and VTE became more prevalent in fall. **Conclusion:** We concluded that VTE and ATE were not absolutely independent diseases when etiological risk factors and clinical manifestations were considered.

Key Words: Arterial thromboembolism; etiological risk factors; venous thromboembolism

doi: 10.9739/uvcd.2014-40479

Copyright © 2014 by
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

Damar Cer Derg 2014;23(2):102-6

Venöz tromboz (VT) ve arteriyel tromboz (AT) alışlageldiği gibi, farklı nedenleri olan ayrı hastalıklar olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yeni epidemiyolojik çalışmalar, muhtemelen daha önce bilinenden daha çok üst üste gelen risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak, bu vasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belgelemiştir.¹ Geleneksel olarak VT ve AT; patofizyoloji, epidemiyoloji ve tedavi stratejileri açısından iki farklı hastalık olarak kabul edilir.

Literatürde AT, plaklı ve yüksek stresli bölgelerde oluşan, trombositçe zengin, fibrinden fakir bölgeler olduğundan, “beyaz trombüs” şeklinde adlandırılır. Aksine, VT sağlam damar duvarında, fakat azalmış kan akımı ve düşük stres sonucunda oluşur. Kırmızı hücreden zengin olduğu için, “kırmızı trombüs” olarak adlandırılır. Bundan dolayı antitrombosit tedavi AT önlemede kabul görmüş bir tedaviyken, VT’de antikoagülan tedavi (heparin, vitamin K antagonistleri, heparinoid veya direkt FX inhibitörleri, vb) kabul görmüştür.^{1,2}

AT ve VT arasında ilişki olabileceğine dair kanıtlar gittikçe artmaktadır.³ Bu iki vasküler komplikasyon yaş, obezite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hipertrigliseridemi gibi risk faktörlerini paylaşmaktadır. Üstelik AT ve VT’nin birlikte görüldüğü antifosfolipit antikor sendromu (APLAS), hiperhomosistinemi, malignite, enfeksiyonlar ve hormon kullanımı gibi birçok durum sayılabilir. Sonuçta bazı yayınlarda, venöz tromboembolizmi (VTE) olan hastaların kontrol grubuna göre AT açısından daha yüksek risk altında oldukları gösterilmiştir. Bu yüzden, bu iki vasküler komplikasyonun arteriyel ve venöz sistemdeki koagülasyon ve inflamatuvar yolların tetiklenmesiyle oluştuğu düşünülebilir. Gelecekteki çalışmalar, bu birlikteliğin doğasını aydınlatma, boyutunu hesaplama ve klinik pratikteki karışıklığını aydınlatma ihtiyacı hissetmelidir.³ Eğer VT ve AT tamamen ayrı durumlar olsaydı, kardiyovasküler ilaçlar, antitrombosit ajanlar ve statinler sadece arteriyel hastalıklarda etkili olurdu. Klasik arteriyel risk faktörleri VTE’yi artırmazdı. Tersine, VT risk faktörleri olan koagülasyon faktörlerinin yükselmesi

gibi FVIII veya fibrinolizis düşüklüğünde, AT artmazdı.⁴ AT riskli olan hastalarda 1,2-4 kat oranında artmış VT riski vardır.⁵ Bu VT, sonra gelişebilecek AT’nin habercisidir.^{6,7}

Çalışmamızda asemptomatik aterosklerozis veya aterotrombotik sembolizmin (ATE) klinik manifestasyonları olan hastalardaki tabii VTE riskini açınmamayı ve potansiyel olası klinik sonuçlarını tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanarak, 01 Eylül 2012 ve 01 Aralık 2012 tarihleri arasında Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen 40 ATE’li, 41 VTE’li ve 19 ATE+ VTE’li olmak üzere, toplam 100 hastanın retrospektif verileri değerlendirilerek yapılmıştır (Etik kurul onay tarihi: 07.08.2012, karar numarası: 2012/568). Hastaların 63’ü kadın, 37’si erkek olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 19 ile 87 yıl arası olup, yaş ortalaması 56,79 yıldır. Kliniğimize ve kardioloji kliniğine başvuran aterosklerotik koroner arter hastalığı olanlar, aterosklerotik periferik arter hastalığı olanlar, serebrovasküler hastalığı olanlar, derin ven trombozu olan hastalar, pulmoner embolisi olan hastalar ve periferik yüzeyel ven trombozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ateşli silah yaralanmaları, delici kesici alet yaralanmaları, künt vasküler travmalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada kategorik değişkenler için Pearson Exact ki kare ve Pearson ki kare analizi uygulandı ve tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde (%) olarak gösterildi. İstatistiksel analizler için SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi olarak, p<0,05 kabul edildi.

BULGULAR (TABLO 1)

Çalışmamıza 41 VTE, 40 ATE ve 19 VTE+ATE’si olan, toplam 100 hasta alınmıştır. Hastaların 63’ü kadın, 37’si erkek olarak tespit edilmiştir. Yaş aralığı 19-87 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 56,79 yıldır.

TABLO 1: Hastalıkla ilişkili faktörler, hastalıklar.

Hastalıkla İlişkili Faktörler	Hastalıklar			p	
	ATE (n:40)	VTE (n:41)	ATE+VTE (n:19)		
Yaş	20-40	4 (%10)	12 (%30)	2 (%10,5)	0,266
	41-50	4 (%10)	6 (%15)	2 (%10,5)	
	51-60	11 (%28)	10 (%24)	6 (%31,6)	
	>61	21 (%52)	13 (%31)	9 (%47,3)	
Cinsiyet	Kadın 31 (%77,5)	22 (%54)	10 (%52,6)		0,049
	Erkek 9 (%22,5)	19 (%46)	9 (%47,4)		
Beden kitle indeksi18,5-24,9	6 (%15)	18 (%44)	3 (%15,7)		0,031
	25-29,9	27 (%67,5)	19 (%46)	14 (%73,7)	
	>30	7 (%17,5)	4 (%10)	2 (%10,5)	
Hastanede yatış süresi	0-5	5 (%12,5)	18 (%44)	3 (%15,7)	0,149
	6-10	10 (%25)	8 (%19)	2 (%10,5)	
	11-20	15 (%37,5)	13 (%31)	8 (%42,1)	
	>20	10 (%25)	11 (%26)	6 (%31,6)	
TG yüksekliği	Var	2(%5)	4(%10)	4 (%21)	0,187
KOAH	Var	4 (%10)	8 (%19)	5 (%26)	0,254
HT	Var	20 (%50)	17 (%41)	13 (%68)	0,152
DM	Var	5 (%12,5)	6 (%15)	7 (%37)	0,058
Statin kullanımı	Var	28(%70)	2 (%5)	2* (%10,5)	<0,001
Antikoagulan kullanımı	Var	5 (%12,5)	34 (%82)	15a (%78,9)	<0,001

*: Statin kullananlarda VTE+ATE riskinin azaldığı bulundu.

a: Antikoagulan kullananlarda VTE+ATE görülme riskinin azaldığı bulundu.

TG: Trigliserid; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes mellitus; VTE: Venöz tromboembolizm; ATE: Aterotrombotik embolizm.

Yaş ilerledikçe ATE ve VTE hastalığının görülme riski artma eğilimindedir, fakat istatistiksel fark tespit edilmemiştir (p=0,266).

Hastaların beden kitle indeksi dağılımı değerlendirildiğinde, beden kitle indeksi arttıkça ATE+VTE görülme riski de artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir (p=0,031).

Kronik venöz hastalığı olan 11 VTE'li hastaya karşın, 6 ATE'li ve 3 VTE+ATE'li hasta tespit edilmiştir. VTE+ATE durumunda kronik venöz hastalıkların etkisine dair istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0,755).

Çalışmaya alınan VTE'li ve ATE'li hastalarda semptomatik pulmoner emboli varlığı, VTE+ATE görülme riskini artırmaktadır (p<0,001).

Hastanede kalma süresi arttıkça, VTE+ATE'nin görülme riski de artma eğilimindedir. Araştırmanın kapsamına ve araştırmaya dahil edilen hastalara göre bu süre 10 günden sonra artış

göstermektedir, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,149).

Lipid profilleri açısından incelendiğinde, VTE'li olgularda yüksek trigliseridli 4 (%10) hastaya karşın, ATE'de 2 (%5), VTE+ATE'de 4 (%21) hastada yüksek trigliserid değeri görülmüştür. Trigliserid yüksekliği arttıkça, VTE+ATE görülme riski artma eğiliminde olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir (p=0,187).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) açısından değerlendirildiğinde, VTE'li 8 (%19) hastaya karşın, ATE'li 4 (%10) ve VTE+ATE'li 5 (%26) hasta tespit edilmiştir. KOAH varlığında VTE+ATE görülme riski artma eğilimindedir, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,254).

Hipertansiyonu olan 17 (%41) VTE'li hastaya karşın, 20 (%50) ATE'li ve 13 (%68) VTE+ATE'li hasta tespit edilmiş olup, hipertansiyon varlığında VTE+ATE görülme riski istatistiksel olarak anlamlı

artış göstermemektedir ($p=0,152$). Ayrıca statin kullanımı ile VTE+ATE görülme riski değerlendirildiğinde, VTE+ATE statin kullanmayan hastalarda daha fazla görülmektedir ($p<0,001$).

Hastalar diyabet açısından değerlendirildiğinde, VTE'li 6 hastaya karşın, ATE'li 5 ve VTE+ATE'li 7 hasta tespit edilmiş olup, DM açısından istatistiksel anlam tespit edilmemiştir ($p=0,058$).

Antikoagülan ajan kullanan VTE'li 34, ATE'li 5 ve VTE+ATE'li 15 hasta tespit edilmiş olup, antikoagülan kullanımı neticesinde VTE+ATE görülme riski azalmaktadır, ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,001$).

Araştırmaya göre, sonbahar mevsiminde VTE+ATE görülme riski artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0,001$).

TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ATE ve VTE'nin ayrı hastalıklar olduğu kabul edilmiş, etiyolojik faktörler ve mevcut hastaların tedavileri konusunda da farklı protokoller uygulanmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalarda hastaların prognozu ve uygulanan tedavilerin uzun dönem takiplerinde, aslında bu iki hastalığın birbirinden bağımsız olmadığı, benzer risk faktörleri ve tedavi protokollerine sahip olabileceği düşüncesine varılmıştır. Gordon ve Kannel'in yaptığı çalışmada, 20. yüzyılda hayat beklentisinin artması ile birlikte, arteriyel ve venöz tromboziste artış gözlenmiştir.⁸

Nieto'nun yapmış olduğu çalışmada muhtemel mekanizmalar olarak arteriyel duvarın durumu, düzenli egzersizin azalması, hareketsizliğin artması sonucu venöz staz artışı ve koagülasyon aktivasyonundaki artışın kümülatif etkisinin olduğu belirtilmiştir.⁹

Çalışmamızda da hastalar yaş açısından ele alındığında bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, özellikle 40 yaşından sonra riskte anlamlı bir artma eğilimi vardır.

Kim ve ark.nın yaptığı bir dizi epidemiyolojik çalışmada trombofilinin kesin sorumlusu olarak gösterilen FV'ler ve protrombin G20210A gen mutasyonlarının VTE açısından kanıtlanmış risk faktörleri olduğu net bir şekilde gösterilmesine

rağmen, artmış koroner arter hastalığı riskiyle de ilişkili olduğu, fakat bu ilişkinin çok da güçlü olmadığı ve VTE ile olan ilişkiden 10 kat daha zayıf olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda trombofili faktörü istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,541$). Bu sonuç, trombofili faktörü bakan hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

Çalışmalarda, VTE ile serumda anormal seviyelerde HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit bulunan dislipidemi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.¹¹ Çalışmamızda da bu durum tespit edilse de, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Agno ve ark. aterotromboz gelişimindeki en önemli risk faktörleri ile VTE arasındaki ilişkiye ek kanıt olabilecek bir meta-analiz çalışmada;⁶ toplamda 63.352 hastayı içeren 21 olgu-kontrol ve kohort çalışmasının çerçevesinde, hipertansiyonun (OR 1,51, 95% CI 1,23-1,85) artmış VTE riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur.

Agno ve ark. aterotromboz gelişimindeki en önemli risk faktörleri ile VTE arasındaki ilişkiye ek kanıt olabilecek bir meta-analiz çalışmada, diyabet (OR 1,42, 95% CI 1,12-1,77) oranı ile artmış VTE riskinin önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁶

Çalışmamızda da benzer şekilde DM'nin, VTE+ATE gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülse de, istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Eğer venöz trombozis ve arteriyel trombozis tamamen ayrı durumlar olsaydı, kardiyovasküler ilaçlar, antiplatalet ajanlar ve statinler sadece arteriyel hastalıklarda etkili olurdu. Klasik arteriyel risk faktörleri VTE'yi artırmazdı. Tersine, VTE risk faktörleri olan koagülasyon faktörlerinin yükselmesi gibi FVIII veya fibrinolizis düşüklüğünde, ATE artmazdı. Atriyal fibrilasyonlu hastaların sol atriyal appendikslerinde ve miyokardiyal enfarktüsli hastaların koronerlerinde fibrinden zengin trombüs oluşur. Bu yüzden, antikoagülan ilaçlar, atriyal fibrilasyona bağlı ATE önlemede ve koroner arter hastalığının tedavi ve önlenmesinde yüksek derecede etkilidir.^{1,2} Çalışmamızda antitrombotik kullanımı ile VTE+ATE arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. VTE hastalarının halen antitrombotik ajan kullanılmayıp, ATE hastalarının uzun dönem sonuçlarının takip edilmeyişi ile ilgili olduğu düşünülebilir. VTE'den sekonder korunmada klasik olarak kullanılan warfarin ve diğer K vitamini antagonistleri gibi antikoagülan ilaçların ayrıca myo-

kard enfarktüsü gibi aterotrombotik olaylardan sekonder korunmada da ispatlanmış bir etkinliği vardır.¹²

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):546S-592S.
2. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al; American College of Chest Physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):776S-814S.
3. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med 2003;348(15):1435-41.
4. Singer GG, Brenner BM. Fluid and electrolyte disturbances. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY; McGraw-Hill Companies; 2008.
5. Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. Eur Heart J 2010;31(10):1248-56.
6. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation 2008;117(1):93-102.
7. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Søgaard KK, Christensen S, Johnsen SP, Thomsen RW, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. J Thromb Haemost 2009;7(4):521-8.
8. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. JAMA 1972;221(7):661-6.
9. Nieto FJ. Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century. Am J Public Health 1999;89(3):292-4.
10. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J 2003;146(6):948-57.
11. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. Circulation 2005;112(6):893-9.
12. Vayá A, Mira Y, Ferrando F, Contreras M, Estelles A, España F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. Br J Haematol 2002;118(1):255-9.