

DERİN VEN TROMBOZU PATOFİZYOLOJİSİ

Hayriye CANİK YAŞAR¹

Normal Hemostaz

Hemostaz, kan kaybını önleyen, kan damarları, trombositler, plazma proteinleri arasında gelişen kompleks ilişkiler bütünüdür. Hemostatik sürecin üç farklı aşaması, vasküler hasarı en iyi şekilde onarmak, vasküler iyileşmeyi sağlamak, damar açıklığını korumak için birbiriyle yakından bağlantılı olan ve sıkı bir şekilde koordine edilen primer hemostaz, pıhtılaşma ve fibrinolizdir ⁽¹⁾. Damar duvarı, kan molekülleri ve damar dışı dokular arasındaki seçici alışverişi kontrol eden, damar açıklığının düzenlenmesinde aktif bir rol oynayan sürekli bir endotelial hücre tabakası ile kaplanmıştır ⁽²⁾. Primer hemostazın en önemli elemanları endotel hücreleri ve trombositlerdir.

Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri, hemostazın merkezi düzenleyicileridir; endoteliumun antitrombotik ve protrombotik aktiviteleri arasındaki denge, trom-

¹ Uzm. Dr., Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji AD, drhcanik@hotmail.com

Valfin içinden akış, valf cebinin içinde kanı temizleyen girdaplar oluşturur. İmmobilizasyon, alt ekstremitelerde venöz kan akışının azalmasına ve kapak ceplerinde maksimum staz oluşmasına neden olur ⁽²¹⁾. Antikoagülanların ve/veya prokoagülanların dengesindeki değişiklikler venöz trombüs gelişimine katkıda bulunabilir. Faktör V Leiden, G20210A protrombin mutasyonu, antitrombin, protein C veya protein S'nin konjenital eksikliği ile derin ven trombozu arasındaki ortak ilişki kanıtlanmıştır ⁽¹⁹⁾. Virchow üçlüsünün üçüncü bileşeni, vasküler bütünlükteki bir değişikliktir. Çok daha yaygın olarak, staz, hipoksi ve/veya inflamatuvar mediatörler endotel aktivasyonuna katkıda bulunur. Venöz endotelium, arteriyel endotel hücrelerine göre daha büyük bir inflamatuvar yanıt oluşturma kapasitesine sahiptir ⁽²²⁾.

Aktive edilmiş endotel hücreleri, artan E-selektin ve P-selektin seviyelerini eksprese edebilir. Selektinler sırayla dolaşımdaki lökositler ve mikropartiküller üzerindeki ligandlarına bağlanarak lökosit-endotel etkileşimlerinde artışa ve pıhtılaşma kaskadının doku faktörü aracılı başlamasına neden olur. Venöz trombüs patofizyolojisi tipik olarak Virchow üçlüsünde birden fazla anormallığı içerir. Örneğin, staz kendi başına venöz trombozu indüklemek için yetersizdir ⁽²³⁾. Hayvan modellerinde, staz aracılı tromboz indüksiyonu, endotel fonksiyonunda ve/veya pıhtılaşma aktivasyonunda eşzamanlı değişiklikler gerektirir ⁽²⁴⁾. Konjenital hiperkoagülasyon durumları olan hastalarda venöz trombüs gelişimi genellikle cerrahi veya oral kontraseptif hap kullanımı gibi çevresel bir stres etkeni tarafından tetiklenir ⁽²⁵⁾. Mevcut kanıtlar, venöz trombozda doku faktörü aracılı pıhtılaşma aktivasyonunun (sekonder hemostaz) trombosit aktivasyonundan (primer hemostaz) önce geldiğini göstermektedir ⁽²⁶⁾.

Kaynaklar

1. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth*. 2006 Jun;53(6 Suppl):S2-11. doi: 10.1007/BF03022247. PMID: 16766787.
2. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
3. Kumar V, Abbas A. K., Aster J. C. (2015). Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster (Eds.), In *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (9nd ed., pp.116-125). Canada: Elsevier Saunders.
4. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1335-42

5. Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11902-7
6. Shattil SJ. Signaling through platelet integrin alpha IIb beta 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost* 1999; 82: 318-25
7. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 Oct 19;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z. PMID: 26481314; PMCID: PMC4617895.
8. Patel K, Fasanya A, Yadam S, Joshi AA, Singh AC, DuMont T. Pathogenesis and Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease. *Crit Care Nurs Q.* 2017 Jul/Sep;40(3):191-200. doi: 10.1097/CNQ.000000000000158. PMID: 28557890.
9. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:310-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02489.x. PMID: 17635742.
10. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, Naidu S, Oklu R. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S276-S284. doi: 10.21037/cdt.2017.09.01. PMID: 29399531; PMCID: PMC5778510.
11. Jensvoll H, Blix K, Brækkan SK, Hansen JB. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromsø Study. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3):e92011. doi: 10.1371/journal.pone.0092011. PMID: 24642868; PMCID: PMC3958406.
12. Monie DD, DeLoughery EP. Pathogenesis of thrombosis: cellular and pharmacogenetic contributions. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Dec;7(Suppl 3):S291-S298. doi: 10.21037/cdt.2017.09.11. PMID: 29399533; PMCID: PMC5778516.
13. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. *Semin Nucl Med.* 2001 Apr;31(2):90-101. doi: 10.1053/snuc.2001.21406. PMID: 11330789.
14. Phillips MN, Jones GT, van Rij AM, Zhang M. Micro-venous valves in the superficial veins of the human lower limb. *Clin Anat.* 2004 Jan;17(1):55-60. doi: 10.1002/ca.10141. PMID: 14695589.
15. Miyake M, Ito M, Nagahata S, Takeuchi Y, Fukui Y. Morphological study of the human maxillofacial venous vasculature: examination of venous valves using the corrosion resin cast technique. *Anat Rec.* 1996 Jan;244(1):126-32. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199601)244:1<126::AID-AR13>3.0.CO;2-R. PMID: 8838431.
16. Braverman IM, Keh-Yen A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation. IV. Valve-containing collecting veins at the dermal-subcutaneous junction. *J Invest Dermatol.* 1983 Nov;81(5):438-42. doi: 10.1111/1523-1747.ep12522612. PMID: 6631054.
17. Paterson JC, Mclachlin J. Precipitating factors in venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1954 Jan;98(1):96-102. PMID: 13122392.
18. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vasc Surg.* 2003 Nov;38(5):955-61. doi: 10.1016/s0741-5214(03)00711-0. PMID: 14603200.
19. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):488-98. doi: 10.1056/NEJMra055289. PMID: 16885552.
20. Aird WC. Vascular bed-specific thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:283-91. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02515.x. PMID: 17635738.
21. MCLACHLIN AD, MCLACHLIN JA, JORY TA, RAWLING EG. Venous stasis in the lower extremities. *Ann Surg.* 1960 Oct;152(4):678-85. doi: 10.1097/00000658-196010000-00011. PMID: 13774059; PMCID: PMC1613783.

22. Eriksson EE, Karlof E, Lundmark K, Rotzius P, Hedin U, Xie X. Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Apr;25(4):723-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000157578.51417.6f. Epub 2005 Jan 27. PMID: 15681299.
23. Thomas DP. Overview of venous thrombogenesis. *Semin Thromb Hemost.* 1988 Jan;14(1):1-8. doi: 10.1055/s-2007-1002749. PMID: 3281261.
24. Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP. Importance of platelets in experimental venous thrombosis in the rat. *Blood.* 1992 Nov 1;80(9):2281-6. PMID: 1421399.
25. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2003 Apr 15;101(8):3049-51. doi: 10.1182/blood-2002-05-1448. Epub 2002 Dec 27. PMID: 12506031.
26. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:439-56. doi: 10.1182/asheducation-2004.1.439. PMID: 15561697.