



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT DVT HASTALARINDA DR-70 DÜZEYİNİN TANISAL VE
PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğçe Nur Sağmal



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

AKUT DVT HASTALARINDA DR-70 DÜZEYİNİN TANISAL VE
PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğçe Nur Sağmal

Prof. Dr. Asım Kalkan

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜRLER

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim boyunca, hekimlik sanatının icrasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ayrıca tez sürecimin tüm aşamalarında destek aldığım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Asım Kalkan'a,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan yeri geldiğinde, sosyal hayatımda da desteklerini esirgemeyen, yol gösteren üzerimde emeği olan sevgi ve saygı ile anacağım uzmanlarıma,

Asistanlığa başladığım günden itibaren birçok şey öğrendiğim değerli kıdemlilerime,

Zor şartlarda birlikte fedakârca çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgileri, fedakarlıkları ve yanımda olup verdikleri destekleri için aileme,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Tuğçe Nur SAĞMAL

İSTANBUL / 2023

KISITLAMALAR

ACEP: American Collage Of Emergency Medicine

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

CUS: Venöz kompresyon ultrasonu

DVT: Derin Ven Trombozu

FDP: Fibrin Yıkım Ürünleri

HGB: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oranı

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans

PE: Pulmoner Emboli

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

USG: Ultrasonografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz Tromboemboli

WBC: Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Alt ekstremitte Venöz Sistem ⁴	2
Şekil 2. İliak ven, eksternal iliak ven, internal iliak ven, ortak femoral ven, derin femoral ven, femoral ven, popliteal ven, soleal ven, tibial ven, peroneal ven ve gastrokinemius veni alt ekstremitte derin venöz sistemini oluşturur ⁵	3
Şekil 3. DVT'nin patofizyolojisinin şematik gösterimi.....	5
Şekil 4. DVT Şüpheli Hastalarda ACEP Tanı Algoritması.....	11
Şekil 5. (A, B) Derin ven trombozu (DVT) şüphesiyle başvuran 66 yaşında kadın hasta. Sol üst bacağın femoral ven seviyesindeki aksel görünümünde kompresyon ultrasonografisi, DVT hariç, iyi sıkıştırılabilir ana femoral veni (beyaz ok) gösteriyor. (C, D) DVT şüphesiyle başvuran özofagus karsinomu olan 64 yaşında kadın hasta. Sol üst bacağın femoral ven seviyesindeki aksel görünümünde kompresyon ultrasonografisinde, DVT'yi gösteren, sıkıştırılmaz ortak femoral ven görülüyor. A, arter; V, damar ²³	12
Şekil 6. Alt ekstremitte venöz sisteminin sonoanatomisi ²⁴	13
Şekil 7. Koagülasyon ve Fibrinoliz ²⁹	16
Şekil 8. Çalışmanın Akış Şeması.....	19
Şekil 9. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı	23
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı	23
Şekil 11. Komorbid hastalıkların dağılımı	25
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun DR-70 düzeyleri	27

TABLÖLAR

Tablo 1. Tromboembolizm risk faktörleri	7
Tablo 2. Modifiye Wells Skoru.....	10
Tablo 3. Demografik bulgularının dağılımı.....	22
Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı.....	24
Tablo 5. Komorbit hastalıkların dağılımı.....	24
Tablo 6. DVT ayırımının dağılımı	25
Tablo 7. Hastaların sonlarım bulgularının dağılımı	25
Tablo 8. Demografik bulguların DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması	26
Tablo 9. Hastaların demografik ve komorbit bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması.....	28
Tablo 10. Hastaların DVT ayırımının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması	29
Tablo 11. Hastaların sonlanım bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması.....	29
Tablo 12. Hastaların laboratuvar bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması.....	30

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
KISITLAMALAR	ii
ŞEKİLLER	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. DERİN VEN TROMBOZU	2
1.1 Alt Ekstremitte Venöz Sistemi Anatomisi	2
1.2. Derin Ven Trombozu Tanımı.....	3
1.3 Derin Ven Trombozu Epidemiyoloji	4
1.4. Derin Ven Trombozu Patofizyolojisi	4
1.5. DVT Risk Faktörleri.....	6
1.6. DVT Klinik ve Anamnez	7
1.7. Derin Ven Trombozunda Tanı.....	9
1.8. Derin Ven Trombozunda Görüntüleme.....	11
2. DR-70	15
GEREÇ VE YÖNTEM	16
ÇALIŞMA DİZAYNI.....	16
OLGULARIN SEÇİMİ	17
Hasta grubu dahil edilme kriterleri:.....	17
Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:	17
Kontrol ve Hasta Grubu Dahil Edilmeme Kriterleri:	18
VERİLERİN TOPLANMASI	18
BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	20
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
BULGULAR	21
TARTIŞMA.....	31
LİMİTASYONLAR	34
SONUÇ.....	34
KAYNAKÇA.....	35

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hem derin ven trombozu hem de pulmoner emboli içeren venöz tromboembolizm, dünya çapında her yıl yaklaşık 10 milyon kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Venöz tromboembolizm için güçlü provoke edici risk faktörleri arasında büyük cerrahi işlem ve aktif kanser yer alır, ancak çoğu olay sebepsizdir. Teşhis, klinik skor, D-dimer testi ve görüntüleme kullanarak venöz tromboembolizm için klinik ön test olasılığının değerlendirmesini birleştiren sıralı bir çalışma gerektirir. Derin ven trombozu tanısı koymada biyobelirteçler klinisyenlere yardımcı olabilir. Biz de bu çalışmamızda; DR-70 düzeyinin akut derin ven trombozu tanısı koymada ve prognozu tahmin etmede etkili bir biyobelirteç olabilme potansiyelini araştırdık.

Gereç ve Yöntem; Prospektif gözlemsel olarak yapılan çalışmada bu çalışmada; 01.08.2023- 15.10.2023 tarihleri arasında, 3. Basamak acil servise başvuran Akut DVT tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum DR-70 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 89 katılımcı kabul edildi. Toplamda 89 katılımcı (37 kadın, 52 erkek) çalışmaya dahil edildi. Bu katılımcıların 44 hasta; 45'i sağlıklı kontrol grubunda yer aldı. Hasta grubunda DR-70 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı biçimde daha düşük gözlemlendi. Çalışmamızda yaş ile DR-70 düzeyi arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Dr-70 düzeyi ile HBG değeri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulgular, akut derin ven trombozu hastalarında serum DR-70 düzeylerinin potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: DR-70, biyobelirteç, DVT, venöz emboli,

ABSTRACT

Introduction and Aim: Venous thromboembolism, which includes both deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a chronic disease that affects approximately 10 million people worldwide each year. Strong provoking risk factors for venous thromboembolism include viimajör surgery and active cancer, but most events are unprovoked. Diagnosis requires a sequential study combining a clinical score, D-dimer testing, and assessment of the clinical pretest probability for venous thromboembolism using imaging. Biomarkers may help clinicians to diagnose deep vein thrombosis. In this study, we investigated the potential of DR-70 level as an effective biomarker for diagnosing acute deep vein thrombosis and predicting prognosis.

Methodology: In this prospective observational study; Between 01.08.2023-15.10.2023, serum DR-70 levels of patients diagnosed with Acute DVT who applied to the 3rd Level emergency department and the healthy control group were compared.

Results: 89 participants who met the inclusion criteria were accepted into the study. A total of 89 participants (37 women, 52 men) were included in the study. 44 patients of these participants; 45 of them were in the healthy control group. DR-70 level was observed to be statistically significantly lower in the patient group. In our study, it was determined that there was a statistically significant negative relationship between age and DR-70 level. It was determined that there was a positive, statistically significant relationship between Dr-70 level and HBG value.

Conclusion: Our findings suggest that serum DR-70 levels may be used as potential biomarkers in patients with acute deep vein thrombosis.

Key words: DR-70, biomarker, DVT, venous embolism,

GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboembolizm, dünya çapında her yıl yaklaşık 10 milyon kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Venöz tromboembolizm için güçlü provoke edici risk faktörleri arasında büyük cerrahi ve aktif kanser yer alır, ancak çoğu olay sebepsizdir. Teşhis, klinik skor, D-dimer testi ve görüntüleme kullanarak venöz tromboembolizm için klinik ön test olasılığının değerlendirmesini birleştiren sıralı bir çalışma gerektirir(1). DVT'nin klinik şüphesini artırmak için yararlı olmakla birlikte, bireysel klinik özellikler; baldır ağrısı veya şişmesi, sıcaklık, hassasiyet, eritem, ödem, baldır çapındaki fark, Homans belirtisi, DVT öyküsü, immobilizasyon, yakın zamanda cerrahi, malignite veya obezite gibi DVT'yi ekarte etmek için yararlıdır ancak yeterli değildir. DVT tanısı altın standart olarak, venografi kabul edilse dahi venografi gibi invaziv görüntüleme teknikleri, klinik uygulamada nadiren kullanılmaktadır. Ultrasonografi, semptomatik hastalarda en geçerli ve doğru non-invaziv görüntüleme yöntemidir(2).

Biyobelirteçler; normal veya patolojik süreçlerde biyolojik durumun ölçülebilir bir göstergesidir. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için yardımcı olabilir(3). Uygun koşullarda, biyobelirteçler (biri veya kombinasyonları) bir durumun teşhis edilmesi için yüksek özgüllük ve yüksek duyarlılık sağlamalıdır; ancak bu özelliklerin her ikisi de yalnız başına 'tanı koyma' ya da 'dışlama' aracı olarak yeterli olabilmektedir. Biyobelirteçler aynı zamanda doğru ve tekrarlanabilir olmalıdır(4). DR-70 literatürdeki çalışmalarda malignite üzerine çalışılmış olup, venöz embolideki etkinliği çalışılmamıştır. DR-70, plazmada fibrin ve FDP için bir immünolojik testtir(5).

Bu çalışmanın amacı, acil serviste derin ven trombozu tanısı konulan hastalarda biyobelirteç olarak fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin ölçüldüğü DR-70 düzeylerinin tanısı ve prognozundaki yerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

1. DERİN VEN TROMBOZU

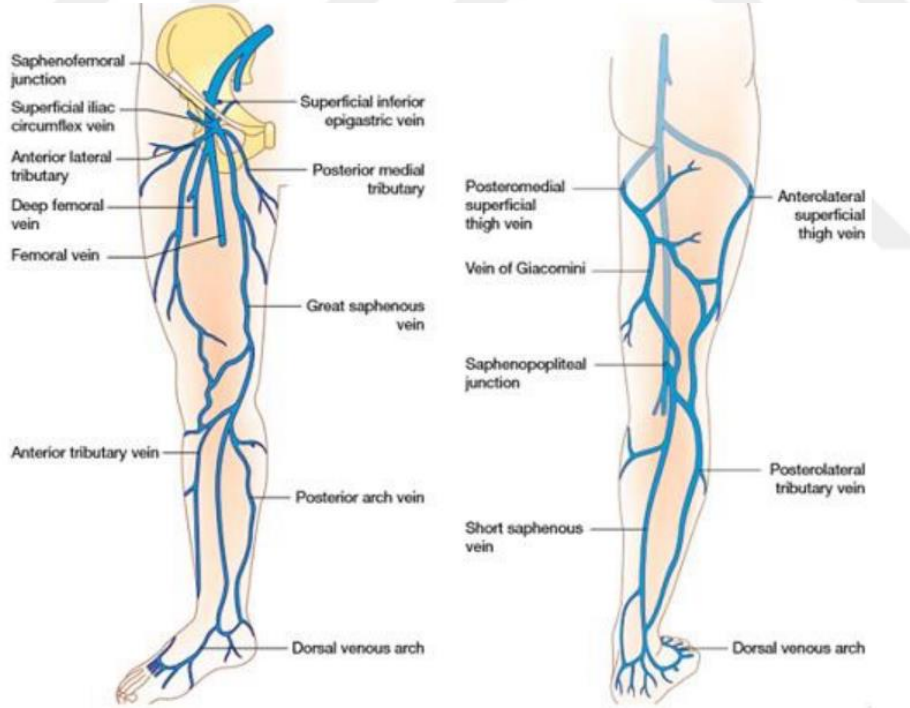
1.1 Alt Ekstremitte Venöz Sistemi Anatomisi

Venöz sistemin insan fizyolojisindeki aslı görevi; arteriyel sistemin dokulara ilettiği kanın kalbe dönüşünü sağlamaktır (6).

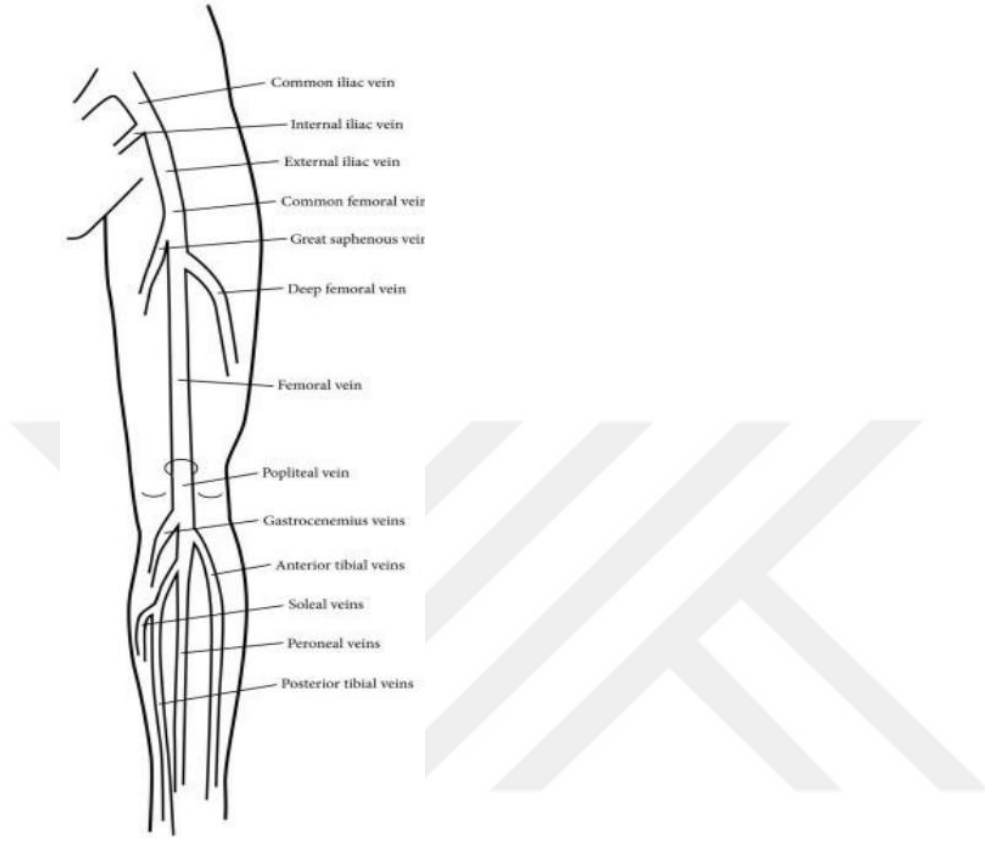
Alt ekstremitedeki venöz yapılar 3 ana sınıfta incelenir.

- 1) Subkutan dokuda yer alan ve cildin mikro dolaşımını drene eden yüzeysel venler,
- 2) Kasları ve musküler sinüsleri drene eden derin venler,
- 3) Bu iki venöz ađı birbirine bađlayan perforan venler,

Alt ekstremitte venöz sistemi oluştururlar (ŞEKİL 1).



Şekil 1. Alt ekstremitte Venöz Sistem(6)



Şekil 2. İliak ven, eksternal iliak ven, internal iliak ven, ortak femoral ven, derin femoral ven, femoral ven, popliteal ven, soleal ven, tibial ven, peroneal ven ve gastrokinemius veni alt ekstremité derin venöz sistemini oluşturur (7).

1.2. Derin Ven Trombozu Tanımı

Venöz tromboembolizmin (VTE) iki klinik prezantasyonu olan pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT), kardiyovasküler hastalıkların önemli bir küresel yükünü oluşturur (8). Derin ven trombozu (DVT), alt veya üst ekstremitelerin derin damarlarda oluşan bir kan pıhtısıdır (9). DVT, venöz dolaşımda akciğerlere

göç edebilen pıhtıların oluşması (PE) olarak tanımlanır; her iki durum da venöz tromboembolizm (VTE) olarak bilinen durumun bir parçasıdır (10).

1.3 Derin Ven Trombozu Epidemiyoloji

VTE sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. Görülme sıklığına bakıldığında miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra üçüncü sırayı alan vasküler tanıdır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 10 milyon vakaya ulaşmaktadır. DVT ve PE sıklıkla teşhis edilemediğinden, rapor edilen prevalans ve insidans oranları büyük olasılıkla olduğundan az tahmin edilmektedir. VTE'nin yıllık küresel insidans oranının 100.000'de 115-69 civarında olduğu tahmin edilmektedir. VTE her yaşta ortaya çıkabilir ancak özellikle yaşlı popülasyonda yaygındır. Hem DVT hem de PE'de insidansı yaşla birlikte artar. Cinsiyet oranı 1,2:1 ile erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. İnsidans, tek başına DVT için (100.000'de 45-117), DVT olan veya olmayan PE'den (100.000'de 29-78) daha yüksektir. Zamanla, VTE'deki PE oranı artarken DVT'nin kısmı azalmıştır (11).

1.4. Derin Ven Trombozu Patofizyolojisi

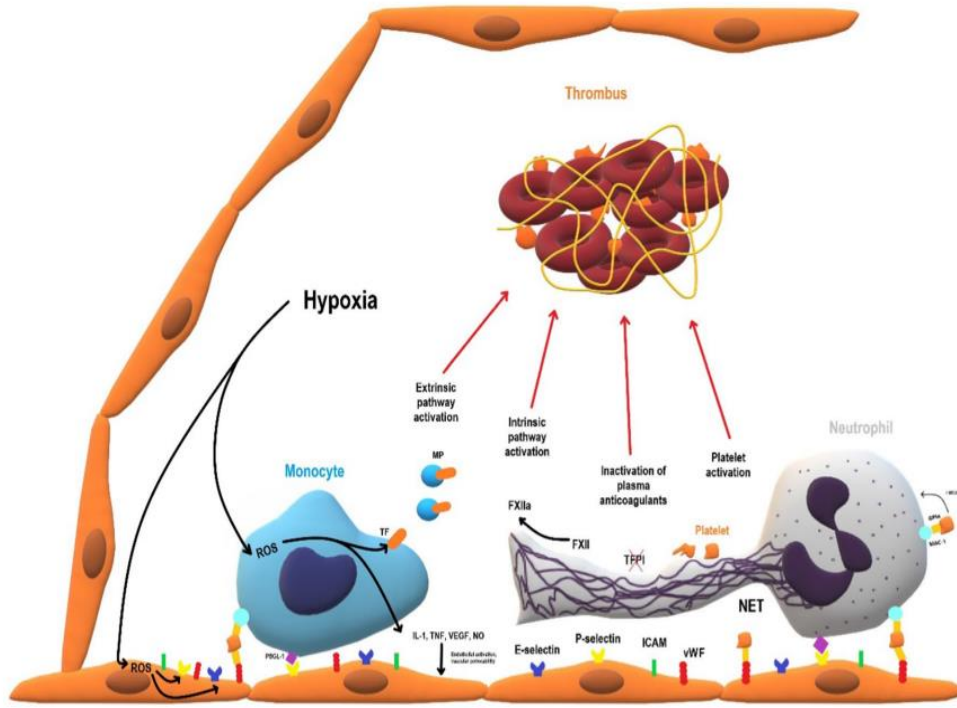
Derin ven trombozu patofizyolojisinde 19. Yüzyıldan beri Virchow triadı geçerliliğini korumaktadır. **Virchow'un üçlüsü** teorik olarak, vasküler tromboz gelişmesine zemin hazırlayan üç faktörü kapsar. Bu faktörler şunlardır:

- **Kanın aşırı pıhtılaşması**
- **Damarlardaki kan akışında değişiklik**
- **Damar duvarı yaralanması/ Endotel hasarı**

Venöz trombüs, düşük kan akım zemininde, temel olarak fibrin bantları, kırmızı kan hücreleri ve trombositlerden oluşur. Venöz staz, venöz intima tabakası ile kanın uzun süre temas halinde kalması, pıhtılaşma faktörü inhibitörlerinin salınımını engeller, adenosin difosfat salınması sayesinde trombüsler oluşur(12)

Damarın endotel duvarının hasar görmesi kan akış dinamiklerini değiştirir. Endotelyal bozukluk, sigara içilmesi, kronik yüksek kan basınç maruziyeti ve hiperlipidemiye ikincil aterosklerotik hastalık gibi etkenlerden kaynaklanabilir. Endotel duvarına bir saldırı meydana geldiğinde akış kesintisi veya "türbülans" meydana gelir. Bir damar içindeki türbülant akış, kan akış hızı çok hızlı olduğunda veya kan akışı etkilenen bir yüzeyin üzerinden geçtiğinde meydana gelir; bu, düzensiz akış ve girdap yaratarak damar içindeki sürtünmeyi artırır(12).

Kanın bileşenleri çok ve çeşitlidir, ancak çözünebilir pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen ve doku faktörü gibi) ve hücreler (trombositler gibi) tromboz sürecinde rol oynar. Malum olduğu üzere, protrombotik veya hiper pıhtılaşma durumları ile akut tromboz arasında ilişki vardır(12)



Şekil 3. DVT'nin patofizyolojisinin şematik gösterimi.

DVT esas olarak venöz kapakta başlar(10). Trombositler erken toplanır ve lökositlerin bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca hipoksi, monositlerde TF ve bazı proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır, ekstrensek pıhtılaşma yolunu başlatır ve endoteli aktive ederek daha fazla trombosit ve lökositin bağlanmasını sağlar. Ayrıca hipoksi, endotel hücrelerinde (p-selektin ve vWF) WPB salınımına

neden olur ve ICAM ve E-selektin ekspresyonunu uyarır. Toplanan nötrofiller, trombositlerin yapışmasına ve aktivasyonuna izin vermenin yanı sıra, TFPI'nin NET proteazlarla bozulmasına neden olarak pıhtılaşmanın intrinsek yolunu başlatır ve daha fazla fibrin üretimini sağlar(10).

1.5. DVT Risk Faktörleri

Patofizyolojide de bahsettiğimiz Virchow üçlüsü, tromboz'un nedenlerini şu şekilde açıklar; kanın dinamiğinde olan değişiklik (staz), endotelial hasar ve kanın pıhtılaşmasındaki artış. DVT için risk faktörlerini kalıtsal ve edinsel nedenler olarak 2 ye ayırabiliriz. Kalıtsal nedenler arasında antitrombin eksikliği, Faktör V Leiden gen mutasyonu, protein C veya protein S eksikliği, protrombin gen mutasyonu, gibi kalıtsal nedenli trombofili nedenleri yer alır. Edinsel nedenlere bakmak gerekir ise Virchow üçlüsünde bahsi geçen trombozun oluşumunu kolaylaştıran koşullar (hamilelik ,immobilizasyon, miyeloproliferatif bozukluk , malignite, oral kontraseptif kullanımı, santral venöz kateterizasyon yerleştirilmesi, antifosfolipid sendromu, ve kan pıhtı oluşumunu artıran diğer tıbbi durumlar) yer alır(13).

Pozitif aile öyküsünün, edinsel ve kalıtsal faktörlerden bağımsız olarak güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür (14).

Tromboz için önlenbilir edinilmiş risk faktörlerinden biri de obezitedir. Obezite (30 kg/M²'nin üzerinde bir vücut kitle indeksi (BKİ) olarak), erkeklerde de kadınlarda da 2 ila 3 kat daha yüksek venöz tromboz riskine yol açar. Şiddetli obezitede BKİ>40 KG/M²) ile ilişkili risk daha da yüksektir (15).

Oral kontraseptif kullanımı derin ven trombozu riskini arttıran diğer bir faktördür. Postmenopozal dönemde, semptomlara yönelik kullanılan hormon replasman tedavisinin de riski 2-5 kat artırdığı görülmüştür (16).

İlk venöz tromboembolizm atağı için risk faktörleri

Genetik Risk Faktörleri
Antitrombin eksikliği
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Faktör V Leiden
Protrombin gen mutasyonu
O olmayan ABO kan grubu
Disfibrinojenemi
Yüksek Faktör VIII
Yüksek Faktör IX
Yüksek Faktör XI
Hiperhomosisteinemi (homosistinüri dahil) Edinilmiş
Risk Faktörleri
Artan yaş
Kanser
Antifosfolipid sendromu
Enfeksiyonlar (HIV, Sepsis, vb.)
İnflamatuvar hastalıklar (örn. SLE, IBD, vaskülit, vb.)
Nefrotik sendrom
Obezite
Sigara içmek
Çevresel
Ameliyat (büyük yatan hasta, ayakta tedavi)
Travma
Hareketsizlik
Santral venöz kateter
Hamilelik/doğum sonrası
Hormonal tedavi (örn. oral, transkütanöz, vajinal halka kontraseptif, Depo progestin enjeksiyonları, hormon replasmanı, vb.)
Kemoterapi
Seyahat öyküsü

Tablo 1. Tromboembolizm risk faktörleri

1.6. DVT Klinik ve Anamnez

Tüm hastalıklarda olduğu gibi anamnez ve fizik muayene derin ven trombozu için önemlidir. DVT'nin klinik durumu trombozun yerine göre değişiklik göstermektedir. Bacaklarda şişlik, ağrı, sıcaklık ve eritem ile başvuran hastalarda DVT'den şüphelenilmelidir (17).

DVT'li hastaların ekstremitte ağrısı, şişlik ve kramptan şikâyet ederler. Tibial tüberkülün 10 cm altında sağ ve sol bacak çapı arasında 2cm veya daha fazla fark olması DVT olasılığını iki katına çıkarır. Üst ekstremitte katateri ile ilişkili DVT ile başvuran hastalar sıklıkla parmakları etrafında şişlik gerginlik hissederler. DVT'li hastaların yaklaşık dörtte birinde şişlik ekstremitede selülit benzeri şekilde hassasiyet ve kızarıklık vardır (18).

Baldır ven trombozu, pasif ayak dorsifleksiyonu ile ortaya çıkan baldır ağrısı olan Homan's belirtisine neden olabilir. Bu testin duyarlılığı ve özgünlüğü o kadar düşüktür ki hiçbir öngörü değeri yoktur (18).

Tam venöz obstrüksiyona neden olan proksimal DVT, aşırı derece ağrılı, şişmiş bir ekstremiteye neden olan yüksek kompartman basınçları oluşturabilir. Derin ven trombozu kliniği rastlantısal bir bulgudan; solgun, şişmiş, ağrılı bir bacağı (phlegmasia alba dolens) ya da trombüsün venöz ve kılcal damarlara uzanıp sekonder akut arteriyel yetmezliğe neden olması ile oluşan siyanotik (phlegmasia caerulea dolens) bir görünüme kadar ulaşabilen geniş bir spektruma sahiptir(19).

Derin ven trombozu kliniği geniş bir spektrumda vuku bulmaktadır. Asemptomatik klinikten şiddetli bir kliniğe kadar spektrumu mevcuttur. Hastalığın komplikasyonları da düşünüldüğünde mutlaka ayırıcı tanılarımızda DVT yer alması gerekmektedir. Hastaların derin ven trombozu komplikasyonu sonucu PE ile de karşımıza gelebileceğini unutmamak gerekir ve anemnezde nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük sorgulanmalı, takipne ve taşikardi gözden kaçmamalıdır. Hastaların mutlaka risk faktörleri de sorgulanmalıdır. Alınan anemnez fizik muayene ve risk faktörleri ile birlikte tanı için yol izlenmelidir.

Popliteal vene bağlı olarak, popliteal vende veya onun üzerinde meydana gelen DVT'ye (yani femoral ven, derin femoral ven, ortak femoral ven, iliak ven ve/veya IVC) proksimal DVT adı verilir. Tersine, anterior tibial ven, posterior tibial ven, peroneal ven ve/veya derin kas veni dahil olmak üzere bir veya daha fazla derin baldır damarının trombozuna distal DVT denir(20).

Bu anatomik sınıflandırma sezgisel bir sınıflandırma kriteri değildir ancak PE insidansı DVT lokasyonuna göre anlamlı farklılık göstermektedir. Akut PE vakalarının çoğunun proksimal DVT ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Proksimal DVT'nin bildirilen mortalite oranı distal DVT' ninkinden daha yüksektir (20).

Semptom süresine bağlı olarak DVT, akut, subakut ve kronik DVT olarak kategorize edilebilir. Akut DVT, semptomların 14 günden daha kısa bir süre boyunca

varlığına veya görüntüleme çalışmalarının önceki 14 gün içinde trombozun meydana geldiğini gösterdiğine işaret eder. Subakut DVT, klinik öykü veya görüntüleme çalışmaları ile belirtildiği gibi semptomların 15-28 gün boyunca mevcut olduğu vakaları ifade eder. Son olarak kronik DVT, klinik öykü veya görüntüleme bulgularıyla belirtildiği gibi semptomların 28 günden uzun süredir mevcut olduğu vakaları ifade eder. Bazı durumlarda akut DVT, subakut veya kronik DVT ile kendini gösterir. Semptom süresi DVT'nin tedavi yönteminin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Son kategori semptomların varlığıdır. Semptomatik DVT, genellikle DVT'nin radyolojik konformasyonuna yol açan bacakta rahatsızlık veya şişlik gibi semptomların varlığını ifade eder. Bunun aksine, asemptomatik DVT tanısı tesadüfen radyolojik bulgularla konulur. Semptomların varlığı DVT'nin tedavi yönteminin belirlenmesinde bir diğer önemli faktördür. Semptomatik proksimal DVT'nin derhal tedavi edilmesi gerektiğine şüphe yoktur (20).

1.7. Derin Ven Trombozunda Tanı

Derin ven trombozunun komplikasyonlarının önlenmesi için erken tanının konulması ve hastalığın atlanılmaması önemlidir. DVT şüphelenilen hastalarda, tanıyı kesinleştirmek için klinik risk skorlaması, laboratuvar testleri (D-Dimer testi) ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin yapılması gerekmektedir.

1.7.1. Derin Ven Trombozu Riskinin Saptanmasında Wells Skoru

Klinik muayene bulgularının zayıf sensitivitesi ve spesifitesini iyileştirmek için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir.

1995 yılında geliştirilen Wells skoru, DVT tanısı için en yaygın kullanılan klinik karar aracıdır. Risk faktörlerini tanımlayan bir puan sistemine dayalı olarak, hastaları DVT için düşük, orta veya yüksek risk olarak sınıflandırmaktadır(21).

Modifiye Wells Skoru, şüphelenilen hastaları yüksek ve düşük olasılık kategorilerine ayırmak için geliştirilmiştir (Tablo 2).

Modifiye Wells skorlama sistemi klinik özelliklere göre -2 ile 9 arasında bir puanlama ile DVT olasılığını hesaplar. Skor <2 puan alan hastalar DVT olası değil olarak gruplanırken, skor ≥ 2 olan hastalar DVT olası olarak sınıflandırılır. Hasta için skorlama yapılırken, iki ekstremitede de semptom var ise daha fazla semptom bulunan ekstremitede değerlendirilir(21, 22).

Modifiye Wells skoruna göre ‘DVT olası değil’ olarak sınıflandırılan hastalardan tanıyı dışlamak için D-Dimer testi yapılması önerilir. DVT olası olarak sınıflanan hastalar için ultrasonografi yapılması, pozitif gelir ise tedavi başlanması önerilir(23).

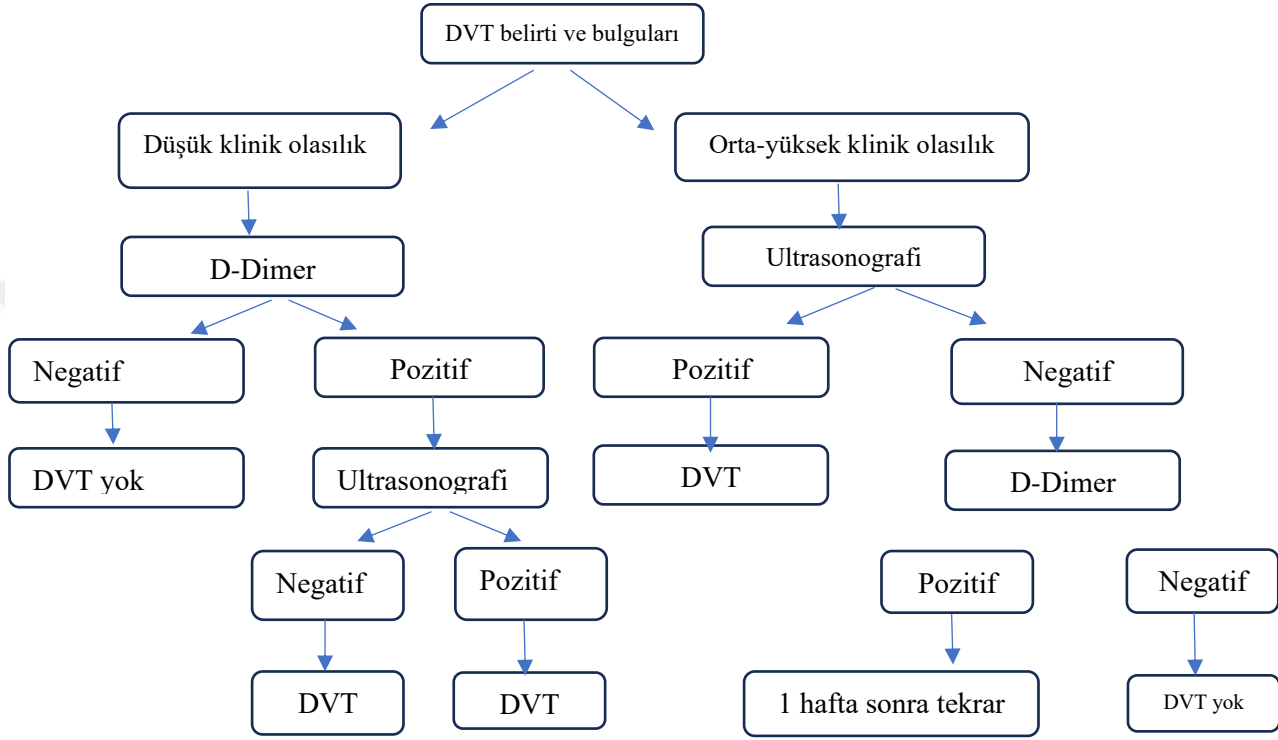
Parametre	Puan
Aktif kanser (tedavisi devam ediyor, son 6 ay içinde almış, palyatif tedavi alıyor)	1
Paralizi, parezi veya alt ekstremitenin immobilizasyonu	1
>3 gün yatağa bağımlılık, <4 hafta cerrahi	1
Derin ven sistemi üzerinde lokalize hassasiyet	1
Tüm bacağın şişmesi	1
Asemptomatik bacağına göre >3 cm baldırda şişme	1
Nonvariköz yüzeysel variköz kollateral	1
Ödem	1
(+) DVT öyküsü	1
Alternatif tanı olasılığı DVT'den daha büyük	-2

-2-0=Düşük
0-2=intermediate
>2=Yüksek
 ≤ 1 : DVT olası değil
 ≥ 2 : DVT muhtemel

Tablo 2. Modifiye Wells Skoru

1.7.2. Derin Ven Trombozunda D-Dimer

D-dimer, tipik olarak akut VTE'li hastalarda ve aynı zamanda yakın zamanda geçirilmiş büyük bir ameliyat, kanama, travma, hamilelik veya kanser gibi çeşitli trombotik olmayan bozukluklar nedeniyle de yükselen çapraz bağlı fibrin kan pıhtısının bozunma ürünüdür. D-dimer bir tanısal (tarama değil) testtir ve VTE hastalarında doğrulanmış analizler genellikle %90'ın ortasında hassasiyete ve %40'ın ortasında özgüllüğe sahiptir(24).



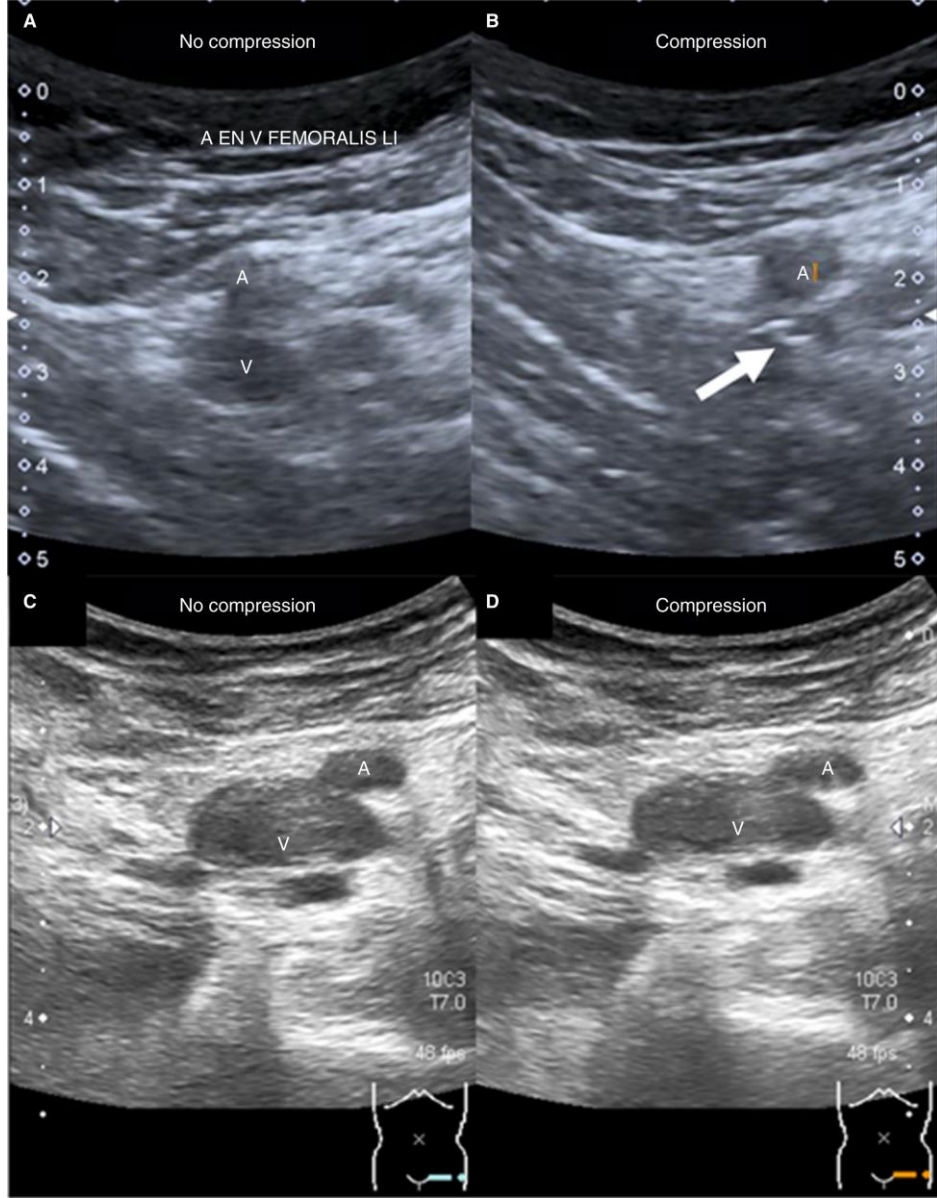
Şekil 4. DVT Şüpheli Hastalarda ACEP Tanı Algoritması

1.8. Derin Ven Trombozunda Görüntüleme

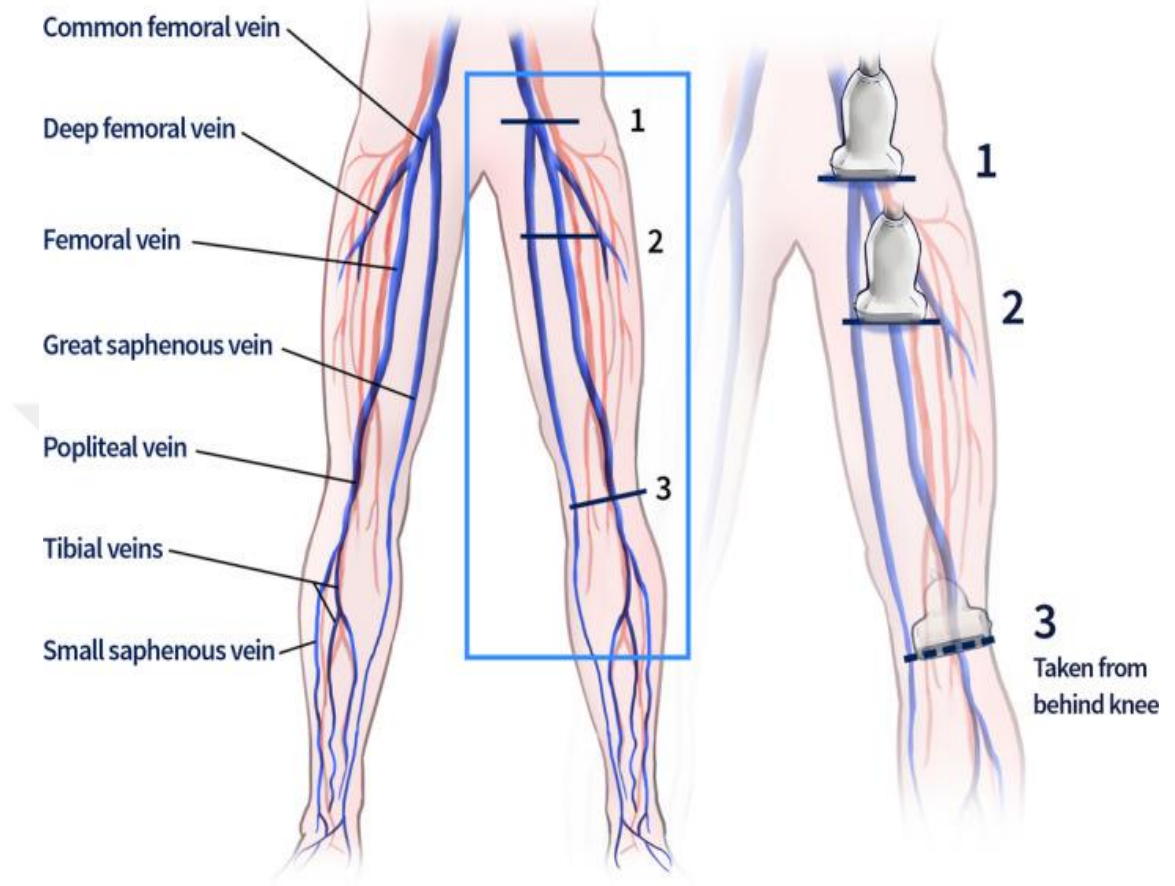
1.8.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi (US), bacakta şüpheli DVT'nin araştırılmasında birincil tanısal prosedür olarak yaygın şekilde kabul edilmektedir. Ultrason görüntüleri, ses dalgalarının dönüş süresiyle oluşturulur. Pıhtıları doğrudan teşhis etmek için görüntüleri kullanmak, pıhtı ekojenitesinin değişken ve öngörülemez olması ve taze bir pıhtı sıklıkla yankısız olması nedeniyle değişen başarılarla sahiptir. US (CUS) kompresyonu ile damarlar US probu ile sıkıştırılır. DVT'nin yokluğunda, proba

yapılan hafif basınç venöz lümenin çökmesine neden olur. ABD probu altında venöz segmentin sıkıştırılabilirliğinin olmaması DVT için tanı koydurucudur(25).



Şekil 5. (A, B) Derin ven trombozu (DVT) şüphesiyle başvuran 66 yaşında kadın hasta. Sol üst bacağın femoral ven seviyesindeki eksenel görünümünde kompresyon ultrasonografisi, DVT hariç, iyi sıkıştırılabilir ana femoral veni (beyaz ok) gösteriyor. (C, D) DVT şüphesiyle başvuran özofagus karsinomu olan 64 yaşında kadın hasta. Sol üst bacağın femoral ven seviyesindeki eksenel görünümünde kompresyon ultrasonografisinde, DVT'yi gösteren, sıkıştırılamaz ortak femoral ven görülüyor. A, arter; V, damar(25).



Şekil 6. Alt ekstremitte venöz sisteminin sonoanatomisi (26).

Renk kodlu Doppler US, tromboz tanısında ek bir teknik olarak kullanılabilir. Hız ve yön için renk kodlu akışın görselleştirilmesini sağlar. Renk kodlu akışın yokluğu veya kısmen yokluğu tromboz için tanısaldır. Doppler US kullanılarak pelvis ve batında CUS ile değerlendirilmesi zor olan proksimal ven segmentleri değerlendirilebilir(25).

DVT için ilk tercih edilen inceleme olarak venografinin yerini almıştır, karşılaştırılabilir (fakat biraz daha düşük) doğruluğu nedeniyle, personele maruz kalma eksikliği ve hastaların radyasyona maruz kalmaması ve hastaların intravenöz kontrasta maruz kalmaması. Venografi artık genellikle ultrasonun yeterli olmadığı veya mevcut olmadığı durumlar için ayrılmıştır(26).

Venöz kompresyon ultrasonu (CUS), şüpheli DVT için ilk basamak görüntüleme testidir. Kabul edilebilir iki strateji vardır. Birincisi, proksimal DVT'yi teşhis etmek için proksimal bacakla (uyluk ve popliteal bölge) sınırlı olan CUS'tur ve proksimale uzanan distal DVT'yi değerlendirmek için bir hafta sonra tekrarlanır. İkincisi ise tüm bacağın CUS'sidir; negatifse sınırlı CUS tekrarı ihtiyacını ortadan kaldırır ancak antikoagülasyon gerektirmeyen distal DVT'leri teşhis edebilir. Tüm bacak CUS'unun negatif olmasından sonraki ilk 3 ayda DVT'yi kaçırma riski %2'den azdır. Venografi ile karşılaştırıldığında CUS'un proksimal DVT için duyarlılığı %93,8 (%95 GA, 92,0–95,3) ve özgüllüğü %97,8 (%95 GA, 97,0–98,4)'tir (21).

Yapılan geleneksel venöz dubleks muayenesi, alt bacağın tüm venöz sisteminin ultrasonunu içerir. Ancak diz altı DVT'nin ultrasonla tespitinin duyarlılığı %38 kadar düşük olarak rapor edilmiştir¹⁴. Ek olarak, diz altı DVT'nin tedavisi tartışmalıdır çünkü proksimal yayılım oranı düşük olabilir ve bazı kılavuzlar tedaviye başlamadan önce trombüsün proksimal yayılımını tespit etmek için seri ultrason incelemeleri önermektedir¹⁵. Bu nedenle kompresyon ultrasonu teknikleri diz üstü ile sınırlandırılmıştır. Bu uygulamanın, alt ekstremitte derin ven trombozu şüphesi olan semptomatik ayaktan hastaların tedavisinde diz üstü kompresyon ultrasonunun tüm bacak venöz ultrasonu ile karşılaştırılabilir olduğunu belirten bir raporda uygun olduğu doğrulandı ¹⁶.

1.8.2. Konvansiyonel Venografi

Venografi gibi invaziv görüntüleme teknikleri, her ne kadar resmi olarak DVT tanısı için "altın standart" olarak kabul edilsede, klinik uygulamada nadiren kullanılmaktadır.

1.8.3. MR Venografi

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ultrason ile mümkün olmayan vena kava ve pelvik damar ağını değerlendirebilir. MR iyonize radyasyon oluşturmaz. Bu nedenle pelvik damarları değerlendirmek için jinekolojik malignitesi olan ve gebe kadınlar için mantıklı seçenektir. Kullanımındaki kısıtlılıklar maliyet, ulaşılabilirliktir. DVT şüphesi olanlarda MR birinci tercih değildir(27).

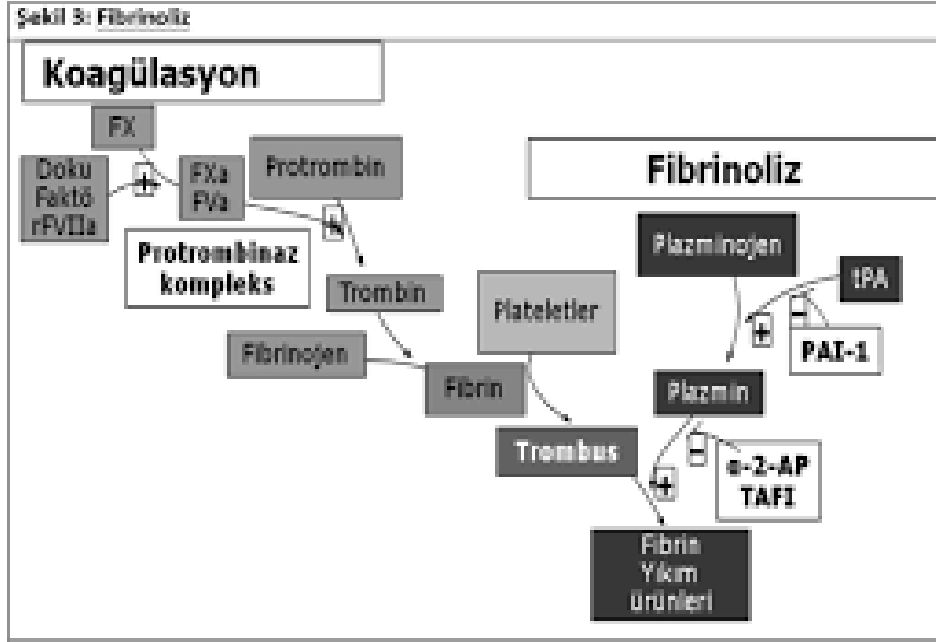
1.8.4. Bilgisayarlı Tomografi Venografi

Sonografi ile karşılaştırıldığında BT venografinin derin ven trombozunu tespit etmede %93 doğruluğu mevcut. Bununla birlikte, BT venografinin yalnızca %67'lik pozitif öngörü değeri, antikoagülasyona başlanmadan önce izole derin ven trombozu varlığını doğrulamak için sonografinin kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda pulmoner BT anjiografinin ilk tarama yöntemi olarak daha sık kullanılmaya başlanmasından dolayı, bazı araştırmacılar pulmoner BT anjiografi ile BT venografiyi birleştiren yeni bir pulmoner anjiografi protokolü üzerinde çalışmalar yapmaktadır. Kombine BT anjiografi-indirekt BT venografi olarak adlandırılan bu yöntem ile tromboembolizmin kaynağı DVT ile bunun sonucu olan PE'nin tek bir incelemede beraber değerlendirilebileceği belirtilmektedir(28).

2. DR-70

DR-70 immunoassay- 1995 yılında ABD'de halka şeklindeki partikül tümör markırının ilk patentini alan iki bilim insanı Donald E. Rounds ve Robert R. Guerrero'nun onuruna adlandırılmıştır.- FDP'nin serum seviyelerini ölçmek için yeni geliştirilen ticari bir kittir. Bu Poliklonal anti-FDP antikör bazlı immunoassay D,E ve D-Dimerler de dahil olmak üzere kanser kaynaklı FDP üretim yollarının tüm ana ürünlerini ölçen geleneksel FDP testlerine kıyasla daha iyi bir hassasiyet sağlar. DR-70 akciğer, nazofarenks, dil, gis, meme yumurtalık ve prostat bezi malignitelerinin tespitinde klinik olarak etkili olduğu bildirilmiştir(29).

DR-70 testi, insan serum örneklerinde hem fibrin hem de fibrinojen bozunma ürünlerini ölçer(30).



Şekil 7. Koagülasyon ve Fibrinoliz(31).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmada; 01.08.2023-15.10.2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde Akut DVT tanısı konulan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum DR-70 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31/07/2023 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 93 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

Tez çalışmasında kullanılan biyokimyasal test kitlerinin temini ve çalışılması için gereken bütçe, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu

(EPK) tarafından yapılan 20/02/2023 Tarihli 88 sayılı toplantıya göre hastane bütçesi tarafından karşılanmıştır.

OLGULARIN SEÇİMİ

01.08.2023-15.10.2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine başvurup, Akut Derin Ven Trombozu tanısı konulan, 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne nonspesifik şikayetlerle ayaktan başvuran, ciddi hastalık kliniği olmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan; dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışma için gönüllü onayı veren bireyler dahil edildi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üstü olan hastalar
- Gebe olmayan hastalar
- Kronik Dvt öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onamı alınan hastalar
- Malignite öyküsü olmayan hastalar

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Herhangi bir sistemik sağlık kliniği ve öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onayı alınan hastalar

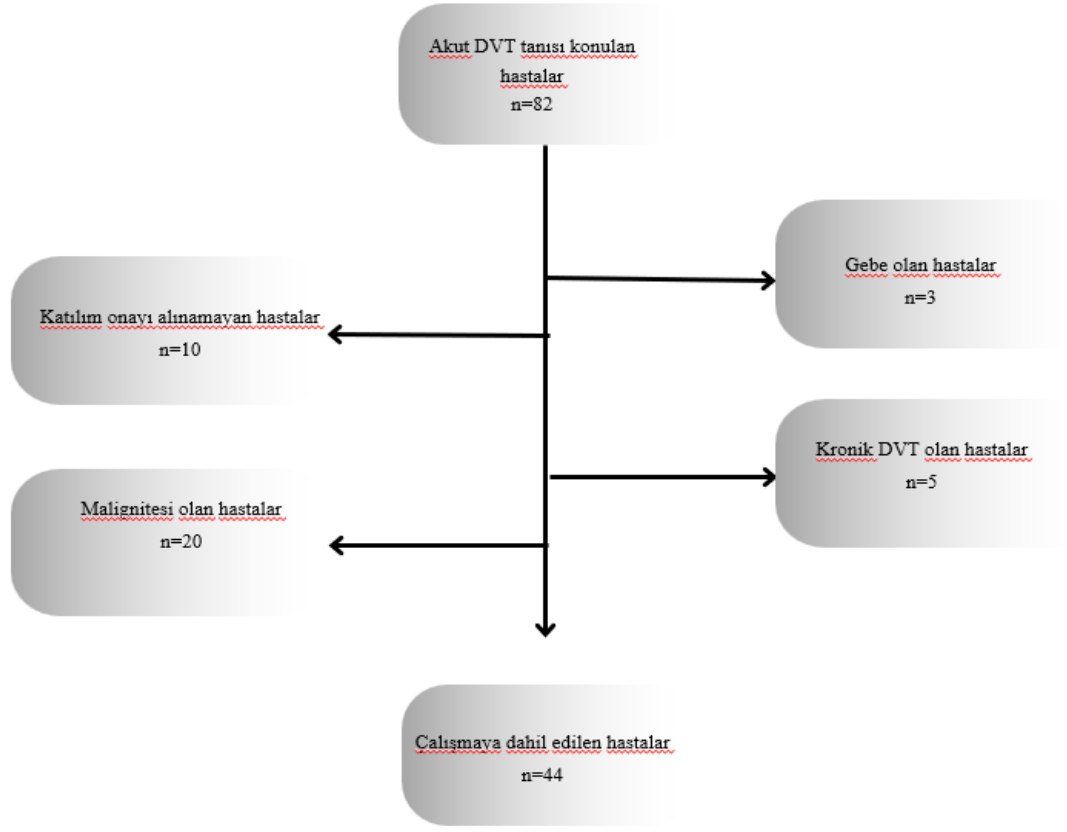
Kontrol ve Hasta Grubu Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Çalışmaya katılma konusunda onam alınamayan hastalar
- Kontrol grubu olarak acil servise nonspesifik şikayetlerle ayaktan başvuran fakat ciddi hastalık kliniği olanlar, sistemik hastalık öyküsü olan, dahil edilme kriterlerini karşılamayan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebe olan hastalar
- Kronik DVT öyküsü olan hastalar
- Malignite öyküsü olan hastalar

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 01.08.2023-15.10.2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisinde Akut DVT tanısı konulan 82 hasta değerlendirildi.

Yakınından veya kendisinden katılım için onam alınamaması (10 kişi), gebe olduğu için (3), kronik DVT öyküsü olan (5), malignite öyküsü olan (20 kişi), 38 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 44 kişi hasta grubu, 45 kişi de kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi.



Şekil 8. Çalışmanın Akış Şeması

Olgu Rapor Formu'na hastaların; müracaat numarası, tarih, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları, vital parametreleri (tansiyon, nabız, ateş, saturasyon), düzenli kullandığı ilaçlar, şikayetlerin neler olduğu, ne zaman başladığı; yapılmış olan rutin hemogram, biyokimya analizleri (Kreatinin, CRP,) koagülasyon testleri(pt, ptt, ınr) di-dimer testleri, venöz doopler ultrason bulguları kaydedildi. WELSS (DVT) skorları hesaplandı ve kayıt altına alındı. Ardından bu forma daha sonra saptanan serum DR-70 seviyeleri yazıldı.

Hastaların sonlanımları taburculuk, servis yatışı, yoğun bakıma yatış şeklinde kaydedildi.

Kontrol grubu hastaları için de aynı şekilde; yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi ve bu forma daha sonra, DR-70 seviyeleri yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken rutin olarak hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğine ek olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için imza alındıktan sonra, 1 tüp biyokimya tüpüne aktarılmak üzere 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri, serum temini için 4000/dakika devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, oluşabilecek hemolizden kaçınmak için, steril enjektör ile kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırıldı. Bu eppendorf tüpleri, dakikalar içerisinde -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

BİYOKİMYASAL ANALİZ

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen +4°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde DR-70 DÜZEYLERİ; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96'lı “İnsan Tümör Marker DR-70 Elisa Kiti” kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) ve DIALAB® DIAWasher ELX50/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 89 katılımcı dahil edildi; 52'si (%58,40) erkek ve 37'si (%41,60) kadındı. 44 katılımcı (%49,40) akut DVT tanısı nedeniyle hasta grubuna, 45 katılımcı (%50,60) da sağlıklı kontrol grubuna alındı. Hasta ve kontrol grubuna göre incelendiğinde, yaşa göre yapılan karşılaştırmada hastaların medyan yaş 48 yıl (min:22-mak:97) ve kontrol grubunun medyan yaş değeri 30 yıl (min:21-mak:40) olup hasta grubunun medyan yaşının daha yüksek olduğu görülmüştür olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ($p<0,001$). (Tablo 3)

Tablo 3. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş değeri ile karşılaştırılması

n=44	Yaş
Grup	
<i>Hasta</i>	48(22:97)
<i>Kontrol</i>	30(21:40)
<i>p-değeri^a</i>	<0,001

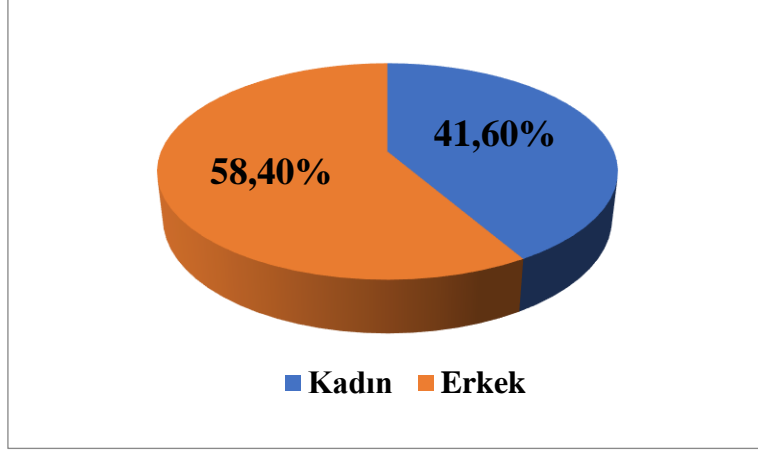
*Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a:Mann Whitney U testi*

Çalışmamız incelendiğinde; çalışmaya alınan katılımcıların ortalama yaşının 41,02±19,03 yıl (min:21-mak:97) olduğu görülmektedir. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde kadınların oranı %41,60 iken erkeklerin oranının %58,40 olarak belirlendiği görülmektedir. Çalışmaya katılan hastaların oranı %49,40 iken kontrollerin oranı ise %50,60 olarak belirlenmiştir.(tablo 4),(şekil 9),(şekil 10)

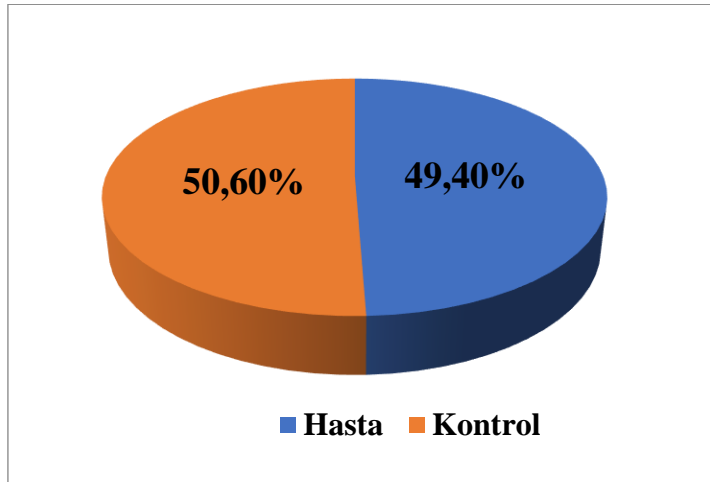
Tablo 4. Demografik bulgularının dağılımı

	n=89
Yaş (yıl)	41,02±19,03 33(21:97)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	37(%41,60)
<i>Erkek</i>	52(%58,40)
Grup	
<i>Hasta</i>	44(%49,40)
<i>Kontrol</i>	45(%50,60)

Veriler medyan(minimum:maksimum), ortalama ± st sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.



Şekil 9. Hastaların cinsiyetine göre dağılımı



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı

Akut DVT hastalarının laboratuvar değerlerine bakıldığında, çalışmaya alınan hastaların medyan WBC değeri 9,90 (min:4,85-mak:25,06), ortalama hemoglobin değeri 12,71±2,02, medyan PLT değeri 213,50 (min:98-mak:505), medyan kreatinin değeri 0,89(min:0,52-mak:4), medyan CRP değeri 45,05 (min:2,90-mak:225), medyan D-Dimer değeri 3,19 (min:0,69-mak:13,46), medyan INR değeri 1,10 (min:0,64-mak:2,34), medyan Well skorunun değeri 2 (minimum:0-maksimum:5) ve medyan DR-70 değeri 312,54 (min:142,47-mak:2778,88) olarak belirlenmiştir.(Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı

	n=44
WBC	9,90(4,85:25,06)
HGB	12,71±2,02
PLT	213,50(98:505)
Kreatinin	0,89(0,52:4)
CRP	45,05(2,90:225)
D-Dimer	3,19(0,69:13,46)
INR	1,10(0,64:2,34)
WELL Skoru	2(0:5)
DR-70	312,54(142,47:2778,88)

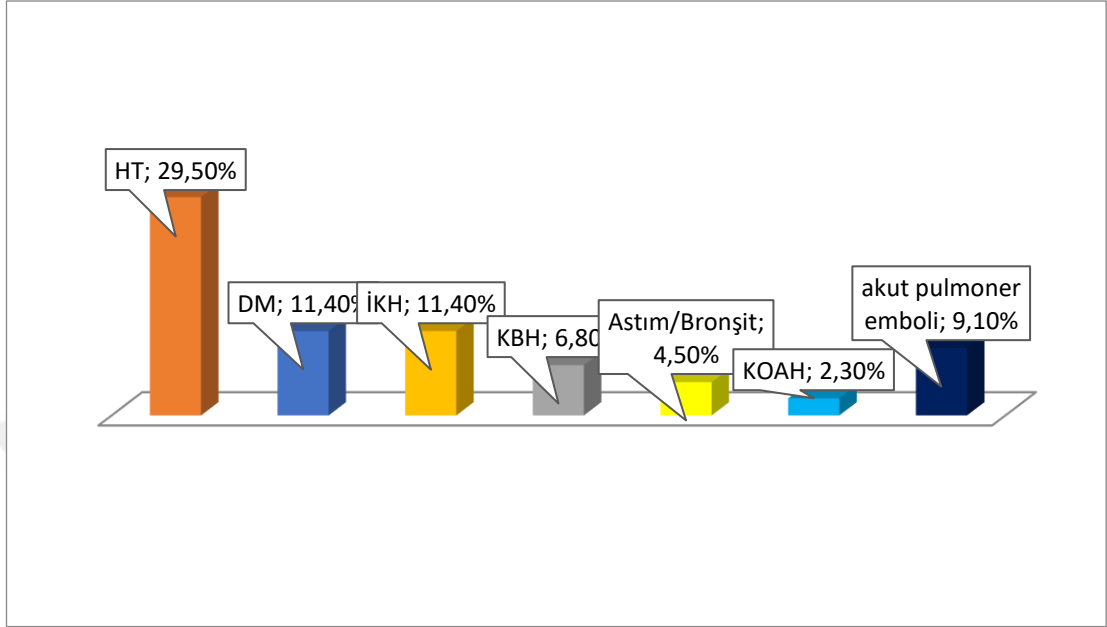
Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± st sapma olarak ifade edilmiştir.

Klinik değerlendirmeye tabi tutulan akut derin ven trombozu hastalarımızın komorbid hastalıkların dağılımı incelendiğinde; çalışmaya alınan hastaların %29,50'sinde hipertansiyon, %11,40'ında diyabet, %11,40'ında iskemik kalp hastalığı, %6,80'inde kronik böbrek hastalığı, %4,50'sinde astım veya bronşit, %2,30'unda KOAH ve %9,10'unda ise eşlik eden akut pulmoner emboli olduğu görülmektedir. (Tablo 6),(Şekil 11)

Tablo 6. Komorbid hastalıkların dağılımı

	n=44
HT	13(%29,50)
DM	5(%11,40)
İKH	5(%11,40)
KBH	3(%6,80)
Astım/Bronşit	2(%4,50)
KOAH	1(%2,30)
Eşlik Eden Pulmoner Emboli	4(%9,10)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.



Şekil 11. Komorbid hastalıkların dağılımı

Akut DVT hastalarımızın DVT ayırımının dağılımı incelendiğinde; çalışmaya alınan hastaların %79,50'inde izole proksimal DVT ve %20,50'sinde proksimal ve distal DVT olduğu görülmektedir. (Tablo 7)

Tablo 7. DVT ayırımının dağılımı

	n=44
İzole Proksimal DVT	35(%79.5)
Proksimal + Distal DVT	9(%20,50)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamız hasta grubunun hasta sonlanımlarına baktığımızda; çalışmaya alınan hastaların %25'inde servise yatış ve %11,40'ında yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastaların olduğu belirlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların sonlarım bulgularının dağılımı

	n=44
Servise Yatış	11(%25)
Yoğun Bakım Ünitesine Yatış	5(%11,40)
Taburcu	28(%63,60)

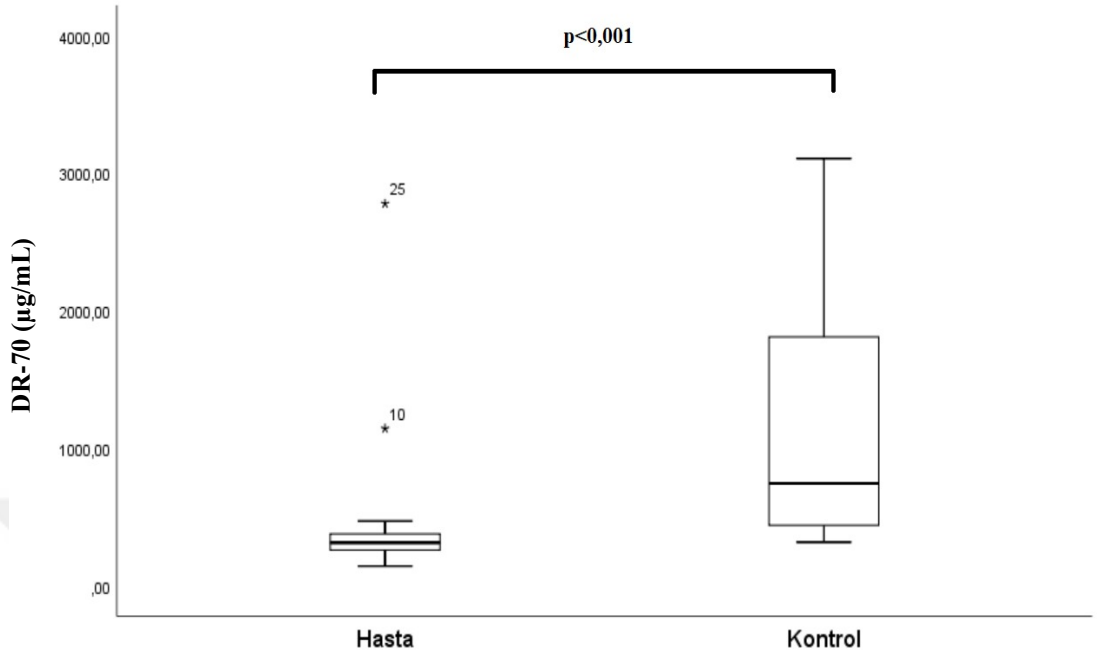
Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda alınan olguların yaşı ile DR-70 düzeyi arasında negatif yönlü orta korelasyon tespit edildi. Aralarında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r_s=-0,44$, $p<0,001$). Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde DR-70 düzeyine göre istatikselsel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,780$). Hasta ve kontrol grubuna göre incelendiğinde, hastaların DR-70 düzeyinden elde edilen medyan değeri 312,55 (min:142,47-mak:2778,88) ve kontrollerin DR-70 düzeyinden elde edilen medyan değeri 744,20 (min:317,55-mak:3107,51) olup kontrol grubunun DR-70 düzeyinden elde edilen medyan değerinin daha yüksek olduğu görülmüş olup istatikselsel olarak anlamlıdır. ($p<0,001$). (Tablo 9) (Şekil 12)

Tablo 9. Demografik bulguların DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması

n=89	DR-70 düzeyi
Yaş	
r_s	-0,44
p -değeri	<0,001
Cinsiyet	
Kadın(n=37)	396,76(195,52:3107,51)
Erkek(n=52)	417,08(142,47:2778,88)
p -değeri	0,780 ^a
Grup	
Hasta(n=44)	312,55(142,47:2778,88)
Kontrol(n=45)	744,20(317,55:3107,51)
p -değeri	<0,001 ^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U testi, r_s : Spearman korelasyon katsayısı,



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun DR-70 düzeyleri

Çalışmamıza alınan hasta grubuna baktığımızda, DR-70 düzeyi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,608$). DR-70 düzeyi ile cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı ve eşlik eden pulmoner hastalık arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir (sırasıyla $p=0,176$, $p=0,41$,

p=0,560, p=0,615 ve p=0,441). DR-70 düzeyi ile kronik böbrek hastalığı, astım veya bronşit ve KOAH hastalıkları için veri sayısının analiz için yeterli olmamasından ötürü bu değişkenler için değerlendirilememiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların demografik ve komorbid bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması

n=44		DR-70 düzeyi
Yaş		
	r_s	0,08
	<i>p</i> -değeri	0,608
Cinsiyet		
	<i>Kadın</i> (n=16)	277,67(195,52:469,85)
	<i>Erkek</i> (n=28)	321,75(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	0,176 ^a
HT		
	<i>Var</i> (n=13)	324,79(238,11:469,85)
	<i>Yok</i> (n=31)	301(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	0,341 ^a
DM		
	<i>Var</i> (n=5)	334,82(252,58:417,37)
	<i>Yok</i> (n=39)	309,21(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	0,560 ^a
İKH		
	<i>Var</i> (n=5)	324,79(238,11:469,85)
	<i>Yok</i> (n=39)	309,21(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	0,615 ^a
KBH		
	<i>Var</i> (n=3)*	-
	<i>Yok</i> (n=41)	309,21(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	-
Astım/Bronşit		
	<i>Var</i> (n=2)*	-
	<i>Yok</i> (n=42)	308,44(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	-
KOAH		
	<i>Var</i> (n=1)*	-
	<i>Yok</i> (n=43)	315,88(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	-
Eşlik Eden Akut Pulmoner Emboli		
	<i>Var</i> (n=4)	353,02(271,47:437,62)
	<i>Yok</i> (n=40)	312,55(142,47:2778,88)
	<i>p</i> -değeri	0,441 ^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U testi, r_s : Spearman korelasyon katsayısı

*: Veri sayısının yetersiz olmasından ötürü istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Hastaların DVT düzeyleri incelendiğinden, DR-70 düzeyi ile izole proksimal DVT için veri sayısının analiz için yeterli olmamasından ötürü değerlendirilememiştir. DR-70 düzeyi ile proksimal ve distal DVT arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir($p=0,314$). (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların DVT ayrımının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması

n=44	DR-70 düzeyi
İzole Proksimal DVT	
Var (n=43)	309,21(142,47:2778,88)
Yok (n=1)*	-
p-değeri	-
Proksimal + Distal DVT	
Var (n=9)	276,48(238,69:417,37)
Yok (n=35)	315,88(142,47:2778,88)
p-değeri	0,314 ^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a:Mann Whitney U testi

*: Veri sayısının yetersiz olmasından ötürü istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Hastaların sonlanım bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması incelendiğinde, DR-70 düzeyi ile servise ve yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p=0,093$ ve $p=0,154$). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların sonlanım bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması

n=44	DR-70 düzeyi
Servise yatış	
Var (n=11)	379,16(195,52:2778,88)
Yok (n=33)	301(142,47:1143,43)
p-değeri	0,093 ^a
Yoğun Bakım Ünitesine Yatış	
Var (n=5)	417,37(271,47:469,85)
Yok (n=39)	309,21(142,47:2778,88)
p-değeri	0,154 ^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a:Mann Whitney U testi

Akut derin ven trombozu hastaların laboratuvar bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması, DR-70 düzeyi ile WBC değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,227$). DR-70 düzeyi ile HGB değeri arasında pozitif yönlü hafif korelasyon tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r_s=0,38$, $p=0,012$). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların laboratuvar bulgularının DR-70 düzeyi ile karşılaştırılması

n=44	DR-70 düzeyi	
WBC		
	r_s	0,19
	p -değeri	0,227
HGB		
	r_s	0,38
	p -değeri	0,012
PLT		
	r_s	0,03
	p -değeri	0,839
Kreatinin		
	r_s	0,07
	p -değeri	0,654
CRP		
	r_s	0,16
	p -değeri	0,288
D-Dimer		
	r_s	0,06
	p -değeri	0,716
INR		
	r_s	0,23
	p -değeri	0,135
WELL Skoru		
	r_s	0,17
	p -değeri	0,261

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

TARTIŞMA

Derin ven trombozu sık görülen, çok faktörlü bir hastalıktır ve morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Çoğu zaman derin ven trombozu kalça kırığı, hamilelik ve hareketsizlik gibi edinilmiş risk faktörleri ile trombofili gibi kalıtsal risk faktörleri arasındaki etkileşimle tetiklenir (10).

Biyobelirteçler; normal veya patolojik süreçlerde biyolojik durumun ölçülebilir bir göstergesidir. Terapötik müdahale uygulanacak uygun vakaları belirlemek ve müdahalenin derecesi ve/veya süresini belirlemek için yardımcı olabilir(32).

Biz de bu çalışmamızda DR-70 düzeyinin akut derin ven trombozu tanısı koymakta ve prognozunda değerli biyobelirteç olma potansiyelini araştırdık. Sonuç olarak akut DVT olgularında serum DR-70 düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulduk. Saridemir ve ark yaptığı çalışmada Türkiye’de Ankara şehrinde 3. Basamak sevk merkezi olan Ankara Onkoloji hastanesinde 95 kolorektal adenokarsinom hastasından, 51 sağlıklı bireyde yapılan araştırmada serum DR-70 düzeyleri incelemişlerdir. Hasta grubunda DR-70 düzeylerini sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmayı yaparken gebe hastalar, fibrinolitik süreci değiştirebilecek olan, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi hastaları dışlamışlardır. Serumda ‘da DR-70 düzeyi artışının sebebini fibrinolitik sistemin aktivasyonuna bağlı fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin artışına dayandırmışlardır(33). Bizim çalışmamızda akut DVT hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre DR-70 düzeyinin anlamlı düşük olmasını fibrin oluşumu ve fibrinolitik sistemin dengeli olan kaskadının fibrin oluşumu yönünde bozulmasına, fibrinolitik sistemin yeterli olmamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Fakat literatürde DR-70 düzeyinin venöz tromboembolik hastalıklarda çalışmış başka çalışmalar olmadığından, hipotezimizin desteklenmesi için yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

DR-70’in ilk çalışmaları klinik kullanımda 1990’ların sonunda Çin’de gerçekleştirilmiştir. Wu ve arkadaşları 13 farklı kanser türü için hastalar ve sağlıklı

bireyler arasındaki DR-70 seviyelerini karşılaştırmışlardır. Hastalıkların serum DR-70 seviyeleri akciğer mide karaciğer yumurtalık rektum ve meme kanseri olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuşlardır(34). Biz çalışmamızda malignite hastalarını dışlayarak venöz emboli olan akut DVT hastalarında DR-70 düzeyine baktık. Hasta grubumuzda DR-70 düzeyi, kontrol sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk. Bunu da fibrinolitik kaskadın başlangıcında fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin kullanılmasına bağlı düzeylerinin düşüklüğüne bağlayabiliriz.

Yaş ve cinsiyetin DVT için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Dehbozorgi ve ark. acil serviste DVT tanısı alan olguların %50'sinin erkek olduğunu ve hastaların yaş ortalamasının 59,5 yıl olduğunu ifade etmişlerdir(35). Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada DVT'li hastaların ortalama yaşlarının 67,6 yıl olduğu ve hastaların %51,5'nin kadın olduğu belirtilmiştir(36). Biz de çalışmamızda DVT'li hastaların yaş ortalaması 52,86 cinsiyet dağılımları erkek 28, kadın 16 olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda DVT'li hastaların yaş ortalamasını bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde bulduk.

DVT'nin en sık rastlanan komplikasyonu PE olup; PE'nin kesin sıklığı bilinmemekle beraber DVT'li hastaların %40-50'sinde PE'nin geliştiği; %11 oranında ise sessiz PE geliştiği bildirmiştir(37). Mevcut çalışmamızda %9,10'unda ise eşlik eden pulmoner emboli olduğu görülmektedir. Bu durumun hastaların acil servise ilk başvurusunu değerlendirmekte olmamız takiplerinde pulmoner emboli gelişip gelişmediği bilmediğimizden, pulmoner emboliye yatkınlığı arttıran malignite, gebelik gibi durumların dışlama kriterimiz olmasından kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz. Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada da VTE'li olgularda bildirilen en sık kronik hastalıkların ise HT (%38,9) ve malignite (%31,9) olduğu belirtilmiştir(36). Çalışmamızda da akut DVT ile başvuran hastaların eşlik eden hastalıkları değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan hastaların %29,50'sinde hipertansiyon, %11,40'ında diyabet, %11,40'ında iskemik kalp hastalığı, %6,80'inde kronik böbrek hastalığı, %4,50'sinde astım veya bronşit, %2,30'unda KOAH olduğu görülmektedir. Çalışmamızda malignite hastaları dışlandığından dolayı ilk sırayı HT almış, ikinci sırayı da DM aldığı görülmüştür. DR-70 düzeyi ile cinsiyet,

hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı ve eşlik eden akut pulmoner emboli hastalık arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir.

Derin ven trombozu tanısında wells iyi bilinen ve sık kullanılan skorlama sistemidir. Öztürk ve ark. çalışmasında hastaların %37,9'unun Wells skorunun 2'den büyük, %62,1'inin düşük riskli olduğunu ifade etmiştir(38). Bizim çalışmamızda akut DVT tanısı almış hastalarda baktığımız medyan Wells skorunun değeri 2 olarak bulunmuştur. Wells skoru azaldıkça DVT olasılığının azalması beklenen bir sonuç olup daha önce bu konuda yapılan çalışmalar ile de uyumludur.

İbrahim ve ark. çalışmalarında en sık yüzeysel femoral vende (%28), takibinde ortak femoral ven ve popliteal vende (%16) tromboz saptamışlardır(39). Yapılan çalışmalarda DVT'lerin %65'inin distal venlerde, %35'inin proksimalde venlerde olduğu ifade edilmiştir(40). Yapılan bir çalışmada trombüslerin izole DVT'lerin posterior tibial venlerde (%29,7), peroneal venlerde (%55.4) ve kas damarları (%25.7) içerisine yerleştiği tespit edilmiştir(41). Mevcut çalışmamızda da DVT ayrımının dağılımı incelendiğinde; çalışmaya alınan hastaların %97,70'inde izole proksimal DVT ve %20,50'sinde proksimal ve distal DVT olduğu görülmektedir. Bunun sebebi hasta seçimimizde malignite gibi DR-70 düzeylerine etki edecek hastalıkları almamamız olabilir düşüncesindeyiz.

Biyokimyasal verilerin DVT gelişimine etkisinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, aneminin DVT'ye yol açan faktörler arasında yer aldığı, bununla birlikte izole DVT'lerde anemi sıklığının daha düşük olduğu, ancak trombosit sayısı açısından fark olmadığını ifade edilmiştir(42). Çalışmamızda DR-70 düzeyi ile HGB değeri arasında pozitif yönlü hafif korelasyon bulunmuştur. Bunu şöyle açıklayabiliriz; DVT olan hastalarda DR-70 düzeyleri düşerken aynı hasta gurubunda anemi de daha fazla görülmektedir. Böylelikle anemi ile DVT arasındaki ilişki de açıklanmış olmaktadır. Anemisi olan hastalarda DVT riski daha fazladır hipotezi çalışmamızın bulguları ile koreledir diyebiliriz.

LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın önemli limitasyonlarından biri hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmamız kısa surede yapıldığından daha geniş hasta gurubu ile yapılacak çalışmaların bizim sonuçlarımızı destekleyeceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu ise hasta seçiminde alt guruplar yapılmamış olmasıdır. Özellikle malignitesi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca kronik DVT hastaları da çalışmamıza dahil edilmemiştir. Fibrin oluşumunda kaskadın başlangıcında fibrin ürünleri kullanıldığından DR-70 düzeyleri düşük bulunmuştur. DR-70 tüm fibrin ürünlerini içerdiğinden, kronik DVT durumunda fibrinoliz de aktive olacağından DR-70 'in içerdiği ürünlerin artabileceğini düşünüyoruz. Bu yüzden ki akut DVT ile kronik DVT'nin karşılaştırıldığı DR-70 düzeylerinin ölçüleceği çalışmaların yapılması mevcut hipotezimizi destekleyecektir düşüncesindeyiz.

DR-70 biyomarkırı daha çok kronik hastalıklarda çalışılmıştır. Bir sonraki çalışmamız mevcut çalışmamız gibi akut bir hadise olan pulmoner emboli çalışması olacaktır. Pulmoner embolinin akut döneminde aynı mekanizma ile DR-70 düzeyinin yine düşük olacağını düşünüyoruz. Zira çalışmamıza dahil edilen DVT'li hastaların bir kısmında aynı zamanda akut pulmoner emboli tespit edilmiştir. Bu hastalarda da DR-70 düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar DR-70 in akut DVT veya akut pulmoner embolide on tanıda faydalı bir biyobelirtec olacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

Çalışmamızın bulgularına dayanarak, DR-70 düzeyinin düşüklüğü akut DVT tanısı için anlamlı bir biyobelirteç olacağı düşüncesindeyiz. Fakat literatürde akut emboli durumunda yapılan bir çalışma olmadığından yeni yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *The Lancet* 2021;398(10294):64–77.
2. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2018;163:201–206.
3. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95.
4. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. *Crit Care* 2022;26(1):14.
5. Can O, Erdemgil Y, Yildirim ZZ, Ozduman K, Pamir MN, Sav A, et al. Quantification of fibrin degradation products in glioma and meningioma patients. *Cancer Biomarkers* 2014;14(4):253–258.
6. Gray, H., *Gray's Anatomy of the Human Body. 30th Edition.1985.*
7. Black CM. Anatomy and Physiology of the Lower-Extremity Deep and Superficial Veins. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17(2):68–73.
8. Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thromb Res* 2021;206:88–98.
9. Liang W, Moverley JA. Deep vein thrombosis. *JAAPA* 2022;35(3):61–62.
10. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med* 2022;23(3):645–654.
11. Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, Kucher N, Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thromb Res* 2021;206:88–98.
12. Kushner A, West WP, Khan Suheb MZ, Pillarisetty LS. *Virchow Triad.*; 2023.
13. Kim KA, Choi SY, Kim R. Endovascular Treatment for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: An Overview. *Korean J Radiol* 2021;22(6):931.

14. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610.
15. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62–69.
16. Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573.
17. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):114B-127B.
18. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9th Edition.*
19. Kürşat Bozkurt A, Tankut Akay H, Tanzer Çalkavur İ, Şırlak M, Onur Balkanay O, Uğuz E, et al. National guidelines on the management of venous thromboembolism: Joint guideline of the Turkish Society of Cardiovascular Surgery, National Society of Vascular and Endovascular Surgery, and Phlebology Society. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021;29(4):562–576.
20. Kim KA, Choi SY, Kim R. Endovascular Treatment for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: An Overview. *Korean J Radiol* 2021;22(6):931.
21. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Medical Journal of Australia* 2019;210(11):516–524.
22. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(S3):S276–S284.
23. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology* 2013;2013(1):457–463.
24. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology* 2013;2013(1):457–463.
25. Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Current and future perspectives in imaging of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016;14(9):1696–1710.

26. Canty D, Mufti K, Bridgford L, Denault A. Point-of-care ultrasound for deep venous thrombosis of the lower limb. *Australas J Ultrasound Med* 2020;23(2):111–120.
27. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 9th Edition.
28. Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JHM, Berkmen YM. Evaluation of the Lower Extremity Veins in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *American Journal of Roentgenology* 2000;175(6):1525–1531.
29. Lin S, Chen C, Lee K, Tseng C, Lin H, Chen Y, et al. DR-70 immunoassay for the surveillance of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(3):547–552.
30. Small-Howard AL, Harris H. ADVANTAGES OF THE AMDL-ELISA DR-70 (FDP) ASSAY OVER CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) FOR MONITORING COLORECTAL CANCER PATIENTS. *J Immunoassay Immunochem* 2010;31(2):131–147.
31. Atalan N. Hemostasis. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society* 2013. doi:10.5222/GKDAD.2013.109.
32. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95.
33. Saridemir S, Güven HE, Aksel B, Doğan L. Serum AMDL DR-70 levels: a new concept in the diagnosis and follow-up of colorectal carcinoma. *Biomark Med* 2020;14(8):621–628.
34. Wu D, Zhou X, Yang G, Xie Y, Hu M, Wu Z, et al. Clinical Performance of the AMDL DR-70™ Immunoassay Kit for Cancer Detection. *J Immunoassay* 1998;19(1):63–72.
35. Dehbozorgi A, Damghani F, Mousavi-Roknabadi R, Sharifi M, Sajjadi S, Hosseini-Marvast S. Accuracy of three-point compression ultrasound for the diagnosis of proximal deep-vein thrombosis in emergency department. *Journal of Research in Medical Sciences* 2019;24(1):80.
36. Zhang J, Chen Y, Wang Z, Chen X, Liu Y, Liu M. Anatomic distribution of lower extremity deep venous thrombosis is associated with an increased risk of pulmonary embolism: A 10-year retrospective analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023;10. doi:10.3389/fcvm.2023.1154875.

37. Shi Y, Wang T, Yuan Y, Su H, Chen L, Huang H, et al. Silent Pulmonary Embolism in Deep Vein Thrombosis: Relationship and Risk Factors. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2022;28:107602962211310.
38. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *The Lancet* 1997;350(9094):1795–1798.
39. Ibrahim M, Igashi J, Lawal S, Usman B, Mubarak A, Suleiman H. Doppler ultrasonographic evaluation of lower limbs deep-vein thrombosis in a teaching hospital, Northwestern Nigeria. *Ann Afr Med* 2020;19(1):8.
40. Galanaud J -P., Sevestre M -A., Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2014;12(4):436–443.
41. Heller T, Becher M, Kröger J-C, Beller E, Heller S, Höft R, et al. Isolated calf deep venous thrombosis: frequency on venous ultrasound and clinical characteristics. *BMC Emerg Med* 2021;21(1):126.
42. Bikedeli B, Caraballo C, Trujillo-Santos J, Galanaud JP, di Micco P, Rosa V, et al. Clinical Presentation and Short- and Long-term Outcomes in Patients With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis vs Proximal Deep Vein Thrombosis in the RIETE Registry. *JAMA Cardiol* 2022;7(8):857.