

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Venöz tromboembolizmin (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100.000 arasındadır (1-9). Buna karşılık, klinik olarak sessiz olan ya da tanı konulamadan kaybedilen olgular dikkate alındığında yıllık insidansın bundan daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Venöz tromboembolizm riski, yaş ilerledikçe artar ve 80 yaşından sonra, 45-50 yaşındakine göre yaklaşık 10 katına yükselir (1-3,10). Hamilelik ve oral kontraseptifler sebebiyle doğurulan yaş grubundaki kadınlarda daha sık rastlandığına dair bulgular mevcutken, genel olarak her iki cinsiyette eşit görülmektedir (11,12). Venöz tromboembolizmin mevsimsel değişiklik gösterdiği ve özellikle kış aylarında ortaya çıktığı görülmektedir (13,14). Venöz tromboembolizm olgularının ailelerinde de VTE insidansı yüksektir ve kardeşlerde risk yaklaşık 3 kat fazladır (15,16).

Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer (17-21). Mortalite genellikle kanser, kronik kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (21-23).

Venöz tromboembolizm olgularının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir (24-28). Nüks açısından riskin en yüksek olduğu dönem tedavinin sonlandırılmasından sonraki 6-12 aydır (29). İdiyopatik olgularda, kanser ve kalıtsal trombofili hastalarında nüks oranları daha yüksektir (22,27,30). Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kontrollerde D-dimer seviyeleri yüksek seyreden hastalarda nüks oranı yüksek bulunmuştur (31-33).

RİSK FAKTÖRLERİ

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülebilirlik, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde, bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (34). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (3,35). Genetik ve kazanılmış faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (36).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde

gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır. Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir (37).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (38). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahiliye servislerinde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin % 10'unun sebebi PTE'dir (39).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır (40). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (25,41,42). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe emboli riski artar (43). KOAH hastalarında, akut ataklarda %3,3-8,9 oranında PTE saptanmıştır (44-47).

Diabetes mellitus hastalarında da PTE riski yüksektir (3,48). Cushing sendromunda, hipertiroidi, mikroalbüminüri, multipl skleroz, romatoid artrit, ülseratif kolit, hipoalbüminemide riskin arttığı saptanmıştır (49-56). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (Trousseau sendromu) (57). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (58-60). Batın ve toraks kaynaklı kanserler ile beyin tümörlerinde risk daha yüksektir (61-63). Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1,4-21,5 kat fazladır (64). İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (57,65). Kemoterapinin erken döneminde risk daha yüksektir (66).

İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser belirlenebilir (23,38). Ancak ileri kanser araştırmasının sağ kalıma katkısı gösterilmediğinden dolayı, kanser yönünden tarama önerilmez (22,38).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitelerde DVT veya PTE gelişme riski artmıştır (67,68). Travmalı hastalarda PTE riski %0,13-1,5 olarak hesaplanmıştır (69-71). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

Tablo 1. Venöz tromboembolizm risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt ekstremitte kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz replasmanı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Majör travma
Antitrombin III eksikliği	Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Spinal kord yaralanması
Faktör VIII artışı	İmmobilizasyon
Faktör VII eksikliği	Konjestif kalp yetmezliği
Konjenital disfibriyojenemi	Kemoterapi
Plazminojen eksikliği	Antifosfolipid sendromu
Faktör IX artışı	Oral kontraseptif kullanımı
	Östrojen tedavisi
	Kanser
	İnme
	Şişmanlık
	İleri yaş
	Gebelik/Lohusalık
	Santral venöz kateter
	Polisitemia vera
	Uzun süreli seyahat
	Nefrotik sendrom

Tablo 2. DVT ve ölümcül PTE'ye neden olabilen cerrahi riskler

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (3,72). Sıkışık pozisyonda dört saatten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar olmakla birlikte, halen bu konu tam aydınlatılmamıştır (73-77).

Kullanılan ilaçlar riski arttırabilir. Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç kullanımının riski 2 kat arttırdığına dair bulgular mevcuttur (78). Yeni başlanan sistemik kortikosteroid tedavisinde ilk 90 gün içinde risk 3 kat artar (79,80). Buna karşılık statin kullanımının riski azalttığına ilişkin yayınlar vardır (81-84).

Bir çalışmada, antibiyotik kullanmayı gerektiren akut enfeksiyonlarda (solunum yolu, üriner, deri, intraabdominal) hastanede yatanlarda ve ayaktan tedavi edilenlerde VTE riski 2 kat yüksek bulunmuştur (85). HIV enfeksiyonun-

da 5 yıl içinde VTE riski %8'dir ve intavenöz tedavi kullananlarda risk daha yüksektir (86).

PTE riski, gebelikte beş kat artmıştır (87). Özellikle 35 yaşın üzerinde, 3.trimesterde, post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (88). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (38,89). Düşük veya orta doz östrojen içeren kombine preparatlarda risk daha azdır, sadece progesteron içerenlerde ise emboli riski saptanmamıştır (90). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (91,92). Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (92).

Sosyo-ekonomik faktörlerin de emboli gelişiminde rol oynaması muhtemeldir. Eğitim durumu daha kötü olanlar-

Tablo 3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları

	Sağlıklı toplumda (%)	DVT'li hastalarda (%)	PTE'li hastalarda (%)	PTE+DVT'li hastalarda (%)
Faktör V Leiden mutasyonu	2-12	24,6-28,8	7,9-21	5,4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3,0	0-1,6		2,6-4,8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8,8	22,9-28,8		17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4,8	6,5	0-7,7	5,7-11
Protein C eksikliği	0-2			5,8-13,5
Protein S eksikliği	0-3,0			3,1-13,5
Antitrombin III eksikliği	0-0,5			1,0-5,4
Antifosfolipid antikoları	6,1			
Artmış faktör VIII	3,0-9,4		53,3	53,1-55
Artmış faktör IX	4,7			
Hiperhomosisteinemi	8,9			11,5
Kalıtsal trombofili	15,1	37,4	7,9-8,6	41,6

DVT: Derin ven trombozu; PTE: Pulmoner tromboembolizm

da, düşük gelir grubunda, evli olmayanlarda ve bazı meslek gruplarında risk daha fazla görülmektedir (93,94). Depresyon VTE riskini arttırırken, mutlu ve olumlu ruh halinin riski %40 azalttığına ilişkin veriler vardır (95).

Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda PTE saptanır (96). Herediter trombofili, VTE olgularının yaklaşık %25-50'sinde bulunur (23). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (22,23,97). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (98). Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir.

Kalıtsal trombofili faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo 3). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (99-117).

Bazı hasta gruplarında trombofilinin özellikle araştırılması gerekir (118,119). Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan, tekrarlayan VTE atakları olanlarda,
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda,
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, batin içi venler) tromboz gelişenlerde,
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda,
- Varfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda.

Trombofili araştırmasına faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan

antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (120).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
4. Pomeroy F, Fenoglio L, Melchio R, Serraino C. Incidence and diagnosis of pulmonary embolism in Northern Italy: A population based study. *Eur J Intern Med* 2013;24:77-8.
5. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology* 2012;2:2-11.
6. Johansson M, Johansson L, Lind M. Incidence of venous thromboembolism in northern Sweden (VEINS): a population based study. *Thromb J* 2014;12:6.
7. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:401-9.
8. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
9. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Result from the Copenhagen city heart study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
10. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, et al. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous

- thromboembolism-A nationwide population based stusy. *Circ J* 2011;75:1998-2004.
11. Tormene D, Ferri V, Carraro S, Simioni P. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:193-8.
 12. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, et al. Pulmonary embolism in young people: Trends in Germany from 2005 to 2011. *Hamostaseologie* 2014;34:88-92.
 13. Dentali F, Manfredi R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. *Cur Opin in Pulm Med* 2009;15:403-7.
 14. Jang MJ, Kim HJ, Bang SM, et al. Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: A report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party. *Thromb Res* 2012;130:199-202.
 15. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and gender specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-20.
 16. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9:320-4.
 17. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
 18. Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961;1:729-32.
 19. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
 20. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
 21. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007;131:517-23.
 22. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004;40:580-94.
 23. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-84.
 24. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
 25. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
 26. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
 27. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
 28. Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402.
 29. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *Warfarin optimal duration Italian trial investigators. N Engl J Med* 2001;345:165-9.
 30. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44:62-9.
 31. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1208-14.
 32. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
 33. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
 34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
 35. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8.
 36. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.
 37. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
 38. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
 39. Dalen JE. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? *Natural History, pathophysiology, and diagnosis. Chest* 2002;122:1440-56.
 40. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005;3:1187-94.
 41. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-80.
 42. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-8.
 43. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:810-6.
 44. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:515-8.
 45. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006;73:428-33.
 46. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:121-5.
 47. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-6.
 48. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568-71.
 49. Stuijver DJF, Zaane B, Feelders RA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: A multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3525-32.
 50. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: 5 year follow up study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2176-81.

51. Bakhtawar KM, Cansevoort RT, Veeger NJCM, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2009;301:1790-7.
52. Christensen S, Farkas DK, Pedersen L, et al. Multiple sclerosis and risk of venous thromboembolism: A population based cohort study. *Neuroepidemiology* 2012;38:76-83.
53. Seoyoung CK, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Research* 2013;65:1600-7.
54. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1182-7.
55. Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:254-8.
56. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2010;104:100-4.
57. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006;32:694-9.
58. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9.
59. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
60. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003;107:17-21.
61. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404-13.
62. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860-6.
63. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PlosMed* 2012;9:e1001275.
64. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-64.
65. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: A real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321-9.
66. Connolly GC, Dalal M, Lin J, Khorana AA. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2012;78:253-8.
67. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997;50:238-42.
68. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008;3:325-30.
69. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report-Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000;49:132-9.
70. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004;240:490-6.
71. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007;63:620-4.
72. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
73. Canegietter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
74. Canegietter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
75. Gavish I, Brenner B. Air travel and risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2011;6:113-6.
76. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005;130:671-80.
77. Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic Review & Meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:1-8.
78. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho EG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1326-33.
79. Huerta C, Johansson S, Walander MA, Garcia-Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007;167:935-43.
80. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:743-52.
81. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2010;64:1375-83.
82. Rabinowich L, Steinvil A, Rubinov EL, et al. Adherence to statins is associated with reduced incidence of idiopathic venous thromboembolism: real-life data from a large healthcare maintenance organisation. *Heart* 2012;98:1812-21.
83. Nguyen CD, Andersson C, Jensen TB, et al. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BMJ* 2013;3:e003135.
84. Biere-Rafi S, Hutten BA, Squizzato A, et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013;34:1800-6.
85. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* 2012;271:608-18.
86. Rasmussen LD, Dybdal M, Gerstoft J, et al. HIV and risk of venous thromboembolism: A Danish nationwide population-based cohort study. *HIV Medicine* 2011;12:202-10.
87. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl 10):S294-S300.
88. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.
89. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
90. Lidegaard O, Milsom I, Geirson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769-78.
91. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
92. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):18-27.

93. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: A nationwide epidemiological study. *Thromb Res* 2012;129:577-82.
94. Isma N, Merlo J, Ohlsson H, et al. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-up. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:58-64.
95. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Hansen JB. Emotional states and future risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Thromb Haemost* 2012;107:485-93.
96. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
97. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013;163:655-65.
98. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
99. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34.
100. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Med J* 2000;41:436-40.
101. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11:83-8.
102. Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:157-63.
103. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:304-8.
104. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1528-9.
105. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58:249.
106. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:107-11.
107. Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004;19:164-6.
108. Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005;22:309-14.
109. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002;19:709-11.
110. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998;92:79-82.
111. Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000;65:88.
112. Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:73-7.
113. Erkekol FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006;11:70-4.
114. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006;57:193-6.
115. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevşehir, Turkey 2001.pp.106.
116. Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-2.
117. Okumus G, Kiyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;14:168-73.
118. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984;100:59-60.
119. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
120. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.