

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TROMBOFİLİ TESTLERİ YAPILAN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PINAR TOSUN TAŞAR

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Fatih Demirkan

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TROMBOFİLİ TESTLERİ YAPILAN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. PINAR TOSUN TAŞAR

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih Demirkan**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

ÖNSÖZ

İlgi ve anlayışıyla tecrübelerini aktararak, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Demirkan'a;

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle bana destek olan, yetişmemde emeği geçen; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Şimşek olmak üzere tüm hocalarıma;

Tezimi hazırlama sürecinde bana destek veren Uz. Dr. Dilek Solmaz, Uz. Dr. Selda Çeneli, Uzm. Dr. Nur Hilal Turgut; Dr. Özlem Özdemir'e;

Dolu dolu beş yılı birlikte geçirdiğim, her zaman yanımda olan, dostluğu, kalbi için canım dostum Dr. Emine Mercan'a;

Sonsuz sabrı, desteği için Çetin Burak Mercan'a;

Beni her zaman destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili ailem, canım eşim Kadir Taşar'a;

Sonsuz teşekkürler,

Dr. Pınar Tosun Taşar

İÇİNDEKİLER

No	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İçindekiler	II
Simgeler ve kısaltmalar dizini	IV
Tablolar dizini	V
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Trombofili Nedenleri	4
2.1.1. Aktive Protein C Rezistansı	8
2.1.2. PTM G20210A Mutasyonu	9
2.1.3. MTHFR Gen Polimorfizmi	10
2.1.4. Edinsel Faktörler	12
2.1.5. Cerrahi Girişim	13
2.2. Klinik Bulgular	16
2.3. Trombofili Risk Faktörleri	16
2.3.1. Sigara Kullanımı	16
2.3.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI)	16
2.3.3. Cinsiyet	16
2.3.4. Metabolik Sendrom	17
2.4. Trombofili'de Tedavi	17
2.4.1. Heparin	18
2.4.1.1. Fraksiyone Olmamış Heparin (UFH)	18
2.4.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	19
2.4.2. Oral Antikoagulan (Warfarin)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Mutasyon Analiz Yöntemleri	27
3.2.1. Faktor V Leiden Mutasyonunun Analizi	27
3.2.1.1. Kullanım Amacı	27
3.2.1.2. Test Prensipleri	27
3.2.1.3. Genotiplendirme	27
3.2.2. PTM Mutasyonunun Analizi	28
3.2.2.1. Kullanım Amacı	28
3.2.2.2. Test Prensipleri	28
3.2.2.3. Genotiplendirme	28
3.2.3. MTHFR A1298C Mutasyonunun Analizi	29
3.2.4. MTHFR C 677T Mutasyonunun Analizi	29
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30

4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	30
4.2.	Hastalardaki Sigara Öyküsü	37
4.3.	Hastarda Antikoagulan Kullanımı	38
4.4.	Emboli İçin Risk Sayısı	41
4.5.	Hastaların Risk Faktörü Özellikleri	42
4.6.	Tromboz Testleri İstenmiş Olan Hastalardaki Yaş, Cinsiyet, Tromboz Yeri Arasındaki İlişki	50
4.7.	Hastaların BMI'ye Göre Özellikleri	51
4.8.	Hastalardaki Malignite Özellikleri	54
4.9.	Hastalardaki Operasyon, İmmobilitate, Travma Özellikleri	55
4.10.	Hastaların Risk Sayısına Göre Özellikleri	56
4.11.	Hastalardaki Metabolik Sendrom Özellikleri	58
4.12.	Hastalardaki Diğer Risk Faktörleri	59
4.13.	Hastalarda Mutasyon Varlığı İle Cinsiyet, Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	61
4.14.	Trombofili Testleri İstenen Hastalarda En Sık Gözlenen Mutasyonlar	65
5.	TARTIŞMA	67
6.	SONUÇ	77
7.	KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5,10 - metilen THF	5,10 Metilentetrahidrofolatı
AFA	Antifosfolipid Antikor Sendromu
APC	Aktive Protein-C
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BMI	Vücut Kitle İndeksi
C	Sitozin
CC	Alanin/Alanin
CT	Alanin/Valin
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
FRET	Floresan Rezonans Enerji Transferi
FVL	Faktör V Leiden
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
INR	International Normalized Ratio
KMPH	Myeloproliferatif Hastalıklar
KT	Kemoterapi
LMWH	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
MI	Miyokard İnfarktus
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
OKS	Oral Kontraseptif
PAI - 1	Plazminojen Aktivatör Tip 1'
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTE	Pulmoner Emboli
PTM	Protrombin Gen Mutasyonu
T	Timin
TF	Doku Faktörü
UFH	Fraksiyone Olmamış Heparin

TABLolar DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
2.4.2.1	HEMORR2HAGES Kanama Risk Skoru	23
2.4.2.2	RIETE kanama kayıt skoru	24
4.1.1	Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımı	30
4.1.2	Hastaların tromboz özelliklerine göre dağılımı	31
4.1.3	Trombofili testleri istenmiş olan hastaların nedenlere göre dağılımı	31
4.1.4	Trombofili testleri istenmiş olan hastalardaki mutasyon sıklığı	32
4.1.5	Hastaların görülen mutasyonlara göre dağılımı	32
4.1.6	İkili ve üçlü kombinasyon saptanan hastaların mutasyonlara göre dağılımı	33
4.1.7	Hastaların mutasyon sayısına göre dağılımı	34
4.1.8	Arteriyel trombozlu hastalarda saptanan mutasyonlar	35
4.1.9	Venöz trombozlu hastalarda saptanan mutasyonlar	35
4.1.10	Tekrarlayan abortuslu hastalarda saptanan mutasyonlar	36
4.1.11	Aile öyküsü sebebiyle taranan hastalarda saptanan mutasyonlar	36
4.1.12	Hastaların mutasyon sıklıklarına göre dağılımı	37
4.2.1	Hastalardaki sigara kullanım özelliklerine göre dağılımı	37
4.2.2	Hastalardaki sigara kullanımının alt gruplarına göre dağılımı	38
4.3.1	Hastaların kullanılan antikoagulanlara göre dağılımı	38
4.3.2	Hastalarda tromboz sonrasında antikoagulan kullanımı	39
4.3.3	Tromboz testleri istenen hastaların halen antikoagulan yada antiagregan kullanımı	40
4.4.1	Hastaların emboli için risk sayısına göre dağılımı	41
4.5.1	BMI'e göre ulaşılan hasta sayısı	42
4.5.2	BMI'ye göre mutasyon varlığı	42
4.5.3	BMI'e göre antikoagulan - antiagregan kullanımı	43
4.5.4	BMI'e göre halen antikoagulan kullanımı	43
4.5.5	BMI'e göre cinsiyet dağılımı	44
4.5.6	Trombolifi testleri istenen hastaların gebelik öyküsü	44
4.5.7	Hastalarda tromboz atağı sırasında OKS kullanımı	45
4.5.8	Tekrarlayan düşük ve aile öyküsü nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı	45
4.5.9	Arteriyel tromboz ve aile öyküsü nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı	46
4.5.10	Arteriyel tromboz ve venöz tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı	47

4.5.11	Tekrarlayan düşük ve arteriyel tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı	48
4.5.12	Tekrarlayan düşük ve venöz tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı	49
4.6.1	Hastaların yaş, cinsiyet ve tromboz yeri arasındaki ilişki	50
4.6.2	Hastaların risk sayısına göre gruplandırılması	50
4.7.1	Normal kilolu hastalarda mutasyon sıklığı	51
4.7.2	Aşırı kilolu hastalarda mutasyon sıklığı	52
4.7.3	Obez hastalarda mutasyon sıklığı	52
4.7.4	Mutasyon grupları ile BMI arasındaki ilişki	53
4.7.5	BMI'ye göre antikoagulan-antiagregan kullanımı	53
4.7.6	Mutasyon grupları ile BMI arasındaki ilişki	54
4.8.1	Hastalardaki malignite sıklığı	54
4.8.2	Malignitesi olan hastalarda tromboz özellikleri	55
4.9.1	Hastalarda tromboz öncesi operasyon varlığı	55
4.9.2	Operasyon öyküsü olan hastaların taranma nedenlerine göre dağılımı	55
4.9.3	Hastalarda immobilité –cerrahi-travma öyküsüne göre tromboz nedenleri	56
4.10.1	Emboli için risk sayısı	56
4.10.2	Hastaların risk sayısına göre gruplandırılması	57
4.10.3	Trombozu olan hastalardaki risk dağılımı	57
4.10.4	Hastaların mutasyon sayısına göre dağılımı	58
4.11.1	Hastalardaki metabolik sendrom sıklığı	58
4.11.2	Metabolik sendromu olan hastaların taranma nedenlerine göre dağılımı	59
4.12.1	Hastalardaki diğer risk faktörleri	59
4.12.2	Hastaların tromboz sırasında hospitalizasyon öyküsü	60
4.12.3	Hastalardaki ek hastalık varlığı	60
4.12.4	Hastalardaki genetik yatkınlık	61
4.13.1	Hastalardaki mutasyon varlığı ve cinsiyet arasındaki ilişki	61
4.13.2	Mutasyon (+) olan hastalardaki emboli öyküsü	62
4.13.3	Hastalardaki mutasyon varlığı ile tromboz için risk sayısı arasındaki ilişki	62
4.13.4	Mutasyon varlığı ile operasyon arasındaki ilişki	63
4.13.5	Mutasyon varlığı ile gebelik arasındaki ilişki	63
4.13.6	Mutasyon varlığı ile malignite arasındaki ilişki	64
4.13.7	Mutasyon varlığı ile metabolik sendrom arasındaki ilişki	64
4.13.8	Mutasyon varlığı ile immobilité- cerrahi- travma arasındaki ilişki	64

4.14.1	Trombozu olan hastalardaki MTHFR C 677 heterozigot sıklığı	65
4.14.2	Trombozu olan hastalardaki MTHFR 1298 homozigot sıklığı	65
4.14.3	Trombozu olan hastalardaki MTHFR 1298 heterozigot sıklığı	66

ÖZET

TROMBOFİLİ TESTLERİ YAPILAN HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pınar Tosun Taşar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

pinar.tosun@gmail.com

Dayanak ve amaç: Genetik ve edinsel olarak gelişen hemostaz bozuklukları tromboza yatkınlık meydana getirirler. Merkezimizde trombofili için genetik yatkınlıktan şüphe edilen hastalara PCR yöntemiyle faktör V Leiden (FVL), protrombin gen mutasyonu (PTM), Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve 1298A mutasyonları bakılabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; trombofili testleri yapılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve metod: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik trombozdan şüphe edilen ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle genetik mutasyon testi istenmiş olan toplam 527 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tromboz bölgeleri, verilen antikoagulan ya da antiagregan tedavi ve tedavi etkinliği, tromboz için risk faktörleri, genetik mutasyonları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: 527 hastanın (% 61,7) sinin kadın, ortalama yaşın ($42 \pm 14,61$), % 49,5 inde venöz, % 25,2' sinde arteriyel tromboz, % 19,2' sinde tekrarlayan abortus olduğu, % 6,1' inin ise aile öyküsü nedeniyle taranmış oldukları görüldü. Arteriyel ve venöz trombozu olan hastaların ortalama yaşları arasında ($p = 0,002$); arteriyel trombozu ve tekrarlayan abortusu olan hastaların yaşları arasında ($p = 0,001$), arteriyel trombozu olan ve aile öyküsü nedeni ile taranan hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı fark ($p = 0,031$) saptandı. Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında FVL heterozigot, FVL homozigot, PG2010 heterozigot, MTHFR C677 heterozigot mutasyonları arasında ise anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,012$, $p = 0,013$, $p = 0,002$). Ulaşılan 248 hastanın % 15,3' ünde tromboz öncesinde kolaylaştırıcı faktör olarak immobilité, cerrahi, ya da travma öyküsünün olduğu, ulaşılan 250 hastanın % 55,2 ' sinde ek hastalık olduğu görüldü.

Sonuç: Tromboz testleri istenirken hastalar tanılarına göre ayrıntılı değerlendirmeli, arteriyel ve venöz tromboz olmaları göz önünde bulundurularak kılavuzlara uygun şekilde istem yapılmalıdır. Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada poliklinikler arasında tromboz testlerinin isteminde rasyonellik olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden, Protrombin gen (PTM), Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve 1298A mutasyonları

ABSTRACT

DEMOGRAPHICAL AND CLINICAL EVALUATION OF THE PATIENTS WHO UNDERWENT THROMBOPHILIA TESTS

Dr. Pınar Tosun Taşar

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Diseases

İnciraltı/İZMİR 35340

pinar.tosun@gmail.com

Objective: Genetic and acquired hemostasis disorders cause predisposition to thrombosis. Factor V Leiden (FVL), prothrombin gene mutation (PG20210A), Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and 1298A mutations can be examined with PCR method in patients with suspected genetic predisposition for thrombophilia. The aim of this study is to evaluate the demographic and clinical features of the patients who underwent thrombophilia tests.

Material and Method: 527 patients in total were included in the study with suspected genetic thrombosis and required genetic mutation test with PCR method between September 1998 and January 2009 in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine. Demographic characteristics, areas of thrombosis, administered anticoagulant or antiaggregant treatment and the efficiency of treatment, risk factors for thrombosis and genetic mutations of the patients were retrospectively examined.

Results: of 527 patients 61.7% were women, mean age was $42 \pm 14,61$, there was venous thrombosis in 49.5%, arterial thrombosis in 25.2%, recurrent abortus in 19.2% and 6.1% were screened because of their family history. Significant difference was found in the mean age among the patients with arterial and venous thrombosis ($p= 0,002$), in the age among the patients with arterial thrombosis and recurrent abortus ($p= 0,001$) and in the mean age of the patients with arterial thrombosis and who were screened for their family history ($p = 0,031$). Significant differences were determined among the patients with arterial thrombosis, venous thrombosis, family history and recurrent abortus and among FVL heterozygote, FVL homozygote, PG2010 heterozygote, MTHFR C677 heterozygote mutations ($p = 0, 001$, $p= 0, 012$, $p= 0, 013$, $p = 0, 002$ respectively). Of 248 contacted patients; immobility, surgical or traumatic history were facilitator factors before thrombosis in 15.3% and of 250 contacted patients there was a single disease in 55.2%.

Conclusion: Requiring the thrombosis tests, patients should be evaluated in detail according to their diagnosis and taking their arterial and venous thrombosis into consideration, requests should be done in accordance with the guides. In our retrospective study, no rationality among the polyclinics was seen in the requests for thrombosis tests

Key words: Factor V Leiden, Prothrombin gene (PG20210A), Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and 1298A mutations.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genetik ve akkiz olarak gelişen hemostaz bozuklukları tromboza yatkınlık meydana getirirler. Bu durumlar için genel olarak trombofili terimi kullanılır. Herediter trombofili ön planda venöz tromboz için risk faktörü iken arteriyel trombozlara daha az sıklıkta neden olur. Venöz trombozlar erişkin yaşlarda %0,1 yıllık insidansla ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. En sık görülen şekli alt ekstremitte derin ven sistemindeki tromboz (DVT) ve pulmoner embolidir (PTE). Kalıtsal trombofili nedenleri olarak ilk tanımlananlar; disfibrinojenemi, antitrombin III, protein C ve S eksiklikleridir. Ancak son dekada kadar bu nedenler olguların sadece %10'unda nedeni açıklayıcı olabilmıştır. 1947 yılında Owen tarafından faktör V eksikliğinin tanımlanmasından sonra 1994'te Bertina ve arkadaşları aktive protein-C (APC) direncinden sorumlu olan faktör V Leiden (FVL) adını verdikleri nokta mutasyonunu (G1691A) tanımlamışlardır. APCR, aktive olan FV'in inaktivasyonunu geciktirerek sonuçta aşırı koagülasyonunun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu anomalinin heterozigot ve homozigot olan her iki tipinde yüksek oranda tekrarlayan venöz belki de arteriyel trombozlara sebep olduğu günümüzde bilinmektedir. Poort ve arkadaşları ise 1996 yılında PTM tanımlamışlardır. Aynı hastada birden fazla kalıtsal nedenin birlikteliği de olabilmekte ve bu durumda tromboz riski daha fazla artmaktadır. Hiperhomosisteinemi trombofili için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Biyosentezinde yer alan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimindeki nokta mutasyonlarının (677 ve 1298. nükleotidlerde) venöz tromboza yatkınlıkla ilişkisi daha önce yapılan çalışma ve metaanalizlerde de gösterilmiştir.

Merkezimizde hematoloji ile konsülte edilen veya ilgili bölümlerce risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde trombofili için genetik yatkınlıktan şüphelenilen hastalara PCR yöntemiyle FVL, PTM, MTHFR C677T ve 1298A mutasyonlarına bakılabilmektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı trombofili için genetik yatkınlıktan şüphelenilen hastaların demografik özelliklerinin, tromboz bölgelerinin, verilen antikoagulan ya da antiagregan tedavi ve tedavi etkinliğinin, tromboz için risk faktörlerinin incelenmesidir. (Retrospektif yapılan bu çalışma için öncelikle 29 Eylül 2010 ve 178.İÖÇ protokol numaralı 2010/ 13-32 karar ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp

Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Deęerlendire Komisyonundan onay alınmıştır.)

2. GENEL BİLGİLER

Genetik ve akkiz olarak gelişen hemostaz bozuklukları tromboza yatkınlık meydana getirirler. Bu durumlar için genel olarak trombofili terimi kullanılır. Herediter trombofili ön planda venöz tromboz için risk faktörü iken arteriyel trombozların nadir nedenleri arasındadır. Görülme oranı çocukluk çağında 1/ 100000, ileri yaşlarda ise 1/100'dür [1] .Ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Arteriyel ve venöz sistemde oluşan trombüsün patogenezi farklıdır. Venöz sistemde, venöz staz ve pıhtılaşma sistemine ait nedenler rol alırken, arteriyel sistemde ise endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozuklukları rol oynamaktadır [2].

Arteriyel trombozda dorsal aorta, iliak ve koroner arter gibi geniş ve orta çaplı arterler daha fazla etkilenir. Lipid ve lipoprotein subendotelial tabaka içerisinde birikir. Bu birikimlerin; endotelial tabakanın nontrombojenik karakterlerini değiştirip, trombosit adezyon ve agregasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu aktivitenin sonunda fibrin tabakası üzerinde bir trombosit tıkaçı oluşur. Kan koagülasyon sisteminin daha ileri aktivasyonu sonucunda fibrin birikimi ilerleyip total damar oklüzyonuna neden olur. Beyaz trombüs olarak bilinen arteriyel trombüs, fibrin ve trombosit tabakalarından oluşup, hasarlı arter duvarına sıkıca bağlanır [3].

Venöz tromboembolizmin en sık görülen şekli DVT ve PTE'dir. 19. yüzyılda Virchow tarafından trombozun üç mekanizması tanımlanmıştır. Bunlar damar duvarı hasarı, staz, kan içeriğinde olan değişimlerdir. Özellikle son ikisi venöz tromboz patogenezinde önemlidir. Venöz trombozların tekrarlama oranı, herediter yatkınlık olsun ya da olmasın ilk trombozdan sonra yüksektir.

Trombozlar, %5 oranında fatal seyretmekte, 1/3'ünde posttrombotik sendrom gelişmektedir [4] [5].

Hiperkoagulopati genetik ya da akkiz olabilir. Genetik ya da akkiz tromboz olması; verilecek antikoagulan tedavi süresi ve aile üyelerinin taranması konusunda önemlidir. Genetik venöz trombozlarda; aynı kişide 2 yada 2 den daha fazla trombofiliye neden olan faktör vardır [6]. VTE olan hastalarda mortalite yüksektir, rekürrens olduğunda posttravmatik sendrom ve kronik tromboembolik komplikasyon olma olasılığı artar [7]. Hastalarda genetik olarak tromboza yatkınlık olabilir; ancak çoğunlukla predispozan bir faktör olmadan tromboz olmamaktadır [8].

Genetik etiyolojiden;

1. 50 yaşından önce ilk tromboz atağı geçirenlerde
2. Ailesinde tromboz öyküsü olanlarda
3. Tekrarlayan tromboz ataklarında
4. Alışılmadık bölgelerde trombozu olanlarda (serebral, mezenterik, portal ve hepatik ven trombozu gibi)
5. Neonatal tromboz öyküsü olanlarda
6. Spontan trombozlarda
7. Tekrarlayan düşüklere, eklampsi öyküsü olanlarda, intrauterin gelişme geriliği olanlarda düşünülmelidir.

Genetik trombofilisi olan çoğu hastada ilk trombotik olay 45 yaş öncesi dönemde ortaya çıkar. Eğer kişide birden fazla genetik hemostaz bozukluğu varsa tromboz daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır [9-12] [13] [14] [15] [16, 17].

2.1 Trombofilik Nedenleri

Kalıtsal Trombofilik Nedenleri

Sık Karşılaşılan Kalıtsal Trombofilik Nedenleri:

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Aktive protein C rezistansı (APCR)
- FV Leiden mutasyonu (FVL)
- Protrombin gen mutasyonu (PTM G20210A)
- Disfibrinojenemi
- Plazminojen eksikliği

Nadir Rastlanılan Kalıtsal Trombofilik Nedenleri

- Lipoprotein a yüksekliği
- Doku faktörü ve plazminojen aktivatör eksikliği
- Homosistein, faktör VIII, IX ve XI, fibrinojen düzeyindeki artış, trombin aktive edici fibrinoliz inhibitör düzeyine artış

Edinsel trombofilik nedenleri

- İmmobilite
- İleri Yaş

- Malignite
- Akut Medikal Hastalık
- Major Cerrahi
- Travma
- Spinal Kord Yaralanması
- Gebelik, postpartum dönem
- Myeloproliferatif Hastalıklar (KMPH)
- Antifosfolipid Antikor Sendromu
- İlaçlar: Oral kontraseptif kullanımı, Hormon replasman tedavisi, heparin, kemoterapi
- Obezite
- Santral venöz kateterizasyon [3, 18-22].

British Committee for Standards in Haematology ve British Society for Haematology' tarafından hereditör trombofili testleri için bir kılavuz hazırlanmıştır. Bu kılavuzda öneri derecesi kuvvetli olanlar derece bir ile kuvvet derecesi daha az olanlar derece iki ile kuvvet sırasına göre (A), (B) ve (C) olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır [23].

MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment) grubunun yapmış olduğu bir çalışmada; venöz trombozda hereditör trombofili açısından araştırmanın rekürrensi azaltmadığı ortaya konulmuştur. Test sonuçları ile tedavi seçeneğinin değişeceği hasta gruplarının ise purpura fulminans olanlar ve gebeler olduğu gösterilmiştir [24]. Akut derin ven trombozunda (DVT)'de hereditör trombofili testleri pozitif olsun ya da olmasın verilecek antikoagulan tedavi aynıdır (1B). Bu nedenle ilk DVT atağında hereditör trombofili testlerinin bakılması endike değildir (1B), altta yatan predispozan faktörlere ve risk faktörlerine dikkat edilmelidir (1B). Üst ekstremitte venöz sisteminde trombozu olanlarda testlerin bakılması önerilmemektedir (1B). Üst ekstremitte venöz trombozunun % 60'ının etiyopatogenezinde santral venöz kateter vardır [25]. 2008'de yapılmış olan diğer bir çalışmada ise; üst ekstremitte trombozlarında kateter ve malignitenin etkili olduğu gösterilmiştir [26]. Diğer bir çalışmada ise bu kolaylaştırıcı faktörler olmadan görülme olasılığının 1/ 3 olduğu, bunlarda da ortak bazı trombofili nedenlerinin ve oral kontraseptif kullanımının olduğu gösterilmiştir [27]. Testlerin sonuçları; ailesinde tromboz öyküsü

olup, beklenmedik yerde trombozu gelişenlerde önemlidir ve verilecek antikoagulan tedavinin süresiyle ilgili fikir vermektedir (C). Serebral sinüs trombozu olanlarda testlerin bakılması önerilmemektedir (1C). Burada trombozu olanlarda, nedeni bilinmemekle birlikte trombozun tekrarlama olasılığı fazladır (C). Verilecek olan antikoagulan süresi test sonucuna göre farklılık göstermeyecektir.

Özellikle PTM, serebral ven trombozu ve OKS kullanımı ile ilişki bulunmaktadır [28, 29]. Tekrarlama olasılığı % 2- 3 kadardır [30]. Bazı otörler tarafından genetik trombofili testlerinin serebral ven tromboz atağından sonra bakılması önerilmekte ve trombofili testi pozitif ise hayat boyu antikoagulan tedavi önerilmektedir. Bu gruptaki hastalarda OKS, HRT, obezite gibi risk faktörleri, ortadan kaldırılmalıdır. Retinal ven trombozu olanlarda testlerin bakılması endike değildir (1B). Retinal ven trombozu ise HT, HL, DM ile ilişkilidir. Yapılmış olan bir metaanalizde ise hereditör trombofili testleri ile aralarında tam bir ilişki gösterilememiş, ancak FVL ve PTM mutasyonu ile aralarında zayıf da olsa bir bağ olduğu gösterilmiştir [31]. İntraabdominal trombozu olanlarda trombozun tekrarlama olasılığı fazladır (C). Verilecek olan antikoagulan süresi test sonucuna göre farklılık göstermeyecektir. KMPH, siroz, cerrahi intraabdominal venöz tromboz için risk faktörleri arasındadır. Myeloproliferatif hastalık olmadan edinilmiş JAK2 V617F mutasyonunun olması da risk faktörleri arasındadır [32]. Warfarin kullanımı sonrası purpura fulminansı olan hastalarda protein C ve protein S düzeyleri bakılmalıdır (1B). Purpura fulminans, nadir progresif hemorajik deri nekrozu ile karakterize olan bir hastalıktır. Genellikle konjenital dönemde ya da doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde karşımıza çıkmaktadır.

Eğer kişinin birinci derece akrabasında venöz tromboembolizm var ve daha önce test edilmemiş ise; alternatif kontrasepsiyon yöntemleri ve transdermal hormon replasman tedavisi (HRT) önerilmelidir. Hereditör testlerin bakılması bu aşamada önerilmemektedir (1C). Eğer kişinin birinci dereceden akrabasında venöz tromboembolizm var ve daha önce test edilmiş ve sonucu negatifse; alternatif kontrasepsiyon yöntemleri ve transdermal HRT önerilmelidir. Hereditör testlerin bakılması bu aşamada önerilmemektedir (1C).

Predispozan faktör olmadan venöz trombozu olanlarda (1B), gebelik sırasında veya OKS ilişkili tromboz öyküsü olanlarda (2C) tromboprolaksi başlanmalıdır. Hereditör trombofili testlerinin bakılmasına gerek yoktur. Asemptomatik olan

kadınlarda konsepsiyon öncesinde, infertilite tedavisi sırasında overyan hipersitumulasyonu olanlarda trombofil testlerinin bakılması önerilmemektedir (1B). Tüm hastanede yatan hastalarda venöz tromboz için riskli olacaktır (1B). Herediter trombofilisi olanlarda ise bu risk daha da artacaktır.

Arteriyel trombozu olanlarda bakılma endikasyonu yoktur (1B). Herediter trombofil ve arteriyel tromboz arasında olan ilişki oldukça sınırlıdır. Konuyla ilgili vaka bazlı çalışmalar yapılmıştır [33]. Kalıtsal trombofilisi olanlarda koagulopatinin artması ve aterotrombozun artıyor olması olasıdır [34] ve arteriyel tromboz ve venöz tromboz arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır [35]. 2008'de yapılmış bir çalışmada 40 yaş altında venöz trombozu olanlarda akut myokard infarktusunun(AMI) arttığı gösterilmiştir [36].

Çocukluk çağında serabrovaskuler (SVO) öyküsü olanlarda herediter trombofil testlerinin bakılma endikasyonu yoktur (2C).

Kalıtsal trombofil nedenlerinden Antitrombin III noksanlığı ve disfibrinojenemi 1965 yılında [37, 38] protein C ve protein S eksikliği ise 1981 yılında ise tanımlanmıştır [39, 40]. 1947 yılında Owen tarafından faktör V eksikliğinin tanımlanmasından sonra 1994'te Bertina ve arkadaşları aktive protein-C (APC) direncinden sorumlu olan (FVL) adını verdikleri nokta mutasyonunu (G1691A) tanımlamışlardır. Poort ve arkadaşları ise 1996 yılında PTM tanımlamışlardır. Aynı hastada birden fazla kalıtsal nedenin birlikteliği de olabilmekte ve bu durumda tromboz riski daha fazla artmaktadır. Hiperhomosisteinemi trombofil için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Biyosentezinde MTHFR enzimidaki 677 ve1298. nükleotidlerdeki nokta mutasyonlarının venöz tromboza yatkınlıkla ilişkisi daha önce yapılan çalışma ve metaanalizlerde de gösterilmiştir.

Genetik trombofilide trombinin nötralize edilmesinde sorun vardır. Kanın yapısında doğal antikoagulanlar vardır. Bunlardan biri antitrombindir; endotel yapısında bulunan heparin sülfata bağlanır, prokoagulan olan trombin, faktör XIa, faktör IXa, ve Faktör Xa' u nötralize etmektedir. Protein C'de diğer doğal antikoagulandır. Trombin trombomoduline bağlandıktan sonra küçük kan damarlarının yapısında olan endotelial hücrelerde prokoagulan aktivitesi olan trombin ve protein C aktive olmaktadır. Büyük damarlarda protein C spesifik reseptöre bağlanır; sonrasında aktive olur. Bu sırada faktör Va ve VIIIa inaktive olur.

Serbest protein S'nin antikoagulan etkisi vardır, protrombinaz kompleksini, faktör Xa, faktör Va ve fosfolipidleri inhibe etmektedir [41]

2.1.1 Aktive Protein C Rezistansı

Genetik olarak en sık karşımıza çıkan trombofili nedenidir. Normal plazmaya APC eklendiğinde FVa ve FVIIIa'nın parçalanması sonucu aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Dahlback ve arkadaşları 1993 yılında üç hastanın plazmasına APC eklenmesiyle beklenen uzamanın çok az olduğunu veya hiç olmadığını bildirmişlerdir [42]. Bu durumu APC direnci olarak tanımlamışlardır. Bu hastaların venöz tromboz öyküsü olan akrabalarında da APC direnci saptanması üzerine bunun genetik bir bozukluğa bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Dahlback APC direncine, PC aktivasyonunda rol oynayan bir kofaktörün eksikliğine veya FV yada FVIII genlerindeki bir bozukluğa bağlı olabileceğini öne sürmüştür [43]. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise vakaların plazmasına FV eklendiğinde APC direncinin olmadığı görülmüştür [44]. APC direncinin moleküler patolojisi Bertina ve arkadaşları tarafından 1994 yılında açıklanmıştır. Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan FV geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gen, FV'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesine neden olur. Bertina ve arkadaşları bu FV molekülünü FVL olarak tanımlamışlardır. APC FVa'yı 3 yerinden, Arginin 306, 506 ve 679 noktalarından parçalar. 506. noktada arginin yerine glutamin geçmesi sonucu FVa, APC'nin etkisine karşı direnç geliştirmiş olur [45]. APCR bir plazma örneğinin APC'ye azalmış antikoagülasyon cevabı olarak tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı direnç otozomal dominant kalıtılmaktadır [46]. Pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla ortaya çıkan trombin bir yandan fibrinojeni fibrine dönüştürürken, diğer yandan endotelial bir membran proteini olan trombomoduline bağlanır. Bu olay trombinin prokoagulan formdan antikoagulan bir forma dönüşmesine yol açar. Daha sonra trombin, protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC), kofaktör protein S varlığında F Va'yı önce 506. pozisyondan, daha sonra sırasıyla 306. ve 679. pozisyondan olmak üzere; F VIIIa'yı da özgül bölgelerden keserek inaktive eder [47]. Edinilmiş APC direnci, hamilelik, [48] OKS

kullanımı ve HRT tedavisi sırasında gözlenebilmektedir [49, 50] [51]. F Va ilk olarak 506. pozisyondan kesildiğinde F Va oluşur. Bu form, %70 oranında prokoagulan aktiviteye sahiptir. F Va'nın tam inaktivasyonu için 306. pozisyondan da kesilmesi gerekir. Bu reaksiyon protein S tarafından 20 kat hızlandırılır, bu reaksiyonu arttırıcı etkiye sahiptir [52].

Faktör V geninde olan nokta mutasyonu sonucu mutant faktör V, normale göre on kat daha yavaş inaktive olmakta, dolaşımda daha uzun süre kalmaktadır. Bu daha fazla trombin üretilmesine ve protrombin fragmanlarından faktör XII' nin ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin artışına neden olarak hiperkoagulopatiye neden olmaktadır. Bu durum, faktör V molekülüne, APC'nin proteolitik inaktivasyonuna karşı direnç kazandırmakta ve bunun neticesinde bu mutasyonu taşıyan bireyler venöz tromboza eğilimli hale gelmektedir [53]. Bu mutasyon, homozigot ve heterozigot olarak vücutta taşınabilir. Homozigot FVL mutasyonu olanlar, heterozigot mutasyonu olanlara göre daha fazla risk taşımaktadır; bu durum heterozigot bireylerde normal faktör V'in de bulunması ve bu sayede aktive protein C'nin faktör VIIIa'yı inaktive ederek antikoagulan etkinlik sağlanmasıyla açıklanabilir [54].

Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 5–10 kat, homozigot mutasyonu olanlarda ise 50–100 kat artmaktadır [55]. Heterozigot FVL mutasyonu genel popülasyonda %3–7 oranında saptanır [56]. FVL mutasyonu olanlarda 2 kat oranında trombüs nüksü fazladır [57].

2.1.2. PTM G20210A Mutasyonu

Protrombin koagülasyon kaskadında rol oynayan serin proteaz olan trombinin prekürsörüdür. Protrombin (faktör II), koagülasyon kaskadının en son basamağında trombinin prekürsörü olan, 11. kromozomun kısa kolunda bulunup karaciğerde (KC) sentezlenen, K vitamini bağımlı bir faktördür. PTM gen mutasyonu, 20210. nükleotidde guaninden adenine dönüşüm olmasıyla ortaya çıkmaktadır [58]. Bu mutasyon, mRNA degradasyonunda yavaşlamaya yol açarak serum protrombin düzeyini arttırmakta, böylelikle koagülasyonda artışa yol açmaktadır. PTM mutasyonu beyaz ırkta %2–3, akdenizlilerde ise %4–5 oranında gözlenmektedir [59]. Tüm dünyada yaklaşık %3 sıklıkta bulunan bu mutasyonun [60] VTE bulunan hastalarda % 4 – 17 arasında olduğu gösterilmiştir [61, 62]. Heterozigot taşıyıcılarda,

normal bireylere göre serum protrombin seviyesinin %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir [58].

Heterozigot PTM mutasyonu taşıyıcılarında, DVT ve serebral ven trombozu riski arttığı gibi, rekürren VTE oranında da artış gözlenmiştir [11]. Bu mutasyonun, venöz tromboemboli riskini 3 kat, [58] [63] bazı araştırmalarda da 8 kat arttırdığı gösterilmiştir [62]. İkinci bir kalıtsal risk faktörünün varlığında, özellikle FVL mutasyonu ile birlikte, VTE riski yaklaşık 20 kat yükselmektedir [64].

Bu mutasyonun, gebelik sırasında gelişen tromboembolilerde de rolü olduğu gösterilmiştir [65]. Trombofilik olaylar ile plasentanın perfüzyonu bozulmakta ve spontan abortuslara neden olmakta, intrauterin gelişme anomalilerine neden olarak preeklampsiye neden olmaktadır [66]. Mutasyonunun diğer genetik tromboz yapıcı faktörlerle ya da kolaylaştırıcı faktörle birleştiğinde risk oluşturduğu gösterilmiştir [67] [68] [69]. Özellikle VTE'li genç hastalar ve tekrarlayan tromboembolisi olan yaşlı hastalarda bakılması önerilmektedir [54].

2.1.3 MTHFR Gen Polimorfizmi

MTHFR, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir [70]. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar [71]. MTHFR geni için bugüne kadar 12 allel tanımlanmıştır. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10 - metilen THF) geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10-metilen THF ise deoksiüridilatin timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır [72]. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon, en yaygın olanı C677T polimorfizmi enzim aktivitesini azaltmaktadır [73]. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5- metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır [74] [72] [73]. MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimin inaktivasyona neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur [75].

Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz görülmektedir. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlarda ise arteriyel hastalıklar

oluşmaktadır [76]. MTHFR geninin promotor bölgesi, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için belirli konsensüs dizilerine sahipken TATA kutusu içermez [71].

Bu gen bölgesinde alternatif kaynaşma sonrasında, değişik dokularda, farklı MTHFR transkriptleri (3 transkript) oluşmaktadır [77] .

MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Sitozin'in (C) Timin'e (T) dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda alanin aminoasitinin yerine valin aminoasitinin geçmesine neden olur. Bunun sonucu olarak MTHFR aktivitesi azalır. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur [78]. MTHFR'nin C677T mutasyonunda, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir [75]. MTHFR geninde belirlenen diğer bir mutasyon da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan Adenin'in (A) Sitozin'e (C) değişimi sonucu oluşan nokta mutasyonudur. Bu mutasyon sonucu MTHFR proteinin C terminal bölgesinde glutamat alanine dönüşmektedir [79]. Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C polimorfizminin plazma homosistein konsantrasyonundaki artışını, C677T polimorfizmi kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu polimorfizmin önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır [80]. Lievers ve arkadaşları, 1298A C mutasyonunda MTHFR enzim aktivitesinde azalma olduğunu ancak bu durumun homosistein düzeyinde önemli bir etki yapmadığını göstermişlerdir. Homosisteinin kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki öneminin yani sıra 1298A C mutasyonunun da kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir [81]. A1298C ve C677T mutasyonlarının birlikte heterozigot olduğu durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot olduğu durumlardaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır [73]. MTHFR C677 mutasyonunun toplumda görülme sıklığı % 12 olarak bildirilmektedir. Amerika'daki siyah popülasyonda ve Güney Amerika'da %1 iken Avrupa'daki beyaz toplumda, Kuzey Amerika'da ve Avustralya'da %6-20'dir. Avrupa'da kuzeyden güneye doğru görülme sıklığı artmaya meyillidir [82]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı

bireylerde homozigot mutant oranı % 5, heterozigot mutasyon oranı ise % 35 olarak bildirilmiştir [83].

MTHFR A1298C için, Kuzey Amerika çalışmaları C1298C prevalansı %7–12, Avrupa’ da %4–12, Çin, Japonya ve Hawai’de %1–4 arasındadır [84]. Bazı metaanalizlerde MTHFR mutasyonu ile vasküler hastalık arasında pozitif korelasyon olduğu [85-87] bazılarında ise herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [88-90].

Makedonya’da KAH ve DVT’ li hastalar ile yapılan çalışmada sağlıklı populasyon ile KAH ve DVT li hastalar arasında bir fark bulunmamıştır. MTHFR - 1298CA/ CC genotipinin ise KAH’a karşı koruduğu gösterilmiştir [91].

MTHR – 677/ TT polimorfizmin genotip oranları değişiklik göstermektedir. En sık görüldüğü ülke % 18- 19 oranı ile İtalya, en az sıklıkta görüldüğü ülkelerden birisi % 6,2 ile Almanya ve % 6 ile Kore’dir [92].

Diğer bir metananalizde ise; MTHR – 677/ TT’nin KAH için düşük folat düzeyi var ise ancak risk oluşturduğu [85-87] diğer bir metaanalizde ise; CT polimorfizmi ile KAH arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [93].

Homozigot C677 metilentetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği, orta düzeyde hiperhomosisteinemi nedenidir, % 5–15 oranında görülmektedir, Doğu Asya ve beyaz ırkta karşımıza çıkmaktadır, VTE etkenleri arasındadır [94].

Bazı çalışmalar, MTHFR mutasyonu ve venöz tromboemboli arasında zayıf bir ilişki olduğunu gösterse de [95, 96] arteriyel ve venöz tromboz riskini (yaklaşık 2,5 kat) yükselttiği gösterilmiştir [97].

2.1.4. Edinsel Faktörler

Cerrahi, immobilizasyon ve travma VTE risk faktörleri arasındadır. Lokal olarak doku faktörünün salınımı artıp, venöz tromboz riski artacaktır. Alt ekstremitte venöz damarlarda staz sonrası salınan çeşitli mediyatör ve sitokinler ile hemostaz aktive olmaktadır [98].

Doku faktörü subendotelyal aralıktan veya mononükleer hücrelerden salınabilmektedir. IL–1, IL–6, IL–8, TNF-alfa gibi sitokinler, monosit, vasküler endotelyal büyüme faktörü, C5a, kompleman membran atak kompleksi, P-selektin, hemodinamik stres, hipoksi etkili olacaktır [98, 99] [100].

2.1.5. Cerrahi Girişim

Operasyon sürecinde meydana gelen mobilite azlığı, lokal travma ve endotel hasarı sonucu meydana gelen hiperkoagülasyon, uygulanan genel anestezinin neden olabileceği protrombotik süreç ile hastalarda tromboz gelişme riski artar. 45–90 günlük süre içerisinde operasyon öyküsü olması tromboemboli gelişme riskinde 6–22 kat artışa yol açmaktadır [101]. Bu embolilerin % 25'i hastaneden taburcu olduktan sonra meydana gelmektedir [102]. Kalça, diz, abdominopelvik bölge cerrahileri venöz tromboemboli gelişmesi için en yüksek riske sahip operasyonlardır [103].

Hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırılmalıdır, yüksek riskli grupta olanlar erken dönemde mobilize edilmeli [104] ve yüksek riskli gruptaki hastalara profilaksi erken dönemde verilmelidir [105].

Geçirilmiş DVT sonrası, rezidüel tromboz kalırsa embolinin tekrarlama olasılığı artacaktır [106]. Rezidüel tromboz venöz kan akışını bozup, damar yapısında staza yol açmakta, koagülasyon sistemini aktive etmektedir.

Travma tromboz gelişimi için bir risk faktörüdür; travmanın lokalizasyonu venöz trombüs gelişimi açısından önemlidir. DVT, en sık sırasıyla alt ekstremité, spinal kord, kafa, göğüs ve karın travmalarından sonra gözlenir [107].

Gebelikte tromboz riski beş- on kat arasında artmaktadır [108]. Önceden tromboz öyküsü olanlarda ise bu oran 100 kat artmaktadır [109]. Gebelik sırasında tromboz daha çok sol iliofemoral vende gözlenmektedir. Nedeni de vakaların % 70-90'ında sol illiak venin sağ illiak arteri çaprazlamadır [110]. Karın, sırt, bacak ağrısı sık karşılaşılan semptomlar arasındadır. Fakat kişilerin asemptomatik ve fizik muayene bulgularının normal olabileceği unutulmamalıdır [111]. Gebelik sırasında koagülasyon aktive olmakta, protrombin ve d-dimer düzeyi artmaktadır. Venöz kan akımında gebeliğin 25. ve 29. haftasından itibaren % 50 oranında azalma olmakta ve bu doğumdan sonraki altı ay boyunca da devam etmektedir [112]. Gebelerde ve lohusalık döneminde yapılan retrospektif bir çalışmada antitrombin III noksanlığı olanlarda venöz tromboz riskinin % 60, protein C ve protein S noksanlığı olanlarda ise % 20 arttığı gösterilmiştir [113]. Gebelerde ileri yaş (> 35), diyabet, obezite, sezeryanla doğum -özellikle acil sezeryan-, çoğul gebelik, siyah ırk, orak hücreli anemi, sigara kullanımı ve kardiyak patoloji varsa tromboz riski artacaktır [108, 114-

116]. Gebeliğin kendisi hiperkoagulopatiye yatkınlık sağlamaktadır. Fibrin yapımı, Faktör II, VII, VIII, X düzeyleri artmakta, fibrinolitik aktivite ve serbest protein S düzeyleri ise azalmaktadır [117].

Malignite hastalarında artmış sıklıkta (%10 oranında) saptanan ve potansiyel olarak hayatı kısaltan tromboembolik komplikasyonlar, mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörüdür. Bir kısmında semptomatik olarak karşımıza çıkar. Görülme sıklığı; tümör tipi, metastaz varlığı, hastalık evresi, cerrahi, konkomitan risk faktörleri, immobilizasyon, santral venöz kateterin varlığı, akut medikal hastalık durumu, kullanılmışsa KT'nin içeriği ile ilişkili olarak değişir. Henüz tam olarak patogenezi anlaşılamamıştır, dolaşan tümöral hücreler doku faktörü (TF) salınımı yaparlar, çoğunlukla tromboz derin venöz yapılarda olmaktadır, primer tümör dokusundan uzaktadır. Bu konuda yapılmış birçok çalışma vardır. ABD'de yapılmış bir retrospektif bir çalışmada venöz tromboembolizm KT almış olan hastalarda almamış olanlara göre 3 kat fazla gözlenmektedir [118]. TF içeren agresif tümör hücrelerinde tümör anjiogenezi (örnek mikrovasküler yoğunluk), hızlı büyüme oranı, metastaz ve VTE oranı yüksektir [119]. Yakın zamanda yapılmış olan çalışmalarda malign transformasyon, tümör anjiyogenesizi ve metastazının trombüs formasyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir [120]. Tümör hücrelerinde, vasküler endotelial büyüme faktörü'nün (VEGF) bağımsız şekilde faktör Xa'yı aktive ettiği ve protrombin' ini uyardığı görülmüştür [121, 122]. Randomize kontrollü çalışmalarda malignitesi olan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) tedavinin hayatta kalım süresini uzattığı gösterilmiştir [123, 124]. Mekanizması tam olarak etkisi bilinmemektedir, çeşitli heparin fraksiyonlarının tümör kanlanmasını bozduğu görülmüştür [118, 125].

Pankreas, akciğer, over ve müsinöz gastrointestinal sistem kanserlerinde bu risk daha fazladır [126].

OKS kullanılması genetik hemostaz bozukluğu olanlarda venöz tromboz riskini arttırmaktadır. Günümüzde kullanılan OKS'lerin içerisinde çoğunlukla kombine östrojen ve progesteron bulunmaktadır. ABD de en az 10 milyon kadın kombine OKS kullanmaktadır. Gebeliğin önlenmesinde oldukça etkindirler [127].

OKS kullanımı venöz tromboembolizm riskini arttıran diğer faktörlerdendir. Östrojen etkisiyle matriks metalloproteinazların salınımları artmakta ve vasküler

yapıdaki kollajen ve elastinin bozulmasına neden olmaktadır. vasküler tonusun bozulması riski ile birlikte venöz staz olmaktadır [128].

Aynı zamanda OKS'lerin kullanılması ile içerisindeki östrojen nedeni ile total kolesterol, LDL ve TG düzeyi artıp, HDL düzeyi ise azalacaktır. İçeriğindeki progesteronun ise lipoproteinler üzerine etkisi düşüktür [129, 130]. OKS kullanımı ile antitrombin ve protein S düzeyi azalmakta, protein C düzeyi ise artmaktadır [131, 132]. Fakat bilinen en önemli yan etkisi ise aktive protein C rezistansı ve faktör VIII düzeyinin artışıdır [133].

OKS'lerin genç kadınlarda kullanılmasıyla iskemik SVO, MI, pulmoner emboli sıklığı artmış, ilaçların içerisindeki östrojen miktarı 1960 ve 1970 yılında azaltılmış, fakat kontraseptif etkinlikleri ise değişmemiştir. Yapılan bir çalışmada OKS kullanımının herhangi bir hemostaz bozukluğu olmayan kadınlarda tromboz riskini 3,8 kat arttığı, heterozigot FVL olanlarda ise 34,7 kat arttırdığı gösterilmiştir [134]. Bu nedenlerle kendisinde ve ailesinde venöz tromboz olan kadınların OKS kullanması kontraendikedir. Sağlıklı kadınlarda rutin olarak trombofili testlerine bakılması önerilmez. Kişinin birinci dereceden akrabasında venöz tromboz öyküsünün olması östrojen içeren OKS kullanımı için rölatif kontraendikasyon oluşturmaktadır.

Antifosfolipid sendromu (AFA) edinilmiş, morbidite ve mortalitesi yüksek, tekrarlama olasılığı bulunan, otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak en önemli bulgusu trombozdur. VTE, iskemik inme, periferik arter trombozu, viseral ve mikrovasküler arter trombozu gözlenebilmektedir. Yapılmış çalışmalarda; antikoagulan tedavi verilmediği takdirde tekrarlama olasılığının arttığı gösterilmiştir. Trombositopeni ve livedo retikularis sık karşılaşılan bulgulardandır. Kalp kapakçıklarında kalınlaşma ve steril vejetasyon oluşturmakta, bunlar potansiyel emboli nedeni olmaktadır [135]. Plazmada Ig G, Ig M lupus antikoagulanları, orta düzeyde yada yüksek düzeyde olmaktadır. Tanının kesinleştirilmesi amacıyla testler haftada iki kez bakılmalıdır. Bu sendrom SLE gibi otoimmün bir hastalık gelişmeden karşımıza çıkabilmektedir. Antifosfolipid antikorlar APS için spesifik değildir, hepatit C, HIV, sifilizde de pozitif olabilmektedir. Antifosfolipid antikorlar adında ifade edilenin aksine fosfolipite bağlı değil, fosfolipid üzerinde yer alan bir proteine karşı gelişmektedir. En sık B2-glikoprotein I'e karşı antikorlar görülse de protrombin, protein C veya S ve diğer proteinlere karşı antikorlara da rastlanır [136] .

2.2. Klinik Bulgular

- Herhangi bir dokuda ve ya organda arteriyel, venöz ya da mikrovasküler tromboz olması
- Ve / veya gebelik komplikasyonları
- Ve/ veya normal bir fetusun 10. gebelik haftası sonrası açıklanamayan kaybı
- 3 veya daha fazla 10. gebelik haftası öncesi olan gebelik kaybı
- 34. gebelik haftası öncesinde olan plasental yetmezliğe ve ciddi preeklampsiye bağlı olan prematür doğum,
- Heterozigot PTM olanlarda, protein C, protein S noksanlığı olanlarda da riski artacaktır [137, 138].

2.3. Trombofili Risk Faktörleri

2.3.1. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı ve obezite venöz tromboembolizm risk faktörleri arasındadır [139]. Tam olarak mekanizması anlaşılamamıştır, fakat sigara kullananlarda fibrinojen düzeyinin, [140, 141] obez olanlarda ise faktör II ve faktör VIII düzeyinin arttığı gösterilmiştir [142].

Yapılmış olan bir çalışmada hastalar sigara kullanım yıllarına göre gruplandırılmış ve izleme alınmışlardır. Sigara kullanımının fazla olan grupta venöz tromboembolizm riskinin arttığı görülmüştür [139].

2.3.2. Vücut Kitle İndeksi (BMI)

Çeşitli çalışmalarda BMI artışının, VTE için güçlü ve bağımsız risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir [143] [144] [145]. Erkek doktorlar arasında yapılmış bir çalışmada ise uzun erkeklerde VTE riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [146]. Benzer bulgular İsveçli erkekler arasında yapılmış çalışmalarda da bulunmuştur [147].

2.3.3. Cinsiyet

Cinsiyet ve tromboz üzerine yapılmış bazı çalışmalarda, orta yaş grubunda venöz tromboembolizm riskinin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir [148] [7, 149-151].

Fakat 2000 yılında yapılmış bir çalışmada ise DVT sonrası PTE olasılığının ise kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir [152].

Laporte ve arkadaşları tarafından yapılmış diğer bir çalışmada ise 75 > üzerinde ve BMI > 30 olan kadınlarda VTE'nin ardından fetal PTE vakaları görülmüştür [153].

Yaş artışı ile birlikte faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX, fibrinojen [154], vWF düzeyi artmakta [155], beraberinde fibrinolitik aktivite bozulmakta, fibrinolizin major inhibitörü olan plazminojen aktivatör tip 1' de (PAI-1) artış olmaktadır [156, 157]. Aynı zamanda trombositlerin agregasyon özellikleri artmaktadır [158]. Bununla birlikte vasküler yapıdaki kollajen ve kalsiyum düzeyi artmakta, prostasiklin ve nitrik oksit düzeyi azalmakta; damar yapısı kalınlaşıp elastik yapı bozulmakta sonucunda vasküler yapılarda dilatasyon olmaktadır [159].

Framingan çalışma grubunca yapılmış bir çalışmada, yaş artışı ile serum fibrinojen düzeyinin ve trombositlerin glikoprotein IIb- IIIa reseptörüne bağlanma özelliğinin ve kan viskozitesinin arttığı gösterilmiştir[160].

2.3.4. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom, bozulmuş glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, insülin direnci, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi ve arteriyel hipertansiyonla ilişkilidir. 2001 yılında tanımlamaya abdominal obezite, artmış serum TG, AKŞ, azalmış HDL düzeyi, kan basıncı da eklenmiştir [35, 161].

Metabolik sendromda PAI- 1, trombinle aktive fibrinoliz inhibitörü, VWF, faktör VII, VIII, XIII, fibrinojen, doku faktörü, endotelden salınan mikropartikül düzeyinde artma, protein C düzeyinde ise azalma olacaktır. Endotelde nitrik oksit ve prostasiklin düzeyi azalıp, trombosit reaktivasyonu artacak, endotel disfonksiyonu meydana gelecektir [162].

Hemostatik sistemin aktivasyonunda, adipoz dokudan salınan leptin, TNF- alfa ve IL- 6 rol almaktadır [163]. Ayrıca kronik hiperglisemi nedeni ile fibrin yapı ve fonksiyonunun bozulması [164] ve endotelden salınan mikropartikül sayısındaki artışın, anyonik fosfolipitlerin ve TF' de etkisi vardır [165].

2.4. Trombofili'de Tedavi

Tromboembolik hastalığın en iyi tedavisi önlemedir. Bu da hastanın yaşı; önceki DVT ve ya PTE atakları; paralizisi; uzun kemik kırıkları; kanser; obezite; konjestif kalp yetmezliği; östrojen kullanım ve birincil aşırı pıhtılaşma durumu varlığını içeren DVT risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile başlar. Travma ve özellikle

ortopedik ve beyin cerrahisi olmak üzere cerrahinin tromboembolik potansiyeli değerlendirilmelidir. VTE hastaların tedavisinde trombotik hastalığın yerleşimi ve büyüklüğü tedavi planlanması için temel kılavuzdur. Trombüs bacağın yüzeysel venlerine ve ya baldırın derin venlerine sınırlı olduğunda PTE için düşük risk vardır.

2.4.1. Heparin

Heparin ekstraksiyon sırasında glukozaminoglikan zincirlerinin kırılmaları sonucunda oluşan 5000 ile 30000 dalton arasında değişen heparin fragmentlerinin heterojen karışımıdır. Heparin fragmentleri içinde bulunan modifiye monosakkaritler şunlardır: N-asetilglukozamin 6- O sülfat, N- sülfatlanmış glukozamin 3,6- O- disülfat ve 6- O – sülfat, glukoronik asit ve idukronik asit 2- O- sülfattır. Bu ögeler heparin molekülünde belirli bir kalıba göre sıralanmışlar ve kendi aralarında glikozid tipi bağlar ile birleşmişlerdir. Molekülünde sülfat bağlarının yoğun olarak bulunuşu nedeni ile heparin güçlü anyonik bir maddedir ve vücutta oluşan en asidik madde olarak nitelendirilebilir. Bu özelliğinden dolayı heparin katyonik nitelikteki ilaçlarla ve ya protein ve diğer maddelerle kolayca birleşip kompleks yapabilir.

Heparin'in antikoagulan etkisi hem in vivo, hem de in vitro koşullarda oluşur ve hemen ortaya çıkar. Bu etki esas olarak heparinin inaktif durumda bulunan ve KC K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen bir alfa globulin olan antitrombin III'ü aktif duruma getirmesine dayanır. Antitrombin III'e heparin kofaktörü adı da verilir. Antitrombin III; moleküllerinin enzimatik aktif merkezinde reaktif serin rezidüsü bulunan aktive edilmiş bütün enzimatik pıhtılaşma faktörlerini trombin, faktör XIIa, XIa, Xa, IXa ve kallikreini inhibe eder. Faktör VIIa'yı pek etkilemez. Heparinin antikoagulan etkisine en fazla katkıda bulunan trombin ve faktör Xa'nın inhibisyonudur [166].

2.4.1.1 Fraksiyone Olmamış Heparin (UFH)

Antitrombin III'ün trombine bağlanmasını arttırarak, ayrıca faktör Xa'nın etkisini inhibe ederek antikoagulan etkisini gösterir. Antikoagulan etkisinden bağımsız bir mekanizma ile trombositler ve endotel hücrelerini etkileyerek kanamaya neden olabilir. aPTT ile monitörize edilebildiği için etkinlik düzeyinin izlenebilmesi de bir başka avantajdır. En önemli ve en sık görülen yan etkisi kanamadır [167]. Intravenöz yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.

2.4.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Standart heparinin yararlılığını arttırmak ve sakıncalarını azaltmak amacıyla 1980' lerde onun depolimerizasyonu suretiyle yapılmıştır. DMAH'ler standart heparin içindeki polisakkarid moleküllerinin depolimerizasyon yöntemleriyle parçalanması sonucu standart heparinin fraksiyonlanması suretiyle oluşturulan kısa fragmentlerin bir karışımıdır [166].

Trombine yeteri oranda bağlanmayıp bu yönden etkileri azalmış iken, faktör Xa'nın inhibe edici etkisi UFH ile benzerdir. UFH ile karşılaştırıldığında, daha uzun yarı ömrü, daha iyi biyoyararlanımı, daha az yan etkisi olan bir tedavi şeklidir [168]. Özellikle hemodinamik açıdan stabil hastalarda tercih edilir. Majör kanamanın azlığı ve daha az emboli nükslerinin bildirilmesi de diğer avantajları arasındadır [169], Günde bir veya iki kez subkütan olarak uygulanır. Böbrek yolu ile atılırlar. Plasentaya geçmediği için, UFH gibi, gebelerde güvenle kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin avantajları; kanama, trombositopeni, osteoporoz riskinin daha az olması ve monitörize edilmeden kiloya bağlı dozun hesaplanmasıdır [170] [171].

Kutanöz alerjik reaksiyonlar, kaşıntı, ürtikeryal döküntü, eritematöz plak ve nadir olarak deri nekrozlarını içermektedir. Bu cilt reaksiyonları daha uzun dönem kullanan kadınlarda bildirilmiştir [172].

2.4.2. Oral Antikoagulan (Warfarin)

Oral antikoagulanların çoğunluğunu oluşturan K vitamini antagonistleri (warfarin), K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX ve X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. Heparinize edilen hastaya tedavinin ilk 24 saatinde warfarinin eklenmesi uygulanan tedavi yoludur. Bu etkileri birkaç günü geçtikten sonra istenilen düzeye gelen hastalarda, bu tedavinin ayrıca antikoagulan etkili protein C ve S'i de düşürme etkisi olduğu için, etkili heparin düzeyi sağlandıktan sonra warfarin tedavisine başlanmalıdır; direkt olarak tedaviye oral antikoagulan ile başlanması uygun değildir. Efektif antikoagulan etkinliğine ancak dört ile yedi gün arasında ulaşılmaktadır.

Hastalarda antikoagulan etkinlik, günlük "International Normalized Ratio" (INR) ölçümü ile izlenir. INR değeri dünya sağlık örgütü tarafından duyarlılığı standart olarak kabul edilen bir doku tromboplastin örneğine göre uyarlanmış protrombin zamanını verir. $INR = (hastanın\ PT\ si / ortalama\ PT) ISI$ formülü ile hesaplanır.

Burada ISI (International Sensitivity Index) PT ölçümünde kullanılan kitin referans alınan doku tromboplastinine göre duyarlılığını gösteren bir değerdir. Hedeflenen INR değeri tedavi edilen hastalığa göre değişkenlik gösterir. Derin ven trombozunun tedavisinde amaç INR yi 2–3 arasında tutmaktır. Trombojenik potansiyeli yüksek yapay kalp kapakçığı olanlarda ise daha yüksek INR değerleri hedeflenir (2,5, 3,5 ve ya 3- 4, 5) [173]. Yarılanma ömrüne göre üçe ayrılmaktadırlar; bunlar kısa yarılanma ömrü olanlar (acenocoumarol, Sintrom®), orta derecede yarılanma ömrü olanlar (warfarin, Coumadin®, fluindione, Previscan®) ve uzun yarı ömürlü olanlardır. (phenprocoumone, Marcoumar®). İlaç metabolizması üzerinde genetik faktörler rol oynamaktadır [174] [175]. İçerisinde vitamin K anoloğu olan besinlerin alınması da ilaç düzey ve etkinliğini değiştirmektedir. Monitörizasyon, International Normalized Oranına (INR) göre yapılmaktadır, etkin bir antikoagulasyon için INR düzeyi 2 ve3 arasında tutulmalıdır. INR 2.0'nin altında tromboembolik risk, 3.0'nün üzerinde ise kanama riski artmaktadır.

VKA ilaç alımında kullanılan diğer ilaçlar ve alkol alımı sorgulanmalıdır [176]. Yüksek doz ilaç kullanımı ile protein C düzeyi azalıp, paradoks tromboz olabilmektedir. Tedavi başladıktan sonra INR düzeyleri yakın olarak izlenmelidir. Warfarin metabolizmasında genetik faktörlerin önemli olduğu (sitokrom P450 2C9, CYP2C9, vitamin K epoksit redüktaz) akılda tutulmalıdır [177].

Gebelikte antikoagulan tedavi; mekanik kalp kapağı ve/ veya AFA sendromu olanlarda; VTE, tekrarlayan gebelik kaybı ve sistemik embolinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Tedavisinde ve profilaksiste unfraksiyone ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Plasentadan geçen warfarinin fetal yan etkileri vardır [178]. Unfraksiyone heparin ve düşük mol ağırlıklı heparin tedavisinin, plasentayı geçmemeleri nedeni ile fetus üzerinde teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmaz [179]. Vitamin K antagonistleri plasentayı geçip, fetusta kanamaya neden olmaktadır, teratojenik yan etkileri vardır. Warfarine bağlı embriyopati, özellikle gestasyonel dönemin altıncı ve dokuzuncu haftalarında gözlenmektedir. Yüz hipoplazisi, bozulmuş kondral kalsifikasyon, skolyoz, kısa falanks görülen anomaliler arasındadır [180]. İkinci ve üçüncü trimestirde kullanımının ise fetal intrakraniyal hemoraji riski vardır [181].

En sık gözlenen fetal anomali warfarin embriyopatisidir, nazal hipoplazi ve epifizde bozuklukla karakterizedir. Limb hipoplazisi embriyopatisi olan vakaların 1/ 3 ünde tanımlanmıştır [182]. Embriyopati, hamileliğin ilk trimestirinde vitamin K antagonisti kullanılması ile gözlenmektedir.

Fetus KC immatür ve vitamin K bağımlı faktör düzeylerinin düşük olması nedeni ile K vitamini antagonisti tedavisi ile fetal hemorajik komplikasyonlar gözlenmektedir. Uzun yıllardır gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanılmasını önermektedir [183] [178]. Gebelerde renal ekstrezyon artıp, düşük moleküler ağırlıklı heparin yarılanma zamanı azalmaktadır. Bu nedenle gebelerde kullanılacak düşük moleküler ağırlıklı heparin dozu ayarlanmalıdır [184].

Kılavuzlar, gebelerde düşük moleküler ağırlıklı heparinin günde iki defa kullanımını önermektedir [185] [186-188]. Antikoagulasyon tedavinin major yan etkisi kanamadır, özellikle bu durum tedavi başlangıcında ortaya çıkmaktadır [189] .

Yapılmış olan bir çalışmada 624 ilk kez derin venöz tromboz geçirmiş olan hastanın mutasyonları incelenmiştir. Bu hastaların 212'sinde akkiz ya da kolaylaştırıcı faktör, 112'sinde ise FVL heterozigot taşıyıcılığı bulunmuştur. 17 hastada ise hem FVL heterozigot (+), hem de PTM heterozigot pozitif bulunmuştur. 283 hastada ise mutasyon saptanmamıştır. FVL mutasyonu taşıyanlarla taşımayanlar arasında risk saptanmamıştır. FVL ve PTM pozitifliği olanlar, rekürren trombozlar için riskli bulunmuşlardır. Bu hastalarda ömür boyu antikoagulasyon verilmelidir. Tekrarlayan venöz trombozlarda daha uzun süreli antikoagulan tedavi gerekmektedir; yan etkisi major hemorajidir [5] [190] [191].

İlk DVT atağından sonra kişide genetik bir hemostaz bozukluğu ya da malignite gibi risk faktörü varsa, trombozun tekrarlama olasılığı fazladır. Ancak hastada geçici risk faktörleri varsa, OKS kullanımı, gebelik, lohusalık, cerrahi, uzun süreli hareketsiz kalma gibi trombozun tekrarlama olasılığı düşüktür [5]. Kalıtsal trombofilisi olan kişilerde ilk DVT atağı geçirildikten sonra optimal tedavi süresi ile ilgili henüz kesin görüş birliği yoktur. İlk ataktan sonra bilinen risk faktörü varsa uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Ancak bilinen bir risk faktörü olmadan spontan DVT da ise uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmektedir [19].

Altta genetik yatkınlık varsa, genetik yatkınlığın ve trombozun ciddiyetine karar verilmelidir. Uzun dönem antikoagulan tedavi ile major kanamanın her yıl % 1,1- 3,8 oranında artacağı unutulmamalıdır [192][191][193]. Örneğin, heterozigot FVL mutasyonu olanlarda ilk DVT atağından sonra ömür boyu antikoagulan verilmesi gerekli değildir. Tromboz öyküsü olanlarda FVL ve PTM mutasyonu birlikteliği varsa uzun süreli antikoagulan önerilmektedir [193]. Yapılan bir çalışmada venöz tromboz tekrarlama riskinin; ekstremitelerde kızarıklık, ödem, obezite (BMI > 30) varlığında, ileri yaşta (y > 65), yüksek D-dimer düzeyinde (> 250 µg) arttığı gösterilmiştir [194].

Gebelikte antikoagulan tedavi; mekanik kalp kapağı ve/veya antifosfolipit sendromu olanlarda; venöz tromboembolizm, tekrarlayan gebelik kaybı ve sistemik embolinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Tedavisinde ve profilaksiste unfraksiyone ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Plasentadan geçen warfarinin fetal yan etkileri vardır [178]. Unfraksiyone heparin ve düşük mol ağırlıklı heparin tedavisinin, plasentayı geçmemeleri nedeni ile fetus üzerinde teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmaz [179].

Vitamin K antagonistleri plasentayı geçip, fetusta kanamaya neden olmaktadır, teratojenik yan etkileri vardır.

Warfarine bağlı embriyopati, özellikle gestasyonel dönemin altıncı ve dokuzuncu haftalarında gözlenmektedir. Yüz hipoplazisi, bozulmuş kondral kalsifikasyon, skolyoz, kısa falanks görülen anomaliler arasındadır [180].

İkinci ve üçüncü trimestirde kullanımının ise fetal intrakraniyal hemoraji riski vardır [181].

Yapılmış bir çalışmada, vitamin K antagonisti kullanan 549 kadının 35'inde konjenital anomali saptanmıştır [195]. En sık gözlenen fetal anomali coumadin embriyopatisidir, nazal hipoplazi ve epifizde bozuklukla karakterizedir. Limb hipoplazisi embriyopatisi olan vakaların 1/ 3 ünde tanımlanmıştır [182]. Embriyopati, hamileliğin ilk trimestirinde vitamin K antagonisti kullanılması ile gözlenmektedir.

Vitamin K antagonistlerinin herhangi bir zamanda kullanımı ile SSS anomalileri gözlenmektedir [196]. Temel SSS bozuklukları, corpus callosum agenezi, Dandy – Walker malformasyonu ve serebellar atrofi, optik atrofidir [197].

Fetus KC immatür ve vitamin K bağımlı faktör düzeylerinin düşük olması nedeni ile K vitamini antagonisti tedavisi ile fetal hemorajik komplikasyonlar

gözlenmektedir. Uzun yıllardır Gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanılmasını önermektedir [183] [178]. Gebelerde renal ekresyon artıp, düşük moleküler ağırlıklı heparin yarılanma zamanı azalmaktadır. Bu nedenle gebelerde kullanılacak düşük moleküler ağırlıklı heparin dozu ayarlanmalıdır [184].

Kılavuzlar, gebelerde düşük moleküler ağırlıklı heparinin günde iki defa kullanımını önermektedir [185] [186-188]. Antikoagulasyon tedavinin major yan etkisi kanamadır, özellikle bu durum tedavi başlangıcında ortaya çıkmaktadır [189].

Prosedürel Risk faktörleri:

- Major ortopedik cerrahi, kalça, diz operasyonu
- Genel anestezi altında 30 dakikadan daha uzun süren abdominal ya da pelvik cerrahi
- Major travma, kalça kırıkları
- Hasta ile ilişkili risk faktörleri
- Yaşın > 40; özellikle de >60 yaş
- Obezite, BMI > 30 kg/m² ve özellikle >35 kg/m²
- Daha önce geçirilmiş DVT ve PE öyküsü olması
- Herediter trombofili yapan faktörlerin olması
- Malignite
- Kalp Yetmezliği
- Solunum Sistemi Hastalığı
- Ciddi Enfeksiyon
- Östrojen ve yüksek doz progesteron tedavisi
- Gebelik ve postpartum dönem
- İmmobilite
- Kanama İçin Risk Faktörleri:
- Nörocerrahi ve göz cerrahisi

Hasta İlişkili Risk Faktörleri:

- Hemofili ve diğer kanamaya yatkınlık yapacak hastalık varlığı
- Trombositopeni (trombosit < 100 · 10⁹/l)
- Yakın zamanda serebral kanama olması (birkaç ay öncesinde)
- Ciddi hipertansiyon varlığı
- Ciddi karaciğer hastalığı (uzamış PT ve ya özafagus varis varlığı)
- Peptik ülser
- Endokardit

Edinilmiş Trombofili Nedenleri Arasında:

- Antifosfolipit Sendromu
- Heparin ilişkili trombositopeni
- KMPH
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon
- Malignite
- Farmakolojik İlaçlar

HEMORR2HAGES skorunda, atriyal fibrilasyon nedenli antikoagulan tedavi alan hastalar arasında, [198].

RIETE Registry skorunda, akut VTE nedeniyle antikoagulan tedavi alan grupta kanama olasılığına bakılmıştır [199].

Tablo 2.4.2.1 HEMORR2HAGES kanama risk skoru

Yakın Zamanda Olan Major Kanama	: 2 Puan
Hepatik Yada Renal Hastalık	: 1 Puan
Alkolün Kötüye Kullanımı	: 1 Puan
Malignite	: 1 Puan
Yaş>75	: 1 Puan
KontROLSÜZ Hipertansiyon	: 1 Puan
Anemi	: 1 Puan
Genel Durumda Düşkünlük	: 1 Puan
İnme Öyküsü	: 1 Puan
Azalmış Trombosit Sayısı Yada Trombosit Fonksiyonu	: 1 Puan

Skora göre kanama oranları

Skor	0	1	2	3	4	5
Oran	1,9	2,5	5,3	8,4	10,4	12,3

Tablo 2.4.2.2 RIETE kanama kayıt skoru

Yakın Zamanda Olan Major Kanama	:	2 Puan
Kreatinin Düzeyi > 1,2 mg/dL (110 µmol/L)	:	1,5 Puan
Anemi (Hb < 13 (Erkek) or 12 (Kadın) g/dL)	:	1,5 Puan
Malignite	:	1 Puan
Klinik PE	:	1 Puan
Yaş > 75	:	1 Puan

Skora Göre Kanama Oranları

Skor	0	1–4	>4
Oran (% , 95 %CI)	0,3 (0,1-0,6)	2,6(2,3–2,9)	7,3(5,6–9,3)

Hastanın yaşı <45 ise, tekrarlayan tromboz öyküsü, ailede VTE öyküsü, serebral ya da viseral ven trombozu, ölü doğum, üç ya da daha fazla abortus öyküsü varsa hasta 6 hafta boyunca oral antikoagulanlarla tedavi edilmeli, sık ya da orta sıklıkta gözlenen trombofili testleri incelenmelidir.

Hastanın yaşı 45 yaşından fazla ve alta yatan predispozan bir faktör olmadan tromboz öyküsü, gebelik, postpartum dönemde ya da OKS kullanımı ile ilişkili bir tromboz, proksimal ven trombozu ya da PTE varsa ve bunlar da cerrahi, travma ya da immobilizasyon sonrasında meydana geldiyse hasta altı hafta boyunca oral antikoagulanlarla tedavi edilmeli, sık gözüken trombofili testleri incelenmelidir.

Hastada distal ven trombozu var ve cerrahi, travma ya da immobilizasyon predispozan faktör olduysa, trombofili yoksa hasta üç hafta boyunca oral antikoagulanlarla tedavi edilmeli, üç hafta sonra tedavi kesilmeli ve gerekirse profilaksi verilmelidir.

Hastanın trombozu tekrar ediyor, ve hayatı tehdit ediyorsa, serebral ya da viseral ven trombozu varsa, kişide FVL homozigot mutasyonu, kombine trombofili testleri, AFA pozitifliği var ve aktif kanser, devam eden immobilizasyon, venöz yetmezlik, protein C ve protein S noksanlığı, Faktör VIII' de artış varsa tedavi 6–18 ay arasında tutulmalıdır.

Kişiye cerrahi öncesi, immobil kaldığı dönem boyuca, dört saatten uzun süreli uçak yolculuğu yapacak ise profilaksi verilmelidir. Kişi hayatı boyunca OKS ya da HRT tedavisi kullanmamalı, plazma homosistein düzeyi ve vücut ağırlığı normal aralıkta kalmalıdır.

Trombofili testleri negatifse, FVL mutasyonu heterozigotsa ya da PTM mutasyonu varsa, kişinin kanama geçirme olasılığı fazla, yaşı >70, GİS kanama, SVO öyküsü, renal yetmezliği var ve kişi INR düzey takibi yaptıramayacak ve beraberinde antiagregan ilaç kullanıyorsa antikoagulan tedavi kesilmelidir [200].

Trombotik olay sonrasındaki altı ay içerisinde alınması gereken karar antikoagulan tedavinin devamı ya kesilmesidir. Trombozun erken zamanında istenmiş olan testler yanıltıcı olabilmektedir, trombozun kendisi antitrombin düzeyinde düşüklüğe ve faktör VIII düzeyinde artışa neden olmaktadır. Altıncı ayda oral antikoagulan kesilmeli, yerine düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi başlanmalı, protein C ve S düzeyleri istenmelidir. Hastanın ailesinde tromboz öyküsü var ya da tekrar eden tromboz öyküsü varsa, düşük olasılıklı trombofili testlerinin de bakılma endikasyonu olacaktır. Fakat hastada yine FVL, PTM mutasyonu varsa, orta derecede gözlenen trombofili testlerinin bakılma endikasyonu vardır. Eğer hastada trombofili testleri negatif olarak geldiyse, venöz trombozun tekrarlama olasılığı yılda % 1,5 kadar olacaktır, bu da yıllık kanama olasılığından daha azdır [201].

Eğer kişinin bir ya da daha fazla akrabasında anormal testler varsa, hastalara primer profilaksi verilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

DEÜTF' de 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik trombozdan şüphelenilen ve PCR yöntemiyle genetik mutasyon testi istenmiş olan 527 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Mutasyon Analiz Yöntemleri

3.2.1. Faktor V Leiden Mutasyonunun Analizi

3.2.1.1. Kullanım Amacı

Test, klinik örneklerden elde edilen Faktör-v DNA amplifikasyonunun tespit edilmesi için polimeraz zincir reaksiyonu PCR ve amplifiye edilmiş Faktör-V DNA'nın tespit edilmesi ve genotiplendirilmesi için hedefe spesifik florojenik hibridizasyon kullanılarak LightCycler 2.0 cihazında gerçekleştirilir.

3.2.1.2. Test Prensipleri

Faktör-V geninin 222 bp'lık bir parçası spesifik primerler kullanılarak insan genomik DNA'sından amplifiye edilir. Amplikon özel bir HybProbe prob çifti kullanılarak floresanla ölçülür. Problar, PCR döngüsünün birleşme aşaması sırasında, amplifiye edilmiş fragmanın bir iç sekansı ile hibritleşen iki farklı oligonükleotid içerir. Bir prob LightCycler-Red 640-N-hidroksi-süksinimid esterle 5'-ucundan işaretlidir ve uzamanın engellenmesi için fosforilasyonla 3'-ucundan modifiye edilmiştir. Diğer Prob ise floreseinle 3'-ucundan işaretlidir. Sadece kalıp DNA'ya hibridizasyondan sonra iki prob, oldukça yaklaşmış iki florofor arasında floresan rezonans enerji transferine (FRET) neden olur. FRET sırasında florofor donörü olan floresein, LightCycler 2.0 cihazının ışık kaynağıyla uyarılır ve uyarma enerjisinin bir kısmı florofor alıcısı olan LightCycler red 640-NHS estere transfer edilir. Yayılan floresan daha sonra LightCycler 2.0 cihazı ile ölçülür.

3.2.1.3. Genotiplendirme

HybProb'lar ayrıca amplifikasyon döngüleri tamamlandıktan ve amplikon artan konsantrasyonda mevcut olduktan sonra erime eğrisi analizinin gerçekleştirilmesi yoluyla genotipin tayin edilmesinde de kullanılır. Red 640 işaretli Hyb-probu mutasyona uğramamış hedef sekansın bir kısmı ile hibritleşir. Floresein işaretli Hyb-Prob ise mutasyon bölgesinden geçer (mutasyon probu). Erime eğrisi analizi sırasında artan sıcaklık floresanın azalmasına neden olur. Çünkü ilk olarak iki

probdan kısa olanı (mutasyon probu) ayrılır ve iki floresan boyu artık birbirine yakın değildir. FVL mutasyonu mevcutsa, mutasyon probunun hedefe uyumsuz eşleşmesi hibridi destabilize eder. Böylece floresandaki azalma daha düşük bir sıcaklıkta meydana gelir. Doğal tipli genotipte uyumsuz eşleşme meydana gelmez ve bu nedenle heterodubleks DNA daha yüksek bir erime sıcaklığına sahiptir (T_m). Heterozigot genotip kendine özgü bir özellikler kombinasyonu sergiler. Analiz sonucunda doğal-Tip 65 °C'de tek amplifikasyon piki oluşturur. Homozigot –tip 55- 59 °C'de tek amplifikasyon piki oluşturur. Heterozigot tip 55 ve 65 °C olmak üzere iki pik oluşturur. Analiz sonucunda oluşan amplifikasyon eğrilerinin T_m (erime sıcaklığı analizi) değerlerine göre hastanın genotipi saptanır.

3.2.2. PTM Mutasyonunun Analizi

3.2.2.1. Kullanım Amacı

Periferik tam insan kanından izole edilen DNA'dan insan Faktör II geninde tek noktalı mutasyonun tespit edilmesini ve genotiplendirilmesini sağlar.

3.2.2.2. Test Prensipli

Faktör-II geninin 165bp'lik bir fragmanı spesifik primerler kullanılarak insan genomik DNA'sından amplifiye edilir. Amplikon özel HybProb çifti kullanılarak floresanla ölçülür. HybProb, PCR döngüsünün birleşme aşaması sırasında, amplifiye edilmiş fragmanın iç sekansı ile hibritleşen iki farklı oligonükleotid içerir. Bir prob LightCycler Red -640-N-hidroksi-süksinimid ester ile 5' ucundan işaretlidir ve uzamanın engellenmesi için fosforilasyonla 3' ucundan modifiye edilmiştir. Diğer prob ise florosein ile 3' ucundan işaretlidir. Sadece kalıp DNA'ya hibridizasyondan sonra iki prob, oldukça yaklaşıp iki florofor arasında FRET neden olur. FRET sırasında florofor donörü olan florosein, LightCycler 2.0 cihazının ışık kaynağı ile uyarılır. Uyarma enerjisinin bir kısmı florofor alıcısı olan LightCycler Red640-NHS estere transfer edilir. Yayılan floresan cihazda ölçülür.

3.2.2.3. Genotiplendirme

Hyb-Prob'lar ayrıca amplifikasyon döngüleri tamamlandıktan sonra ve amplikon artan konsantrasyonda mevcut olduktan sonra erime eğrisi analizinin gerçekleştirilmesi yoluyla genotipin tayin edilmesinde de kullanılır. Red-640 işaretli Hyb-Prob mutasyona uğramamış hedef sekansın bir kısmı ile hibritleşir. Floresein işaretli Hyb-Prob'u mutasyon bölgesinden geçer Erime eğrisi analizi sırasında artan

sıcaklık floresanın azalmasına neden olur. Çünkü ilk olarak iki probdan kısa olanı ayrılır ve iki floresan boya artık birbirlerine yakın değildir. PTM mutasyonu mevcutsa, mutasyon probunun hedefle uyumsuz eşleşmesi hibridi destabilize eder. Böylece floresandaki azalma daha düşük bir sıcaklıkta meydana gelir. Doğal tipli genotipte uyumsuz eşleşme meydana gelmez ve bu nedenle heterodubleks DNA daha yüksek bir erime sıcaklığına sahiptir. Heterozigot tip kendine özgü bir özellikler kombinasyonu sergiler.

3.2.3. MTHFR A1298C Mutasyonunun Analizi

MTHFR A1298C geninin 163bp lik fragmenti, spesifik primerlerle amplifiye edilir. PCR sonuçları Red-640 işaretli hibridizasyon problemleriyle analiz edilir. Genotip spesifik erime eğrisi analizi yapılarak saptanır. MTHFR A1298 C mutasyonu için normal olan hasta 65 °C de amplifikasyon analizi yapılır. LightCycler cihazında 640nm dalga boyunda analiz yapılır. Mutant MTHFR A1298C mutasyonu 58,5–59,5 °C de ölçüm yapılır.

3.2.4. MTHFR C 677T Mutasyonunun Analizi

MTHFR C677T geninin 233 bp'lik fragmenti Red–640 işaretli problemlerle ve spesifik primerlerle amplifiye edilir. Genotip erime eğrisi analizi yapılarak belirlenir. LightCycler cihazında 640 nm dalga boyunda gerçek zamanlı PCR teknolojisi ile ölçümler yapılır. Normal genotip 62,5 °C de amplifikasyon analiz yapılır. Mutant olan genotip ise 55 °C de amplifikasyon analizi yapılır. Heterozigot olan genotip ise 55–62,6 °C olmak üzere iki ayrı noktada amplifikasyon analizi yapılır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standard sapma SD veya yüzde (%) olarak sunuldu. Parametrik olma koşulunun sağlanması için n'nin her grupta 30'un üstünde olması yanında Kolmogorov-Smirnov analizi ile grupların varyanslarının homojen olup olmadığı test edildi. Parametrik olma koşulunu sağlayan veriler için gruplar arası karşılaştırma ANOVA, ikili grupların karşılaştırılmasında ise student-T test kullanıldı. Parametrik koşulların karşılanmadığı durumlarda ise gruplar arası karşılaştırmada Kruskal- Wallis, ikili grup karşılaştırmada ise Mann- Whitney U testi kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiki analizler SPSS 15,0 (Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

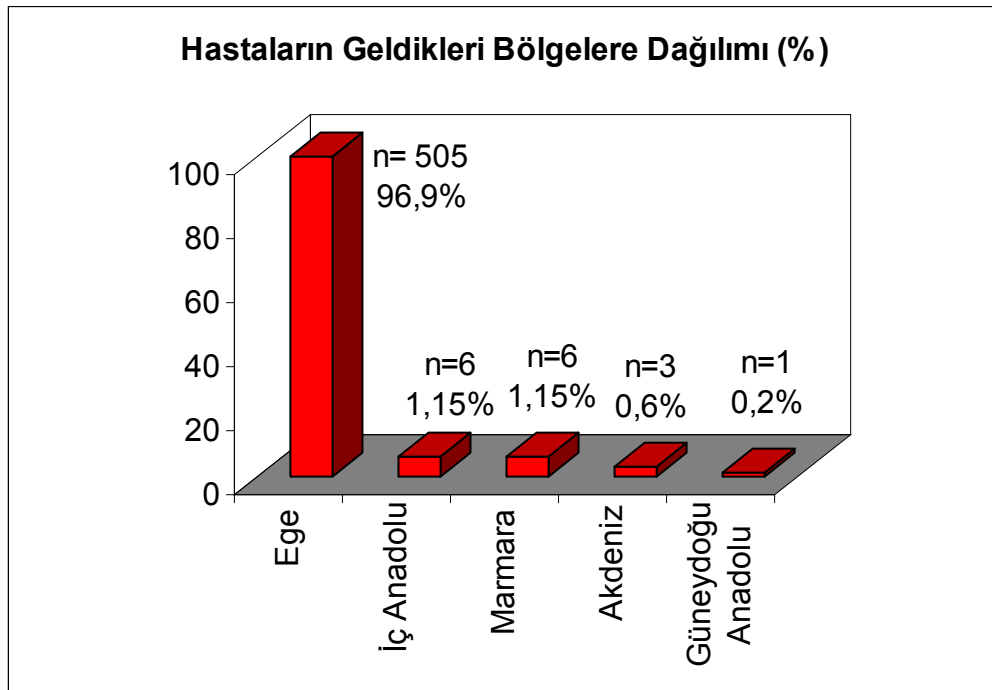
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde içerisinde 1998 Eylül–2009 Aralık ayı içerisinde trombofili için genetik yatkınlıktan şüphelenilen 527 hasta dahil edildi. Hastaların 325'i (%61,7) kadın, 202'si (%38,3) erkekti.

Ulaşılan 526 hasta içerisinde yaş dağılımının 18–89 arasında olduğu, ortalama yaş, ($42 \pm 14,61$) ortanca yaşın 39,5 olduğu görüldü.

Ulaşılan 235 hastadan, 225'inin (%95,7) sağ, 10'nun ise (%4,3) exitus olduğu görüldü.

Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımlarına bakıldığında birinci sıklıkta 505 kişinin (%96,9) Ege Bölgesi, altı kişinin ise ikinci sıklıkta (%1,15) İç Anadolu ve Marmara Bölgesi'nden geldiği görüldü. Ege Bölgesi içerisinde de en fazla hastanın %82 oranında İzmir'den geldiği görüldü. Bu da beklenen bir durumdur.

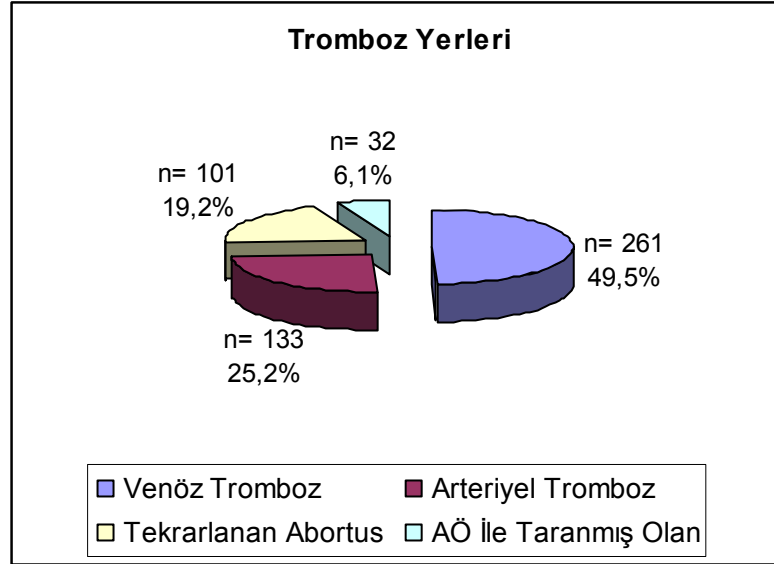
Tablo 4.1.1 Hastaların geldikleri bölgelere göre dağılımı



Hastaların 206'sının iç hastalıkları (%39,1), 176'sının cerrahi branşlar (%33,4), 145'inin ise (%27,5) diğer dahili birimlerden refere edildikleri saptandı. İç hastalıklarından ise en fazla refere edildikleri bölüm ise hematoloji idi.

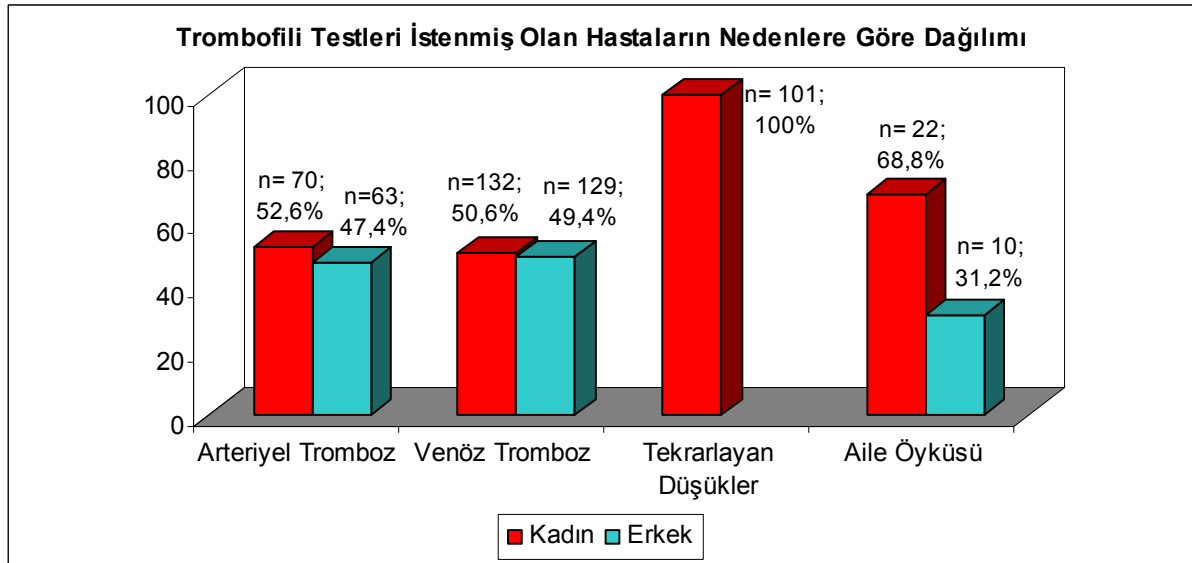
Hastaların %49,5'inde venöz, %25,2'sinde arteriyel tromboz, %19,2'sinde tekrarlayan abortus olduğu, %6,1'inin ise aile öyküsü nedeniyle taranmış oldukları görüldü.

Tablo 4.1.2 Hastaların tromboz özelliklerine göre dağılımı



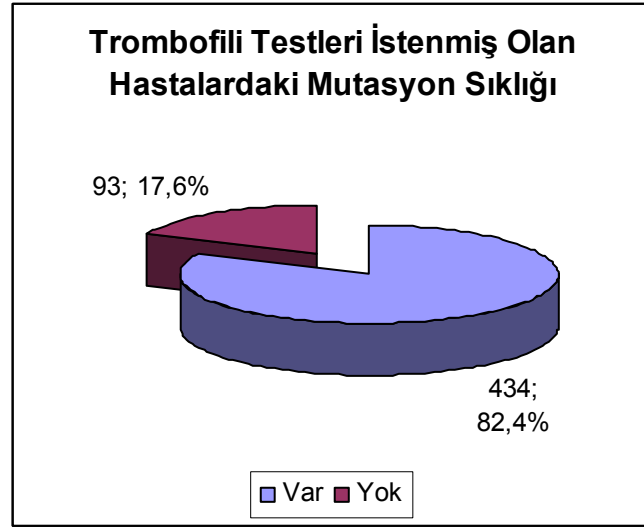
Arteriyel trombozu olanların %52,6'sının, venöz trombozu olanların %50,6'sının, aile öyküsü olanların ise %68,8'nin kadın olduğu görüldü.

Tablo 4.1.3 Trombofili testleri istenmiş olan hastaların nedenlere göre dağılımı



Trombofili nedeni ile değerlendirilen hastaların %82,4'ünde mutasyonun olduğu görüldü.

Tablo 4.1.4 Trombofili testleri istenmiş olan hastalardaki mutasyon sıklığı



Hastaların %27,5'inde ikili mutasyon kombinasyonu, %21,1'inde MTHFR 677 heterozigotluğu, %8,5'inde MTHFR 677 homozigotluğu, %8,2'sinde MTHFR 1298 heterozigotluğu, %7'sinde üçlü mutasyon kombinasyonu, %5,3'ünde MTHFR 1298 homozigotluğu, %2,8'inde FVL heterozigotluğu, %1,3'ünd PG20210A heterozigotluğu, %0,6'sında FVL homozigotluğu olarak saptandı. Hastaların %17,6'sında herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.1.5 Hastaların görülen mutasyonlara göre dağılımı

	Sayı (n):	Yüzde (%):
Mutasyon yok	93	17,6
MTHFR 677 heterozigot	111	21,1
MTHFR 677 homozigot	45	8,5
FVL heterozigot	15	2,8
FVL homozigot	3	,6
PG20210A	7	1,3
MTHFR 1298 heterozigot	43	8,2
MTHFR 1298 homozigot	28	5,3
ikili kombinasyon	145	27,5
üçlü kombinasyon	37	7,0
Total	527	100,0

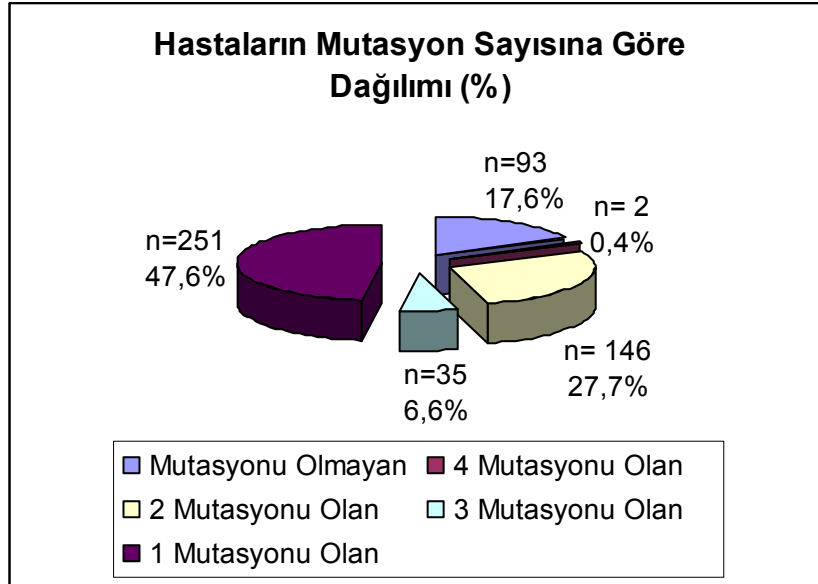
Tablo 4.1.6 İkili ve üçlü kombinasyon saptanan hastaların mutasyonlara göre dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR677 Homozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	9	1, 7
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Homozigot	2	0, 4
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot	32	6, 1
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	5	0, 9
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	3	0, 6
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot, PG20210 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	2	0, 4
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Homozigot	3	0, 6
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Homozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Homozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, PG20210A Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot	4	0, 8
Faktör V Leiden Heterozigot, PG20210A Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	2	0, 4
Faktör V Leiden Heterozigot, PG20210A Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, PG20210A Heterozigot	3	0, 6
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR1298 Heterozigot	3	0, 6
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR677 Heterozigot	3	0, 6
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR677 Homozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Homozigot, MTHFR677 Homozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot	1	0, 2
Faktör V Leiden Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot, PG20210A Heterozigot	1	0, 2
MTHFR1298 Heterozigot, MTHFR677 Homozigot	1	0, 2
MTHFR677 Homozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	4	0, 8
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	64	12, 1
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot, PG20210 Heterozigot	1	0, 2
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Homozigot	1	0, 2
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	5	0, 9

MTHFR677 Heterozigot, PG20210A Heterozigot	1	0, 2
MTHFR677 Heterozigot, PG20210A Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	2	0, 4
MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
PG20210A Heterozigot, MTHFR 677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	9	1, 7
PG20210A Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	2	0, 4
PG20210A Heterozigot, MTHFR1298 Homozigot	1	0, 2
PG20210A Heterozigot, MTHFR677 Homozigot	1	0, 2
PG20210A Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	2	0, 4
PG20210A Heterozigot, MTHFR677 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
PG20210A heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
PG20210 Heterozigot, MTHFR1298 Heterozigot	1	0, 2
Total	527	100

Hastaların %47,6'sında bir, %27,7'sinde iki, %6,6'sında üç, %0,4'ünde ise dört mutasyon olduğu görüldü.

Tablo 4.1.7 Hastaların mutasyon sayısına göre dağılımı



Arteriyel trombozu olan hastaların %32,3'ünde ikili mutasyon, %30,8'inde ise MTHFR C677 heterozigotluğu görüldü. Hastaların % 12'sinde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.1.8 Arteriyel trombozlu hastalarda saptanan mutasyonlar

Arteriyel Trombozlu Hastalarda Saptanan Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkili Kombinasyon	43	32,3%
MTHFR C677 Heterozigot	41	30,8%
Yok	16	12,0%
MTHFR 677 Homozigot	12	9,0%
MTHFR 1298 Heterozigot	9	6,8%
MTHFR 1298 Homozigot	7	5,3%
Üçlü Kombinasyon	3	2,3%
PG20210A Heterozigot	2	1,5%
Toplam	133	100%

Venöz trombozu olan hastaların % 26,1'inde ikili mutasyon, % 15,3'ünde MTHFR C677 heterozigotluğu saptandı. Hastaların %19,2'sinde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.1.9 Venöz trombozlu hastalarda saptanan mutasyonlar

Venöz Trombozlu Hastalarda Saptanan Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkili Kombinasyon	68	26,1%
Yok	50	19,2%
MTHFR C677 Heterozigot	40	15,3%
Üçlü Kombinasyon	26	10%
MTHFR 1298 Heterozigot	23	8,8%
MTHFR 677 Homozigot	21	8%
MTHFR 1298 Homozigot	13	5%
Faktör V Leiden Heterozigot	13	5%
PG20210A Heterozigot	4	1,5%
Faktör V Leiden Homozigot	3	1,1%
Toplam	261	100%

Tekrarlayan abortusu olan hastalarda ikili mutasyon %25,7, MTHFR C677 Heterozigotluğu ise %22,8 oranında görüldü. % 21,8'inde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.1.10 Tekrarlayan abortuslu hastalarda saptanan mutasyonlar

Tekrarlayan Abortuslu Hastalarda Saptanan Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkili Kombinasyon	26	25,7%
MTHFR C677 Heterozigot	23	22,8%
Yok	22	21,8%
MTHFR 1298 Heterozigot	11	10,9%
MTHFR 677 Homozigot	9	8,9%
MTHFR 1298 Homozigot	5	5,0%
Üçlü Kombinasyon	3	3,0%
PG20210A Heterozigot	1	1,0%
Faktör V Leiden Homozigot	1	1,0%
Faktör V Leiden Heterozigot	0	0,0%
Toplam	101	100 %

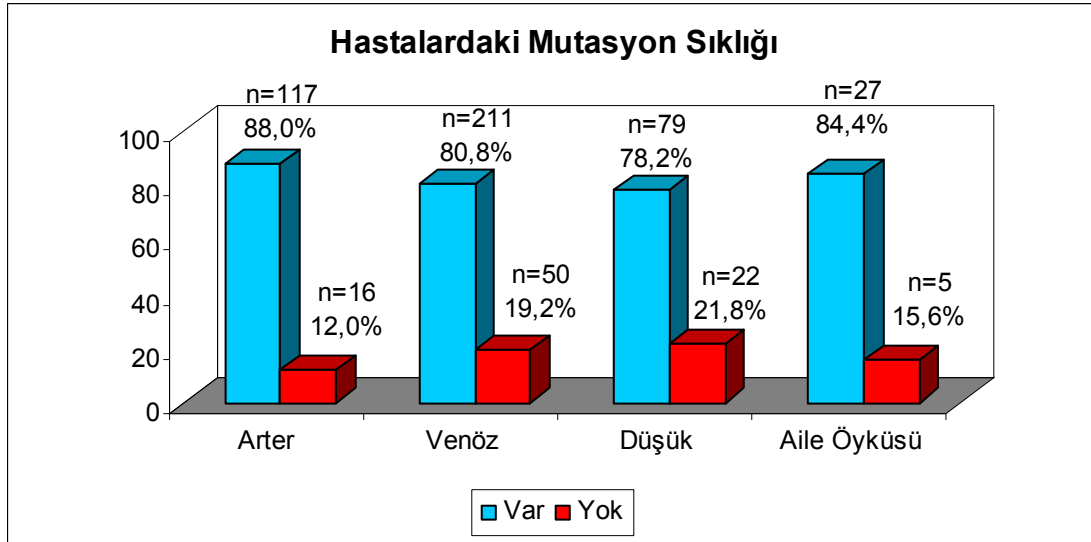
Aile öyküsü nedeni ile taranan hastaların %25,0'inde ikili mutasyon, %21,9'unda MTHFR C677 Heterozigotluğu saptandı. %15,6'sında ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Tablo 4.1.11 Aile öyküsü sebebiyle taranan hastalarda saptanan mutasyonlar

Aile Öyküsü Sebebiyle Taranan Hastalarda Saptanan Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkili Kombinasyon	8	25,0%
MTHFR C677 Heterozigot	7	21,9%
Yok	5	15,6%
Üçlü Kombinasyon	5	15,6%
MTHFR 677 Homozigot	3	9,4%
MTHFR 1298 Homozigot	3	9,4%
Faktör V Leiden Heterozigot	1	3,1%
MTHFR 1298 Heterozigot	0	0,0%
PG20210A Heterozigot	0	0,0%
Toplam	32	100%

Arteriyel trombozu olanların %88'inde, venöz trombozu olanların %80,8'inde, tekrarlayan abortusu olanların %78,2'sinde, aile öyküsü nedeni ile tanınmış olanların ise % 84,4'ünde mutasyon varlığı saptandı.

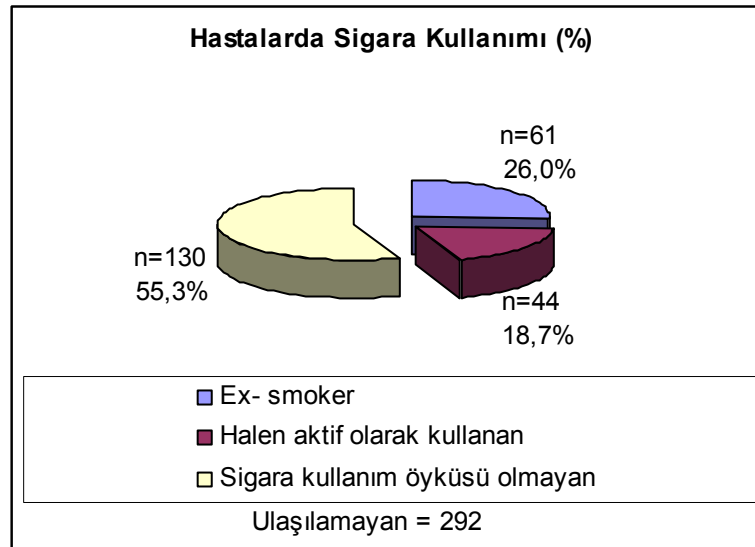
Tablo 4.1.12 Hastaların mutasyon sıklıklarına göre dağılımı



4.2. Hastalardaki Sigara Öyküsü

Ulaşılan 235 hastanın %55,3'ünün hiç sigara kullanmadığı, %26'sının ex-smoker olduğu, % 18,7'inin ise halen aktif olarak sigara kullandığı görüldü.

Tablo 4.2.1 Hastalardaki sigara kullanım özelliklerine göre dağılımı



Arteriyel trombozu olanların %41'inde, venöz trombozu olanların %54,7'sinde, tekrarlayan abortusu olanların %79,5'inde, aile öyküsü nedeni ile taranmış olanların ise %46,2'sinde sigara kullanım öyküsünün olmadığı görüldü.

Tablo 4.2.2 Hastalardaki sigara kullanımının alt gruplarına göre dağılımı

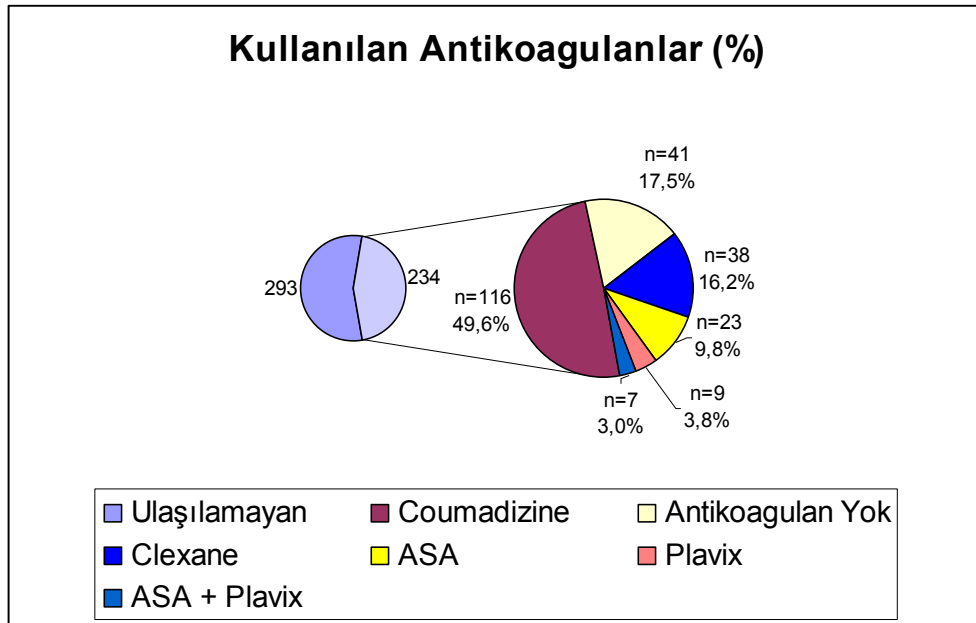
Sigara Kullanımı	Var (n)	Var (%)	Yok (n)	Yok (%)	Ex- smoker (n)	Ex- smoker (%)	Ulaşılamayan (n)
Arteriyel Tromboz:	15	24,6	25	41	21	34,4	72
Venöz Tromboz:	23	19,7	64	54,7	30	25,6	144
Tekrarlayan Abortusu Olanlar:	3	6,8	35	79,5	6	13,6	57
Aile Öyküsü Olanlar:	3	23,1	6	46,2	4	30,8	19

4.3. Hastarda Antikoagulan Kullanımı

Ulaşılan 232 hastanın 188'inde (%81) daha önceden emboli öyküsünün olmadığı, 44'ünde ise (%19) emboli öyküsünün olduğu görüldü.

Ulaşılan 234 hastanın %49,6'sının tromboz sonrasında warfarin, %16,2'sinin düşük moleküler ağırlıklı heparin, %9,8'nin ASA kullandığı, %17,5'nin ise herhangi bir antiagregan ya da antikoagulan kullanmadığı gözlemlendi.

Tablo 4.3.1 Hastaların kullanılan antikoagulanlara göre dağılımı



Ulaşılan 228 hastanın 130'nun (%57) antikoagulan ya da antiagregan kullanmadığı, 98'inin ise (% 43) kullandığı görüldü.

Merkezimizde aile öyküsü nedeni ile taranmış olanların herhangi bir antikoagulan ya da antiagregan kullanmadığı görüldü. Tekrarlayan abortusu olanların %37,2'sinin, venöz trombozu olanların ise %10,3'ünün, arteriyel trombozu olanların ise %1,6'sının tedavi almadığı görüldü.

Venöz trombozu olanların %74,4'nün; arteriyel trombozu olanların %45,2'sinin, tekrarlayan abortusu olan %2,3'ünün warfarin kullandığı görüldü.

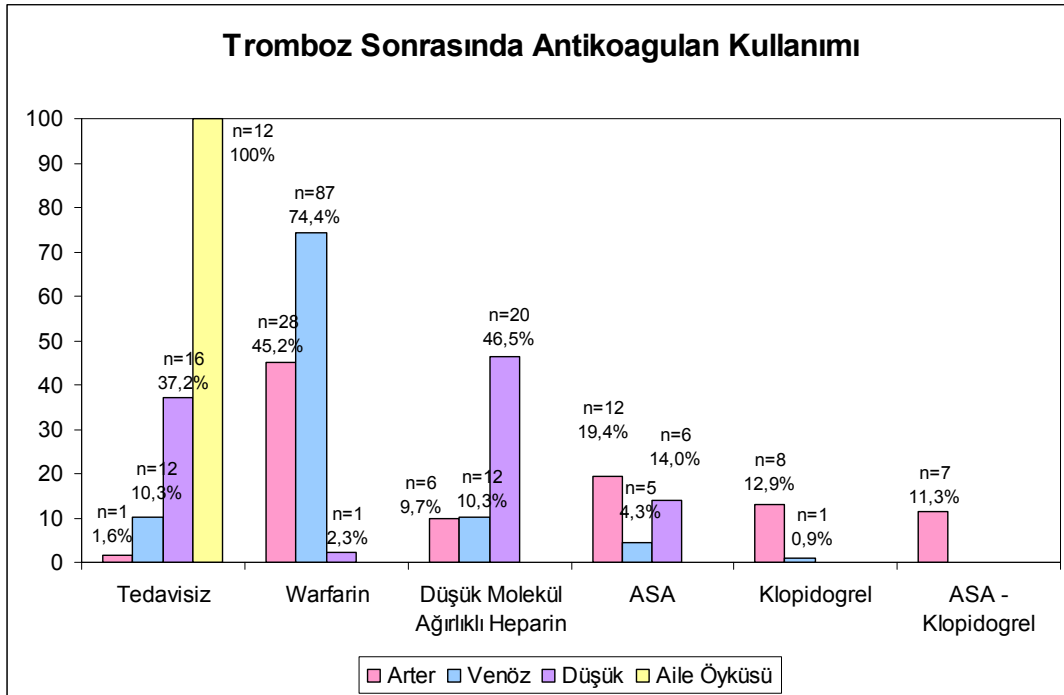
Tekrarlayan abortusu olanların %46,5'nin, venöz trombozu olanların %10,3'ünün, arteriyel trombozu olanların %9,7'sinin düşük moleküler ağırlıklı heparin kullandığı görüldü.

Tekrarlayan abortusu olanların %14'ünün, venöz trombozu olanların %4,3'ünün; arteriyel trombozu olanların %19,4'ünün asa kullandığı görüldü.

Arteriyel trombozu olanların %12,9'nun, venöz trombozu olanların %0,9'unun klopidoğrel kullandığı görüldü.

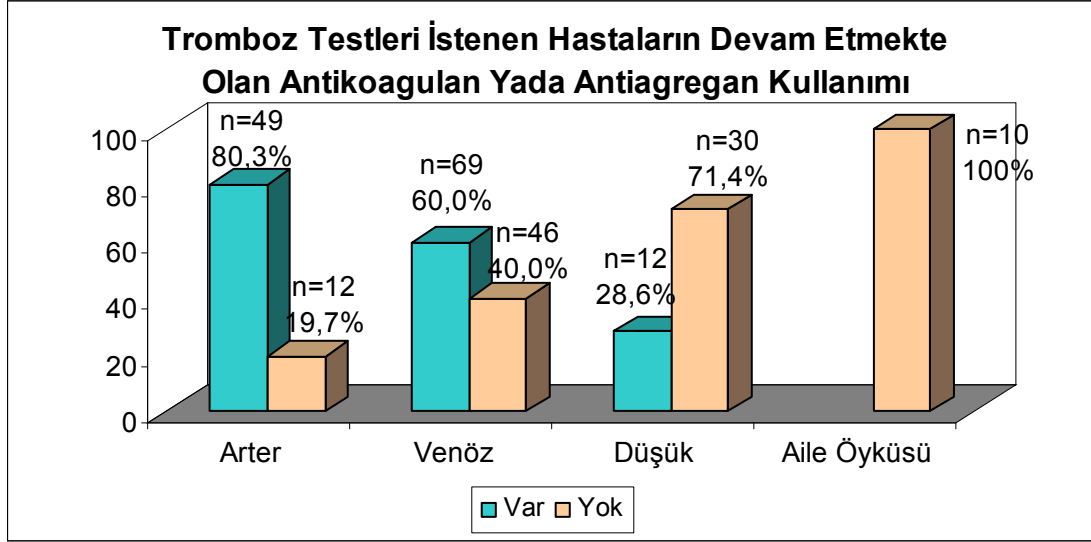
Arteriyel trombozu olanların %11,3'ünün ise asa ve klopidoğrel birlikte kullandığı görüldü.

Tablo 4.3.2 Hastalarda tromboz sonrasında antikoagulan kullanımı



Arteriyel trombozu olanların %80,3'nün, venöz trombozu olanların %60'nın, tekrarlayan abortusu olanların ise %28,6'sının halen antikoagulan ya da antiagregan kullandığı görüldü.

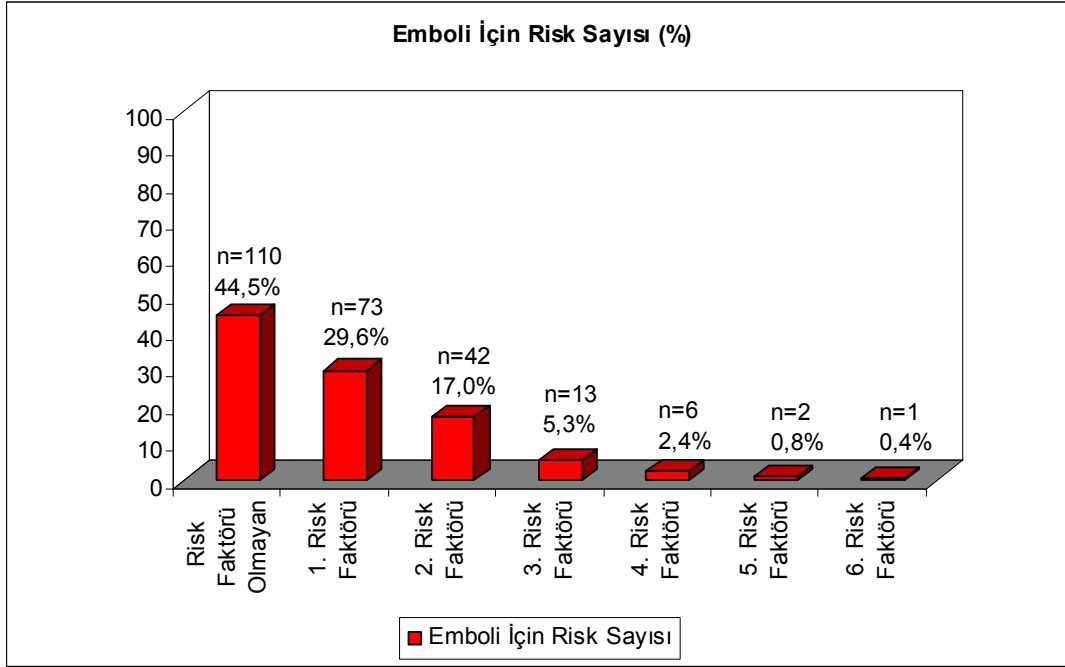
Tablo 4.3.3 Tromboz testleri istenen hastaların halen antikoagulan yada antiagregan kullanımı



Tromboz için risk faktörü olan ve daha önce literatürde tanımlanmış olan BMI, sigara kullanımı, aile öyküsü, metabolik sendrom varlığı, cerrahi, immobilité, kullanılan oral kontraseptif, immunosupresif gibi ilaçlar, ailede tromboz öyküsünün varlığı sorgulandı. Ulaşılan 247 hastanın %44,5'inde herhangi bir risk faktörü olmadığı, %29,6'sında bir, %17'sinde iki, %8,9'unda üç ve üzeri risk faktörü olduğu görüldü.

4.4. Emboli İçin Risk Sayısı

Tablo 4.4.1 Hastaların emboli için risk sayısına göre dağılımı



Arteriyel ve venöz trombozu olan hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı fark mevcuttu. $(42,26 \pm 11, 83) - (47,2 \pm 16, 19)$ sırasıyla, $p= 0,002$); ancak cinsiyetle arteriyel ve venöz tromboz açısından anlamlı fark yoktu ($p= 0,700$).

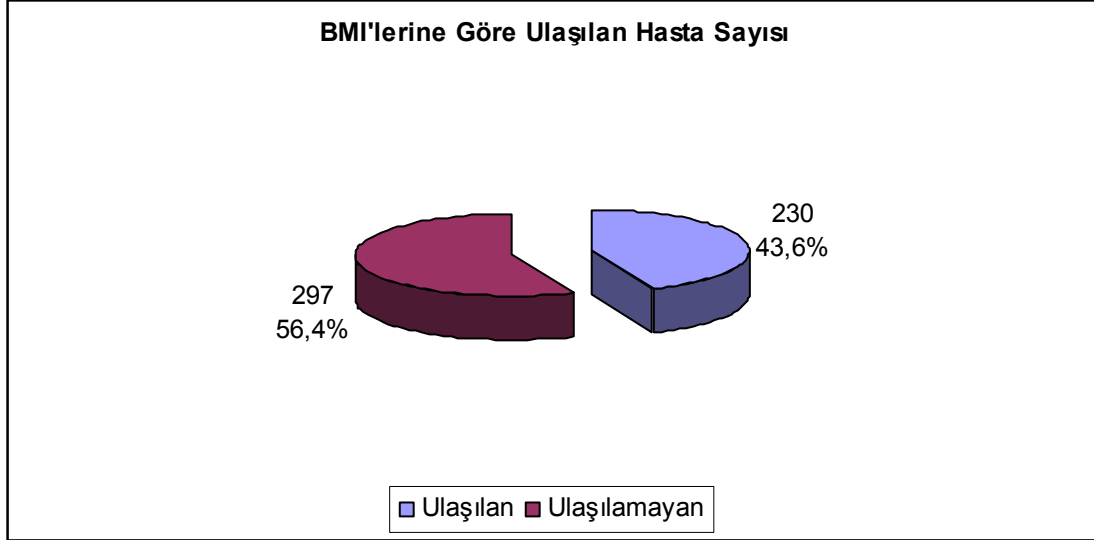
Arteriyel trombozu ve tekrarlayan abortusu olan hastaların ortalama yaşları $(42,26 \pm 11, 83 - 32,09 \pm 6, 05)$ idi. Hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p= 0,001$). Arteriyel trombozlar kadınlarda ve yaşlılarda daha sık olarak izlendi.

Arteriyel trombozu olan ve aile öyküsü nedeni ile taranan hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı fark mevcuttu. $(42,26 \pm 11, 83 - 37,19 \pm 11, 87)$ sırasıyla, $p = 0,031$); ancak cinsiyetle arteriyel tromboz ve aile öyküsü açısından tarananlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,10$). Her iki grupta da tarananların daha çok kadın olduğu görüldü.

4.5. Hastaların Risk Faktörü Özellikleri

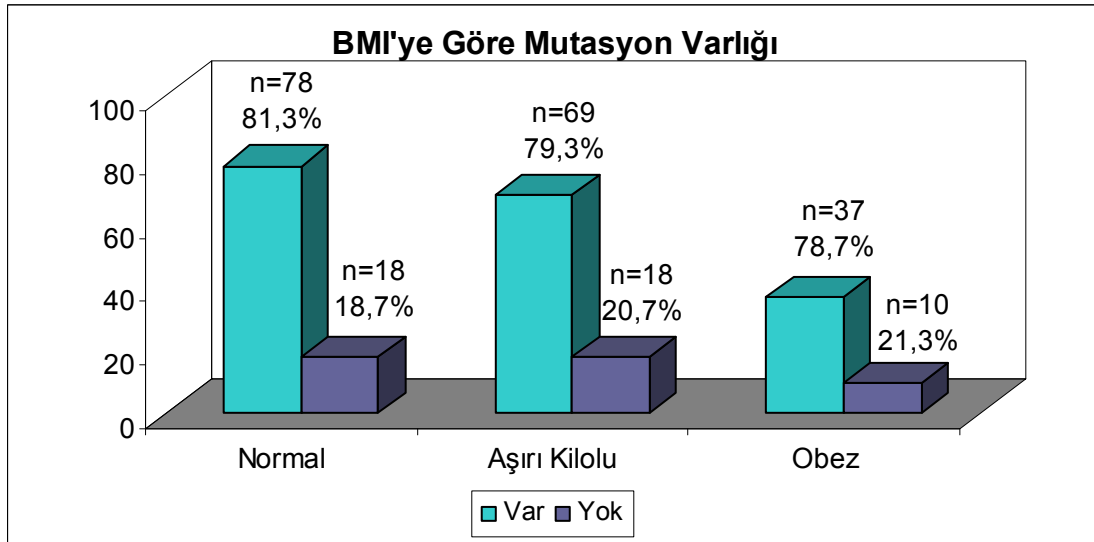
527 hastanın %43,6'sının BMI bilgilerine ulaşılabildi.

Tablo 4.5.1 BMI'e göre ulaşılan hasta sayısı



BMI <25 olanlar normal sağlıklı birey, BMI 25–29 arasında olanlar kilolu, BMI $\geq$ 30 olanlar ise obez olarak değerlendirildi.

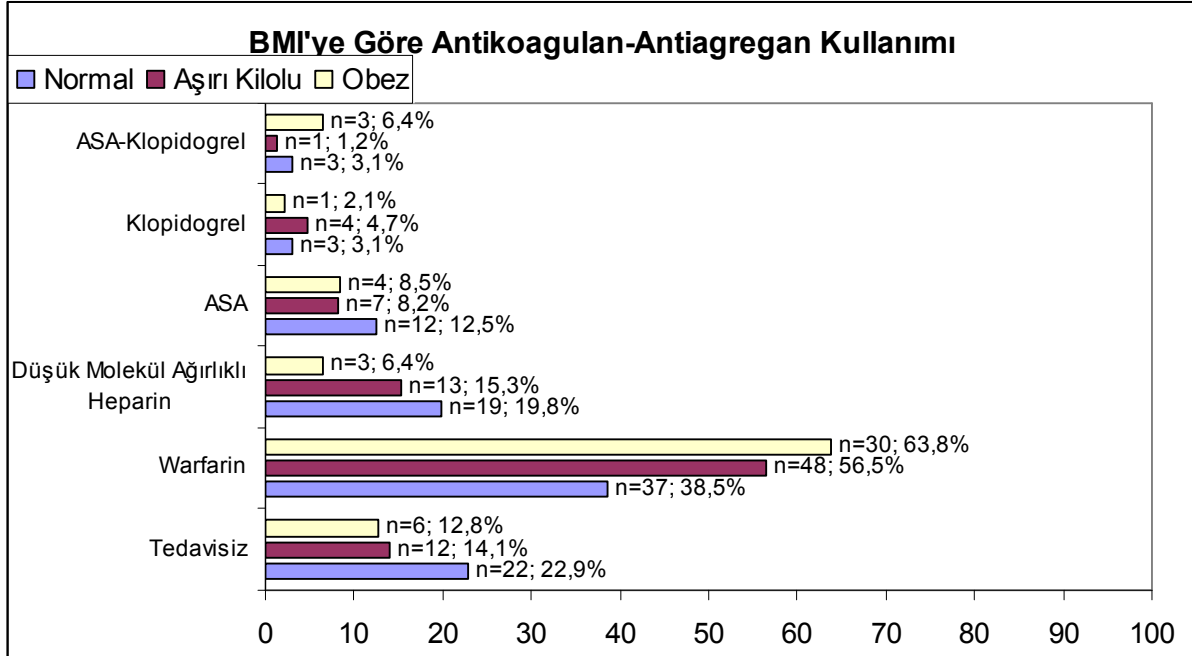
Tablo 4.5.2 BMI'ye göre mutasyon varlığı



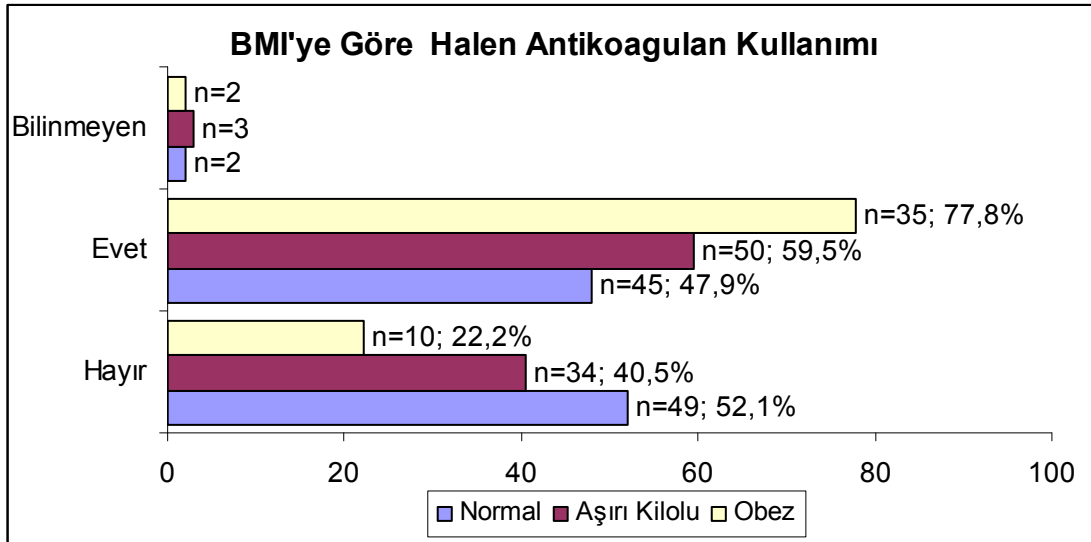
BMI' i normal olan gruptaki hastaların %81,3'ünde; kilolu olanların %79,3'ünde; obez olanların ise %78,7'sinde mutasyon varlığı saptandı.

Obez olan hastaların %77,8'inin, aşırı kilolu olanların %59,5'inin, normal olanların ise %47,9'unun ise halen antikoagulan kullandığı görüldü.

Tablo 4.5.3 BMI'e göre antikoagulan- antiagregan kullanımı



Tablo 4.5.4 BMI'e göre halen antikoagulan kullanımı

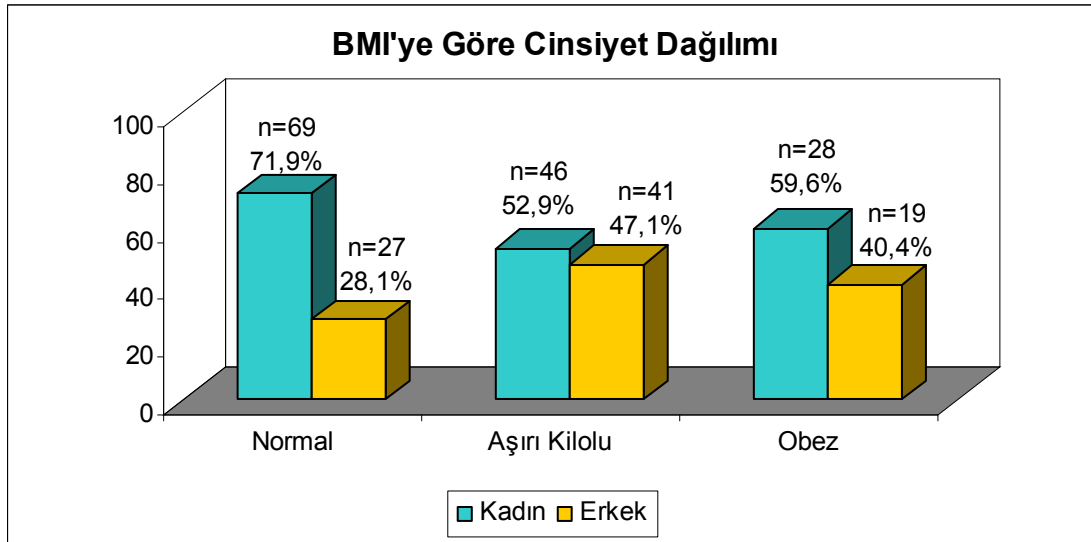


Arteriyel trombozu olan hastaların ortalama BMI: $27,05 \pm 5,66$; venöz trombozu olanların $26,99 \pm 4,88$; tekrarlayan abortusu olanların $24,79 \pm 4,4$, aile öyküsü nedeni ile tromboz testleri istenmiş olan hastaların ise $25,04 \pm 5,29$ olarak hesaplandı.

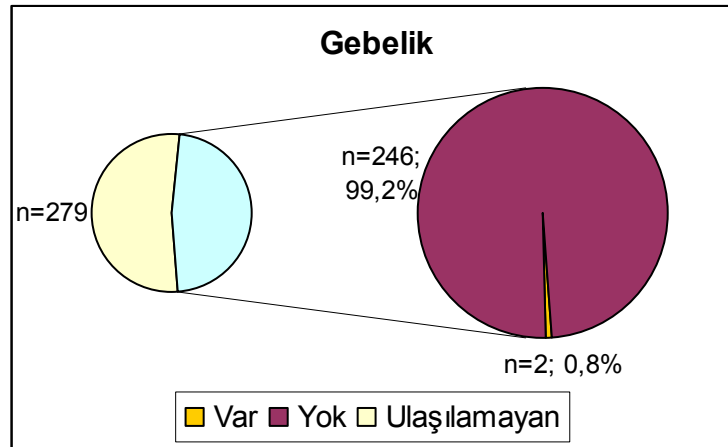
Venöz trombozu olanların %51,1'inin, arteriyel trombozu olanların %36,2'sinin, tekrarlayan düşüğü olanların %8,5'inin, aile öyküsü nedeni ile tarananların ise %4,3'ünün obez olduğu görüldü.

BMI normal olan hastaların %71,9'unun, aşırı kilolu olanların %52,9'nun, obez olanların ise %59,6'sının kadın olduğu görüldü.

Tablo 4.5.5 BMI'e göre cinsiyet dağılımı



Tablo 4.5.6 Tromboliti testleri istenen hastaların gebelik öyküsü



Venöz tromboembolizm arasında en sık DVT, arteriyel tromboembolizm arasında ise serebral infarkt olduğu görüldü.

Tablo 4.5.7 Hastalarda tromboz atağı sırasında OKS kullanımı

Ulaşılan		Ulaşılamayan
Kullanan	Kullanmayan	
146	-	381

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında MTHFR 1298 homozigot, MTHFR 1298 heterozigot, PTMhomozigot, MTHFR C677 homozigot mutasyonları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p: 0, 563, p: 0, 574, p: 0, 795; p: 0, 965).

FVL heterozigot, FVL homozigot, PTM heterozigot, MTHFR C677 heterozigot mutasyonları arasında ise anlamlı fark saptandı (sırasıyla p: 0,001, p: 0,012, p: 0,013, p: 0,002).

Tablo 4.5.8 Tekrarlayan düşük ve aile öyküsü nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı

	Tanı	n
MTFR677 Homozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
MTFR677 Heterozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
MTFR1298 Homozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
MTFR1298 Heterozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
Faktör V Leiden Homozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
Protrombin 2010 Homozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32

	Toplam	133
Faktör V Leiden Heterozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133
Protrombin 2010 Heterozigot	Düşük	101
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	133

Aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında Faktör V Leiden ve PG 2010 heterozigot mutasyonları arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p: 0,01, p: 0,013).

Tablo 4.5.9 Arteriyel tromboz ve aile öyküsü nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı

	Tanı	n
MTFR677 Homozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
MTFR677 Heterozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
MTFR1298 Homozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
MTFR1298 Heterozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
Faktör V Leiden Homozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
Protrombin 2010 Homozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
Faktör V Leiden Heterozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165
Protrombin 2010 Heterozigot	Arter	133
	Aile Öyküsü	32
	Toplam	165

Aile öyküsü ve arteriyel trombozu olan hastalar arasında Faktör V Leiden homozigot ve heterozigot mutasyonu açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla p: 0,04, p: 0,001).

Tablo 4.5.10 Arteriyel tromboz ve venöz tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı

	Tanı	n
MTFR677 Homozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
MTFR677 Heterozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
MTFR1298 Homozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
MTFR1298 Heterozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
Faktör V Leiden Homozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
Protrombin 2010 Homozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
Faktör V Leiden Heterozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392
Protrombin 2010 Heterozigot	Arter	133
	Venöz	259
	Toplam	392

Venöz trombozu ve arteriyel trombozu olan hastalar arasında MTFR C677 heterozigot (p= 0,001); FVL homozigot (p = 0,012), FVL heterozigot (p= 0,002) mutasyonları arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.5.11 Tekrarlayan düşük ve arteriyel tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı

	Tanı	n
MTFR677 Homozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
MTFR677 Heterozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
MTFR1298 Homozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
MTFR1298 Heterozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
Faktör V Leiden Homozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
Protrombin 2010 Homozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
Faktör V Leiden Heterozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234
Protrombin 2010 Heterozigot	Arter	133
	Düşük	101
	Toplam	234

	MTFR677 Homozigot	MTFR677 Heterozigot	MTFR1298 Homozigot	MTFR1298 Heterozigot	Faktör V Leiden Homozigot	Protrombin 2010 Homozigot	Faktör V Leiden Heterozigot	Protrombin 2010 Heterozigot
p=	0,974	0,042	0,981	0,760	1,000	1,000	0,359	0,197

Tekrarlayan abortusu olan ve arteriyel trombozu olan hastalar arasında mutasyon analizleri açısından yalnızca MTHFR677 heterozigotluğu açısından anlamlı fark saptandı (p: 0,042).

Tablo 4.5.12 Tekrarlayan düşük ve venöz tromboz nedeniyle taranan hastalardaki mutasyonların alt gruplara göre dağılımı

	Tanı	n
MTHFR677 Homozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
MTHFR677 Heterozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
MTHFR1298 Homozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
MTHFR1298 Heterozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
Faktör V Leiden Homozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
Protrombin 2010 Homozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
Faktör V Leiden Heterozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360
Protrombin 2010 Heterozigot	Venöz	259
	Düşük	101
	Toplam	360

	MTHFR677 Homozigot	MTHFR677 Heterozigot	MTHFR1298 Homozigot	MTHFR1298 Heterozigot	Faktör V Leiden Homozigot	Protrombin 2010 Homozigot	Faktör V Leiden Heterozigot	Protrombin 2010 Heterozigot
p=	0,801	0,256	0,933	0,798	0,028	0,532	0,058	0,005

Tekrarlayan abortusu olan ve venöz trombozu olan hastalar arasında faktör V Leiden homozigot (p: 0,028), PG2010 heterozigot (p: 0,005) mutasyonları açısından anlamlı fark saptandı.

4.6. Tromboz Testleri İstenmiş Olan Hastalardaki Yaş, Cinsiyet, Tromboz Yeri Arasındaki İlişki

Tablo 4.6.1 Hastaların yaş, cinsiyet ve tromboz yeri arasındaki ilişki

	Risk Sayısına Göre Grup	n	Ortalama
Yaş	Yok	110	85,33
	1	73	137,16
	2	42	169,70
	3 Ve Üzeri	22	186,43
	Toplam	247	
Cinsiyet	Yok	110	137,07
	1	73	112,10
	2	42	111,25
	3 Ve Üzeri	22	122,48
	Toplam	247	
Tromboz Yeri	Yok	110	148,53
	1	73	107,86
	2	42	94,81
	3 Ve Üzeri	22	110,66
	Toplam	247	

Tromboz testleri istenmiş olan hastalarda risk sayısı ile yaş, cinsiyet, tromboz arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p: 0,001, p: 0,020, p: 0,001).

Tablo 4.6.2 Hastaların risk sayısına göre gruplandırılması

		Risk Sayısına Göre Grup				Toplam
		Yok	1	2	3 Ve Üzeri	
Yeni Tanı	Arter	22	22	16	5	65
	Venöz	40	45	25	16	126
	Düşük	40	3		1	44
	Aile Öyküsü	8	3	1		12
Toplam		110	73	42	22	247

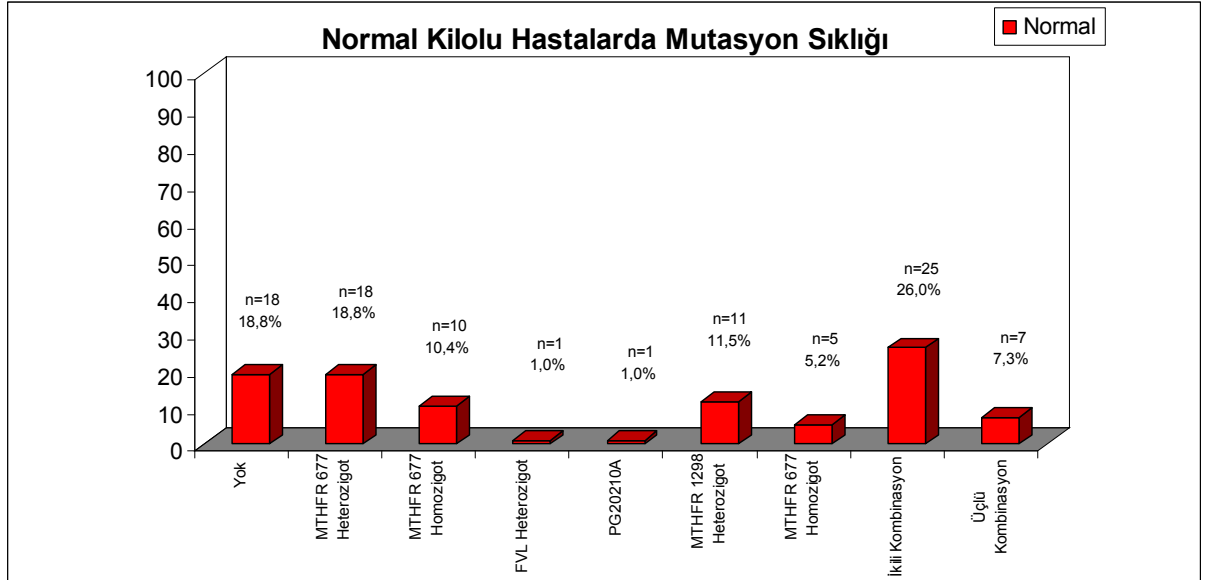
4.7. Hastaların BMI'ye Göre Özellikleri

Normal kilolu hastalarda %26 oranında ikili mutasyon varlığı, %18,8 oranında MTHFR C677 heterozigot varlığı görüldü. %18,8 oranında ise herhangi bir mutasyon olmadığı görüldü.

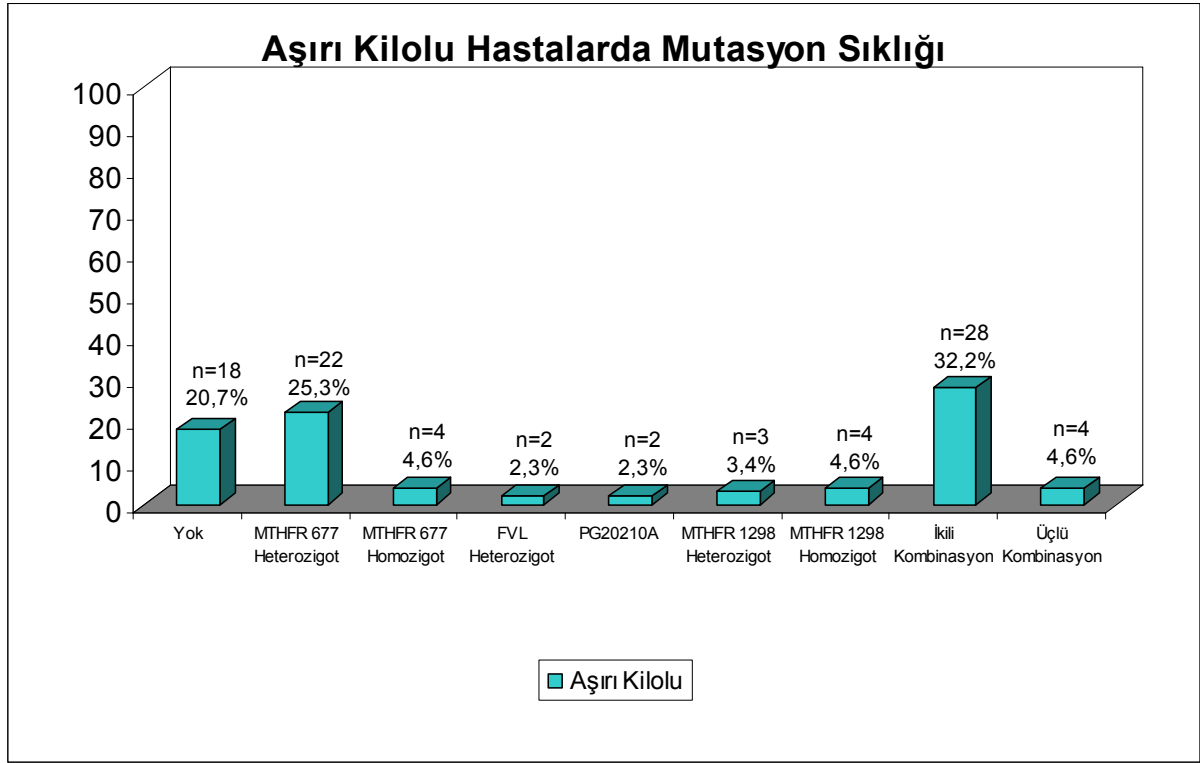
Aşırı kilolu hastaların %32,2'sinde ikili mutasyon, %25,3 MTHFR C677 heterozigot varlığı saptandı. Hastaların %20,7'sinde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

Obez hastaların %38,3'ünde ikili mutasyon, %10,6'sında MTHFR C677 heterozigot varlığı saptandı. %21,3'ünde ise herhangi bir mutasyon saptanmadı.

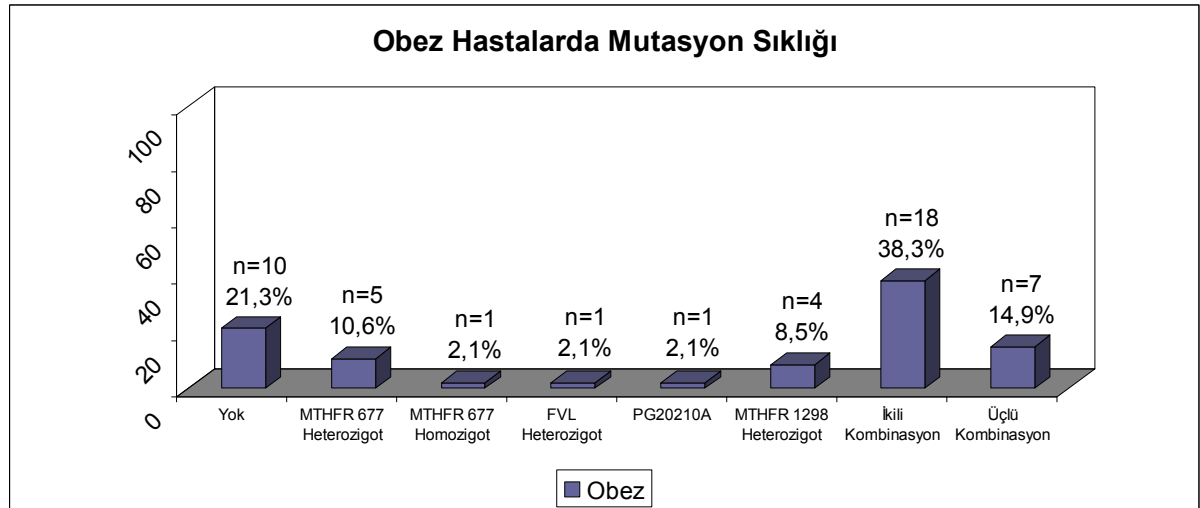
Tablo 4.7.1 Normal kilolu hastalarda mutasyon sıklığı



Tablo 4.7.2 Aşırı kilolu hastalarda mutasyon sıklığı

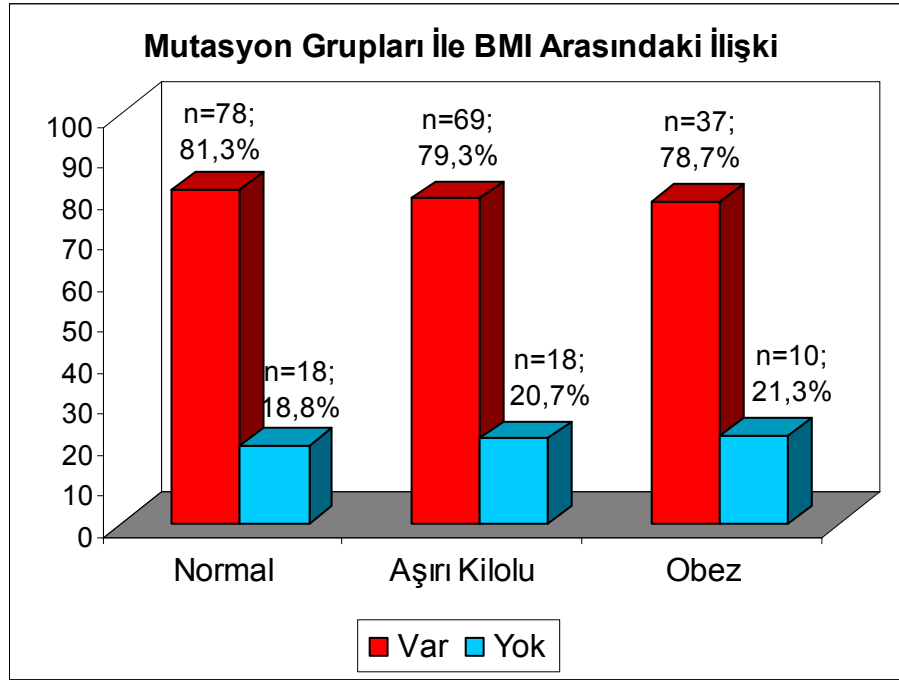


Tablo 4.7.3 Obez hastalarda mutasyon sıklığı



BMI'ı normal olanların %81,3'ünde, aşırı kiloluların %79,3'ünde, obez olanların ise %78,7'sinde mutasyon olduğu görüldü

Tablo 4.7.4 Mutasyon grupları ile BMI arasındaki ilişki



BMI'ı normal olan hastaların %38,5'nin, kiloluların %55,2'sinin, obezlerin ise %63,8'nin warfarin kullandığı görüldü.

Tablo 4.7.5 BMI'ye göre antikoagulan-antiagregan kullanımı

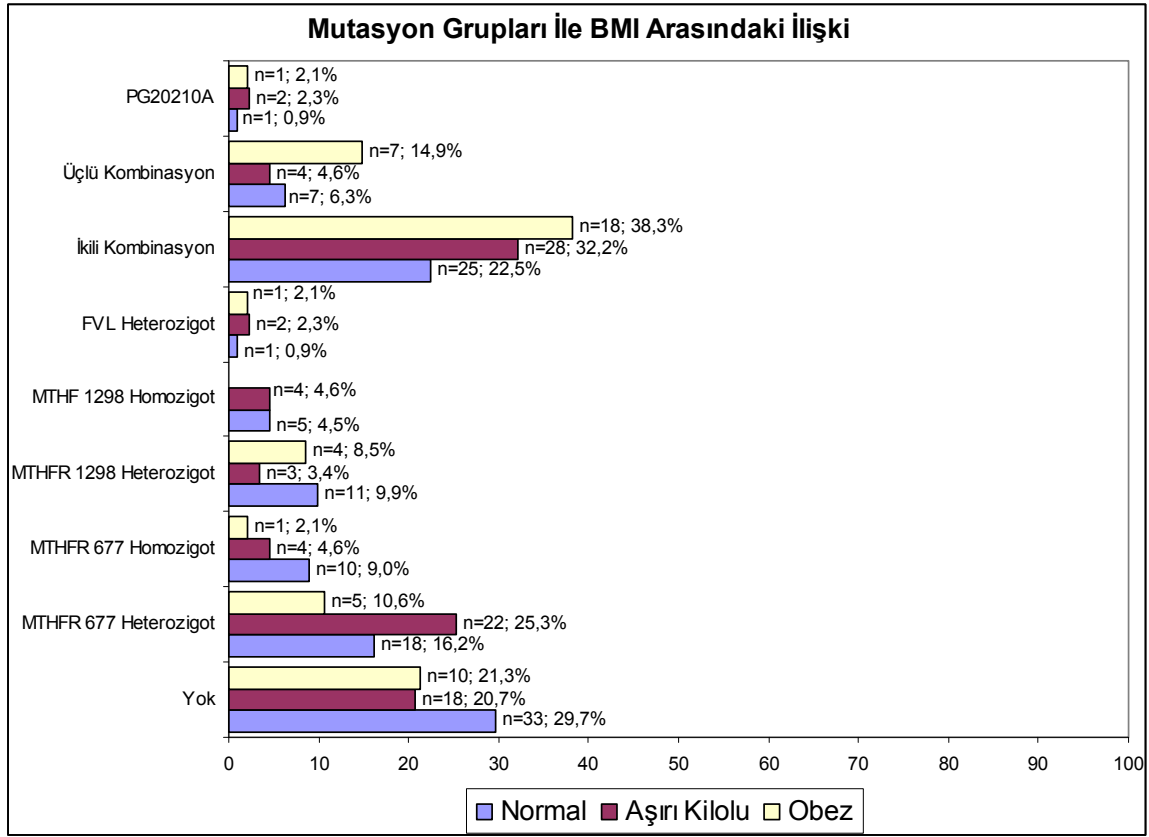
	Normal		Aşırı Kilolu		Obez	
	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)	n	Yüzde (%)
Tedavisiz	22	22,9%	12	13,8%	6	12,6%
Warfarin	37	38,5%	48	55,2%	30	63,8%
Klopidogrel	3	3,1%	4	4,6%	1	2,1%
ASA	12	12,5%	7	8,0%	4	8,5%
ASA - Klopidogrel	3	3,1%	1	1,1%	3	6,4%
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	19	19,8%	13	14,9%	3	6,4%

BMI normal olan hastaların %29,7'sinde herhangi bir mutasyon olmadığı, %22,5'inde ise ikili kombinasyon olduğu görüldü.

Aşırı kiloluların ise %25,3'ünde MTHFR 677 heterozigot mutasyonu olduğu, %20,7'sinde herhangi bir mutasyon olmadığı görüldü.

Obezlerin ise %38,3'ünde ikili kombinasyonun olduğu, %21,3'ünde ise herhangi bir mutasyon olmadığı görüldü.

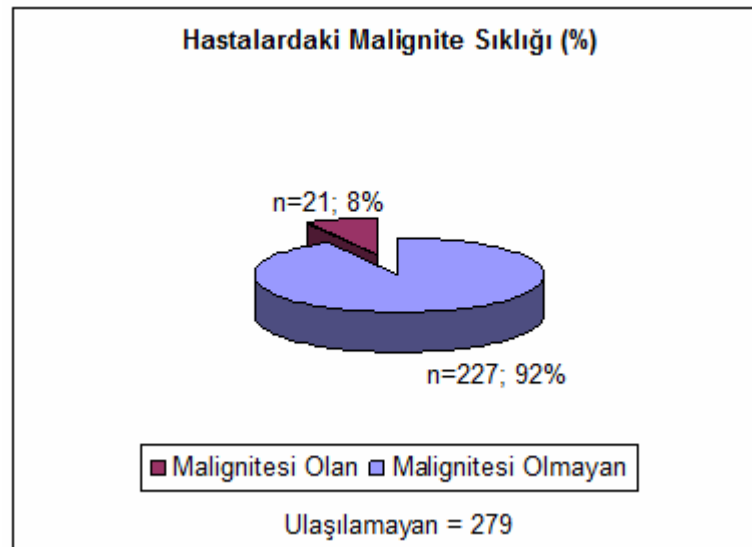
Tablo 4.7.6 Mutasyon grupları ile BMI arasındaki ilişki



4.8. Hastalardaki Malignite Özellikleri

Bizim çalışmamızda da ulaşılan 227 hastanın %8'inde malignite olduğu gözlemlendi, diğer çalışmalarla benzer olarak yorumlandı. Bu 21 hastanın 15 inde (%11,9) venöz trombozun, altısında ise arteriyel tromboz (% 9,2) olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.8.1 Hastalardaki malignite sıklığı



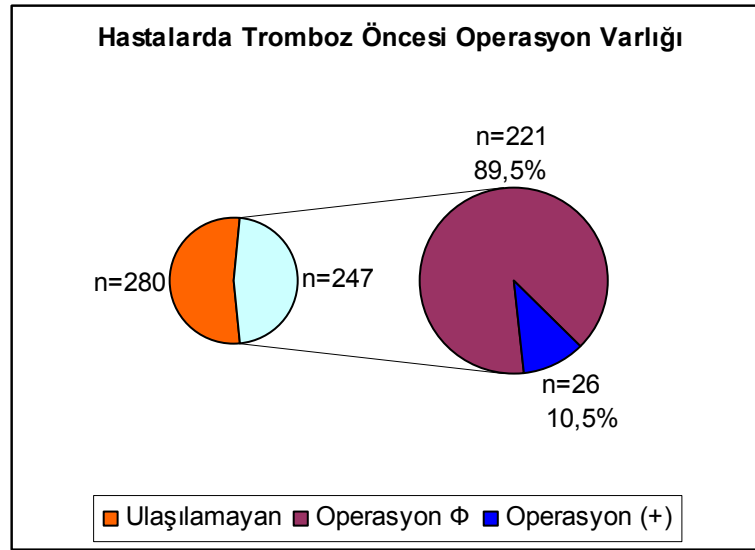
Tablo 4.8.2 Malignitesi olan hastalarda tromboz özellikleri

	Malignite (n)	Yüzde (%)	Ulaşılamayanlar
Arteriyel Tromboz	6	9,2	68
Venöz Tromboz	15	11,9	135
Tekrarlayan Abortus	0	0,0	57
Aile Öyküsü	0	00,	19

4.9. Hastalardaki Operasyon, İmmobilite, Travma Özellikleri

Bizim yaptığımız çalışmada ise ulaşılan 248 hastanın yalnızca 2'sinde (%0,8) oranında gebelik sırasında tromboz olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ulaşılan 247 hastanın %10,5'inde tromboz öncesinde operasyon olduğu görüldü.

Tablo 4.9.1 Hastalarda tromboz öncesi operasyon varlığı

Bu hastaların %19,2'sinde operasyon sonrasında venöz, %1,5'inde arteriyel tromboz, %2,3'ünde ise abortus olduğu görüldü.

Tablo 4.9.2 Operasyon öyküsü olan hastaların tarama nedenlerine göre dağılımı

Operasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ulaşılamayan (n)
Arteriyel Tromboz	1	1,5	68
Venöz Tromboz	24	19,2	136
Tekrarlayan Abortusu Olanlar	1	2,3	57
Aile Öyküsü Olanlar	0	0	19

Çalışmamızda ulaşılan 248 hastanın, 37'sinde tromboz öncesinde hastaların immobil kaldığı veya cerrahi ya da travma olduğu görüldü. Bu kolaylaştırıcı faktörleri olan hastaların %26,2'sinde venöz; %4,6'sında arteriyel tromboz, %2,3'ünde tekrarlayan abortus olduğu görüldü

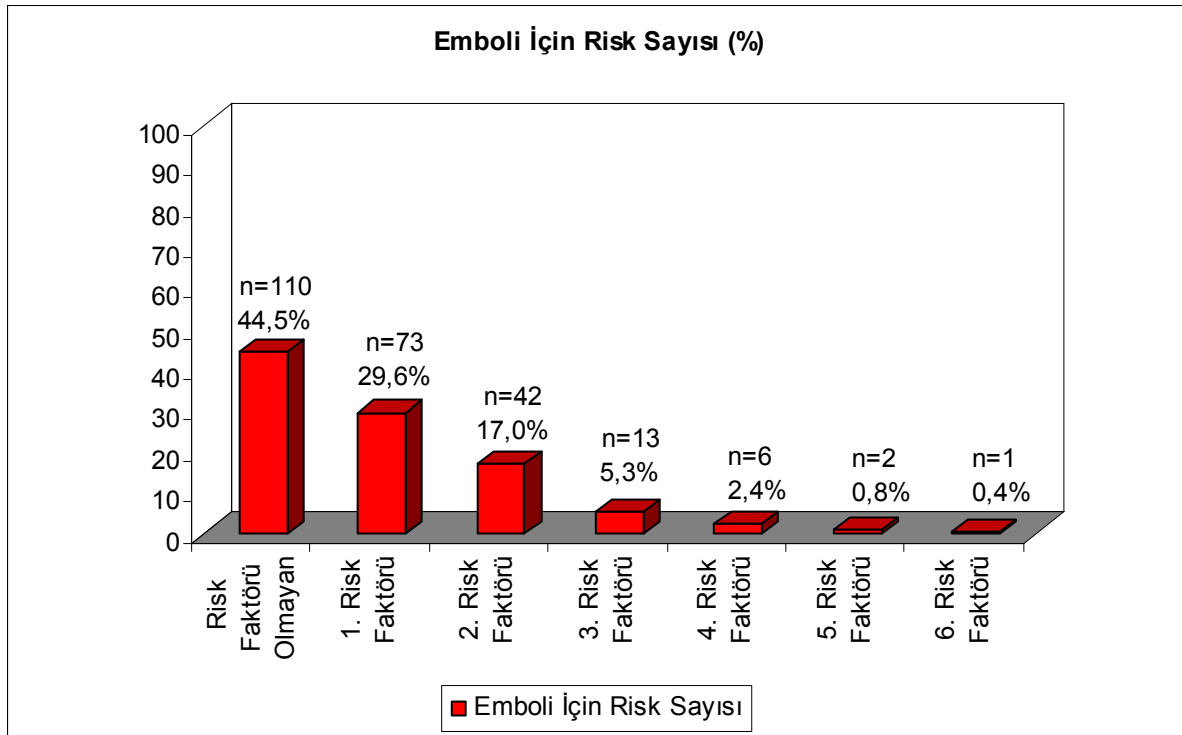
Tablo 4.9.3 Hastalarda immobilitite –cerrahi-travma öyküsüne göre tromboz nedenleri

İmmobilitite/ Cerrahi/ Travma	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ulaşılamayan (n)
Arteriyel Tromboz	3	4,6	68
Venöz Tromboz	33	26,2	135
Tekrarlayan Abortusu Olanlar	1	2,3	57
Aile Öyküsü Olanlar	0	0,0	19

4.10. Hastaların Risk Sayısına Göre Özellikleri

Ulaşılan 247 hasta risk sayısına göre gruplandırıldı. %44,5 oranında risk faktörü olmadığı, %29,6 oranında bir, %17 oranında iki, %8,9 oranında ise üç ve üzeri risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 4.10.1 Emboli için risk sayısı

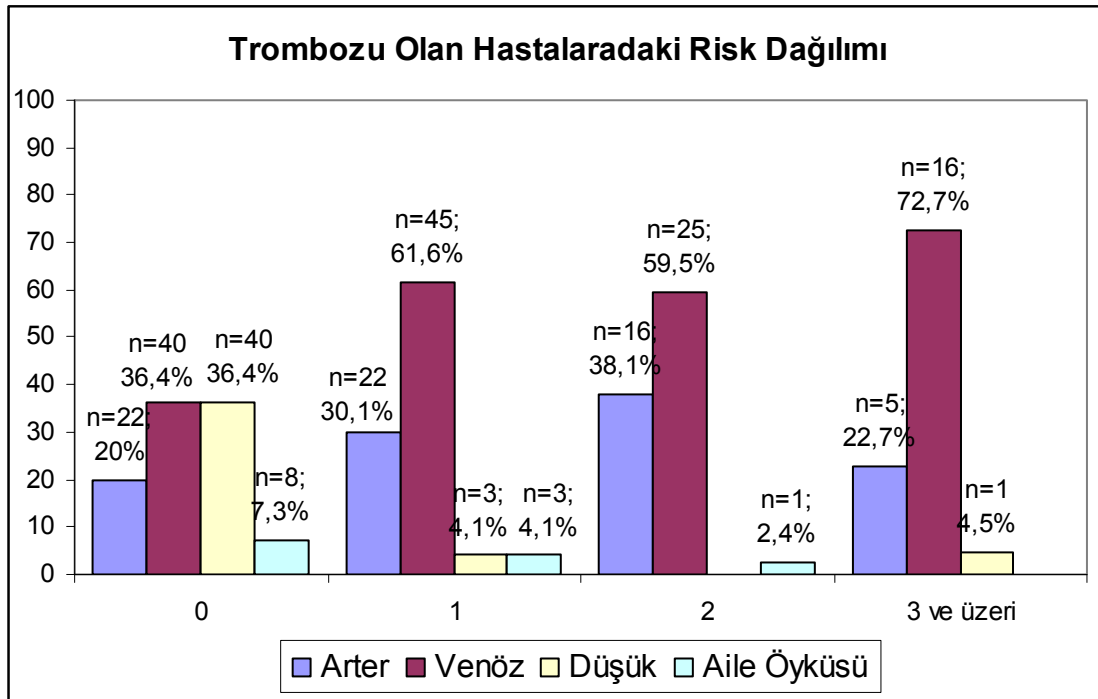


Tablo 4.10.2 Hastaların risk sayısına göre gruplandırılması

		Risk Sayısına Göre Grup				Toplam
		Yok	1	2	3 Ve Üzeri	
Yeni Tanı	Arter	22	22	16	5	65
	Venöz	40	45	25	16	126
	Düşük	40	3		1	44
	Aile Öyküsü	8	3	1		12
Toplam		110	73	42	22	247

Tromboz için risk faktörü olmayan hasta sayısı arteriyel trombozlularda 22, venöz trombozlularda 40, tekrarlayan abortuslarda 40, aile öyküsü olanlarda ise 8 idi.

Tablo 4.10.3 Trombozu olan hastalardaki risk dağılımı



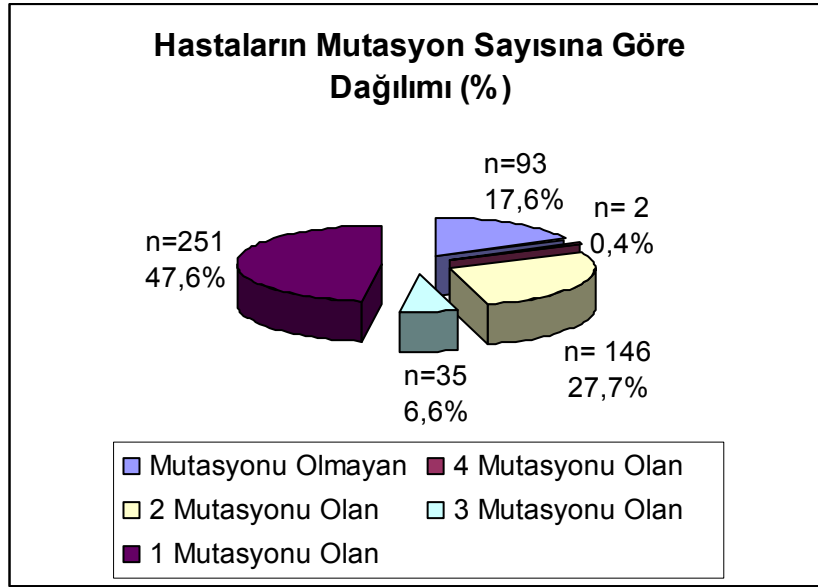
Arteriyel trombozu olan hastaların %20'sinde risk faktörü saptanmazken, %30'unda bir, %38'inde iki, %22,7'sinde ise üç ve üzeri risk faktörü olduğu görüldü. Venöz trombozu olan hastaların ise %36,4'ünde risk faktörü olmadığı, %61,6'sında bir, %59,5'inde iki, %72,7'sinde ise üç ve üzerinde risk faktörü olduğu görüldü.

Tekrarlayan abortusu olan hastaların %36,4'ünde herhangi bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Aile öyküsü olan hastaların %7,3'ünde herhangi bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Trombofili testleri istenen hastaların %47,6'sında 1 mutasyon, %27,7'sinde iki mutasyon, %6,6'sında ise 3 mutasyon olduğu görüldü. Hastaların %17,6'sında herhangi bir mutasyon saptanmadı.

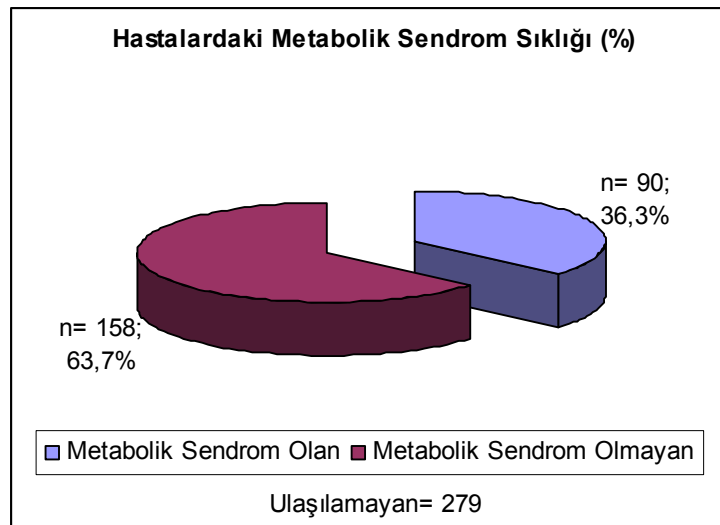
Tablo 4.10.4 Hastaların mutasyon sayısına göre dağılımı



4.11. Hastalardaki Metabolik Sendrom Özellikleri

Bizim çalışmamızda ise ulaşılan 248 hastanın %36,3'ünde (n: 90)'nda trombozu olan hastaların metabolik sendromlarının olduğu görüldü.

Tablo 4.11.1 Hastalardaki metabolik sendrom sıklığı



Venöz trombozu olanların %35,7'sinin, arteriyel trombozu olanların %56,9'sinin, aile olan hastaların %38,5'nin, tekrarlayan abortusu olan hastaların ise 6,8'inde metabolik sendromun olduğu görüldü.

Tablo 4.11.2 Metabolik sendromu olan hastaların taranma nedenlerine göre dağılımı

	Metabolik Sendrom (n)	Yüzde (%)	Ulaşılamayan (n)
Arteriyel Tromboz	37	56,9	68
Venöz Tromboz	45	35,7	135
Tekrarlayan Abortus	3	6,8	44
Aile Öyküsü	5	38,5	19

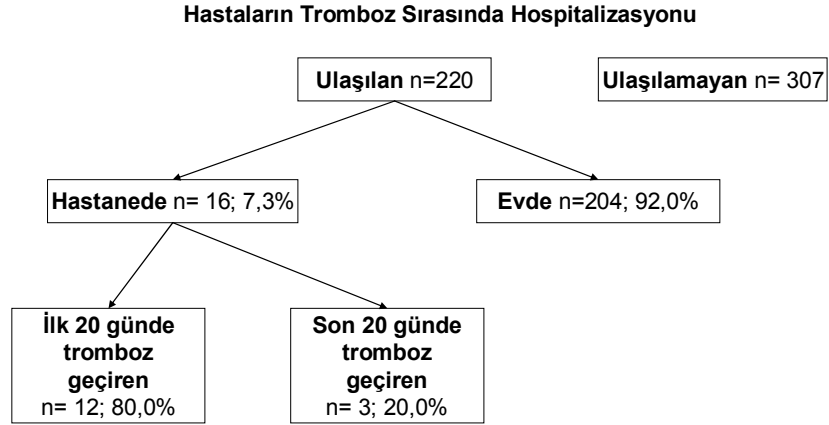
4.12. Hastalardaki Diğer Risk Faktörleri

Hastalarda tromboza neden olabilecek sigara, OKS kullanımı, immobilizasyon, aile öyküsü, malignite, operasyon, cerrahi, gebelik, KMPH, koroner arter hastalığı (AF, KAH) sorgulandı.

Tablo 4.12.1 Hastalardaki diğer risk faktörleri

Ulaşılan (n= 235)		Ulaşılamayan (n= 292)	
Risk Faktörü Var		Risk Faktörü Yok	-
Sigara	105 (% 44,7)	74 (%31,4)	-
Aile Öyküsü	36 (%)		-
İmmobilizasyon	(%)		-

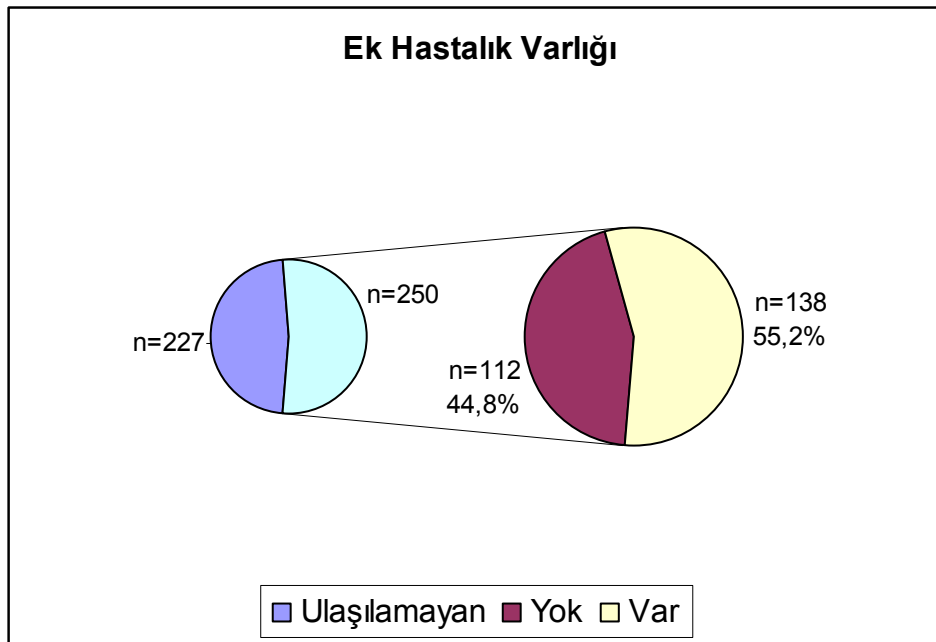
Tablo 4.12.2 Hastaların tromboz sırasında hospitalizasyon öyküsü



Bilgilerine ulaşılan 248 hastanın %84,7'sinin tromboz öncesinde immobilité, cerrahi, ya da travma öyküsünün olmadığı görüldü

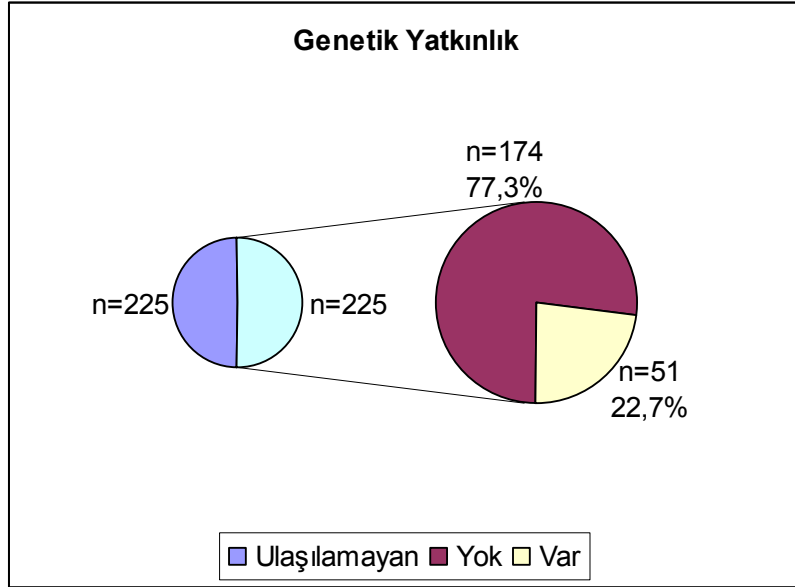
Bilgilerine ulaşılan 250 hastanın % 55,2'sinde ek hastalık olduğu görüldü.

Tablo 4.12.3 Hastalardaki ek hastalık varlığı



Bilgilerine ulaşılan 225 hastanın %77,3'ünde genetik yatkınlığın olmadığı görüldü.

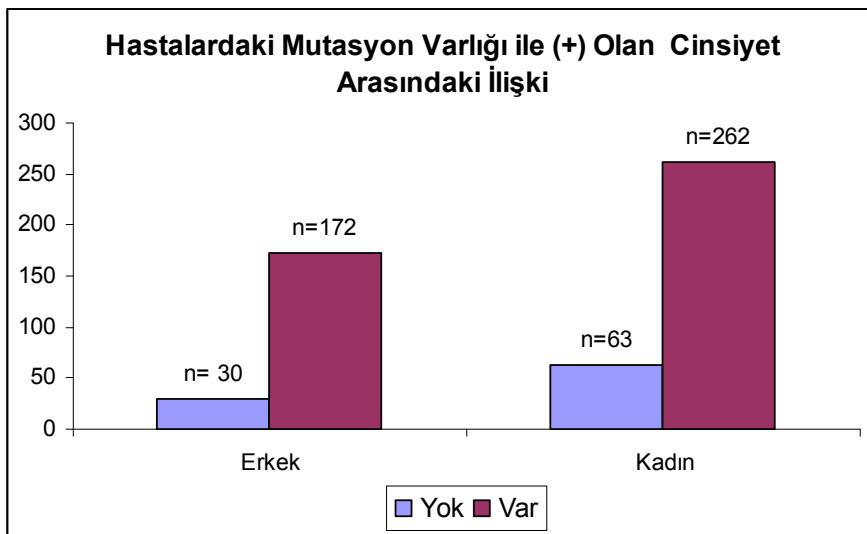
Tablo 4.12.4 Hastalardaki genetik yatkınlık



4.13. Hastalarda Mutasyon Varlığı İle Cinsiyet, Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında BMI, sigara ve yaş arasında anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla p: 0,463 p: 0,755 p: 0,970 olarak saptandı) .

Tablo 4.13.1 Hastalardaki mutasyon varlığı ve cinsiyet arasındaki ilişki



Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında cinsiyetle mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,184).

Tablo 4.13.2 Mutasyon (+) olan hastalardaki emboli öyküsü

		Mutasyon Varlığı		Toplam
		Yok	Var	
Emboli	Yok	39	149	188
	Var	6	38	44
Toplam		45	187	232

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında emboli öyküsü ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0, 283).

Tablo 4.13.3 Hastalardaki mutasyon varlığı ile tromboz için risk sayısı arasındaki ilişki

		n	Yüzde (%)
Yok	0	22	46,8
	1	11	23,4
	2	10	21,3
	3	3	6,4
	4	1	2,1
	Toplam	47	100,0
	Ulaşılamayan	46	
Var	0	88	44
	1	62	31
	2	32	16
	3	10	5,0
	4	5	2,5
	5	2	1,0
	6	1	0,5
	Toplam	200	100,0
	Ulaşılamayan	234	

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında risk sayısı ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,890).

Tablo 4.13.4 Mutasyon varlığı ile operasyon arasındaki ilişki

Mutasyon Varlığı	Operasyon	n	Yüzde (%)
Yok	Yok	42	89,4
	Var	5	10,6
	Toplam	47	100,0
	Ulaşılamayan	46	
Var	Yok	179	89,5
	Var	21	10,5
	Toplam	200	100,0
	Ulaşılamayan	234	

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında operasyon ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 1).

Tablo 4.13.5 Mutasyon varlığı ile gebelik arasındaki ilişki

Mutasyon Varlığı	Gebelik	N	Yüzde (%)
Yok	Yok	46	97,9
	Var	1	2,1
	Toplam	47	100,0
	Ulaşılamayan	46	
Var	Yok	200	99,5
	Var	1	0,5
	Toplam	201	100,0
	Ulaşılamayan	233	

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında gebelik ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,261).

Tablo 4.13.6 Mutasyon varlığı ile malignite arasındaki ilişki

		Mutasyon Varlığı		Toplam
		Yok	Var	
Malignite	Yok	47	180	227
	Var		21	21
Toplam		47	201	248

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında malignite ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptandı (p: 0, 021).

Tablo 4.13.7 Mutasyon varlığı ile metabolik sendrom arasındaki ilişki

		Mutasyon Varlığı		Toplam
		Yok	Var	
Metabolik	Yok	33	125	158
Sendrom	Var	14	76	90
Toplam		47	201	248

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında metabolik sendrom ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0, 303).

Tablo 4.13.8 Mutasyon varlığı ile immobilité- cerrahi- travma arasındaki ilişki

			Mutasyon Varlığı		Toplam
			Yok	Var	
İmmobilité	-	Yok	40	171	210
Cerrahi	-	Var	7	30	37
Travma					
Toplam			47	201	248

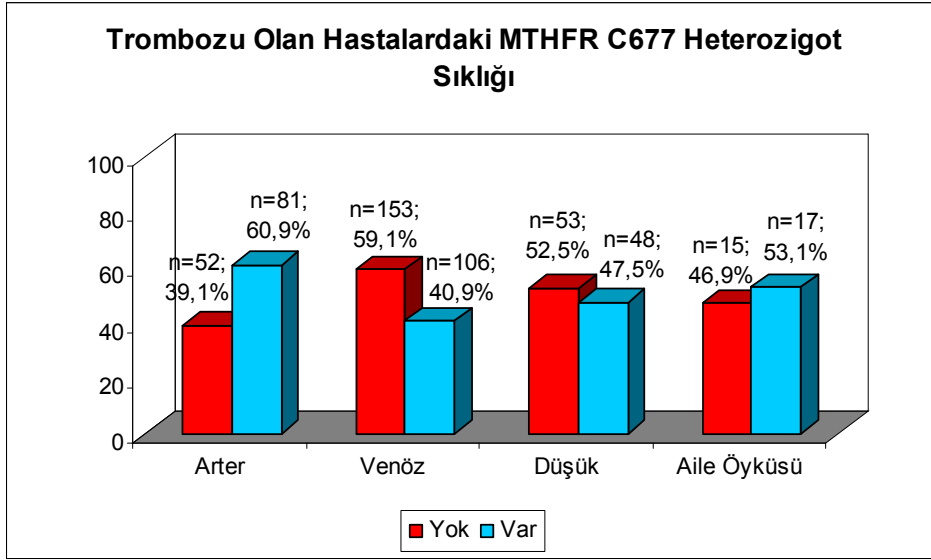
Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında immobilité- cerrahi- travma ile mutasyon varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0, 889).

Arteriyel tromboz, venöz tromboz, aile öyküsü olan ve tekrarlayan abortusu olan hastalar arasında mutasyon sayısı ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, operasyon, malignite, risk sayısı ile arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p: 0,268, 0,473,

0,264, 0,300, 0,014, 0,390). Yalnızca mutasyon sayısı ile BMI arasında anlamlı fark saptandı (p: 0,035).

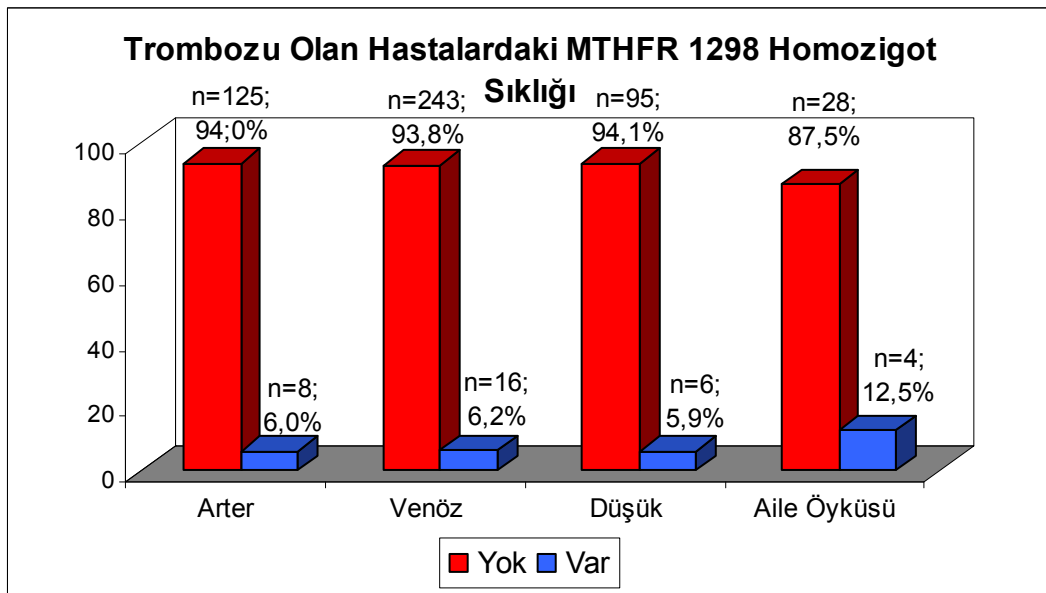
4.14. Trombofili Testleri İstenen Hastalarda En Sık Gözlenen Mutasyonlar

Tablo 4.14.1 Trombozu olan hastalardaki MTHFR C 677 heterozigot sıklığı



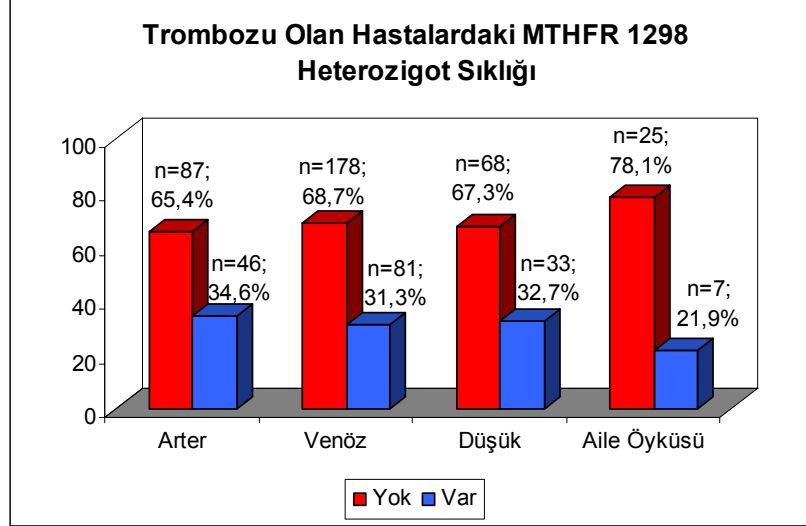
Arteriyel trombozu olanlarda MTHFR C677 heterozigot sıklığı % 60,9; venöz trombozu olanlarda %40,9; tekrarlayan abortusu olanlarda %47,5, aile öyküsü nedeniyle taranmış olanlarda ise %53,1 olarak bulundu.

Tablo 4.14.2 Trombozu olan hastalardaki MTHFR 1298 homozigot sıklığı



Arteriyel trombozu olanlarda MTHFR 1298 homozigot sıklığı %6; venöz trombozu olanlarda %6,2 tekrarlayan abortusu olanlarda %5,9 aile öyküsü nedenli taranmış olanlarda ise %12,5 olarak bulundu.

Tablo 4.14.3 Trombozu olan hastalardaki MTHFR 1298 heterozigot sıklığı



Arteriyel trombozu olanlarda MTHFR 1298 heterozigot sıklığı %34,6; venöz trombozu olanlarda %31,3; tekrarlayan abortusu olanlarda %32,7 aile öyküsü nedenli taranmış olanlarda ise %21,9 olarak bulundu.

Faktör V Leiden homozigot sıklığı ise venöz trombozu olanların yalnız %4,6'sında; aile öyküsü nedenli taranmış olanların ise %3,1'inde pozitif saptandı.

Bizim çalışmamızda ise tekrarlayan embolisi olan 44 hastanın %27,3'ünde FVL heterozigotluğu, %15,9'unda PTM heterozigotluğu, %2,3'ünde FVL homozigotluğu, 1'inde (%2,3) MTHFR-C677 homozigotluğu, 26'sında (%59,1) MTHFR-C677 heterozigotluğu, 3'ünde (%6,8) MTHFR-1298 homozigotluğu, 18'inde (%40,9) MTHFR- 1298 heterozigotluğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilen trombotik hastalıkların gelişimi multifaktöriyel olup çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla bu gelişime katkıda bulunduğu bilinmektedir [22, 202, 203]. Bizim çalışmamızda ise ulaşılan 247 hastanın % 44,5 ' inde herhangi bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Son yıllarda tespit edilen kalıtsal trombofilik risk faktörlerinin sayısı artmış olsa da; tromboz vakalarının %40-60'ının nedeni hala tam olarak ortaya konulamamıştır. Bundan dolayı tromboz patogenezinin aydınlatılabilmesi, korunma ve tedavisinin sağlanabilmesi için yoğun çalışmalar sürdürülmektedir [204-206].

Bu çalışmada, kalıtsal trombozu düşündüren veya ailesinde tromboembolizm öyküsü bulunan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların %61,7'sinin, arteriyel trombozu olanların %52,6'sının, venöz trombozu olanların %50,6'sının, aile öyküsü olanların ise %68,8'inin kadın olduğu görüldü.

Cinsiyet ve tromboz üzerine yapılmış bazı çalışmalarda, orta yaş grubunda venöz tromboembolizm riskinin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir [148] [149, 150]. Orta yaş gurubunda yapılan bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak venöz trombozu olan hastaların büyük bir kısmını kadınlar oluşturmakta idi.

Yaş artışı ile birlikte faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX, fibrinojen [154], von-Willebrand faktörünün düzeyi artmakta [155] beraberinde fibrinolitik aktivite bozulmakta, fibrinolizin major inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör tip 1'de (PAI-1) artış olmaktadır [156, 157]. Aynı zamanda trombositlerin agregasyon özellikleri artmaktadır [158]. Bununla birlikte vasküler yapıdaki kollajen ve kalsiyum düzeyi artmakta, prostasiklin ve nitrik oksit düzeyi azalmakta; damar yapısı kalınlaşıp elastik yapı bozulmakta sonucunda vasküler yapılarda dilatasyon olmaktadır [159]. Framingan çalışma grubunca yapılmış bir çalışmada, yaş artışı ile serum fibrinojen düzeyinin ve trombositlerin glikoprotein IIb- IIIa reseptörüne bağlanma özelliğinin ve kan viskozitesinin arttığı gösterilmiştir [160].

Bizim çalışmamızda arteriyel ve venöz trombozu olan hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı fark izlendi, arteriyel trombozun genç kadınlarda daha fazla

olduğu görüldü. ($p= 0,002$); venöz tromboz ise orta yaşlı kadınlarda daha fazla idi. ($p= 0,044$) Diğer yapılan çalışmalara bakıldığında; arteriyel tromboz karşımıza daha ileri yaşlarda çıkmaktadır. Arteriyel tromboz için 75 yaş ve üzeri risk faktörü iken, venöz tromboz için 40 ve 60 yaş risk oluşturmaktadır [207].

Malignite hastalarında %10 oranında saptanan ve potansiyel olarak hayatı kısaltan tromboembolik komplikasyonlar, mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörüdür. Henüz tam olarak patogenezi anlaşılamamıştır, dolaşan tümöral hücreler TF salınımı yaparlar, çoğunlukla tromboz derin venöz yapılarda olmakta ve primer tümör dokusundan uzakta gelişmektedir [118]. Mikrovasküler arteriyel tromboz da kanserli hastalarda görülebilir [208]. Bakteriyel olmayan trombotik endokardit çeşitli malignitelerle beraber görülebilir, özellikle müsin üreten adenokarsinomlarla beraberdir [209]. Bizim çalışmamızda da ulaşılan 227 hastanın %8'inde, venöz trombozu olanların %11,9'unda, arteriyel trombozu olanlarında %9,2'sinde malignite olduğu görüldü. Diğer çalışmalarla benzer olarak yorumlandı

MTHFR C677 heterozigot sıklılığı tekrarlayan abortusu olanlarda %47,5, MTHFR 1298 homozigot sıklılığı %5,9 MTHFR 1298 heterozigot sıklılığı %32,7, Faktör V Leiden heterozigot sıklılığı tekrarlayan abortusu olanların %11,9'unda Protrombin 2010 heterozigot sıklılığı %2'sinde tekrarlayan abortusu olanlarda görüldü.

Operasyon sonrasında meydana gelen hareket kısıtlılığı, lokal travma ve endotel hasarı sonucu meydana gelen hiperkoagülasyon, uygulanan genel anestezinin neden olabileceği protrombotik süreç ile hastalarda tromboz gelişme riski artar. 45–90 günlük süre içerisinde operasyon öyküsü olması tromboemboli gelişme riskinde 6–22 kat artışa yol açmaktadır [101]. Bu embolilerin %25'i hastaneden taburcu olduktan sonra meydana gelmektedir [102]. Bizim çalışmamızda ulaşılan 247 hastanın %10,5'inde tromboz öncesinde operasyon olduğu görüldü. Bu hastaların %19,2'sinde operasyon sonrasında venöz, %1,5'inde arteriyel tromboz olduğu görüldü.

Çeşitli çalışmalarda antropometrik ölçümlerden obezite ve vücut kitle indeksinin (BMI) VTE için güçlü ve bağımsız risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir [143] [144, 145]. Erkek doktorlar arasında yapılmış bir çalışmada ise uzun erkeklerde VTE riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [146]. Benzer bulgular İsveçli erkekler arasında yapılmış çalışmalarda da bulunmuştur [147]. Obezite venöz

ve arteriyel tromboembolizm risk faktörleri arasındadır [139]. Bizi çalışmamızda ise venöz trombozu olanların %51,1'inin, arteriyel trombozu olanların %36,2'sinin obez olduğu görüldü.

Metabolik sendromda PAI-1, trombinle aktive edilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI), VWF, faktör VII, VIII, XIII, fibrinojen, doku faktörü, endotelden salınan mikropartikül düzeyinde artma, protein C düzeyinde ise azalma olacaktır. Endotelde nitrik oksit ve prostasiklin düzeyi azalır, trombosit reaktivasyonu artacak, endotel disfonksiyonu meydana gelecektir [162].

Hemostatik sistemin aktivasyonunda, adipoz dokudan salınan leptin, TNF- alfa ve IL- 6 rol almaktadır [163]. Ayrıca kronik hiperglisemi nedeni ile fibrin yapı ve fonksiyonunun bozulması ve [164] endotelden salınan mikropartikül sayısındaki artışın, anyonik fosfolipitlerin ve doku faktörünün de etkisi vardır [165].

Bizim çalışmamızda ise ulaşılan hastaların %36,3'ünde, venöz trombozu olanların %35,7'sinde, arteriyel trombozu olanların %56,9'unda, aile öyküsü olanların %38,5'inin, tekrarlayan abortusu olan hastaların ise %6,8'inde metabolik sendromun olduğu görüldü.

Sigara kullanımı venöz tromboembolizm risk faktörleri arasındadır [139]. Tam olarak mekanizması anlaşılamamıştır, fakat sigara kullananlarda fibrinojen düzeyinin arttığı gösterilmiştir [140] [141].

Yapılmış olan bir çalışmada hastalar sigara kullanım yıllarına göre gruplandırılmış ve izleme alınmışlardır. Sigara kullanımının fazla olan grupta venöz tromboembolizm riskinin arttığı gösterilmiştir [139].

Bizim çalışmamızda beklenilenin aksine ulaşılan 235 hastanın %55,3'nün hiç sigara kullanmadığı, arteriyel trombozu olanların %41'inde, venöz trombozu olanların % 54,7'sinde, tekrarlayan abortusu olanların %79,5'inde, aile öyküsü nedeni ile taranmış olanların ise % 46,2'sinde sigara kullanım öyküsünün olmadığı görüldü.

MTHFR C677 mutasyonunun toplumda görülme sıklığı %12 olarak bildirilmektedir. Amerika'daki siyah popülasyonda ve Güney Amerika'da %1 iken Avrupa'daki beyaz toplumda, Kuzey Amerika'da ve Avustralya'da %6-20'dir. Avrupa'da kuzeyden güneye doğru görülme sıklığı artmaya meyillidir [105]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde homozigot mutant oranı %5, heterozigot mutasyon oranı ise %35 olarak bildirilmiştir [106].

Tromboza yatkınlık oluşturan genetik mutasyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda: MTHFR A1298C için, Kuzey Amerika' da C1298C prevalansı %7–12, Avrupa'da %4–12, Çin, Japonya ve Hawai'de %1–4 arasındadır [107]. Bazı metaanalizlerde MTHFR mutasyonu ile vasküler hastalık arasında pozitif korelasyon olduğu [108-110] bazılarında ise herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [111-113]. Makedonya'da KAH ve DVT'li hastalar ile sağlıklı populasyon ve KAH ve DVT li hastalar ve sağlıklı populasyon arasında bir fark bulunmamıştır. MTHFR -1298CA/ CC genotipinin ise KAH' a karşı koruduğu gösterilmiştir [114].

MTHR – 677/ TT polimorfizmin genotip oranları değişiklik göstermektedir. En sık görüldüğü ülke % 18- 19 oranı ile İtalya, en az sıklıkta görüldüğü ülkelerden birisi % 6,2 ile Almanya ve % 6 ile Kore'dir [115].

Diğer bir metananalizde ise; MTHR – 677/ TT' nin KAH için düşük folat düzeyi var ise ancak risk oluşturduğu [108-110] diğer bir metaanalizde ise; CT polimorfizmi ile KAH arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [116].

Homozigot C677 metilentetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği, orta düzeyde hiperhomosisteinemi nedenidir, %5–15 oranında görülmektedir, Doğu Asya ve beyaz ırkta karşımıza çıkmaktadır, venöz tromboz etkenleri arasındadır [117].

Bazı çalışmalar, MTHFR mutasyonu ve venöz tromboemboli arasında zayıf bir ilişki olduğunu gösterse de [118, 119] arteriyel ve venöz tromboz riskini (yaklaşık 2,5 kat) yükselttiği gösterilmiştir [120]

MTHFR C677T polimorfizminde MTHFR aktivitesi azalır homosistein seviyesinde artmaya neden olur [78]. MTHFR C677 mutasyonunun toplumda görülme sıklığı %12 olarak bildirilmektedir. Amerika'daki siyah populasyonda ve Güney Amerika'da %1 iken Avrupa'daki beyaz toplumda, Kuzey Amerika'da ve Avustralya'da %6-20'dir. Avrupa'da kuzeyden güneye doğru görülme sıklığı artmaktadır [82]. Bir metananalizde ise; MTHR – 677/ TT'nin KAH için düşük folat düzeyi var ise ancak risk oluşturduğu [85] [86] [87] diğer bir metaanalizde ise; CT polimorfizmi ile KAH arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [93]. Son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda venöz tromboz ve MTHFR mutasyonları arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir [96]. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ise MTHFR homozigot 677 C'nin T' den daha fazla venöz tromboz için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir [210]. MEGA (Multiple Environmental and Genetic

Assessment Risk Factor) ve HUNT–2 çalışmalarında ise (second Norwegian Health study of Nord- trondelag) MTHFR 677 ve 1298 genotipleri ile VTE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. MTHFR mutasyonları sırasında artan homosisteinin zayıf olarak VTE riskini arttırdığı gösterilmiştir [96].

HOPE-2 (Heart Outcomes PreventionEvaluation) ve VITRO (Vitamins and Thrombosis) çalışmasında VTE riskinin vitamin B replasmanı ile azaltıldığı gösterilmiştir [210]. Bizim çalışmamızda da hastaların %21,1'inde MTHFR 677 heterozigotluğu, %8,5'inde MTHFR 677 homozigotluğu, %8,2'sinde MTHFR 1298 heterozigotluğu, %5,3'ünde MTHFR 1298 homozigotluğu saptandı. Arteriyel trombozu olan hastaların ise %30,8'inde, Venöz trombozu olan hastaların %15,3'ünde, tekrarlayan abortusu olan hastaların %22,8'sinde, aile öyküsü nedeni ile taranan %21,9'unda MTHFR C677 T Heterozigotluğu saptandı.

PTM mutasyonu beyaz ırkta %2–3, Akdenizlilerde ise %4–5 oranında gözlenmektedir [59]. Tüm dünyada yaklaşık %3 sıklıkta bulunan bu mutasyonun [85] VTE bulunan hastalarda %4–17 arasında olduğu gösterilmiştir [61] [62]. Heterozigot taşıyıcılarda, normal bireylere göre serum protrombin seviyesinin %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir [58]. Heterozigot PTM mutasyonu taşıyıcılarında, DVT ve serebral ven trombozu riski arttığı gibi, rekürren VTE oranında da artış gözlenmiştir [11]. Bu mutasyonun, venöz tromboemboli riskini 3 kat [58, 63], bazı araştırmalarda da sekiz kat arttırdığı gösterilmiştir [62]. Bizim çalışmamızda ise venöz trombozu olanların %11,2'sinde PTM heterozigotluğu pozitif olarak saptandı.

Bu mutasyonun, gebelik sırasında gelişen tromboembolilerde de rolü olduğu gösterilmiştir [65]. Trombofilik olaylar ile plasentanın perfüzyonu bozulmakta ve spontan abortuslara neden olmakta, intrauterin gelişimi bozarak preeklampsiye neden olmaktadır [66]. 2003 yılında yayınlanmış bir metaanalizde ise PTM mutasyonu olanlarda iki kat oranında fetal kayıp oranının arttığı gösterilmiştir [211]. Bizim çalışmamızda ise PTM heterozigot sıklığı tekrarlayan abortusu olanların %2'sinde pozitif saptandı.

70 yaş MI geçiren 560 hasta arasında yapılmış olan bir çalışmada PTM mutasyonu olup, beraberinde HT, DM, obezite, sigara kullanımı gibi risk faktör olanlarda üç ile altı kat arasında KVS riskin arttığı gösterilmiştir [212]. PTM mutasyonu olan kişilerin aileleri arasında yapılan bir çalışmada ise mutasyonu

olanlarda olmayanlara oranla arteriyel trombozun dört kat arttığı gösterilmiştir [213]. 1999' da yapılan bir çalışmada mutasyon pozitifliği ile MI arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [214]. Gen mutasyonu pozitif olan 539 hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise MI riskinin 0,7 kat arttığı [215] başka bir çalışmada ise 1,1 kat arttığı gösterilmiştir [216].

Yapılan diğer iki çalışmada ise PTM mutasyonu ile genç yaşta serebrovasküler hastalık arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [217, 218]. 1999'da yaş grubu dikkate alınmaksızın yapılmış olan başka bir çalışmada ise iskemik inmesi olanlarda gen mutasyonu ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [214, 219, 220]. 50 yaş öncesi iskemik inmesi olup, KVS risk faktörleri olmayan hastalar arasında yapılmış olan bir diğer çalışmada gen mutasyonunun kontrol grubuna oranla beş kat fazla olduğu gösterilmiştir [221]. 60 yaş öncesi serebrovasküler olayı olan hastalar arasında yapılmış olan bir çalışmada erkeklerde mutasyonu pozitif olanlarda riskin fazla olduğu, kadınlarda ise artmadığı gösterilmiş [222]. Diğer iki çalışmada ise herhangi bir yaşta olan SVO ile mutasyon görülme sıklığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [217, 218].

Mutasyon pozitifliğinin diğer trombofili yapan etkenlerle birleştiğinde tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir [67-69].

Özellikle VTE'li genç hastalar ve tekrarlayan tromboembolisi olan yaşlı hastalarda PTM mutasyonuna bakılması önerilmektedir [54].

Bizim çalışmamızda ise PTM heterozigot sıklığı, arteriyel trombozu olanların %5,3'ünde; venöz trombozu olanların %11,2'inde, tekrarlayan abortusu olanların %2'sinde; aile öyküsü nedeniyle taranmış olanların ise %12,5'ünde pozitif saptandı.

PTM homozigot sıklığı ise venöz trombozu olan bir kişide %0,4 oranında saptandı.

Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 5–10 kat, homozigot mutasyonu olanlarda ise 50–100 kat artmaktadır [55]. Heterozigot FVL mutasyonu genel popülasyonda %3–7 oranında saptanır [43]. FVL mutasyonu olanlarda 2 kat trombüs nüksü fazladır [57].

FVL mutasyonu, Kafkasya'da %3- 7 oranında gözlenmektedir [223]. Venöz tromboembolizmi olan hastalarda ise %11–21 oranında bulunmaktadır [224]. Bizim çalışmamızda ise FVL heterozigot sıklığı venöz trombozu olanların %20,5'inde

saptandı, bu veri diğer çalışmalar ile benzerdi. Yapılan üç merkezli vaka kontrol çalışmasında FVL ve fetal kayıp arasındaki ilişkiye bakılmıştır [225-227]. Mutasyon pozitif olanlarda fetal kayıp oranlarının sırasıyla 4; 2, 2; 4 kat arttığı saptanmıştır. Grandone ve Brenner' in yaptıkları çalışmalarda özellikle 2. trimestirde fetus kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Faktör V Leiden mutasyonunun fetal kayıp için risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalarda vardır [228-230]. Dizon-Townson ve arkadaşları 3 veya daha fazla tekrarlayan düşüğü olan 40 kadın ve 25 kontrol grubu arasında çalışma yapmışlardır. Bu kadınların 22'si ilk trimestirde; 18'i ikinci trimestirde düşük yapmıştır. Çalışmaya dahilindeki 40 kadın ve 25 kontrol hastasında FVL mutasyonu saptanmamıştır.

Pauer ve arkadaşları ise 84 kadında ve 87 kontrol grubunda çalışma yapmışlardır. Kontrol grubunda FVL taşıyıcılık oranı %10,7; hasta grubunda ise %9,2 bulunmuştur.

Kutteh ve arkadaşları ise üç veya daha fazla düşük yapan 50 kadın hasta arasında çalışma yapmışlardır. Bunların 28'inde ilk trimestirde, 22'sinde ise ikinci trimestirde fetus kaybı gözlenmiştir. Kontrol grubunda olan kadınlarda ise tromboz ve tekrarlayan düşük öyküsü yoktur. Fakat iki grup arasında FVL mutasyon varlığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Balasch ve arkadaşları ise ilk trimestirde iki veya daha fazla düşük yapan 55 hasta ve 50 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada; 55 hastanın birinde ve 50 kontrol grubunun birinde APCR tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tekrarlayan abortusu olanların %11,9'unda FVL heterozigotluğu saptandı, FVL homozigotluğu ise saptanmadı. Pauer ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar ile benzer olarak yorumlandı.

Yapılmış çalışmalarda FVL mutasyonunun zeminde ateroskleroz mevcut olduğunda ancak risk faktörü olacağı bildirilmiştir. Rosendaal ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; MI'ın, FVL mutasyonu pozitif olan ve sigara kullananlarda, sigara kullanmayıp, mutasyonu negatif olanlara oranla 32 kat oranında arttığı gösterilmiştir [231].

2003 yılında yapılmış olan diğer bir çalışmada ise 45 yaş öncesi MI geçiren hasta 1210 hasta ile 1210 kontrol grubunu karşılaştırılmış, aralarında mutasyon pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır [219, 232].

Çocuklar arasında yapılan bazı çalışmalarda ise FVL mutasyonunun inme için risk oluşturduğu bildirilmiştir [233]. İsrail’de 65 inmeli çocuk arasında yapılan çalışmada ise mutasyon (+) liği olanlarda inme riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir [234].

Bazı çalışmalarda mutasyon pozitifliği olanlarda tromboz tekrarlama riskinin 2,4 ile 4,1 oranında arttığı, [235] FVL mutasyonu ile tekrarlayan venöz trombozlarda ise herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir [190, 236]. Bizim çalışmamızda ise arteriyel trombozu olanların yalnızca %8,3’ünde FVL heterozigotluğu saptandı [237].

Tekrarlayan venöz trombozlarda riskli gruplar; erkek, yaşlı, immobil ve malignitesi olan ve daha önceden tromboz öyküsü olan kişilerdir. Bu kişilerde daha uzun süreli antikoagulan tedavi gereklidir [5] [64, 125]. Bizim çalışmamızda ise ulaşılan 232 hastanın %19’unda daha önceden emboli öyküsünün olduğu görüldü.

Yapılmış olan çalışmalarda VTE tekrarlama oranının, heterozigot FVL mutasyonu olanlarda 1,4 kat; PTM mutasyonu olanlarda ise 1,2 ile 1,7 kat arasında arttığı gösterilmiştir [72, 73]. İlk venöz tromboz atağı genç yaşta olan kişiler ve VTE için aile öyküsü olan kişiler arasında yapılmış retrospektif bir çalışmada FVL mutasyonu olanlarda tekrarlama olasılığının %6,23; PTM mutasyonu olanlarda ise %2,25 olduğu bulunmuştur. 10 yıllık çalışma boyunca ise toplam rekürrens oranının ise %55 olduğu gösterilmiştir [74]. Tromboz sonrası D-dimer düzeyleri yüksek seyreden hastalarda ise trombozun tekrarlama olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir [75]. Bizim çalışmamızda ise tekrarlayan embolisi olan 44 hastanın %27,3’ünde faktör V Leiden heterozigotluğu, %15,9’unda PTM heterozigotluğu, %2,3’ünde FVL homozigotluğu, %2,3’ünde MTHFR- C677 homozigotluğu, %59,1’inde MTHFR- C677 heterozigotluğu, %6,8’inde MTHFR–1298 homozigotluğu, 18’inde %40,9’unda MTHFR–1298 heterozigotluğu saptandı.

FVL mutasyonu ve PTM pozitifliğinin birlikte olması ise 1/1000 oranında gözlenmektedir. Venöz trombozu olanlarda ise bu oran % 1–5 arasındadır [58] [63, 221, 238]. Bizim çalışmamızda ise yalnızca üç hastada %0,6 oranında Faktör V Leiden heterozigot ve protrombin G A20210 heterozigotluğu görüldü.

Faktör V Leiden ve PG20210 A (+)’liği olanlarda ömür boyu antikoagulasyon verilmeli ancak kişide yalnızca FVL heterozigot ya da PG20210 A (+) mutasyonu varsa ilk DVT atağından sonra ömür boyu antikoagulan verilmesi gerekli değildir

[193]. Tekrarlayan venöz trombozlarda daha uzun süreli antikoagulan tedavi gerekmektedir; yan etkisi major hemorajidir [5] [190] [191]. İlk DVT atağından sonra kişide genetik bir hemostaz bozukluğu ya da malignite gibi risk faktörü varsa, trombozun tekrarlama olasılığı fazladır. Ancak hastada geçici risk faktörleri varsa, OKS kullanımı, gebelik, lohusalık, cerrahi, uzun süreli hareketsiz kalma gibi trombozun tekrarlama olasılığı düşüktür [5]. Kalıtsal trombofilisi olan kişilerde ilk DVT atağı geçirildikten sonra optimal tedavi süresi ile ilgili henüz kesin görüş birliği yoktur. İlk ataktan sonra bilinen risk faktörü varsa uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Ancak bilinen bir risk faktörü olmadan spontan DVT da ise uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmektedir [19].

Altta genetik yatkınlık varsa, genetik yatkınlığın ve trombozun ciddiyetine karar verilmelidir. Uzun dönem antikoagulan tedavi ile major kanamanın her yıl %1,1- 3,8 oranında artacağı unutulmamalıdır [192] [191] [193].

Gebelikte antikoagulan tedavi; mekanik kalp kapağı ve/veya antifosfolipit sendromu olanlarda; venöz tromboembolizm, tekrarlayan gebelik kaybı ve sistemik embolinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Tedavisinde ve profilaksiste unfraksiyone ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Plasentadan geçen warfarinin fetal yan etkileri vardır [178]. Unfraksiyone heparin ve düşük mol ağırlıklı heparin tedavisinin, plasentayı geçmemeleri nedeni ile fetus üzerinde teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmaz [179].

Vitamin K antagonistleri plasentayı geçip, fetusta kanamaya neden olmaktadır, teratojenik yan etkileri vardır [180].

Gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanılmasını önermektedir [183] [178].

Bizim çalışmamızda ise venöz trombozu olanların %74,4'nün; arteriyel trombozu olanların %45,2'sinin, tekrarlayan abortusu olan %2,3'ünün warfarin kullandığı, tekrarlayan abortusu olanların %46,5'nin, venöz trombozu olanların %10,3'ünün, arteriyel trombozu olanların %9,7'sinin düşük moleküler ağırlıklı heparin kullandığı, tekrarlayan abortusu olanların %14'ünün, venöz trombozu olanların %4,3'ünün; arteriyel trombozu olanların %19,4'sinin ASA kullandığı, arteriyel

trombozu olanların %12,9'nun, venöz trombozu olanların %0,9'nun klopidoğrel kullandığı görüldü.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; tromboz testleri istenirken hastalar tanılarına göre ayrıntılı değerlendirmeli, arteriyel ve venöz tromboz olmaları göz önünde bulundurularak kılavuzlara uygun şekilde istem yapılmalıdır. Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada poliklinikler arasında tromboz testlerinin isteminde rasyonellik olmadığı görüldü. Hastaların takip ve tedavilerinin planlanmasında kılavuzlara uygun hareket edilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Rosendaal, F.R., *Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. Thromb Haemost*, 1997. **78**(1): p. 1-6.
2. Young, G., *Diagnosis and Treatment of Thrombosis in Children: General Principles. Pediatr Blood Cancer* 46; 2006. **540-46**.
3. Lane, D.A., et al., *Inherited thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost*, 1996. **76**(5): p. 651-62.
4. Douketis, J.D., et al., *Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA*, 1998. **279**(6): p. 458-62.
5. Prandoni, P., et al., *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med*, 1996. **125**(1): p. 1-7.
6. Seligsohn, U. and A. Zivelin, *Thrombophilia as a multigenic disorder. Thromb Haemost*, 1997. **78**(1): p. 297-301.
7. Naess, I.A., et al., *Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost*, 2007. **5**(4): p. 692-9.
8. Kristensen, S.R., et al., *Factor V Leiden and venous thrombosis in Danish centenarians. Thromb Haemost*, 1998. **80**(5): p. 860-1.
9. Ehrenforth, S., et al., *Study of the prothrombin gene 20201 GA variant in FV:Q506 carriers in relationship to the presence or absence of juvenile venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(2): p. 276-80.
10. Hillarp, A., et al., *The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. Thromb Haemost*, 1997. **78**(3): p. 990-2.
11. Eichinger, S., et al., *The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. Thromb Haemost*, 1999. **81**(1): p. 14-7.
12. Ferraresi, P., et al., *The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997. **17**(11): p. 2418-22.
13. Koeleman, B.P., et al., *Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. Blood*, 1994. **84**(4): p. 1031-5.
14. Zoller, B., et al., *Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. Blood*, 1995. **85**(12): p. 3518-23.
15. Koeleman, B.P., et al., *Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? Thromb Haemost*, 1995. **74**(2): p. 580-3.
16. van Boven, H.H., et al., *Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. Blood*, 1999. **94**(8): p. 2590-4.
17. Emmerich, J., et al., *Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506-->GLN factor V mutation. Thromb Haemost*, 1997. **77**(4): p. 620-3.
18. Bauer, K., *The hypercoagulable state. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). . Williams hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1995 p.1531-50.*
19. De Stefano, V., G. Finazzi, and P.M. Mannucci, *Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood*, 1996. **87**(9): p. 3531-44.
20. Kolodziej M, C.P., *Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. Curr Op Hematol* 47; 1993. **301-5**.

21. Makris, M., F.R. Rosendaal, and F.E. Preston, Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. *J Intern Med Suppl*, 1997. **740**: p. 9-15.
22. Rosendaal, F.R., Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 1999. **353**(9159): p. 1167-73.
23. Guyatt, G., et al., An emerging consensus on grading recommendations? *Evid Based Med*, 2006. **11**(1): p. 2-4.
24. Coppens, M., et al., Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(9): p. 1474-7.
25. Spencer, F.A., et al., Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med*, 2007. **120**(8): p. 678-84.
26. Munoz, F.J., et al., Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*, 2008. **133**(1): p. 143-8.
27. Martinelli, I., et al., Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation*, 2004. **110**(5): p. 566-70.
28. Dentali, F., M. Crowther, and W. Ageno, Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 2006. **107**(7): p. 2766-73.
29. Wasay, M., et al., Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008. **17**(2): p. 49-54.
30. Ferro, J.M., et al., Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*, 2004. **35**(3): p. 664-70.
31. Janssen, M.C., et al., Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 2005. **93**(6): p. 1021-6.
32. Austin, S.K. and J.R. Lambert, The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol*, 2008. **143**(3): p. 307-20.
33. Middeldorp, S. and A. van Hylckama Vlieg, Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*, 2008. **143**(3): p. 321-35.
34. Vossen, C.Y. and F.R. Rosendaal, Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 2006. **4**(4): p. 916-8.
35. Prandoni, P., et al., An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2003. **348**(15): p. 1435-41.
36. Spencer, F.A., et al., The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(9): p. 1507-13.
37. Egeberg, O., Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*, 1965. **13**: p. 516-30.
38. Beck, E.A., P. Charache, and D.P. Jackson, A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen ('fibrinogen Baltimore'). *Nature*, 1965. **208**(5006): p. 143-5.
39. Griffin, J.H., et al., Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*, 1981. **68**(5): p. 1370-3.
40. Comp, P.C. and C.T. Esmon, Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*, 1984. **311**(24): p. 1525-8.
41. Sallah, S., J.Y. Wan, and N.P. Nguyen, Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*, 2002. **87**(4): p. 575-9.

42. Dahlback, B., M. Carlsson, and P.J. Svensson, Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. **90**(3): p. 1004-8.
43. Svensson, P.J. and B. Dahlback, Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1994. **330**(8): p. 517-22.
44. Dahlback, B. and B. Hildebrand, Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. **91**(4): p. 1396-400.
45. Hillarp, A., B. Zoller, and B. Dahlback, Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *Am J Med*, 1996. **101**(5): p. 534-40.
46. Griffin, J., Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA., eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill. 2000: p. 1435-49
47. Majerus, P.W., Human genetics. Bad blood by mutation. *Nature*, 1994. **369**(6475): p. 14-5.
48. Cumming, A.M., et al., Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol*, 1995. **90**(3): p. 725-7.
49. Henkens, C.M., et al., Sensitivity to activated protein C; influence of oral contraceptives and sex. *Thromb Haemost*, 1995. **73**(3): p. 402-4.
50. Olivieri, O., et al., Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol*, 1995. **91**(2): p. 465-70.
51. Meinardi, J.R., et al., Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1997. **8**(2): p. 152-4.
52. Griffin, J., Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA., eds. *Williams Hematology*. 2000(6th ed. McGraw-Hill): p. 1435-49. .
53. Beauchamp, N.J., et al., High prevalence of a mutation in the factor V gene within the U.K. population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. *Br J Haematol*, 1994. **88**(1): p. 219-22.
54. Nizankowska-Mogilnicka, E., et al., Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J*, 2003. **21**(1): p. 25-30.
55. Schrappe, M., et al., Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*, 2000. **95**(11): p. 3310-22.
56. Dahlback, B. and P.J. Svensson, [A newly discovered blood coagulation disorder. Resistance to activated protein C as a cause of thrombosis]. *Lakartidningen*, 1994. **91**(1-2): p. 50-3.
57. Simioni, P., et al., The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med*, 1997. **336**(6): p. 399-403.
58. Poort, S.R., et al., A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996. **88**(10): p. 3698-703.
59. Cumming, A.M., et al., The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol*, 1997. **98**(2): p. 353-5.

60. Vink, R., et al., Individualized duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(12): p. 2523-30.
61. Toso, A., et al., The VITA project: prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in the general population. *Thromb Haemost*, 1999. **82**(5): p. 1395-8.
62. Souto, J.C., et al., The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost*, 1998. **80**(3): p. 366-9.
63. Margaglione, M., et al., Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Ann Intern Med*, 1998. **129**(2): p. 89-93.
64. Emmerich, J., et al., Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2001. **86**(3): p. 809-16.
65. Grandone, E., et al., Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **179**(5): p. 1324-8.
66. Arias, F., et al., Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med*, 1998. **7**(6): p. 277-86.
67. Larsson, J. and A. Hillarp, The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PLA2 in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Res*, 1999. **96**(4): p. 323-7.
68. De Stefano, V., et al., The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*, 1999. **341**(11): p. 801-6.
69. Aznar, J., et al., Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*, 2000. **85**(12): p. 1271-6.
70. Rosenblatt, D.S., Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med*, 2001. **24**(1): p. 56-9.
71. Homberger, A., et al., Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet*, 2000. **8**(9): p. 725-9.
72. Bailey, L.B., et al., Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr*, 2002. **132**(7): p. 1872-8.
73. Weisberg, I., et al., A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, 1998. **64**(3): p. 169-72.
74. Arn, P.H., et al., Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic findings of Angelman syndrome. *Am J Med Genet*, 1998. **77**(3): p. 198-200.
75. Stern, L.L., et al., Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*, 2000. **130**(9): p. 2238-42.

76. Goyette, P., et al., Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome*, 1998. **9**(8): p. 652-6.
77. Botto, L.D. and Q. Yang, 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2000. **151**(9): p. 862-77.
78. Sell, S.M. and P.R. Lagemwa, Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Genet Test*, 1999. **3**(3): p. 287-9.
79. N, T., *Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni 677C T, 1298 A C ve Metiyonin Sentetaz Geni 2756 A G Polimorfizmlerinin ncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.* 2005.
80. Fodinger, M., W.H. Horl, and G. Sunder-Plassmann, Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*, 2000. **13**(1): p. 20-33.
81. Lievers, K.J., et al., A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *J Mol Med*, 2001. **79**(9): p. 522-8.
82. Sharp, L. and J. Little, Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2004. **159**(5): p. 423-43.
83. Gulec, S., et al., Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clin Cardiol*, 2001. **24**(4): p. 281-4.
84. Sharp, L., et al., Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, intakes of folate and related B vitamins and colorectal cancer: a case-control study in a population with relatively low folate intake. *Br J Nutr*, 2008. **99**(2): p. 379-89.
85. Cronin, S., K.L. Furie, and P.J. Kelly, Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1581-7.
86. Kelly, P.J., et al., Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*, 2002. **59**(4): p. 529-36.
87. Klerk, M., et al., MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2002. **288**(16): p. 2023-31.
88. Lewis, S.J., et al., A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005. **135B**(1): p. 2-4.
89. Ariyaratnam, R., et al., Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a meta-analysis of eight genes involving approximately 32,500 individuals. *PLoS Med*, 2007. **4**(4): p. e131.
90. Keijzer, M.B., et al., No interaction between factor V Leiden and hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis. Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study. *Thromb Haemost*, 2007. **97**(1): p. 32-7.
91. Spiroski, I., et al., Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) genetic polymorphisms with occlusive artery disease and deep venous thrombosis in Macedonians. *Croat Med J*, 2008. **49**(1): p. 39-49.
92. Zuntar, I., et al., Croatian population data for the C677T polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase: frequencies in healthy and atherosclerotic study groups. *Clin Chim Acta*, 2003. **335**(1-2): p. 95-100.
93. Lewis, S.J., S. Ebrahim, and G. Davey Smith, Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal

- role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*, 2005. **331**(7524): p. 1053.
94. Alhenc-Gelas, M., M. Aiach, and P. de Moerloose, Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vasc Med*, 2001. **1**(1): p. 81-8.
 95. Bezemer, I.D., et al., No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(5): p. 497-501.
 96. Naess, I.A., et al., Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population--results from the HUNT 2 study. *Br J Haematol*, 2008. **141**(4): p. 529-35.
 97. Gaustadnes, M., et al., Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. *Thromb Haemost*, 2000. **83**(4): p. 554-8.
 98. Semeraro N, C.M.I.a.t.I.T.F.a.c.a.A.J., De Gaetano G, Hoylaerts M, Peerlinck K, Van Geet C, Verhaeghe and L.U.P. R (Eds). Leuven, 2003: p. 433-459.
 99. Day, S.M., et al., Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*, 2005. **105**(1): p. 192-8.
 100. Mackman, N., Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(6): p. 1015-22.
 101. Rosendaal, F.R., Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 1999. **82**(2): p. 610-9.
 102. Huber, O., et al., Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg*, 1992. **127**(3): p. 310-3.
 103. Hyers, T.M., Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(1): p. 1-14.
 104. Pearse, E.O., et al., Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br*, 2007. **89**(3): p. 316-22.
 105. Group, T.R.F.T.C., Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group*
British Medical Journal, (1992)(567-574): p. 305.
 106. Prandoni, P., et al., Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009. **150**(9): p. 577-85.
 107. Geerts, W.H., et al., A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 1996. **335**(10): p. 701-7.
 108. James, A.H., et al., Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. **194**(5): p. 1311-5.
 109. De Stefano, V., et al., The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*, 2006. **135**(3): p. 386-91.
 110. Ginsberg, J.S., et al., Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost*, 1992. **67**(5): p. 519-20.
 111. Merhi, Z. and A. Awonuga, Acute abdominal pain as the presenting symptom of isolated iliac vein thrombosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2006. **107**(2 Pt 2): p. 468-70.

112. Macklon, N.S., I.A. Greer, and A.W. Bowman, An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997. **104**(2): p. 191-7.
113. Girling, J. and M. de Swiet, Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1998. **10**(2): p. 135-44.
114. Lindqvist, P., B. Dahlback, and K. Marsal, Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*, 1999. **94**(4): p. 595-9.
115. Knight, M., Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*, 2008. **115**(4): p. 453-61.
116. Larsen, T.B., et al., Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res*, 2007. **120**(4): p. 505-9.
117. Brenner, B., Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*, 2004. **114**(5-6): p. 409-14.
118. Otten, H.M., et al., Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(2): p. 190-4.
119. Khorana, A.A., et al., Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(10): p. 2870-5.
120. Boccaccio, C., et al., The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature*, 2005. **434**(7031): p. 396-400.
121. Abe, K., et al., Regulation of vascular endothelial growth factor production and angiogenesis by the cytoplasmic tail of tissue factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(15): p. 8663-8.
122. Belting, M., et al., Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nat Med*, 2004. **10**(5): p. 502-9.
123. von Tempelhoff, G.F., et al., Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol*, 2000. **16**(4): p. 815-24.
124. Kakkar, A.K., et al., Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*, 2004. **22**(10): p. 1944-8.
125. Reininger, A.J., et al., Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood*, 2006. **107**(9): p. 3537-45.
126. Hutten, B.A., et al., Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(17): p. 3078-83.
127. Fu, H., et al., Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect*, 1999. **31**(2): p. 56-63.
128. Godsland, I.F., et al., Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs*, 2000. **60**(4): p. 721-869.
129. Wynn, V., J.W. Doar, and G.L. Mills, Some effects of oral contraceptives on serum lipid and lipoprotein levels. *Lancet*, 1966. **2**(7467): p. 799.
130. Wynn, V., et al., Fasting serum triglyceride, cholesterol, and lipoprotein levels during oral-contraceptive therapy. *Lancet*, 1969. **2**(7624): p. 756-60.

131. Kluft, C. and M. Lansink, Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost*, 1997. **78**(1): p. 315-26.
132. Winkler, U.H., Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. *Contraception*, 1998. **57**(3): p. 203-9.
133. Rosing, J., et al., Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*, 1999. **354**(9195): p. 2036-40.
134. Vandenbroucke, J.P., et al., Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994. **344**(8935): p. 1453-7.
135. Greaves, M., Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet*, 1999. **354**(9183): p. 1031.
136. Lockshin MD, S.L., Schwartzman S, Value of Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2002. **1965** **66**: p. 44.
137. Martinelli, I., et al., High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*, 1998. **338**(25): p. 1793-7.
138. Pabinger, I. and B. Schneider, Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(6): p. 742-8.
139. Severinsen, M.T., et al., Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*, 2009. **7**(8): p. 1297-303.
140. Miller, G.J., et al., Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost*, 1998. **79**(3): p. 549-53.
141. Yarnell, J.W., et al., Lifestyle factors and coagulation activation markers: the Caerphilly Study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001. **12**(8): p. 721-8.
142. Mertens, I. and L.F. Van Gaal, Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*, 2002. **3**(2): p. 85-101.
143. Braekkan, S.K., et al., Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(11): p. 1851-7.
144. Hansson, P.O., et al., Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med*, 1999. **159**(16): p. 1886-90.
145. Tsai, A.W., et al., Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(10): p. 1182-9.
146. Glynn, R.J. and B. Rosner, Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*, 2005. **162**(10): p. 975-82.
147. Rosengren, A., et al., Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(4): p. 558-64.
148. Heit, J.A., Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*, 2005. **3**(8): p. 1611-7.
149. Huerta, C., et al., Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(9): p. 935-43.

150. Rosendaal, F.R., V.A.N.H.V. A, and C.J. Doggen, Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*, 2007. **5 Suppl 1**: p. 310-7.
151. White, R.H., The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I4-8.
152. Oger, E., Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000. **83**(5): p. 657-60.
153. Laporte, S., et al., Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*, 2008. **117**(13): p. 1711-6.
154. Abbate, R., et al., Age-related changes in the hemostatic system. *Int J Clin Lab Res*, 1993. **23**(1): p. 1-3.
155. Coppola, R., et al., Von Willebrand factor in Italian centenarians. *Haematologica*, 2003. **88**(1): p. 39-43.
156. Wilkerson, W.R. and D.C. Sane, Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2002. **28**(6): p. 555-68.
157. Gleeup, G. and K. Winther, The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology*, 1995. **46**(8): p. 715-8.
158. Kasjanovova, D. and V. Balaz, Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mech Ageing Dev*, 1986. **37**(2): p. 175-82.
159. Taddei, S., et al., Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 2001. **38**(2): p. 274-9.
160. Tracy, R.P., Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*, 2002. **11**(2): p. 93-100, 107.
161. Grundy, S.M., et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
162. Franchini, M., et al., The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb Res*, 2008. **122**(6): p. 727-35.
163. Wassink, A.M., J.K. Olijhoek, and F.L. Visseren, The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest*, 2007. **37**(1): p. 8-17.
164. Grant, P.J., Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*, 2007. **262**(2): p. 157-72.
165. Arteaga, R.B., et al., Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(1): p. 70-4.
166. **Kayaalp, O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı , Hemostatik İlaçlar ve Replasman İçin Kullanılan Kan Ürünleri 2005: p. 490- 500.**
167. Quinlan, D.J., A. McQuillan, and J.W. Eikelboom, Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 2004. **140**(3): p. 175-83.
168. Hirsh J, S.E., Marder VJ, Treatment of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott (1346-66): p. 1994.

169. van Dongen, C.J., et al., Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD001100.
170. Bates SM, G.I., Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). . *Chest*, 2008. **133**(844S-886S).
171. Pettila, V., et al., Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost*, 2002. **87**(2): p. 182-6.
172. Bank, I., et al., High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost*, 2003. **1**(4): p. 859-61.
173. Kearon C, K.S., Agnelli G, Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. **133**:454-545.
174. Halkin, H. and A. Lubetsky, Warfarin dose requirement and CYP2C9 polymorphisms. *Lancet*, 1999. **353**(9168): p. 1972-3.
175. Rost, S., et al., Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 2004. **427**(6974): p. 537-41.
176. Heneghan, C., et al., Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006. **367**(9508): p. 404-11.
177. Schwarz, U.I., et al., Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*, 2008. **358**(10): p. 999-1008.
178. Duhl, A.J., et al., Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **197**(5): p. 457 e1-21.
179. Forestier, F., F. Daffos, and M. Capella-Pavlovsky, Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res*, 1984. **34**(6): p. 557-60.
180. Wesseling, J., et al., Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost*, 2001. **85**(4): p. 609-13.
181. Pati, S. and G.D. Helmbrecht, Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. *Reprod Toxicol*, 1994. **8**(2): p. 115-20.
182. Pauli RM, H.J., Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunct* 1993(6): p. 229-247
183. Bates SM, G.I., Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. ; Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*, 2008(Suppl:844S-886S): p. 133.
184. Casele, H.L., et al., Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **181**(5 Pt 1): p. 1113-7.
185. Bates SM, G.I., Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. ; Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy:Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). ; American College of Chest, 2008. **133**:
Suppl:844S-886S.

186. Greer, I.A. and C. Nelson-Piercy, Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 2005. **106**(2): p. 401-7.
187. IA, G., Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2006(21:57-65).
188. Rodie VA, T.A., Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA, Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002. **109**:1020-4.
189. Landefeld, C.S. and R.J. Beyth, Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*, 1993. **95**(3): p. 315-28.
190. Lindmarker, P., et al., The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost*, 1999. **81**(5): p. 684-9.
191. Kearon, C., et al., A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999. **340**(12): p. 901-7.
192. Palareti, G., et al., Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996. **348**(9025): p. 423-8.
193. Ridker, P.M., et al., Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*, 1997. **95**(7): p. 1777-82.
194. Baglin, T., et al., Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(4): p. 577-82.
195. Chan WS, A.S., Ginsberg JS, Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature *Arch Intern Med* 2000(160:191-1964).
196. Hall JAG, P.R., Wilson KM. ;, Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy *Am J Med*. 1980(68:122): p. 1403 of 666.
197. Chan WS, A.S., Ginsberg JS, Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000. **160**:191-1963.
198. Gage BF, Y.Y., Milligan PE Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006. **151**:713-719.
199. Ruiz-Gimenez N, S.C., Gonzalez R Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*, 2008(00:26-31).
200. Seligsohn, U. and A. Lubetsky, Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2001. **344**(16): p. 1222-31.
201. Schulman, S., Duration of anticoagulants in acute or recurrent venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*, 2000. **6**(4): p. 321-5.
202. Laffan, M. and E. Tuddenham, Science, medicine, and the future: assessing thrombotic risk. *BMJ*, 1998. **317**(7157): p. 520-3.
203. Lichtman M.A., B.E., Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky and P.J.T. K., Williams Hematology. 7th ed, McGraw-Hill Co. 2005.

204. Eliasson, A., et al., Incidence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost*, 2006. **4**(9): p. 1897-902.
205. Greaves M., P.F.E., Pathogenesis of thrombosis: Antithrombotic therapy. In: Hoffbrand A.V., Lewis S.M., Tuddenham E.G.D. (Eds.). *Postgraduate Haematology*. 4th Ed. 1999: p. 654-674.
206. Reitsma, P.H. and F.R. Rosendaal, Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2007. **5 Suppl 1**: p. 264-9.
207. Albers, G.W., Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis*, 2001. **12**(1): p. 19-22.
208. Sutherland, D.E., I.C. Weitz, and H.A. Liebman, Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol*, 2003. **72**(1): p. 43-52.
209. Min, K.W., F. Gyorkey, and C. Sato, Mucin-producing adenocarcinomas and nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenetic role of tumor mucin. *Cancer*, 1980. **45**(9): p. 2374-82.
210. Ray, J.G., Hyperhomocysteinemia: no longer a consideration in the management of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*, 2008. **14**(5): p. 369-73.
211. Rey, E., et al., Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003. **361**(9361): p. 901-8.
212. Doggen, C.J., et al., Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation*, 1998. **97**(11): p. 1037-41.
213. Bank, I., et al., Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(17): p. 1932-7.
214. Ridker, P.M., C.H. Hennekens, and J.P. Miletich, G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*, 1999. **99**(8): p. 999-1004.
215. Croft, S.A., et al., The prothrombin 20210A allele and its association with myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 1999. **81**(6): p. 861-4.
216. Boekholdt, S.M., et al., Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*, 2001. **104**(25): p. 3063-8.
217. Austin, H., et al., Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*, 2002. **33**(12): p. 2762-8.
218. Pezzini, A., et al., Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 2005. **36**(3): p. 533-9.
219. Hankey, G.J., et al., Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*, 2001. **32**(8): p. 1793-9.
220. Smiles, A.M., et al., No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost*, 2002. **87**(4): p. 614-21.
221. De Stefano, V., et al., Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*, 1998. **91**(10): p. 3562-5.

222. Lalouschek, W., et al., Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*, 2005. **36**(7): p. 1405-9.
223. Rees, D.C., The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol*, 1996. **95**(4): p. 579-86.
224. De Stefano, V., et al., Prevalence of the 677C to T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Italian patients with venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 1998. **79**(3): p. 686-7.
225. Grandone, E., et al., Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, 1997. **77**(5): p. 822-4.
226. Ridker, P.M., et al., Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med*, 1998. **128**(12 Pt 1): p. 1000-3.
227. Brenner, B., et al., Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*, 1999. **82**(1): p. 6-9.
228. Balasch, J., et al., First-trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance. *Hum Reprod*, 1997. **12**(5): p. 1094-7.
229. Kuttah, W.H., Report from the Society for Gynecologic Investigation, Atlanta, Georgia, March 11-14, 1998. *J Reprod Immunol*, 1998. **40**(2): p. 175-82.
230. Pauer, H.U., J. Neesen, and B. Hinney, Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **178**(3): p. 629.
231. Siscovick, D.S., et al., Thrombosis in the young: effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors. *Thromb Haemost*, 1997. **78**(1): p. 7-12.
232. Cushman, M., et al., Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost*, 1998. **79**(5): p. 912-5.
233. Zenz, W., et al., Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost*, 1998. **80**(5): p. 763-6.
234. Kenet, G., et al., Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*, 2000. **31**(6): p. 1283-8.
235. Ridker, P.M., et al., Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997. **336**(14): p. 973-9.
236. Rintelen, C., et al., Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost*, 1996. **75**(2): p. 229-32.
237. Ho, W.K., et al., Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(7): p. 729-36.
238. Leroyer, C., et al., Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost*, 1998. **80**(1): p. 49-51.