



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**HEREDİTER TROMBOFİLİK RİSK FAKTÖRLERİ TAŞIYAN HASTALADA VENÖZ
TROMBOEMBOLİ GELİŞİMİ VE BUNA ETKİ EDEN GENETİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ

Ağustos 2013

BOLU



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**HEREDİTER TROMBOFİLİK RİSK FAKTÖRLERİ TAŞIYAN HASTALADA VENÖZ
TROMBOEMBOLİ GELİŞİMİ VE BUNA ETKİ EDEN GENETİK VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bahadır DAĞLAR

BOLU 2013



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04-70
Konu: Kararlar.

22/12/2011

Sayın: Prof. Dr. Bahadır DAĞLAR

*A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi
Kalp Damar Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi*

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na yapmış olduğunuz **2011/88 no'lu**'' Venöz trombo emboli (VTE) tanılı hereditör trombofilik risk faktörleri taşıyan hastaların klinik, radyolojik, biyokimyasal trombofili takip tetkiklerinin ve diğer parametrelerinin tedavi planı ve hasta takibine etkilerinin karşılaştırılması '' adlı çalışmanızla ilgili başvurunuz komisyonumuz tarafından değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.
Bilgilerinize sunulur.

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda hissettiğim tez danışmanım, meslek önderim sayın hocam Prof. Dr. Bahadır DAĞLAR ve hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. Onursal BUĞRA ve sayın Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ERDEM'e,

Varlık sebebim, evlatları olmakla her zaman mutluluk duyup hamd ettiğim ana ve rahmetli babam Ayşe - Mahmut KORKMAZ'a,

Hayat sınavında eksigimi tamamlayan, huzur kaynağım, can yoldaşım ve gönül çerağım sevgili eşim Ferhan KORKMAZ'a,

Sineme bir cennet esintisi olarak doğan, sarı papatyam kızım Ayşe Sude KORKMAZ ve yaşına sekiz gün kala uçmağa varan, gönle akan gözyaşım, bir ömür eksik parçam, rahmetle andığım beyaz karanfilim kızım Betül Reyhan KORKMAZ'a,

Tez çalışmamda katkılarını ve desteklerini esirgemeyen Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Biyokimya Anabilim Dalı, ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli hocalarım, asistan arkadaşlarım, tüm teknisyen ve çalışanları ile Tanımakla mutlu olduğum, tez yazım, çeviri ve istatistiğinde değerli katkılarından dolayı dostum sayın Prof. Dr. Fevzi OKUMUŞ, sayın Prof. Dr. Hamit COŞKUN, sayın Op. Dr. Abdulgani KAYMAZ ve sayın Dr. Yakup TAŞ'a,

Eğitim pratiğinde birlikte yol aldığımız sayın Op. Dr. Kıvılcım ERTÜRK, Sayın Op. Dr. Mehmet Alper ÇALIŞAL, Op. Dr. Yavuz Selim BUHARALIOĞLU, Dr. Necmi YEŞİL ve Dr. Hüseyin DURSİN'e,

Desteklerinden memnun olduğum tüm çalışma arkadaşlarım ve bir ömür yetişmeme katkıları olan bütün öğretmen ve hocalarıma,

Sonsuz teşekkürü borç bilir ömrüm boyunca minnetle anarım.

Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ

2013 BOLU

ÖZET

Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ, Herediter trombofilik risk faktörleri taşıyan hastalarda venöz tromboemboli gelişimi ve buna etki eden genetik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2013.

Venöz tromboemboli (VTE) günümüzde hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. VTE etyolojisinde birçok kalıtsal ve edinsel faktör rol oynar. Kalıtsal faktörler VTE' ye yatkınlık oluşturmakta, genç yaşta başlayıp tekrarlama eğilimi göstermektedir. Bu nedenle VTE hastalarında, kalıtsal trombofilik etkenlerin taranması, tedavi ve takip planı açısından önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 60'ı (%72,3) VTE tanısı konulan çalışma grubu ve 23'ü (%27,7) VTE tanısı olmayan kontrol grubundan oluşan toplam 83 hastada retrospektif olarak Faktör V G1691A [Faktör V Leiden (FVL)], Faktör V H 1299 R, Protrombin G20210A (Faktör II), Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR C677T), Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C (MTHFR A1298C), Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Anjiyotensin converting enzim (ACE) gen mutasyonları ile Protein C (PC), serbest Protein S (PS), Antitrombin III (AT III) ve homosistein gibi trombofilik faktörlerin sıklığını saptamayı ve bu faktörler ile hastaların demografik, klinik, radyolojik, gelişim şekilleri pulmoner emboli (PE), kanser birlikteliği, tekrarlama ve takip süresi gibi parametrelerinin tedavi planı ve hasta takibine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Tanı, tedavi ve takibi merkezimizde yapılmamış ve/veya yukarıdaki faktörlere uygun şekilde ve zamanda bakılmamış hastalar çalışma dışında bırakıldı. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 programı ile T testi, Ki-kare testi, Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis Testi, Oneway anova testi, Post Hoc Testleri, Factor Analysis testleri kullanılarak yapıldı.

Çalışmamızda VTE gelişen hastaların 25'i erkek (41,7), 35'i kadın (58,3) idi. Sonuç olarak çalışma grubundakilerin %37,4'ünde FVL, %13,4'ünde Faktör II, %47,5'inde MTHFR C677, %53,3'ünde MTHFR A1298C, %31,6'sında PAI-1, %39,0 'un da ACE, %8,3'ünde Faktör V H1299R geninde mutasyon saptandı. Faktör V H1299R mutasyonunun varlığı açısından çalışma grubu cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda bu oran %14,3 iken, erkeklerde mutasyon saptandı

ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (Ki-kare $p=0,048$). PC eksikliği 25 olguda (% 41,7), serbest PS eksikliği çalışma grubunda 25 olguda (% 41,7) ve kontrol grubunda 3 olguda (% 13,0) saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (Ki-kare $p=0,023$). Çalışma grubunda AT III eksikliği 1 olguda (% 1,7) tespit edildi. Çalışma grubunda 18'i kadın (% 51,4) ve 25'i erkek (% 100,0) olmak üzere toplam 43 olguda (% 71,7), kontrol grubunda ise 3'ü kadın (% 20,0) ve 5'i erkek (% 62,5) olmak üzere toplam 8 olguda (% 34,8) homosistein yüksekliği saptandı. Çalışma grubunda homosistein yüksekliği kontrol grubuna göre daha fazla idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Ki-kare $p=0,02$). Çalışma grubunda homosistein yüksekliği erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0,001$). Kontrol grubunda da homosistein yüksekliği erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekte olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-kare $p=0,042$). Çalışılan toplam 83 hasta göz önüne alındığında da kadın erkek cinsiyeti arasında homosistein yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Ki-kare $p=0,003$). Çalışma grubunda 2 olguda (%3,3) bilateral alt ekstremitede, 24 olguda (%40,0) sağ alt ekstremitede ve 34 olguda (%56,7) sol alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombüs gözlenirken bunlardan 51 vakada (%85,0) Popliteal vende, 33 vakada (%55,0) Yüzeyel femoral vende, 29 vakada (%48,3) Ana femoral vende, 22 vakada (%36,7) Derin femoral vende trombüs tespit edildi. VTE gelişen 8'i kadın (%22,9), 1'i erkek (%4,0) toplam 9 olguda (%15,0) PE görülmüş ve cinsiyete göre VTE olgularında PE gelişimi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Ki-kare $p=0,044$). VTE gelişen 10 olguda (%16,7) kanser birlikteliği ve 16 olguda (%26,7) VTE'nin tekrarladığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise 1 (%4,3) olguda yüzeyel trombo flebitte (YTF) tekrarlama görülmüş ve çalışma ve kontrol grupları arasında tekrarlama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Ki-kare $p=0,024$). 24 olguda (%40,0) VTE gelişiminin spontan olduğu gözlemlendi. 17'si kadın (%48,6) ve 7'si erkek (%28,0) olmak üzere toplam 24 olguda (%40,0) VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu görüldü. Yatarak tedavi görme ile ilişkili VTE gelişimi çalışma grubunda kadınlarda erkeklere göre daha fazla idi bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t test $p=0,020$). 7 olguda (%11,7) VTE gelişiminin uzun yolculuk hikayesi ile ilişkili olduğu görülürken 5

olguda (%8,33) VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu tespit edildi. Gelişim şekilleri ile hereditör trombofili nedenlerinin görülme sıklığı karşılaştırıldığında : FVL geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla tespit edildi. aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe $p=0,004$ ve Games-Howel $p=0,037$). ACE geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Games-Howel $p=0,038$). Serbest PS eksikliği ise VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe $p=0,001$).

Anahtar Kelimeler: Hereditör trombofili, venöz tromboemboli, yüzeysel tromboflebit.

ABSTRACT

Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ, Development of venous thromboembolism in patients with hereditary thrombophilia risk factors and evaluation of genetic and biochemical parameters affecting development of venous thromboembolism. The Master Thesis, Bolu, 2013.

Venous thromboembolism (VTE) is still an important cause of mortality and morbidity. Many hereditary and acquired factors play a role in the etiology of VTE. Hereditary thrombophilia, which may create a predisposition to VTE, has a tendency of starting at a younger age and repeat later. For this reason, screening hereditary thrombophilia factors is important for patients with a diagnosis of VTE in relation to treatment and follow up plans.

This study at Abant İzzet Baysal University's College of Medicine Health Practice and Research Center included 83 patients. Of these 83 patients, 60 patients (72.3%) who were diagnosed with VTE, were included in the study group and 23 of them (27.7%) who were not diagnosed with VTE, were in the control group. It was aimed to determine frequency of thrombophilia factors such as Factor V Leiden (FVL), Factor V 1299 R, Prothrombin G20210A (Faktör II), methylene tetrahydrofolate reductase C677T (MTHFR C677T), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR A1298C), plasminogenactivator inhibitor-1 (PAI-1), angiotensin-converting enzyme (ACE), gene mutation and protein C (PC), free protein S (PS), anti thrombin III (AT III) and homocysteine and compare impacts of these factors on patients' demographics, clinic, radiological, pulmonary embolism (PE) development patterns and cancer association with parameters of repetition and treatment duration on follow-up and follow up treatment plans of these 83 patients. Those patients whose diagnosis, treatments and follow-ups were not followed in the center and on time according to the above factors were excluded from this study. SPSS 15.0 statistical analysis software was used. T-test, the chi-square test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, oneway ANOVA test, Post Hoc Tests and factor analysis were used.

In this study, of the patients who developed VTE, 25 of them were male and 35 of them were female. As a result, among the patients in the study group, mutation

was observed 37.4% of the patients in FVL, 13.4% of them in factor II, 47.5% of them in MTHFR C677, 53.3% of them in MTHFR A1298C, 31.6% of them in PAI-1, 39.0% in ACE and 8.3% them in Factor V H1299 R gene. When Factor V H1299 R was evaluated in relation to the presence of mutations related to gender of the study group, mutation was observed in 0.0% of male patients and 14.3% of female patients. This was statistically significant (chi-square $p = 0.048$). Protein C deficiency was observed with 25 patients (41.7%) in the study group, free protein S deficiency was observed with 25 patients (41.7%) in the study group and with three patients (13.0%) in the control group. Free protein S deficiency was higher among patients in the study group than in patients in the control group. This was statistically significant (chi-square $p = 0.023$). In the study group, AT III deficiency was observed in one patient (1.7%). In the study group, elevated homocysteine was observed in 18 (51.4%) female patients, in 25 male patients (100.0%) and in 43 patients (71%) in total. In the control group, elevated homocysteine was observed in three female patients (20.0%), in five male patients (62.5%) and in total 8 patients (34.8%). Elevated homocysteine was higher among the patients in the study group than among patients in the control group. This difference was statistically significant (chi-square $p = 0.02$). Elevated homocysteine was more frequent among male patients than among female patients in the study group, which was statistically significant (chi-square $p = 0.001$). Elevated homocysteine in the control group was more frequent among male patients than among female patients. This was statistically significant (chi-square $p = 0.042$). Among the total sample of 83 patients, there was statistically significant difference between male and female patients (t-test $p = 0.003$). In the study group, one or more vein thrombosis extremities was observed in 2 cases (3.3%), bilateral lower extremities were observed in 24 cases (40.0%), right low extremities were observed in 34 cases (56.7%). Of these patients, it was detected that 51 of cases (85.0%) had popliteal vein, 33 of cases (55.0%) had superficial femoral vein and 29 cases (48.3%) had main femoral vein, 22 cases (36.7%) had deep femoral vein thrombosis. Among nine patients with VTE development, 8 (22.9%) females had pulmonary embolism (PE) and 1 (4.0%) male had PE.. This difference between men and women was statistically significant ($p = 0.044$). Among 10 patients (16.7%) with VTE development, cancer was also

detected and in 16 (26.7%) patients VTE recurrence was detected. In the control group, in one patient (4.3%) superficial thrombophlebitis (STF) recurring was found. The difference between study group and control group was significant ($p = 0.024$). It was observed that development of VTE was found to be spontaneous with 24 (40%) patients. Of these 24 patients (100%), the development of VTE was found to be related to hospital bed treatment (or hospitalization) with 17 of female patients (48.6%) and 7 of male patients (28.0%). Hospitalization (hospital bed treatment) associated with the development of VTE was higher in women than men in the study group. The difference was statistically significant (t-test $p = 0.020$). The development of VTE was related travelling long journeys with 7 patients (11.7%) whereas the development of VTE was found to be associated with pregnancy with 5 (8.33%) cases. When patterns of development were compared with causes of thrombophilia hereditary, the frequency of FVL gene mutation was higher among patients who had spontane development of VTE than those patients long journey history. The difference was statistically significant (Scheffe $p = 0.004$), (Games-Howel $p = 0.037$). Frequency of ACE gene mutations in the development of the incidence of VTE in hospitalized patients was higher than the patients who traveled long journeys. The difference was statistically significant (Games-Howel $p = 0.038$). The low free protein S was higher among patients who had VTE spontaneous development compared to patients who received hospital bed treatment. The difference was statistically significant (Scheffe $p = 0.001$).

Keywords: Hereditary thrombophilia, superficial thrombophlebitis, venous thromboembolic disorders.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLOLAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Converting Enzyme

APCR: Aktive protein C rezistansı

AT: Antitrombin

CBS: Sistasyonin beta sentaz

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi

DVT: Derin ven trombozu

FVL: Faktör V Leiden

HPLC: Yüksek performanslı likit kromatografisi

INR: International Normalized Ratio

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PC: Protein C

PE: Pulmoner emboli

PFS: Post flebitik sendrom

PS: Protein S

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

UFH: Unfraksiyone Heparin

VSM: Vena safena magna

VSP: Vena safena parva

VTE: Venöz tromboemboli

YTF: Yüzeyel trombofilebit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: VTE'nin Edinsel ve Kalıtsal nedenleri	3
Şekil 2.2: Protein C ve S anti koagölan yolu	11
Şekil 2.3: DVT tanı algoritması	23
Şekil 2.4: PTE şüphesi olan hastalarda kullanılabilecek bir tanı algoritması	25

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1: Kalıtsal trombofili nedenlerinin toplumda ve trombozlu hastalarda görülme sıklıkları	17
Tablo 2.2: Edinsel venöz tromboz nedenleri	18
Tablo 2.3: PE ve DVT olasılığını tahmin etmek için kullanılan skorlama modelleri	22
Tablo 2.4: UFH komplikasyonları	31
Tablo 2.5: Ülkemizde VTE profilaksisinde kullanılan ilaçlar	36
Tablo 4.1: Vakaların VTE ve YTF Gelişiminin Gruplara ve Cinsiyete Göre Dağılımı	49
Tablo 4.2: Vakaların DVT varlığına göre gruplara ve cinsiyete dağılımı	49
Tablo 4.3: Vakaların ekstremitte tutulumunun gruba ve cinsiyete göre dağılımı	50
Tablo 4.4: Vakaların tutulan ekstremitte tarafının gruba ve cinsiyete göre dağılımı	50
Tablo 4.5: Vakaların ven tutulumunun gruba ve cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 4.6: Vakaların varis varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 4.7: Vakaların venöz yetmezlik varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı	52
Tablo 4.8: Vakaların post flebitik sendrom varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı	52
Tablo 4.9: Vakaların yüzeysel tromboflebit gruba ve cinsiyete göre dağılımı	53
Tablo 4.10: Vakaların pulmoner emboli gelişiminin gruba ve cinsiyete göre dağılımı	54
Tablo 4.11: Vakaların Tekrarlama, PE Gelişimi ve Kanseri Birlikteliğinin Herediter Risk Faktörleri Varlığı Dağılımı	55
Tablo 4.12: Vakaların Tekrarlama, PE Gelişimi ve Kanseri Birlikteliğinin Biyokimyasal Risk Faktörleri Varlığı Dağılımı	55
Tablo 4.13: Vakaların kanser varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı	57
Tablo 4.14: Vakaların tekrarlamaya durumuna göre gruba ve cinsiyete dağılımı	59
Tablo 4.15: Vakaların Faktör V Leiden mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	60
Tablo 4.16: Vakaların Faktör II mutasyon varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	61
Tablo 4.17: Vakaların Faktör MTHFR C677T mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	62

Tablo 4.18: Vakaların Faktör MTHFR A1298C mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	63
Tablo 4.19: Vakaların PAI-1 mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	64
Tablo 4.20: Vakaların ACE mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	65
Tablo 4.21: Vakaların Faktör 5 H12 mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı	66
Tablo 4.22: Vakaların Protein C seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı	67
Tablo 4.23: Vakaların Protein S seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı	68
Tablo 4.24: Vakaların AT III seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı	69
Tablo 4.25: Vakaların Homosistein seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı	70

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboemboli (VTE) venlerde gelişen trombüsler ve buralardan kopan emboli parçalarının pulmoner arter ve dallarında yarattığı tıkanıklığı ifade etmektedir (1). Genellikle bacak derin venlerinde torobüs olması ile oluşan derin ven trombozunun (DVT) ve onun bir komplikasyonu olan Pulmoner embolinin (PE) genellikle birlikte olması sebebiyle, DVT ve/veya PE için Venöz tromboemboli (VTE) terimi de kullanılmaktadır. VTE, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. VTE etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Patogenezinde ise Virchow tarafından tanımlanan; kan akımında durgunluk (staz), damar duvarının zedelenmesi (endotel hasarı) ve kanın pıhtılaşma eğiliminin artması (hiperkoagülabilité) bileşenlerinden oluşan triad, halen geçerlidir. Tromboemboliye neden olan hemostaz hastalıkları, trombofili olarak adlandırılmaktadır. Trombofili etyolojisinde kalıtsal ve edinsel nedenler vardır. Kalıtsal trombofili, VTE'ye yatkınlık oluşturmakta, genç yaşta başlayıp tekrarlama eğilimi göstermektedir (2). Bu nedenle VTE hastalarında, kalıtsal trombofilik etkenlerin taranması, tedavi ve takip planı açısından önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezin'nde VTE tanısı konulan 60'ı (%72.3) çalışma gurubu VTE tanısı olmayan 23'ü (%27.7) kontrol gurubu toplam 83 (%100.0) hastada retrospektif olarak faktör V G 1691A [Faktör V Leiden (FVL)], Faktör V H 1299 R, Protrombin G20210A (Faktör II), metilentetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR C677T) , metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C (MTHFR A1298C), plazminojen aktivatör inhibitör- 1 (PAI-1), anjiyotensin converting enzim (ACE) gen mutasyonları ile protein C (PC), serbest protein S (PS), antitrombin III (AT III) ve homosistein gibi trombofilik faktörlerin sıklığını saptamayı ve bu faktörler ile hastaların demografik, klinik, radyolojik, gelişim şekilleri Pulmoner emboli (PE) ,Kanser birlikteliği, tekrarlama ve takip süresi gibi parametrelerinin tedavi planı ve hasta takibine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık. tanı, tedavi ve takibi merkezimizde yapılmamış ve veya yukarıdaki faktörlere uygun şekilde ve zamanda bakılmamış hastalar çalışma dışında bırakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

Periferik venöz hastalıklar ile ilgili ilk yazılı kayıtlara İÖ 1500'lü yıllara dayanan Eber papirüslerinde rastlanmaktadır. Wiseman 1676'da PE'yi, Hunter ise 1834'te flebotrombozu tanımlamıştır. Ancak bunların arasındaki ilişkiyi farkedene Virchow olmuş (1864) ve halen kendi adıyla anılan triadını (staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité bildirmiştir (3,4) Homans 1934'te alt ekstremité derin venlerinde tromboz insidansının yüksekliğini farkederek, stazın bu venlerde tromboz gelişmesinde önemli bir faktör olduğunu belirtmiştir (5).

VTE halen cerrahi ve dahili birim hastalarının morbidite ve mortalitelerinde önemli bir sebep olmaya devam etmektedir. VTE sıklıkla derin ven trombozu (DVT) ve onun en önemli komplikasyonu olan PE olarak karşımıza çıkar ve yatan hastaların en önde gelen ölüm sebeplerinden birisidir. Hastane ölümlerinin %5-10'undan pulmoner emboliler sorumludur ve ölüm nedeni saptanamayan hasta grubunu oluşturur (5).

2.1. Epidemiyoloji

VTE epidemiyolojisi ile ilgili 1998 yılında ABD'de yayınlanan, 1966 ile 1990 yılları arası dönemi kapsayan retrospektif bir çalışmaya göre, yüz bin nüfuslu bir merkezde, her yıl 100 000 kişiden 117(%0,117) tanesi hayatlarında ilk kez venöz tromboz atağı geçirdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yaşla orantılı olarak venöz tromboz yıllık insidansının arttığı ve 85 yaşın üzerinde %1'e kadar ulaştığı, Kadın/Erkek risk oranının 1.2 olduğu ve kadınların gençlik yıllarında, erkeklerin ise yaşlılıkta yüksek risk altında oldukları saptanmıştır (6).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, yılda 1000 kişiden 1-3'ünde venöz tromboz meydana gelmektedir (7). DVT'yi önemli bir hastalık yapan komplikasyonları: uzun dönemde görülen ve en sık komplikasyonu olan DVT'ye bağlı gelişen post flebitik sendrom (PFS) ve akut dönemde ortaya çıkan ve ikinci en sık komplikasyonu olan PE dir. (8) Her iki komplikasyon da yaşam kalitesini etkileyen, tedavi edilebilir ancak edilmediği takdirde çok ciddi sonuçlar ile mortalite doğurabilen ikincil semptomlardır (9).Klinik olarak, DVT geçirdiği bilinen ekstremitéde kronik ağrı, şişlik (ödem), ağırlık-dolgunluk hissi ve ileri şekillerinde cilt değişiklikleri (egzema, lipodermatoskleroz) ve ülser görülmesi PFS tanısını koydurur (10). PE; pulmoner arter ve dallarının değişik

nitelikteki maddelerle tıkanması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Özellikle batı toplumlarında ve son yıllarda ülkemizde ortalama yaşam süresinin arttığı göz önüne alındığında VTE önemli bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir (11). Venöz tromboz kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin etkileşimi neticesinde ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır (12).

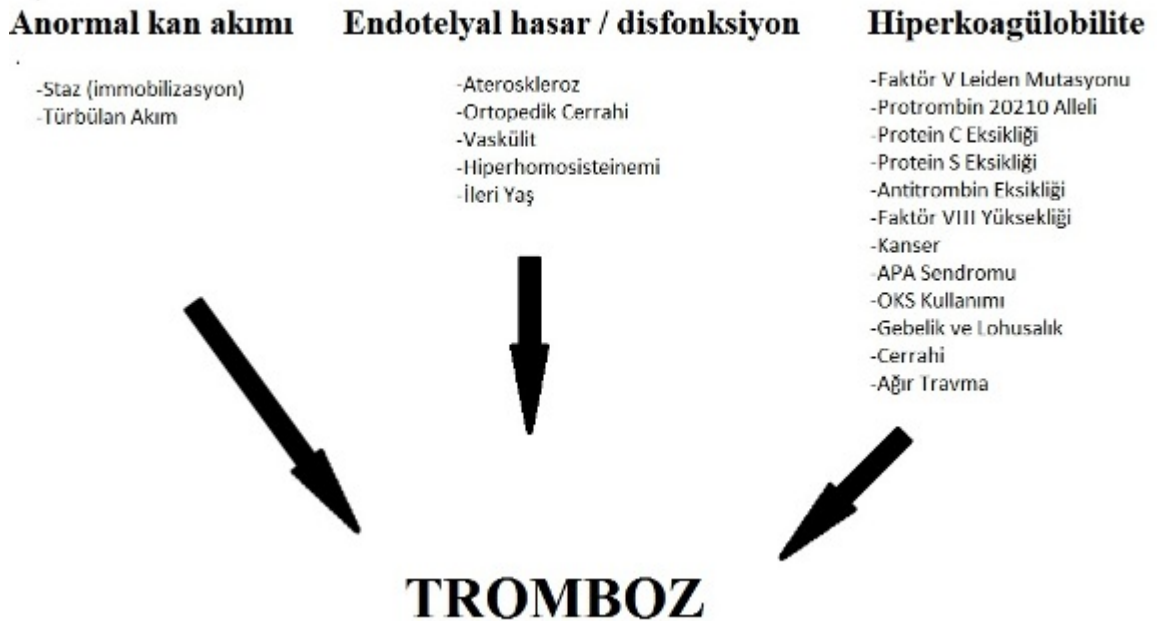
Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda VTE sınıflaması yapılmıştır. Bunlar: a) Ameliyat, travma, immobilizasyon gibi geçici risk faktörleri ile ilişkili olan VTE, b) Kanser, paralizi gibi kalıcı risk faktörleri ile ilişkili olan VTE,

c) Herhangi bir belirlenebilir geçici veya kalıcı risk faktörünün olmadığı durumlarda oluşan VTE'dir (13) VTE öldürebilir olduğu gibi önlenabilir de bir hastalıktır (9).

2.2. Etyoloji ve Patogenez

Venöz tromboembolizm, hemostatik dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Hemostatik dengeyi bozarak tromboz oluşturan durumlar, endotelial harabiyet ya da işlev bozukluğu, kan akımının bozulması ve kanın pıhtılaşma eğiliminin artması olmak üzere üç sınıfta toplanabilir(14) (Şekil 2.1).

Şekil 2.1: VTE'nin Edinsel ve Kalıtsal nedenleri



Alt ekstremitenin ortopedik cerrahisi sırasında femoral ven travmatize olabilir ve diğer kolaylaştırıcı etkenlerle birlikte tromboz oluşabilmektedir. Vaskülitlerin bazı tiplerinde, özellikle Behçet Hastalığı'nda venlerde tromboz riski artmıştır. Homosistein aminoasiti, endotel hasarına yol açabilmektedir, bu nedenle homosistein kan düzeyinin artması tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (14). Endotelial hasarlanma olduğunda, endotelin antikoagülan etkisinin bozulmasıyla birlikte pıhtılaşmayı uyaran moleküller ortaya çıkmaktadır. Doku zedelenmesi ile birlikte, interleukin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan PAI-1 ve endotelial doku faktörü sentezini ve salınımını artırır. Sonuçta tromboz oluşumu kolaylaşır (15).

Kan akımı hızlı olduğu sürece, minimal travma neticesinde oluşan aktif pıhtılaşma faktörleri travmatize bölgeden uzaklaştırılabilmekte böylece pıhtı oluşması engellenebilmektedir. Türbülant akım oluşturan durumlar ve diğer staz nedenleri bu mekanizmayı bozduğu için tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (14).

Hiperkoagülabilité, kanın pıhtılaşma eğiliminin artması demektir. Bu durum, doğal antikoagülan sistemin işleyişindeki kalıtsal nedenli bozukluklara bağlı olabileceği gibi pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen moleküllerin sistemik dolaşıma yoğun biçimde salınmasına neden olan durumlara bağlı da olabilir. Edinsel hiperkoagülabilitenin en sık nedenleri kanser ve antifosfolipid antikor sendromudur. Majör cerrahi işlemler ve ağır travmalar, immobilizasyona ve doku hasarına bağlı yoğun miktarda ortaya çıkan doku faktöründen dolayı trombozu tetikleyebilirler. Oral kontraseptif ilaç kullanımı ve gebelik doğal antikoagülan sistem üzerine etkilerinden dolayı pıhtılaşma eğilimini artırır. FVL mutasyonu taşıyan kişilerde aktive protein C rezistansı (APCR) denilen pıhtılaşma sistemi bozukluğu tromboz eğilimine yol açmaktadır. APCR, en sık rastlanan kalıtsal hiperkoagülabilité nedenidir ve VTE hastalarının %20-50 kadarında vardır (14).

2.3 Risk Faktörleri

Venöz tromboemboli multifaktöriyel bir hastalıktır. Kalıtsal nedenlerden dolayı VTE'ye yatkınlık oluşabileceği gibi edinsel faktörlerin de etkisi bilinmektedir. Kalıtsal trombofili etkenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, bazı bireylerin yaşamları boyunca hiç trombotik atak geçirmemeleri veya tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun süren asemptomatik dönemler olabilmesi tek başına

kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerinde katkısı olduğunu göstermektedir (15-18).

2.3.1 Kalıtsal Risk Faktörleri

Tromboz eğiliminde kalıtsal risk faktörlerinin etkisi 1965’de antitrombin eksikliği ile tromboz eğilimi arasındaki ilişkinin ortaya konması ile ilk kez tanımlanmıştır (15,16). Daha sonra 1981’de protein C eksikliği ve 1984’de protein S eksiklikleri tanımlanmıştır (15,16,19,20). 1993’de Dahlback ve ark. (17) APCR ‘i tanımlamış ve 1994’de Bertina ve ark. (21) FVL mutasyonunu tanımlamışlardır. Bütün bu gelişmeler, trombofili hastalarının yarısında, trombozlu hastaların ise %20’sinde etiyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır. 1994 yılında hiperhomosisteineminin (22), 1996 yılında da protrombin geni 20210 allelindeki mutasyonun kalıtsal trombofiliye neden olduğu gösterilmiştir (23).

Kalıtsal trombofili nedenleri: AT eksikliği, PC eksikliği, PS eksikliği, APCR ve FVL mutasyonu, Hiperhomosisteinemi, Faktör II mutasyonu, Faktör VIII yüksekliği, Diğer nadir nedenleri (disfibrinojenemi, hipo-displazminojenemi, heparin kofaktör II eksikliği, histidinden zengin gp eksikliği/yüksekliği, faktör XII eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi yüksekliği, doku plazminojen aktivatör eksikliği, trombomodulin gen mutasyonları oluşturmaktadır.(14)

2.3.1.1. Antitrombin eksikliği

AT, koagülasyon sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir serin proteaz inhibitörüdür. Başlıca trombin inhibitörü olup ayrıca IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein gibi diğer aktif serin proteazları da inhibe eder. Heparin varlığında etkisi yaklaşık bin kat artar (14). AT geni 1. kromozomdadır ve lokalizasyonu 1q23-1q25’tir (24). AT eksikliği çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösterir olguların %70’inde tromboz, 35 yaşından önce ortaya çıkar. Homozigot AT eksikliği tespit edilen bireylerde neonatal ve erken çocukluk dönemlerinde fatal seyirli arteriyel ve venöz tromboz atakları bildirilmiştir. Heterozigot AT eksikliği tespit edilen bireylerin yarısına yakınında ise derin ven trombozu-pulmoner emboli, alışılmadık bölge trombozları ile seyreden venöz tromboz atakları bildirilmiştir. AT eksikliği olduğu halde tromboz görülmemesi fibrinojen veya Von Willebrand faktör düzeylerinin düşüklüğüne bağlanmaktadır (24).İki tip AT eksikliğinden söz edilebilir. Tip-I AT eksikliğinde AT

az miktarda sentezlenir, sentezin miktarına bağılı olarak işlevsel testlerde bozukluk olabilir. Tip-I AT eksikliği venöz tromboz riskini 25-50 kat arttırmaktadır. Tip-II AT eksikliğinde AT sentez miktarı normaldir ancak işlevsel bozukluk vardır. (14).

AT eksikliği taranmasında öncelikle fonksiyonel testlerin kullanılması önerilmektedir. Bu şekilde hem Tip-I hem Tip-II eksikliği olan hastaları yakalamak mümkündür. Fonksiyonel testler serumla değil plazma ile yapılır. Fonksiyonel testlerin esası, trombin veya faktör Xa gibi AT'e duyarlı bir enzim ile plazmanın inkübasyonuna ve sonrasında rezidüel enzim miktarının ölçülmesine dayanır (14). Rezidüel enzim, kromojenik, esterolitik, florojenik gibi değişik sentetik substratlarla ölçülebilir (24-28) Tarama için İngiliz Hematoloji Derneği Hemostaz ve Tromboz Alt Komitesi kofaktör II yöntemini önermektedir (14).

Sonraki aşamada immünolojik testlere geçilir. Sık kullanılan yöntemler, radial immunoelektroforez, Laurell elektroimmunoassay, turbidimetrik veya ELISA yöntemleridir. Bu testlerde ticari kitler yardımı ile bir antiserum eklenerek AT-antikör kompleksleri oluşturulup plazma ya da serumdaki AT miktarı tespit edilir (28).

Moleküler genetik taramalar, AT eksikliğine yol açan mutasyonların fazlalığı nedeniyle oldukça pahalıdır ve sadece özel laboratuvarlarda yapılabilmektedir (14). Fonksiyonel testlerde AT düzeyi yüzde 80-120 arasındadır. Yaş ve cinsiyete bağılı düzey değişiklikleri kabul edilebilir düzeyde düşük bulunmuştur. Premenopozal dönemde veya oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda AT aktivitesi aynı yaş grubundaki erkeklere göre hafif derecede düşüktür. Testlerde yüzde 50'nin altındaki değerler AT eksikliğini gösterir (24). Aile üyelerinde AT düzey düşüklüğü kalıtsal bozukluk tanısını kuvvetle desteklemektedir. Tromboz akut dönemi, heparin veya L-asparaginaz kullanımı, karaciğer yetersizliği, nefrotik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, preeklampsi, oral kontraseptif kullanımı, cerrahi sonrası, plazmaferez uygulanması gibi edinsel durumlarda AT düşük bulunabilir. Bu nedenle kalıtsal eksiklik tanısı koyabilmek için bu durumların dışlanması gerekmektedir (14).

Heparin kullanmakta olan hastalarda heparin kesilip oral antikoagülan tedaviye geçildikten sonra AT düzeyi bakılmalıdır. Uzun süre oral antikoagülan kullanımının da

AT düzeyini arttırdığı, heterozigot AT eksikliği olan hastaların bu nedenle gözden kaçabildiği bildirilmiştir (24,25,28-30).

2.3.1.2. Protein C eksikliği

PC, karaciğerde K vitaminine bağlı sentezlenen bir plazma glikoproteinidir. Trombin tarafından pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında parçalanarak aktive protein C (APC) halini alır. APC, faktör Va ve faktör VIIIa'yı selektif olarak proteolize uğratar. (Şekil 2.2) Normalde yavaş olan bu reaksiyonun hızını, trombin-trombomodulin bağlanması oldukça hızlandırır. APC'nin etkili olması, PS ile kompleks oluşturmaya ve uygun bir fosfolipid yüzey bulmasına bağlıdır. PC geni, 2.kromozomda 2q13-2q14 lokalizasyonundadır. PC genine ait tanımlanmış 160'tan fazla mutasyon mevcuttur (24-26,29).

AT eksikliğinde olduğu gibi PC eksikliğinde de iki tip tanımlanmıştır. Tip-I PC eksikliğinde, PC'nin miktarı azalmış dolayısıyla fonksiyonu yetersizdir. Tip-II PC eksikliğinde, PC miktarı normaldir fakat fonksiyon bozukluğu vardır. Sağlıklı popülasyonda %0,2-0,3 oranında PC eksikliği saptanırken, trombozlu olgularda bu oran %3'e çıkmaktadır. PC eksikliği, tromboz oluşturma riskini %10-15 kat artırmaktadır (14).

PC eksikliğinin taranmasında AT eksikliğinde olduğu gibi, her iki tip bozukluğu da saptaması açısından önce fonksiyonel testler önerilmektedir (24,25,28-30). Fonksiyonel testler, PC'yi APC haline getirip, pıhtılaşma testlerinden faydalanarak APC aktivitesini ölçme esasına dayanır. Bu testler, genellikle sentetik substratlar kullanılarak yapılır. Sonraki aşamada immünolojik testler kullanılmaktadır. İmmünolojik testler, hasta plazmasına anti-PC antikorları ilave edip kantitatif ölçüm yapma esasına dayanır. Tip-II PC eksikliğinde PC miktarı normal olduğu için, immünolojik testler normal sonuçlanır. İmmünolojik test, Laurel rocket elektroforezi, kolorimetrik ve ELISA yöntemleriyle yapılabilmektedir. Laurell rocket elektroforezinde poliklonal antikorlar eklenip elektrik akımı uygulanır ve immunopresipitasyon arkı ile ölçüm yapılır.

Kolorimetrik yöntemde plazmaya monoklonal anti-PC antikorları eklenerek antikor-PC kompleksi oluşturulur ve kolorimetrik substratı parçalayacak enzim içeren sekonder antikor ilave edilerek plazmadaki PC miktarı ölçülür (24).

PC düzeyi yaş ve cinsiyetten etkilenmekte ancak bu durumun kan lipid düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Fonksiyonel testlerde PC aktivitesi %70-140 aralığındadır. Heterozigot PC eksikliği olanlarda PC aktivitesi %50'nin altında, homozigot PC eksikliği olanlarda ise %5'in altında olmaktadır. Homozigot PC eksikliği oldukça nadir olup, 500.000 ila 750.000 canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir ve yenidoğanda cilt kapillerlerinde yaygın trombozla seyreden purpura fulminans denilen tabloya neden olabilmektedir (24,25,30,31). Heterozigot bireylerin yaklaşık üçte birinin venöz tromboembolizme maruz kaldığı bildirilmektedir. Diğer kalıtsal ve edinsel risk faktörlerini taşıyan olgularda risk artmaktadır (24). Bunun yanında, tromboz sonrası akut dönem, oral antikoagülan kullanımı, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, antifosfolipid sendromu, plazmaferez uygulaması, nefrotik sendrom ve uzun süren hospitalizasyon durumlarında PC edinsel olarak düşük bulunabilir (24-26,31).

2.3.1.3. Protein S eksikliği

PS K vitaminine bağlı olarak, karaciğerde, endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve testiste sentezlenen doğal bir inhibitördür. PS, APC'nin faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inaktive etmesinde non-enzimatik kofaktör rolü üstlenmektedir.(Şekil 2.2) Plazmada serbest ve bağlı olarak bulunabilen PS'nin %60'ı C4b-bağlayıcı protein (C4b-BP)'e bağlanarak taşınır, %40'ı da serbest dolaşır. APC'ye kofaktörlük yapan sadece serbest dolaşan PS'dir. Bu nedenle C4b-BP'nin, APC:PS'nin inhibitör görevinde inhibitör rolü olduğu söylenebilir. PS, APC'den bağımsız olarak tenaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir (14).

PS geni 3.kromozomda, 3p11.1-3p11.2 lokalizasyonunda bulunmaktadır. PS aktivitesindeki serbest ve C4b-BP'ye bağlı taşınmanın getirdiği farklılık nedeniyle, AT ve PC eksikliklerinden farklı olarak PS eksikliği 3 tip olarak tanımlanmıştır. Tip-I PS eksikliğinde total ve serbest PS miktarlarının azalması ve buna bağlı fonksiyon kaybı söz konusudur. Tip-II PS eksikliğinde total ve serbest PS miktarları normal olmasına rağmen molekülde fonksiyon bozukluğu varlığı nedeniyle eksiklik tablosu

oluşmaktadır. Tip-III PS eksikliğinde, total PS miktarı normalken, fonksiyonel olan serbest PS miktarındaki azlık nedeniyle eksiklik tablosu oluşmaktadır (25-32).

PS eksikliğinin genel popülasyondaki eksikliği hakkında yeterli veri yoktur. Yapılan çalışmalarda trombozlu olgularda %3, kontrol grubunda ise %1.3-2.1 olarak bulunmuştur. PS eksikliği, tromboz riskini sadece 2 kat artırmaktadır bu nedenle trombofili açısından zayıf risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14).

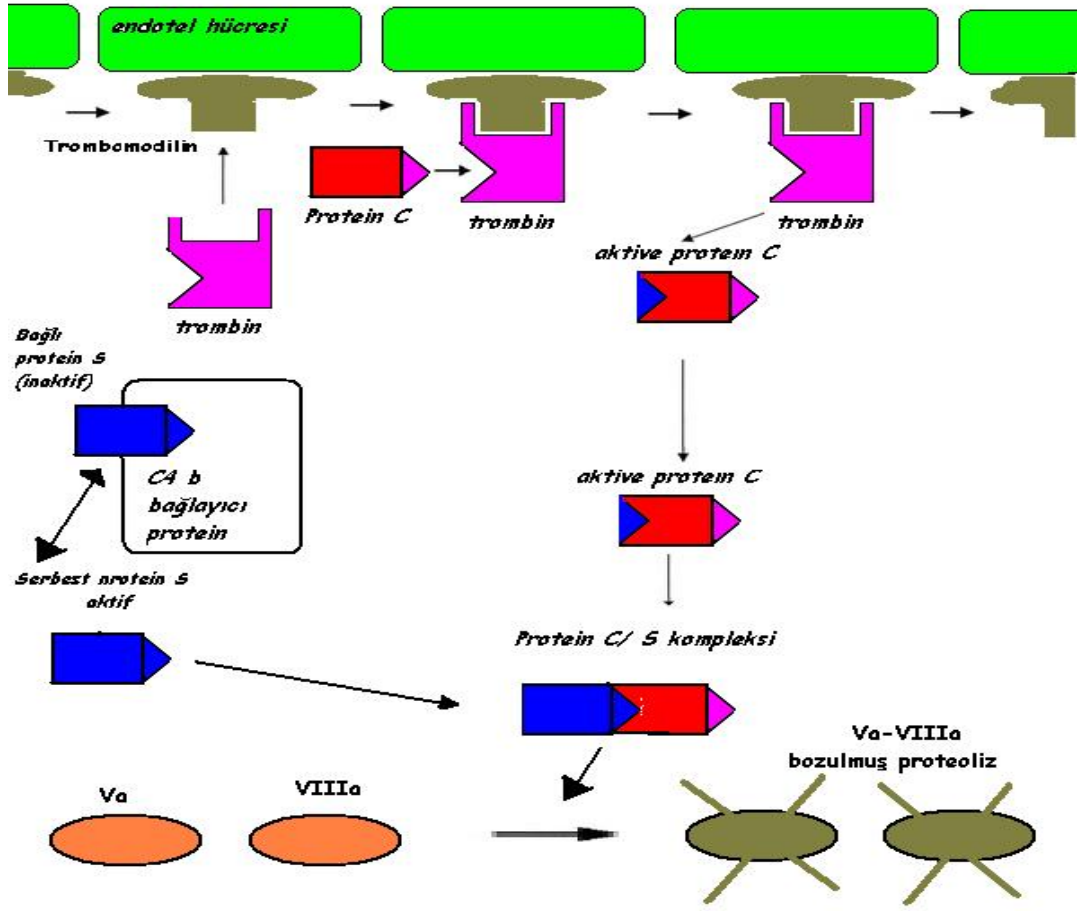
PS eksikliğinin laboratuvar tanısı zordur ve standardizasyon sağlanamamıştır. Üç eksiklik tipinde de fonksiyonel bozukluk olması nedeniyle fonksiyonel testlerin kullanılması önerilmekte ancak mevcut fonksiyonel testlerin özgüllüğünün düşük olması ve APC direnci olan, antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda hatalı sonuçlar vermesi fonksiyonel testlerin kullanımına kısıtlılık getirmektedir. PS'nin plazmada serbest ve bağlı fraksiyonlarının olması, C4b-BP'nin akut faz reaksiyonlarına bağlı olarak artıp azalabilmesi immnolojik testlerinin kullanımına da kısıtlama getirmektedir (25-27,32). Fonksiyonel testler, plazmadaki PS'nin dışarıdan eklenen APC'nin antikoagülan etkisini arttırması prensibine dayanır. Öncelikle total ve serbest PS ölçümünün yapılmasını önerenler vardır. Bu amaçla immünolojik testler kullanılabilir. Total PS ölçümü zordur, çünkü C4b-BP'ye bağlı PS'yi ayırmak güçtür. Bunun için önce bağlı PS'yi ayıran enzimler kullanılır. Serbest PS ölçümü için, bağlı kısmın polietilen glikol yardımıyla plazmadan uzaklaştırılması gerekmektedir. Her iki ölçüm için genellikle enzyme linked- immünoassay, rocket immünoelektroforezi veya radioimmunoassay tercih edilmektedir. PS geninde bildirilmiş olan 13'ten fazla mutasyon vardır bu nedenle moleküler genetik testler özel laboratuvarlarda yapılabilmektedir (24-26).

PS ölçümünde kullanılan testlerde standardizasyon olmadığı gibi, sonuçların yorumlanması da tartışmalıdır. Fonksiyonel testlerde PS aktivitesi genellikle %70-140 aralığındadır. PS aktivitesinin %30'un altında olması konjenital eksiklik lehine değerlendirilmektedir. Homozigot PS eksikliği oldukça nadirdir ve erken çocukluk döneminde purpura fulminans tablosu ile sonuçlanabilmektedir. Heterozigot PS eksikliğinin 500 doğumda bir olduğu hesaplanmıştır. PS eksikliğinin diğer kalıtsal risk

faktörleri ile birlikte bulunmasının tromboz gelişiminde önemli olduğunu gösterilmiştir (32).

PS'nin edinsel eksiklikleri daha sıktır. Tromboz sonrası akut dönem, gebelik ve antifosfolipid sendromu gibi durumlarda serbest PS düzeyi azalabilmektedir. Oral antikoagülan kullanımı, karaciğer yetersizliği, oral kontraseptif kullanımı ve uzun süren hospitalizasyon gibi durumlarda ise, hem serbest hem de total PS düzeyi azalmaktadır. Akut inflamasyon durumunda C4b-BP miktarı artmakta ve serbest PS fraksiyonu bağlı fraksiyona kaymaktadır. Bu durum serbest PS düzeyini rölatif olarak azaltmaktadır. PS eksikliğini yorumlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak kabul gören görüş, serbest PS ölçümünün total PS ölçümüne göre genetik nedenleri yansıtmada daha duyarlı ve özgül olduğu yönündedir (25-30).

Şekil 2.2: Protein C ve S anti koagülan yolu



2.3.1.4. Aktive Protein C direnci ve Faktör V Leiden mutasyonu

Faktör V (FV), karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen bir pıhtılaşma proteinidir. Aktif ekli (faktör Va) protrombinaz kompleksinde faktör Xa ile beraber trombin oluşumunda rol oynar. APC, faktör Va'yı faktör VIIIa'ya parçalayarak antikoagülan etki oluşturur. (Şekil 2.2) 1993'te Dahlback ve arkadaşları (33) APC'nin bu etkisine karşı bazı kişilerde direnç oluştuğunu (APC direnci) ve bu direncin venöz tromboza eğilim oluşturduğunu göstermişlerdir. 1994'te FV genindeki tek nokta mutasyonu tarif edilmiştir. FV geni 1. kromozomda 1q21-1q25 lokalizasyonundadır. Genin 10. ekzonunun 1691 nolu nükleotidinde guanin-sitozin nükleotid değişimi olması molekülde aminoasit dizisini değiştirmekte ve bu mutasyon nedeniyle faktör Va'nın APC tarafından inaktivasyonu engellenmektedir (34).

En sık rastlanan kalıtsal trombofili nedeni FVL mutasyonudur. Klinikte, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), alışılmadık bölge trombozları ve tekrarlayan gebelik kayıpları olarak kendini göstermektedir. Tromboz riski, heterozigot bireylerde 3-7 kat artarken bu artış homozigot bireylerde 50-100 kata kadar ulaşmaktadır. Homozigot bireylerde tromboz, genellikle 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. İlk DVT-PE atağında heterozigot FVL mutasyonuna rastlama oranı %20 olarak bildirilmektedir. FVL mutasyonunun tek başına tekrarlayan DVT-PE atağından sorumlu olması konusunda tartışmalı yayınlar mevcut olup genellikle bu olgularda kombine defektlerin etkisinden söz edilmektedir (35,36). APC direnci yaşla orantılı olarak artar. Oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, faktör VIII düzey yüksekliği, lupus antikoagülan pozitifliği, gebelik gibi durumlarda edinsel APC direnci meydana gelmektedir (14).

Taramada APC direnci testi pratik ve ekonomiktir. Bu testte, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ölçümüne dayalı testlerden faydalanılmaktadır. Normak koşullarda aPTZ testine dışardan APC eklenmesi faktör Va ve faktör VIIa'nın parçalanmasını arttırarak pıhtılaşma zamanını uzatır. FVL mutasyonu olan kişilerde ise dışardan APC eklenmesi, APC'nin etkisine direnç olduğu için, beklenen etkiyi göstermez. APC direnci testinde, aPTZ ölçümüne APC eklenerek ve eklenmeden elde edilen aPTZ sonuçları oranlanarak APC oranı elde edilir. APC oranının belli değerler altında olması APC direncini ifade eder (25-28,36). APC direnci testinin, FVL mutasyonunu gösterme duyarlılığı ve özgüllüğü, tüm değişkenler kontrol altına alındığı takdirde %85-95 civarındadır. APC direnci testi, oral antikoagülan kullananlarda, heparin kullananlarda, gebelerde, PS eksikliği olanlarda, lupus antikoagülanı bulunanlarda, faktör VIII yüksekliğinde ve pıhtılaşma faktör eksikliklerinde doğru sonuç vermez bu nedenle modifiye APC direnç testi geliştirilmiştir. Modifiye testte hasta plazmasına beşte bir oranında FV'den yoksun plazma karıştırılır ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi normalleştirilir. Modifiye testin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksektir ve taramada kullanılması önerilmektedir (25,26).

FVL mutasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle araştırılabilmektedir. Bu yöntemde, FVL mutasyon bölgesi uygun primerler aracılığıyla PCR yoluyla amplifiye edilir ve elde edilen PCR ürünü uygun enzimlerle kesilerek

mutasyon gösterilir. Heterozigot ve homozigot tanıları bu yöntemle koyulabilmektedir (33).

Moleküler genetik araştırma ilk aşamada lupus antikoagülanı bulunan ve aPTZ testi uzun olan hastalarda önerilmektedir. Ailelerinde FVL mutasyonu olduğu bilinen olgularda da direkt olarak genetik değerlendirme yapılır ancak tarama amacıyla test yapılacaksa APC direnci testi daha uygundur (36).

2.3.1.5. Protrombin G20210A Mutasyonu

1996'da Poort ve arkadaşları tarafından (37) 11. kromozomda yer alan protrombin geninde 20210. pozisyonda guanin-alanin değişimi sonucu oluşan fonksiyon kazandırıcı mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonu heterozigot olarak bulunduranlarda protrombin düzeyi 1.3 kat, homozigot olarak bulunduranlarda ise 1.7 kat artmıştır. Plazma protrombin düzeyinin artışı tromboza eğilimin artmasıyla sonuçlanmaktadır (38). Yapılan çalışmalar Faktör II mutasyonunun, VTE riskini 2-3 kat, gebelikte VTE riskini 15 kat, 50 yaş altı genç kadınlarda akut myokard infarktüsü riskini 4 kat, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda serebral venöz tromboz riskini 149 kat arttırdığını göstermiştir (38).

Tanıda moleküler genetik inceleme önerilir. Mutasyon bölgesini tanıyan primerler aracılığıyla PCR kullanılarak gen amplifikasyonu yapılır ve uygun enzimlerle kesilerek mutasyon varlığı saptanır. Plazma protrombin düzeyini etkileyen bir çok klinik durum olduğu için bu yöntemin tarama amacıyla kullanılması önerilmemektedir (25,29,38).

2.3.1.6. Hiperhomosisteinemi

Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olduğu kanıtlanmış tek kalıtsal trombofili nedeni hiperhomosisteinemidir. Diyetle alınan metyioninin demetilasyonu sonucu oluşan homosisteinin metabolizmasında rol alan çok sayıda enzimin kalıtsal eksikliği, homosistinüri veya hiperhomosisteinemiye neden olabilmektedir (39-41).

Hipotiroidi, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit gibi hastalıklar ile metotreksat, L-dopa, tiazidler, siklosporin-A, antikonvulsif ilaçların kullanımı ve solid organ transplantasyonu, sigara içimi, aşırı kahve tüketimi gibi durumlar; edinsel olarak homosistein düzeyini arttırabilmektedir (41).

Homosistinüri, sistasyonin beta sentaz (CBS) enziminin homozigot eksikliğinden, MTHFR gen mutasyonundan kaynaklanabilir. Toplumda 200.000-300.000 doğumda bir gerçekleşen CBS enzim eksikliği, homosistinürinin %90-95 nedenini oluşturmaktadır. Homosistinüriye daha az neden olan MTHFR mutasyonu, mental reterdasyon, lens ektopisi, marfanoid özellikler, aterotrombotik hastalıkların ve VTE sıklığının artması durumlarıyla seyreder. Ağır olgularda, erken yaşta miyokard infarktüsü ve serebral tromboz nedeniyle mortalite görülmektedir (14).

Hiperhomosisteinemi olarak tanımlanan durum, hafif (15-20 $\mu\text{mol/L}$), orta (30-100 $\mu\text{mol/L}$) ve ciddi (>100 $\mu\text{mol/L}$) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (41). Hiperhomosisteineminin tromboz gelişimini değişik mekanizmalarla etkilediği düşünülmektedir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenlerin yapımına neden olarak endotel hücrelerine etki ettiği; düz kas hücrelerinde proliferatif cevaba neden olduğu ve kollajen yapımını arttırdığı, monositlerde doku faktörünü artırarak, edinsel APC direnci oluşturarak, trombositlerde tromboksan sentezini artırarak pıhtılaşma sistemini etkiledikleri konusunda in vitro çalışmalar mevcuttur (41).

Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada oral metyonin yükleme testi kullanılmaktadır. Vücut kilogramı başına 0,1 g metyonin verilip 4-8 saat sonra tekrar ölçüm yapılır. Homosistein düzeyi, iyon değişim kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek performanslı likit kromatografisi, (HPLC) yöntemleriyle elektrokimyasal veya floresan dedektörler kullanılarak belirlenebilir. Bu testlerin duyarlılığı ve güvenilirliği yüksek olmakla birlikte oldukça zor ve yüksek maliyetlidirler. Duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük olan ELISA yöntemine dayalı testler maliyet ve zorluk açısından daha avantajlıdır. Moleküler genetik testlerde, CBS, MTHFR enzimlerini kodlayan genlerde ve metyonin sentaz redüktaz geninde mutasyonlar saptanmış ancak toplum çalışmalarında özel bir mutasyonun arteriyel ve venöz tromboz riskini artırdığına dair bir sonuca ulaşılamamıştır (40,41). Bu nedenle, homosistein plazma düzeyinin ölçülmesi, moleküler genetik testlere göre daha pratik bir yöntem olarak görülmektedir (14).

2.3.1.7. Faktör VIII yüksekliği

Derin ven trombozlu hastalarda faktör VIII düzeyinin yüksek bulunduğu ve bu durumun ailesel olabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır. Ancak faktör VIII düzeyinin yüksekliğine neden olan bir genetik mutasyon henüz tanımlanmış değildir. Faktör VIII düzeyi pek çok gen tarafından kontrol edilmekte ve akut faz reaksiyonlarına bağlı edinsel olarak da artabilmektedir (42,43). Faktör VIII düzeyi 150 UI/ml'nin üzerinde olan olgularda, 100 UI/ml'nin altında olan olgulara göre tromboz riski 6 kat fazladır (14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, göbek deliğinden kanama, cerrahi girişim sonrası geç dönemde kanama, tekrarlayan düşükler, yara iyileşmesinin gecikmesi, spontan intrakraniyal kanama gibi klinik durumlara yol açabilen faktör VIII Val34Leu polimorfizmi adıyla bilinen genetik bozukluğun, hem venöz hem de arteriyel trombozdan koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür (44,45).

2.3.1.8. Metilentetrahidrofolat redüktaz Gen mutasyonları

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR geni, 1. Kromozom kısıkolunda 1p36.3'de lokalize olmuştur. Sonuçta Hiperhomosisteinemiye yol açar. MTHFR gen mutasyonlarına (en yaygın olanı C677T olmak üzere, diğeri ise A1298C) sağlıklı bireylerde de rastlanılmaktadır. MTHFR mutasyonu, mental retardasyon, lens ektopisi, marfanoid özellikler, aterotrombotik hastalıkların ve VTE sıklığının artması durumlarıyla seyreder. Ağır olgularda, erken yaşta miyokard infarktüsü ve serebral tromboz nedeniyle mortalite görülmektedir(14)

2.3.1.9 Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 mutasyonu

PAI-1, doku tipi plazminojen aktivatörünün hızlı bir inhibitörüdür (46). Karaciğer ve adipoz dokuda sentez edilen PAI-1 doku tipi plazminojen aktivatör aktivitesini inhibe ederek trombüs oluşumunu regüle eder. PAI-1 geni 7. kromozomda (7q21.3-q22) lokalizasyonunda yer alır. PAI-1 gen polimorfizminin 3 tipi vardır. Bunlar 4G/4G, 4G/5G ve 5G/5G olup risk açısından en önemlisi 4G/5G'dir (47) Tek bazlı çift insersiyon (5G) /delesyon (4G) polimorfizminin, plazma PAI-1 yüzeylelerini değiştirdiği bildirilmiştir. Allel (4G) 'nin delesyonu reseptörlere bağlanmada başarısızlıkla

ilişkilidir, bu durum da artmış PAI -1 mesenger RNA ekspresyonu artışı ile sonuçlanmakta ve bu nedenle de dolaşımda PAI-1 protein düzeyleri yükselmektedir (46). PAI değişkenleri diğer spesifik çevresel (sigara, yetersiz egzersiz, yüksek yağlı diyet gibi) ve genetik faktörlerle ilişkili durumlarda riski etkiler (48).

Erkeklerde ACE D/D genotipi ile artmış plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve bayanlarda da anlamlı bağlantı olmasa da benzer bir eğilim olduğu gözlenmiş ve ACE genindeki değişkenliğin fibrinolitik yoldaki dengeleri etkilediği belirtilmiştir (49).

2.3.1.10. Angiotensin Converting Enzim geni mutasyonu

ACE gen polimorfizmi ve venöz tromboz arasındaki ilişkiyi inceleyen Philipp ve ark. (50) kalçaya yönelik artroplasti yapılan olgularda yaptığı çalışmada D/D genotipi varlığının I/D ve I/I genotipi varlığına göre venöz tromboz riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada trombotik olayların ACE D/D genotipine sahip olgularda, ACE I/I genotipine sahip olanlara göre 11.7 kat; ACE I/D genotipindekilerin de ACE I/I genotipine göre 5 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir.(50) Wells ve ark. (51) ise idiopatik VTE'leri olan hastalar ile yaş, cinsiyet ve etnik yapı olarak hastalara tam karşılık gelen kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada ACE D/D genotipinin, hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulunduğu için idiopatik VTE'ye karşı koruyucu etkisi olduğu yargısına varmıştır.Yapılan bir diğer çalışmada ise ACE gen polimorfizminin VTE için anlamlı bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir (52). ACE geni 17. kromozomda bulunur.

2.3.1.11. Diğer nadir nedenler

Kalıtsal trombofilinin kalıtsal risk faktörleri arasında sayılabilecek, görülme sıklığı oldukça düşük olan nedenler şunlardır: disfibrinojenemi, hipodisplazminojenemi, heparin kofaktör II eksikliği, histidinden zengin glikoprotein eksikliği/yüksekliği, faktör XII eksikliği, PAI düzeyi yüksekliği, doku plazminojen aktivatör eksikliği, trombomodulin gen mutasyonları (14).

2.3.1.12. Kalıtsal risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tarama

Trombozlu hastalarda en sık saptanan kalıtsal risk faktörleri hiperhomosisteinemi, APC direnci/FVL mutasyonu ve protrombin G20210A mutasyonudur

(Tablo 2.1) Venöz tromboembolizm ile başvuran genç hastalarda ve tekrarlayan atak şikayeti olan hastalarda öncelikle FVL ve protrombin G20210A mutasyonları aranmalıdır. Bu öncelik, bu mutasyonların sık görülmesiyle ilişkili olduğu gibi PCR kökenli testlere bakıldığı için akut trombotik değişikliklerden ve ilaçlardan etkilenmemesiyle de ilişkilidir (14).

Tablo 2.1: Kalıtsal trombofili nedenlerinin toplumda ve trombozlu hastalarda görülme sıklıkları- Venöz Tromboembolizm El Kitabından (14) alınmıştır.

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin eksikliği	0,02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci/FVL mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210 alleli	1-2	5-6

2.3.2 Edinsel Risk Faktörleri

Venöz tromboembolizme neden olan çok sayıda edinsel faktör vardır (Tablo 2.2). Edinsel trombofilide, anamnez ve fizik muayenenin yanında tam kan sayımı,

periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı ve temel biyokimyasal testler (kan şekeri, lipid profili, üre, protein elektroforezi) ile büyük oranda tanı koymak mümkündür.

Tablo 2.2: Edinsel venöz tromboz nedenleri – Venöz Tromboembolizm El Kitabından (14) alınmıştır.

İleri yaş
Obezite
Genel cerrahi girişim
Ortopedik cerrahi girişim
Travma
İmmobilizasyon
Sigara kullanımı
Varisler
Gebelik
Postpartum dönem
Oral kontraseptif kullanımı
Hormon replasman tedavisi
Antifosfolipid sendromu
Vaskülitler (Behçet hastalığı, SLE)
Solid tümörler
Miyeloproliferatif hastalıklar
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Nefrotik sendrom
Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu
Heparine bağlı trombositopeni-tromboz

2.3.3 Kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin prognostik analizi

Venöz tromboembolizmin gelişiminde çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik kombinasyonlarda bir arada olmasıyla tromboembolik sürecin tetiklendiği multifaktöriyel bir durum söz konusudur. Kalıtsal risk faktörlerini homozigot taşıyan bazı bireylerde hayat boyu hiç trombotik atak olmaması, kalıtsal faktörlerin varlığının tek başına tromboz gelişimi için yeterli olmadığını göstermektedir. Kalıtsal faktörlerin

kombine olarak varlığı veya üzerine edinsel faktörlerin eklenmesi, tromboz gelişme riskini belirgin ölçüde artırmaktadır (53).

Emmerich J ve ark. (54) yaptığı 2310 hastanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında venöz tromboz gelişme riskini, tek başına FVL mutasyonunun 4.9 kat, tek başına protrombin gen mutasyonunun 3.8 kat artırdığı, FVL ve protrombin gen mutasyonlarının birlikte olması durumunda ise bu riskin 20 kata ulaştığı bildirilmiştir. De Stefano ve arkadaşlarının (55) yaptığı retrospektif bir çalışmada FVL ve protrombin gen mutasyonunu birlikte taşıyan olgularda tekrarlayan venöz tromboz riskinin de arttığı gösterilmiştir. İdiopatik venöz trombozlu hastaların prospektif olarak incelendiği benzer bir çalışmada, hiperhomosisteineminin tek başına tromboz riskini 3.4 kat, FVL mutasyonunun 2.3 kat, ikisinin birlikteliğinin riski 21.6 kat artırdığı gösterilmiştir (56).

Edinsel risk faktörlerinin varlığı da tromboz gelişim riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır. Vandenbroucke JP ve ark. (57) yaptığı çalışmada oral kontraseptif ilaç kullanımının tek başına venöz tromboz riskini 4 kat artırdığı, FVL mutasyonunun bu riski 7 kat artırdığı, FVL mutasyonu taşıyan kadınların oral kontraseptif kullanması durumunda ise riskin 35 kat arttığı gösterilmiştir.

FVL mutasyonu ve oral kontraseptif ilaç kullanımı APC direncini arttırarak koagülopatiye neden olmaktadır. İki farklı patolojinin birlikte bulunması sinerjistik etki oluşturarak tromboz riskini katlayarak arttırmaktadır (36).

Bu bulgular göz önünde bulundurulursa, oral kontraseptif ilaç kullanması planlanan her kadında FVL mutasyonu aranması düşünülebilir. Ancak maliyet yüksekliği nedeniyle, sadece daha önce tromboembolik atak öyküsü olan, ailede tromboz öyküsü olan veya ailede FVL mutasyonu taşıyanlarda FVL mutasyonu için genetik inceleme yapılmasıdır (36). Edinsel trombofilik sendromlardan en sık görüleni olan antifosfolipid antikor sendromunda (AFS), antifosfolipid antikorlar (AFA) sürekli pozitif olmasına rağmen tromboembolik atakların epizodlar halinde olması tromboz gelişiminde ilave faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. AFS hastalarında kalıtsal risk faktörlerinin, tromboz riskini arttırdığı, tekrarlayan ataklara neden olduğu ve erken yaşta tromboz gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (58-60).

AFS’da kalıtsal faktörler haricinde; gebelik, cerrahi girişim ve travma gibi ek edinsel risk faktörleri bulunduğu tromboz açısından profilaksi yapılması gerekmektedir (14).

2.4 Tanı Yöntemleri

Hastanın trombofili açısından değerlendirilmesinde anamnezin detaylandırılması, fizik muayenenin dikkatli biçimde yapılması, tarama testlerinde zamanlamasının doğru belirlenmesi, yaş ve risk grubuna göre önceliklerin dikkate alınması, test sonuçlarının doğru yorumlanması ve testleri etkileyen parametrelerin göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir. Trombofili sorgulamasında ilk yapılacak şey, hastanın ve ailesinin iyi sorgulanmasıdır. Tromboz görülme yaşı, lokalizasyonu, risk faktörlerinin varlığı, tetikleyici neden varlığı dikkatle araştırılmalıdır. Kadın hastalarda abortus hikayesi ve intrauterin fetus ölümü; ileri yaş hastalarda malignite semptomları (iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, hemoptizi, hematokezya, melena vs.) özellikle sorgulanması gereken durumlardır. Terapötik dozlarda antikoagülan kullanımına rağmen oluşan tromboz nüksünün malignite varlığını düşündürebileceği unutulmamalıdır. Muayenede DVT araştırılması, livedo retikularis, uçlarda nekroz, rektal ve jinekolojik malignite araştırılması önemlidir (61). Hemoglobin, hematokrit, platelet, beyaz küre, periferik yayma, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi, arter kan gazı (AKG), gibi sık kullanılan laboratuvar yöntemleri tanıdan çok ayırıcı tanıda bize yol göstermektedir. Laboratuvar testlerinden önce risk faktörlerinin varlığı, klinik belirti ve bulgular ile tanı olasılığı değerlendirilmelidir (62). Değişik klinik olasılıkların kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Risk faktörleri, öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, EKG, impedans pletismografi (IPG) bulgularına göre yüksek olasılık $>\%85$, orta olasılık $\%10-85$, düşük olasılık $<\%10$ olarak belirtilmiştir (56). PIOPED çalışmasında (63) pulmoner anjiyografi sonuçlarına göre PE tanısı alanların öykü, fizik muayene, EKG, akciğer grafisi, AKG değerlendirmesine göre yüksek olasılık $\geq\%80$, orta olasılık $\%20-80$, düşük olasılık $<\%20$ olarak görülmüştür. VTE risk faktörleri, belirti ve bulgular, alternatif tanı olasılığı, AKG, akciğer grafisi değerlendirmesi dikkate alınarak yapılan çalışmada, yüksek olasılık $\%80-100$, orta olasılık $\%21-79$, düşük olasılık $\%0-20$ olarak bulunmuştur (65).

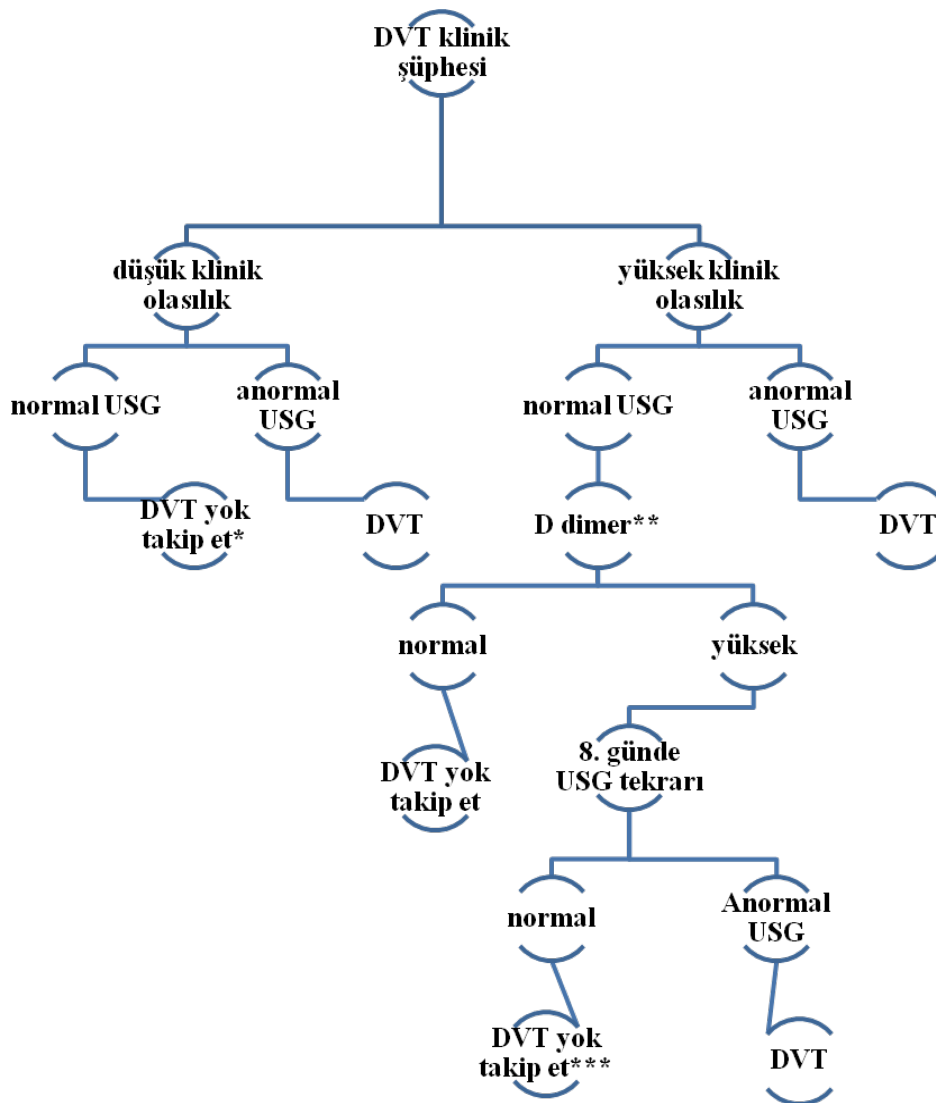
VTE, acil tedavi gerektiren ancak tanısı kolaylıkla düşünülüp konulamayan bir hastalıktır. Önemli oranda mortal seyreden PE önlenabilir ölümlerin çoğu tanıda gecikme olmasından kaynaklanmaktadır. PE ve DVT’deki klinik ve fizik muayene bulgularının bu hastalıklara özgü olmayışı, rutinde kullanılan testlerin tek başına özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olması, altın standart olarak kabul edilen venografi ve pulmoner anjiografinin her merkezde yapılamaması ve invaziv testler oldukları için komplikasyonlarının olması gibi nedenlerle, DVT ve PE tanısında çoğunlukla tek başına yeterli olmayan testlerin ardışık kullanımına bağlı algoritmalar ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2.3, Şekil 2.3, 2.4) (14).

Tablo 2.3: PE ve DVT olasılığını tahmin etmek için kullanılan skorlama modelleri- Venöz Tromboemboli El Kitabından (14) alınmıştır.

PE İçin Risk Faktörleri	Puan	DVT İçin Risk Faktörleri	Puan
DVT klinik semptom ve bulguları	3	Malignite (tedavi altında, palyatif izlemde ya da son 6 ay içinde tedavi almış)	1
Klinik kanaate göre PE varlığı, en az alternatif bir tanı kadar muhtemel	3	Paralizi, parezi veya son zamanlarda alt ekstremitede alçıyla immobilizasyon	1
Kalp hızı >100	1.5	Son zamanlarda 3 günü geçen yatalaklık ya da 4 hafta içerisinde majör cerrahi	1
Son 4 haftada cerrahi ya da immobilizasyon	1.5	Derin venöz sistem boyunca lokalize hassasiyet	1
Eski DVT/PE öyküsü	1.5	Tüm bacakta şişlik	1
Hemoptizi	1	Tibia tuberositası hizasından 10 cm aşağıda baldır çapının asemptomatik taraftan >3cm geniş olması	1
Malignite (tedavi altında, palyatif izlemde ya da son 6 ay içinde tedavi almış)	1	Yalnızca semptomatik bacakta gode bırakan ödem	1
		Dilate yüzeyel venler (variköz değil)	1
		Klinik kanaate göre en az DVT kadar muhtemel bir tanının olması	-2
PE için klinik olasılık		DVT için klinik olasılık	
Düşük	<2	Düşük	<1
Orta	2-6	Orta	1 -2
Yüksek	>6	Yüksek	>2

Skorlama sistemine göre (Tablo 2.4) PE olasılığı düşük saptanan hastalarda PE prevelansı %2'dir, böyle bir hastada normal D-dimer düzeyi PE tanısını ekarte etmek için yeterli olabilir. Öte yandan klinik skorlamaya göre yüksek olasılık saptanan hastalarda PE prevelansı %50'dir, bu durumda spiral bilgisayarlı tomografi (SBT) sonucu normal çıksa bile tanıyı ekarte ettirmez.

2.4.1. DVT tanısında kullanılan yöntemler



Şekil 2.3: DVT tanı algoritması- Venöz Tromboemboli El Kitabından (14) alınmıştır.

*bu hastaların %2sinde 3 aylık takipte tromboembolizm ortaya çıkmıştır. **D-dimer testi yapılamıyorsa, yüksek sonuç çıkmış gibi yaklaşılabılır. ***bu hastaların %3'ünde 3 aylık takipte tromboembolizm ortaya çıkmıştır.

2.4.1.1 Ultrasonografi

Dünyanın birçok bölgesinde kompresyon USG en sık kullanılan tetkiktir. Ultrasonografinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir. Doppler incelemesi ile birleştirildiğinde bu teknik dubleks sonografi adını alır (66).

2.4.1.2 Kontrast venografi

DVT tanısında kontrast venografi altın standart olmasına rağmen ultrasonografinin geliştirilmesi ile daha az kullanılmaktadır. Venografi, noninvazif incelemeler nondiagnostik olduğunda veya yapılması imkansız olduğunda yapılmalıdır. Yüzeyel flebit ve hipersensivite reaksiyonlarına neden olabilecek invazif bir incelemedir ancak genellikle sonuçlar güvenli ve kesindir (66).

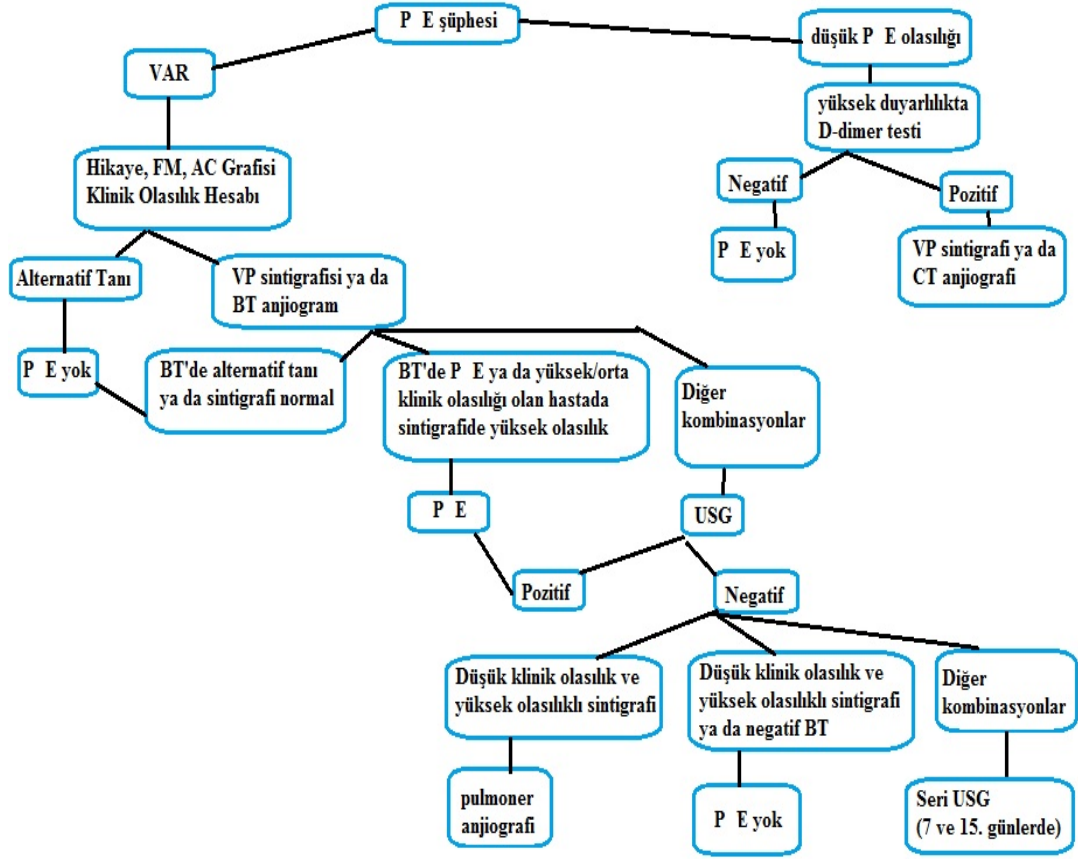
2.4.1.3 İmpedans pletismografi

Bacaklardaki ven akımı kısa bir süre için pnömotik manşon ile durdurulur bu sırada venöz göllenmeye bağlı olarak bacak çapı artar. Manşonun gevşetilmesiyle normale dönen venöz akımına bağlı bacak çapının normale dönme hızı bir transdüser yardımıyla kaydedilir. Bacak derin venleri trombus ile tıkalı olduğunda venöz kan akımı daha yavaş olmaktadır. İmpedans pletismografinin proksimal DVT'de sensitivitesi %95 ve spesifitesi %96'dır. Ancak baldır venlerinde tanı değeri çok düşüktür. İmpedans pletismografinin duyarlılığı tümör veya hematoma gibi venöz yolu tıkayan durumlardan etkilenmektedir (66).

2.4.1.4 Manyetik rezonans görüntüleme

DVT tanısında belirgin avantajları olan bir yöntemdir ve güvenilirdir, noninvaziv bir alternatif olarak görülmektedir. Bu tekniğin en büyük avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerdeki mükemmel çözünürlüğüdür. Eş zamanlı bilateral alt ekstremiteler görüntülenmesi yapılabilir ve MRG'nin akut DVT'yi kronik DVT'den doğru olarak ayırt ettiği düşünülmektedir (67).

2.4.2 PE tanısında kullanılan yöntemler



Şekil 2.4: PE şüphesi olan hastalarda kullanılabilecek bir tanı algoritması- Venöz Tromboemboz El Kitabından (14) alınmıştır.

2.4.2.1 D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombusu parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (68). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (69,70). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (69). D-dimer serumda kantitatif ve kalitatif yöntemlerle ölçülmektedir. Kantitatif D-dimer ölçümlerinin duyarlılığı kalitatif ölçümlere göre belirgin şekilde yüksektir (69). Kantitatif ölçüm için ELISA ve turbidimetrik (Liatest, Tinaquant, Plus, MDA, IL-test) yöntemleri, kalitatif ölçümler için Mikrolateks , “ Red cell “ aglütinasyon (SimpliRED) ve klasik Lateks aglütinasyon testi kullanılmaktadır (69,71-73). Bu testler arasında klasik Lateks aglütinasyon testi ve Red cell aglütinasyon testi

(SimpliRED) en az duyarlı, ELISA ve Turbidimetrik test ise en duyarlı olanlardır (73). D-dimer negatifliği özellikle ayaktan başvuran, komorbiditesi olmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PE'nin dışlanmasında kullanılır (69,70,74-76). Normal serum D-dimer düzeyi, yüksek klinik olasılıklı hastalarda PE'yi dışlatamaz. Hastanede yatan, yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalarda D-dimer testinin güvenilirliği düşüktür. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. PE yönünden yüksek riskli gruplarda (kanser, yoğun bakım hastası, ileri yaş hastanede yatanlarda) düşük serum D-dimer düzeyi, PE'yi tek başına dışlayamaz (negatif prediktif değer <%80) (69).

2.4.2.2 Arteriyel kan gazları

Akut PE'li hastalarda arteriyel hipoksemi ve respiratuar alkaloz sık gözlenen değişikliklerdir. Hastaların çoğunda başlangıçta hipoksemi, hipokapni ve solunumsal alkaloz saptanır (77). Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artabilir. Arteriyel kan gazları, hastalığın ciddiyeti hakkında da bir fikir verebilir. Arteriyel oksijen saturasyonu %95 ve üzerinde ise mortalite hipoksemik hastalara göre daha düşüktür (78).

2.4.2.3 Akciğer grafisi

PTE'de saptanabilecek akciğer grafi bulguları PTE'ye özgü değildir Akciğer grafisi normal olan ancak hipoksemi saptanan bir hastada hava yolu obstrüksiyonu bulguları da yoksa PE kuşkusu ön plana çıkarılmalıdır. Kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE'li hastaların yaklaşık %20'sinde akciğer grafisi normaldir (79).

2.4.2.4 Elektrokardiyografi (EKG)

Akut PE'nin EKG bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte T-dalga, ST segment değişiklikleri ve sol veya sağ eksen sapması şeklindedir. Görülen değişiklikler sağ ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. PE' nin en sık rastlanan EKG bulgusu sinüs taşikardisidir, ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sağ dal bloğu ve P-pulmonale görülebilir. Büyük PE'si olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikülde basınç artısına bağlı sağ dal bloğu ve V1-V4'te T negatifliği görülebilir. Ayrıca D1'de S, D3'te hem Q dalgası hem de negatif T (S1Q3T3) dalgası oluşur. Akut PE'li hastalarda normal bir EKG çok nadirdir (80).

2.4.2.5 Ekokardiyografi (EKO)

Noninvaziv olması ve birçok merkezde acilen uygulanabilir olması nedeniyle PE tanısında EKO kullanımı yararlıdır. EKO'nun PE şüphesi olan hastalarda teşhis amaçlı olarak rutin kullanımı önerilmemekle birlikte PE tanısı konmuş hastalarda klinik riskin

belirlenmesi ve prognozun tayininde daha faydalı olduğu belirtilmektedir (81). PE' de görülen EKO bulguları; sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülde hipokinezi ve triküspit yetmezliğidir. Masif PE'de bunlara ek olarak interventriküler septumun sola şifti ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon (PAB>55 mmHg) görülebilir (82). PE' li olguların yaklaşık %25'inde sağ ventrikül dilatasyonu saptanmaktadır. EKO masif/submasif PE'de oluşabilecek sağ ventrikül disfonksiyonu veya dilatasyonunun belirlenmesinde ve masif PE ile karışabilen; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi diğer yüksek riskli durumların ayırt edilmesinde yararlıdır. Sağ ventrikül (RV) dilatasyonu, septal duvarda paradoksal hareket ve sola deviasyon, RV disfonksiyonunu gösteren orta veya ağır hipokinezi, sağ odacıklarda mobil trombus varlığı, pulmoner hipertansiyon varlığı, patent foramen ovale varlığı PE'li hastaların EKO'sunda gözlenebilecek değişikliklerdir (83,84). Submasif PE olgularında sağ ventrikül dilatasyonu varlığı erken mortalite riskini gösterebilen bir durumdur ve bu hastalardan bir kısmına yüksek risk nedeniyle antikoagülan yerine trombolitik tedavi önerilir (85). Ekokardiyografide RV/LV oranı ≥ 0.9 olması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (86). Transözefageal ekokardiyografi sağ kalp ve özellikle sol ana pulmoner arter proksimalindeki büyük trombuslar ve tıkanmaları transtorasik ekokardiyografi'ye göre çok daha iyi gösterir (84). EKO, şok tablosu ile acil servise gelen ve masif embolizmden kuşkuyla karşılaşılan olgularda yapılacak ilk inceleme olmalıdır.

2.4.2.6 Spiral bilgisayarlı tomografi (SBT)

Halen birçok merkezde Spiral BT ile yapılan pulmoner anjiyografi, PE şüpheli olguların değerlendirilmesinde birincil tarama testi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle mediastinal ve parankimal yapıların değerlendirilmesinin yanısıra trombusun direkt görüntülenmesi de mümkündür. PE şüphesi ile yapılan bu test ile çoğu hastada aort diseksiyonu, pnömoni, akciğer kanseri ve pnömotoraks gibi hayatı tehdit edebilecek diğer hastalıklara da tanı konabilir (87). Çoğu olguda kontrast madde ile pulmoner arterlerin mükemmel vasküler görüntülenmesine rağmen konvansiyonel göğüs BT'nin tanısallık sınırlılığı, pulmoner arterin distal dallarındaki küçük embolileri saptamadaki başarısızlığıdır. Ayrıca hacim ortalamasına bağlı olarak sağ orta lob ve lingulada horizontal olarak yönelmiş damarlar kötü görüntülenebilir. Üst ve alt lobların periferik alanlarının incelenmesi yetersiz olabilir ve intersegmental lenf nodlarının varlığı yalancı

pozitif sonuçlara yol açabilir (66). Hem santral hem de periferik arterler incelendiğinde spiral BT'nin tanı değeri değişkendir. Hassasiyeti %53-100, özgüllüğü %81-100 olup negatif prediktif değeri ise %98 dolayındadır (87). Spiral BT'de PE tanısı damar içindeki opasitenin damar santralinde veya duvarında olması, parsiyel ya da total dolma defekti yapması temel alınarak konur. Akut PE'de spiral BT kesitlerinde en güvenilir bulgu, arter içerisinde çevresinde kontrast madde geçisi olan santral dolum defektidir. Trombüs arter lümenini tamamen tıkadığında tam dolum defekti görülür. Damar duvarı ile dar açı yapan ve lümene doğru uzanan dolum defektleri de akut emboli lehinedir (88). BT anjiyografi pulmoner arter yatağındaki trombüs segmenter düzeye kadar doğrudan gösterebilir. Detektör sayısı arttıkça (≥ 4) spiral BT'nin subsegment ve ötesi periferik trombüsleri saptamadaki duyarlılığı artar. Çok detektörlü spiral BT ile yapılan PIOPED II çalışmasında düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda yöntemin negatif prediktif değeri sırasıyla %96 ve %89 bulunmuştur. Buna karşılık yüksek klinik olasılıklı PE kuşkulu hastalarda ise ancak %60 olarak saptanmıştır (89). BT anjiyografi ile akciğer sintigrafisini karşılaştıran prospektif çalışmalarda BT anjiyografinin daha iyi duyarlılık değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (90). Yine bu tekniğin sintigrafiye göre önemli bir avantajı vasküler yapılarla birlikte mediastinal yapıları, akciğer parankimini, plevra ve göğüs duvarındaki patolojileri de gösterebilmesidir. Bu da ayırıcı tanıda önemli bir özelliktir (91).

2.4.2.7 Ventilasyon Perfüzyon (V/P) sintigrafisi

PE'nin karakteristik bulgusu ventilasyonu normal perfüzyonu bozulmuş parankim alanı (mismatch defekt) görülmesidir. Parankimal akciğer hastalıklarında ise hem perfüzyon hem de ventilasyon defekti görülür (match defekt) (92). PIOPED çalışmasına (64) göre V/P sintigrafisi yüksek olasılıklı olan hastaların %88'inde, orta olasılıklı olanların %33'ünde, düşük olasılıklı olanların %16'sında ve normale yakın olanların ise %9'unda anjiyografik olarak PE tanısı konmuştur. Küçük mismatch defekt, bir segmentin %25'inden azında, orta mismatch defekt, bir segmentin %25-75'i arasında, geniş mismatch defekt ise bir segmentin %75'inin üstünde etkilendiği defektir. Değerlendirme göğüs grafisi ile birlikte yapılır. PE tanısında pulmoner angiografi ile birlikte karşılaştırmalı yapılan çalışmalar sonucunda normal, PE açısından düşük, orta ve yüksek olasılık sınıflamaları oluşturulmuştur. Bugün halen PIOPED

tarafından belirlenen PE olasılık sınıflaması kullanılmaktadır ve şu şekilde özetlemek mümkündür (64).

a) Yüksek olasılık: İki veya daha fazla geniş mismatch bulunmasıdır. İki geniş segmental mismatch defekti yüksek olasılık için sınır kabul edilir.

b) Orta olasılık: Bir orta dereceden, iki geniş mismatch defekte kadar ya da onların asimetrik toplamına eş olan orta veya geniş defektir. Düşük ya da yüksek olasılık olarak değerlendirmede zorluk çekilen durumlar orta olasılık olarak değerlendirilmelidir.

c) Düşük olasılık: Nonsegmental perfüzyon defektleri (kardiyomegali, genişlemiş aort, genişlemiş hilus, diyafragma yükselmesi) akciğer grafisindeki anomaliden daha büyük her perfüzyon defekti akciğer grafisi normalken her sayıdaki küçük perfüzyon defekti.

d) Normal: Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görülen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa sintigrafi normal olarak tanımlanır. Perfüzyon sintigrafisi PE tanısında duyarlı ancak özgül olmayan bir tekniktir. Birçok durumda perfüzyon defekti olabilir; bu durumlar vasküler hastalıklar ve hava yolu hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir. Perfüzyon defekti PE, vaskülit, damara dıştan bası, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner venooklüziv hastalık, KKY gibi vasküler hastalıklarda; astım, bronşektazi, KOAH, pnömoni gibi birçok hava yolu hastalığında görülebilir. PE tanısında sadece perfüzyon sintigrafisinin etkinliği %68 iken V/P sintigrafisinin etkinliği %84'dür . Tek başına orta, düşük olasılıklı V/P sintigrafisi PE'yi dışlayamaz veya PE tanısı koyduramaz. V/P sintigrafisi klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. Düşük olasılıklı V/P sintigrafisi, düşük klinik olasılık ile birlikte ise PE'yi büyük ölçüde dışlar.

2.4.2.8 Pulmoner anjiyografi

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi PE tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir. Referans metod olmasından dolayı duyarlılığı ve özgüllüğü kesin olarak bilinmemektedir. PIOPED çalışmasında duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %95-98 oranında saptanmıştır. Ayrıca pulmoner anjiyografi ile ilişkili mortalite %0.5 civarında iken major komplikasyon oranı %1.3 oranında olduğu bildirilmiştir (64). Digital subtraction anjiography (DSA) sayesinde daha hızlı ve rahat bir çekim olanağı ile birlikte periferik trombüslerin saptanma olasılığında artış sağlanmıştır. Dijital

anjiyografinin komplikasyonları oldukça nadirdir, ancak bu işlem pahalıdır ve deneyim gerektirir (86).

Pulmoner anjiografinin endikasyonları :

a)Sintigrafinin tanısal olmadığı ve DVT'nin saptanamadığı olgularda yüksek klinik şüphenin olması

b)Klinik ve sintigrafik olarak PE ihtimali yüksek olup, antikoagülan tedavi ile kanama riskinin yüksek olması

c) Masif PE olasılığının olması durumunda trombolitik tedavi, pulmoner embolektomi veya inferior vena kava'ya filtre yerleştirilmesinin planlanması durumunda.

Pulmoner anjiografinin kesin kontrendikasyonları olmamakla birlikte kontrendikasyonları; alerji, böbrek yetmezliği, sol dal bloğu, ciddi konjestif kalp yetmezliği, ciddi trombositopeni ve şiddetli pulmoner hipertansiyondur (64).

2.4.2.9 Manyetik rezonans görüntüleme

PE araştırılmasında kullanılabilen, kateterizasyon ve iyotlu kontrast madde gerektirmeyen görüntüleme yöntemidir (93). Pulmoner anjiyografi ile ispatlanmış PE olgularında MRG'nin sensitivitesi %95-100 iken spesifitesinin %75-100 olduğu belirtilmektedir (94). Günümüzde PE'yi saptamada spiral BT, MRG'ye göre biraz daha yararlı olabilir. MRG'nin DVT'nin tanısında mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gibi bazı çekici avantajları bulunmaktadır. BT incelemesinde olduğu gibi MRG ile PE'den başka durumların saptanması da V/P sintigrafisine göre başlıca avantajıdır. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansta görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tümör patolojileri açısından taranması gibi ek avantajları vardır (66). Bazı merkezlerde PE tanısı için MRG kullanılmakla birlikte MRG'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Çünkü uygulanması uzun sürmekte ve genel durumu bozuk hastaların nefeslerini tutmaları zor olmaktadır (95).

2.5 Tedavi Yaklaşımları

VTE tanılı bir hastada tedavinin başlıca hedefleri, PE' ye bağlı ölümü engellemek, DVT' ye bağlı dolaşım bozukluğunu ve gangreni önlemek, rekürren DVT ve PE oluşumunu ve bunlara bağlı oluşabilecek morbiditeyi önlemek, PFS' yi engellemek ya da bu sendromun şiddetini azaltmaktır (14). VTE'ye bağlı

komplikasyonlar erken ve geç dönemde gelişebilmektedir. VTE tedavisi, erken ve geç dönem komplikasyonları da kapsamalıdır. VTE tedavisi, antikoagülan ajanlarla, trombolitik ajanlarla ve diğer yöntemlerle yapılabilir (1).

2.5.1 Antikoagülan tedavi

Antikoagülan tedavide en yaygın kullanılan ilaç fraksiyone olmayan heparindir (UFH). UFH'nin antikoagülan etkisinin çoğu AT III' e yüksek afinite gösteren pentasakkaridlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle molekülde bulunan pentasakkarid sayısı ile AT III üzerindeki antikoagülan etki arasında ilişki bulunmaktadır. Bir diğer etki mekanizması faktör Xa'nın koagülan etkisinin inhibisyonudur (96). UFH tedavisi sırasında, heparin rezistansı, kanama, heparine bağlı trombositopeni gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Tablo 2.4). Heparin rezistansı, aPTT'nin artmaması ve 24 saatte 35.000 U'dan fazla UFH gereksinimi olmasıyla anlaşılabilir. AT III yetmezliği, UFH bağlayan proteinler, faktör VIII, fibrinojen ve platelet faktör 4'te (PF4) artma nedeniyle ortaya çıkabilir (97,98). UFH kullanımına bağlı kanama, major kanama (%0-7), fatal kanama (%0-2) tablolarıyla karşımıza çıkabilmektedir (99,100). Heparine bağlı trombositopeni tablosunda trombositopeni ile birlikte trombozların gelişimi görülebilmektedir ve görülme sıklığı %1'den azdır (101-104). UFH kullanımına bağlı trombositopeni geliştiği zaman, danaporoid sodyum ve lepuridin alternatif olarak kullanılabilir (1).

Tablo 2.4: UFH komplikasyonları- (Şahin A. Venöz tromboembolizm(1))'den alınmıştır.

Heparin rezistansı

Heparine bağlı trombositopeni

Deri döküntüleri

Osteoporoz

Kanamalar

Hipersensitivite reaksiyonları

UFH'den kimyasal veya enzimatik depolarizasyonla elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparinler de (DMAH) tedavide kullanılmaktadır. Plazma proteinlerine, makrofaj ve endotel hücrelerine, osteoblastlara bağlanmaları UFH'ye göre daha azdır. Renal yoldan atılmaları doz-yanıt ilişkisinin ve etki sürelerinin tahminini kolaylaştırır. Nadroparin kalsiyum (86 anti-Xa IU/kg/12 saat veya 171 anti-Xa IU/kg/24 saat), enoksaparin sodyum (1 mg/kg/12 saat ve 1,5 mg/kg/24 saat), dalteparin sodyum (200 anti-Xa IU/kg/24 saat), tinzaparin sodyum (175 anti-Xa IU/kg/24 saat), reviparin, ardeparin gibi çeşitli DMAH formları subkutan uygulama için ülkemizde ruhsat almış bulunmaktadır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda DMAH'lerin en az UFH kadar etkili olduğu, komplikasyonlarının göreceli olarak düşük bulunduğu saptanmıştır (101,102). UFH'nin öncelikle tercih edilmesi gerektiğini ileri süren görüşler de mevcuttur (106-108). Warfarin, VTE tedavisinde kullanılan oral antikoagülanlar içerisinde en yaygın bilinen ve kullanılan kumarin türevi ilaçtır. K vitamini antagonistidir ve K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerini (II, VII, IX, X), PC, PS sentezini inhibe eder. Warfarinin antikoagülan etkisi doza bağımlı olarak 2-7 gün içerisinde ortaya çıkar. DVT'de beklenen antikoagülan etki için günlük 5 mg'lık dozla, International Normalized Ratio'nun (INR) 2'nin üzerine en az iki gün süreyle çıkması (beklenen normal INR 2-3 arası olmalıdır) 4-5 gün sürmektedir. Test yetersizliği, diyetteki K vitamini miktarı, K vitamini ve warfarinin absorpsiyonundaki değişiklik, karaciğer hastalıkları, birlikte kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle INR değeri hastalarda değişiklik gösterebilmektedir. Warfarinin en önemli yan etkisi kanamadır. Bu nedenle, önceden kanama öyküsü olan, hipertansiyonu olan, ileri yaş hastalarda, renal yetmezlik ve kanamaya eğilimli durumlarda dikkatli olmak gerekmektedir. Kanama, etkili antikoagülan etkinin görüldüğü INR değerinin yüksekliği ve kullanım süresiyle ilişkilidir. Kanama oranı yaklaşık %3 civarındadır. Warfarinin diğer yan etkisi, protein C ve S eksiklikleri bulunan hastalarda deri nekrozlarının görülebilmesidir (109,110).

Koagülasyonun başlangıç dönemine etki eden doku faktörü inhibitörü nematode anticoagulant protein (NAPc2), trombinin oluşma dönemine etkili pentasakkarid, doğrudan trombini inaktive eden hirudin ve rekombinant formu lepirudin, oral yoldan etkili melagatran geliştirilen yeni antikoagülanların bazılarıdır (111,112). Bu yeni antikoagülanların etkinlik, güvenilirlik, farmakoekonomik değerlendirmeleri için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

2.5.2 Trombolitik tedavi

Antikoagülan tedavi, tromboz oluşumunu engellemeye yönelikken, trombolitik tedavi, adından da anlaşılacağı üzere var olan trombozun erimesine yöneliktir. Var olan trombozun erimesi, teorik olarak emboli riskini ortadan kaldırmakta hemodinamik bozukluğu düzeltmektedir. Kesin bir sınır olmamakla birlikte, VTE nedeniyle genel durumu bozulmuş, hipotansif, ekokardiyografide pulmoner hipertansiyonu-sağ ventrikül disfonksiyonu, EKG’de sağ ventrikül zorlanması olan, koroner arter hastalığı olmadan kardiyak troponin yüksekliği bulunanlarda trombolitik tedavi tercih edilmelidir. Trombolitik tedavi, akut dönemde ve bir haftaya kadar etkili olabildiği gibi 14 güne kadar kullanılabilir (113). Trombozun yaşı arttıkça organize olacağı ve litik tedaviye dirençli hale geleceği trombolitik tedavide unutulmaması gereken bir noktadır. Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları; aktif kanama varlığı, beyin kanaması öyküsü, son bir haftada cerrahi girişim öyküsü, son en az üç hafta veya bir ay içinde geçirilmiş beyin ve göz ameliyatları, minimumu 120 mm/Hg maksimumu 180 mm/Hg ve üzerinde olan hipertansiyon, önceden kanama öyküsü, kanama riski bulunduran durumlardır. Bu durumların bazıları göreceli olmakla birlikte kanama riski %14 civarındadır (68,114). Trombolitik ajanlardan streptokinaz için alerjik reaksiyon gelişebilir, bu nedenle kortikosteroidler de tedaviye eklenmelidir. Ajanların direkt olarak trombozun üzerine verilmesiyle periferik venlerden uygulanması arasında fark yoktur. Trombolitik tedavilerde standart doz ve süreler için randomize kontrollü klinik çalışmaların yeterli olmadığı söylenebilir (1).

2.5.3 Embolektomi

2.5.3.1 Cerrahi pulmoner embolektomi

İlk başarılı pulmoner cerrahi embolektomi, PE’de medikal tedavinin kullanıma girmesinden yıllarca önce, 1924 yılında gerçekleştirilmiştir (115). Son zamanlara kadar cerrahi pulmoner embolektomi nadir uygulanan bir tedavi yöntemi idi ve etkinliğiyle güvenilirliğine ilişkin veriler yetersizdi. Son zamanlarda kalp cerrahisini de içeren multidisipliner yaklaşımlar ön plana çıkmıştır (116,117).

Pulmoner embolektomi, kontrendikasyonu olan ya da trombolize yetersiz cevap veren hastalarda, açık foramen ovalesi ya da kalp içi trombüsü olan hastalarda uygulanır (116,117). Rutin kalp cerrahisi programı uygulayan merkezlerde pulmoner embolektomi basit bir girişimdir. Hızlı anestezi indüksiyonu ve median sternotomiye takiben

normotermik kardiyopulmoner by-pass uygulanır. Kalp içi trombüs ya da açık foramen ovale olmadığı sürece aorta kros klemp konması ve kardiyoplejik kalp durmasından kaçınmak gerekir (117,118). Pulmoner arter gövdesinin insizyonu ve sağ pulmoner artere ek bir arteriyotomi yapılması ile her iki pulmoner arterdeki pıhtılar doğrudan görülerek çıkarılabilir (118). Eskiden pulmoner embolektomide yüksek mortalite nedeniyle sonuçların kötü olduğu düşünülüyordu (119,1120). Embolektomi için daha geniş bir endikasyon spektrumu olan sağ ventrikül işlev bozukluğu olan ancak çok görülmeyen hastalarda erken dönem mortalite oranlarının %6-8 olduğu bildirilmiştir (117,118,121).

Sonuç olarak, güncel cerrahi tekniklerle uygulanan pulmoner embolektominin trombolizin kontrendike olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında değerli bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir (122).

2.5.3.2 Perkütan kataterle embolektomi ve fragmantasyon

Perkütan teknikler, kısmen tıkanmış bir pulmoner trunkusu ya da majör pulmoner arterleri açmada bazı yüksek riskli PE durumlarında hayat kurtarıcı olabilir (123,124). Bu tür işlemler, mutlak kontrendikasyon durumlarında trombolize alternatif olarak, trombolizin başarısız olduğu durumlarda yardımcı tedavi olarak ya da hemen kardiyopulmoner by-pass yapılamayacak durumlarda cerrahiye alternatif olarak yapılabilir (122). Perkütan işlemlerin, kateter giriş yerinde lokal hasar, kalp yapılarının perforasyonu, tamponat ve kontrast reaksiyonları gibi komplikasyonları vardır (122). Sonuç olarak, perkütan işlemler, trombolizin mutlak kontrendika olduğu ya da başarısız olduğu yüksek riskli PE hastalarında cerrahiye alternatif bir tedavi olarak değerlendirilebilir (122).

2.5.4 Vena cava inferior filtresi

Trombüsün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller. Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.

2.6 Profilaksi

VTE'nin yüksek prevalansı ve komplikasyonlarının sıklığı nedeniyle profilaksi uygulanması önem arz etmektedir. Profilaksi kanama riski oluşturmakta ancak klinik

olarak önemli kanama oluşma oranları %1-5 arasında kalmaktadır (125). Uygun şekilde uygulanan profilaksinin maliyet ve etkinliğinin uygun olduğu bilinmektedir (126).

GÜVEN Platformu tarafından hazırlanan Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu-2010'da (125) mortalite ve morbidite yüksekliği nedeniyle orta ve yüksek riskli cerrahi hastalarına, kalp ve solunum yetersizliği olan riskli dahiliye hastalarına ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması önerilmektedir.

Türkiye'nin de katıldığı 32 ülkede, 358 hastane ve 68183 hasta üzerinde yapılan, VTE riski ve profilaksisine ait gözleme dayalı bir çalışma olan ENDORSE çalışmasında: hastanede yatan hastaların %52'sinin VTE açısından risk altında olduğu ve bunların sadece %50'sine ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür. Bu çalışmanın Türkiye verilerine bakıldığında ise hastanede yatan cerrahi ve dahili olguların %36'sının VTE açısından risk altında olduğu ve bunların %39'una ACCP'nin önerdiği trombofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür (127,128). Türkiye'de yapılan RAISE çalışmasında da çok yüksek riskli hasta gruplarında profilaksinin yeterli derecede kullanılmadığı görülmüştür (129).

Profilaksinin kanama riski oluşturduğu göz önünde bulundurulmalı ve profilaksi kararı verildiği zaman kanamayı kolaylaştırıcı etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. Kanamayı kolaylaştırıcı risk faktörleri: aktif veya kontrol edilemeyen kanama varlığı, akut karaciğer yetersizliği gibi edinsel kanamalı hastalıklar, tedavi edilmemiş kalıtsal kanamalı hastalıklar, bilinen pıhtılaşma bozukluğunun varlığı, standart heparin veya DMAH'e aşırı duyarlılık, heparine bağlı trombositopeni, antitrombositer ilaç kullanımı, eş zamanlı olarak kanama riskini arttırdığı bilinen antikoagülan kullanımı, gelecek 12 saat içerisinde ya da son 4 saatte lomber ponksiyon, epidural/spinal anestezi uygulanması, akut inme, trombositopeni (trombosit sayısı $<50000/\text{mm}^3$), kontrol altında olmayan sistolik hipertansiyon ($\geq 230/120$ mmHg), bazı cerrahi girişimler, ciddi böbrek yetmezliği gibi durumlardır (130).

Tromboprofilaksinin zamanlaması da önemlidir. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu-2010'da (125) Tromboprofilaksinin zamanlamasına ilişkin çok güçlü öneriler şu şekilde sıralanmıştır:

- Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla DMAH kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan önce veya sonra başlanabilir.

- Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla fondaparinuks kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan 6-8 saat sonra veya ertesi gün başlanmalıdır.

- Cerrahi girişimden önce yatmış olan hastalara profilaksi 12 saat önce, aynı gün gelmiş hastalarda 6-8 saat sonra başlanmalıdır

- Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlı olacağı tahmin edilen riskli medikal hastalarda tromboprofilaksiye hemen başlanmalıdır

VTE profilaksisinde standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), faktör Xa inhibitörleri, K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Ülkemizde VTE profilaksisi için kullanılan ilaçlar tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5: Ülkemizde VTE profilaksisinde kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Medikal hastalarda VTE Profilaksi Endikasyonu	Cerrahi Hastalarda VTE Profilaksi Endikasyonu
Standart Heparin	+	+
Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler		
Enoksaparin	+	+
Dalteparin	+	+
Bemiparin	+	+
Nadroparin	-	+
Tinzaparin	-	+
Parnaparin	-	+
Fondaparinuks (Faktör Xa inhibitörü)	-	Abdominal ve majör ortopedik cerrahi
Varfarin Sodyum (K vitamini antagonisti)	+	+

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01/01/2004 ile 31/12/2012 tarihleri arasında AİBÜ Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde takip ve tedavi edilen hereditör trombofilik risk faktörü taşıyan VTE tanılı 60 (%72.3) hasta çalışma grubu ve VTE gelişmemiş Venöz yetmezlik tanılı 23 (%27.7) hasta kontrol grubu olmak üzere toplam 83 (%100.0) hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların takip dosyalarında, hastane otomasyon sisteminde yer alan ve takiplerimiz sırasında yapılmış olan hasta anamnezleri , muayene bulguları ve yapılmış tetkikleri retrospektif olarak inceleyerek elde ettiğimiz veriler veri değerlendirme formuna işlendi. Çalışma AİBÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12.2011 tarih ve 2011/88 sayılı izniyle yapıldı. Çalışmaya katılan hastalar bilgilendirilerek onam formları imzalatılarak yazılı onamları alındı. Hastaların dosyaları genetik , biyokimya tetkikleri ve radyolojik tetkikleri raporları incelendi ve elde edilen veriler aşağıda verilen şekilde sınıflandırıldı.

- 1. Demografik veriler: Yaş, cinsiyet**
- 2. Fizik muayene bulguları**
- 3. Gelişim şekilleri**
- 4. PE gelişimi, kanser.tekrarlama birlikteliği**
- 5.VTE ye eşlik eden diğer hastalıklar**
- 6.VTE'ye eşlik eden diğer alt ekstremit venöz sistem hastalıkları; venöz yetmezlik, varis,PFS**
- 7. Alt ekstremit venöz doppler USG sonucu**
- 8. AT III, PC, PS, Homosistein tetkik sonuçları**
- 9. Trombofili paneli (FVL, Faktör V H1299R, Faktör II , MTHFR C677T , MTHFR A1298C, PAI-1 ve ACE mutasyonu sonuçları)**
- 10. Takip süreleri**
- 11.Dopler USG de düzelme süreleri kaydedildi.**

Olguların dosyalarındaki tüm bilgiler taranarak yukarıda belirtilen veriler toplandı, verileri eksik olan olgular çalışmaya alınmadı. Olguların hastane başvurusu sırasındaki semptomları ve fizik muayene bulguları tetkik sonuçları ve diğer

parametreleri incelendi ve elde edilen veriler daha önceden hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

3.1. Genetik Metot

Çalışma kapsamındaki olgulardan 2 ml periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı ve -20°'de depolandı. Invisorb Sp in Stool DNA Kit (Invitex, Berlin, Almanya) kullanılarak periferik kan dokusundan genomik DNA analizi yapıldı. CVD StripAssay (ViennaLab, Labordiagnostika GmbH, Viyana, Avusturya) kiti kullanılarak, Faktör II, FVL, faktör V H 1299 R, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298C, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), plazminojen aktivatör inhibitör- 1 (PAI-I) multiplex amplifikasyonları yapıldı. Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 ml) %1'lik elektroforezde başanlı amplifikasyon açısından değerlendirildi. Başanlı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerden 10 ml ürün ters hibridizasyon analizi için kullanıldı. ProfiBlot T48 (Tecan, İsviçre) cihazı kullanılarak ters hibridizasyon işlemi uygulandı.

Hastalardan alınan periferik kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. DNA varlığı agaroz jelde görüntülendi. DNA Light Cycler PCR ile mutasyon açısından çalışıldı. FVL , Faktör II, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Pai1 ve ACE mutasyonlarına bakıldı. Bu reaksiyonun analizi yapıldı. Gerekğinde PCR ürünleri agaroz jelde görüntülendi ve çalışmanın sağlamlasının yapılması için tekrar edildi. ACE, PAI-1, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FVL ve Faktör II genlerinin polimorfizmlerini araştırmak için LightCycler Hibridizasyon Prob Kit" i kullanıldı.

3.1.1. LightCycler Hibridizasyon Prob Kit içeriği

1. LightCycler FastStart DNA Master HybProbe
2. MgCl₂ (25mM)
3. H₂O: PCR derecesindeki saf su
4. Reagent Mix (her bir ilgili gen bölgesi için spesifik reagent)

Araştırmaya dahil edilen bireylerden EDTA'lı hemogram tüpüne 2 cc periferik kan alındı. Alınan bu kanlar +4 derecede muhafaza edildi. Daha sonra alınan bu kanlardan DNA izolasyon Kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit-Roche) yardımı ile DNA izolasyonu yapıldı ve kanlardan genomik DNA elde edildi

Elde edilen genomik DNA'lar kiti ile Real Time PCR (LightCycler480 II)'da Çalışıldı

3.1.2. Kandan DNA İzolasyonu Aşaması

Protokol, aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA" lı tüplere alınan kandan 200 µl alınıp, üzerine 200 µl bağlanma çözeltisi (Binding) ve 40 µl Proteinaz K ilave edilir; pipetle resüspanse edilerek homojenizasyon sağlanır.

2. Tüpler, önceden 72°C" ye ayarlanan kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyona bırakılır.

3. inkübasyon sonunda, karışım üzerine 100 µl izopropanol eklenir ve pipetaj ile iyice karıştırılır.

4. Eppendorf tüp içinde bulunan örneğin tamamı, 'collection'(toplama kabı) tüp içine yerleştirilmiş filtreli tüpün içine pipetlenir.

5. 8.000 rpm" de 1 dakika santrifüj edilir.

6. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır.

7. Filtreli tüpün üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı (removal inhibitör) çözeltisi eklenir.

8. 8.000 rpm" de 1 dakika santrifüj edilir.

9. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır. 10. 500 µl yıkama çözeltisi (Wash buffer) eklenerek, 8.000 rpm" de 1 dakika santrifüj edilir.

11. Filtreli tüpler yeni collection tüplere aktarılır ve üzerlerine ikinci kez 500 µl yıkama çözeltisi eklenir.

12. 8.000 rpm" de 1 dakika santrifüj edilir.

13. Santrifüj bittikten sonra, tüplerin alt kısmında biriken süpernatant uzaklaştırılır ve tekrar 17.17 000 rpm" de 15 saniye santrifüj edilir.

14. Filtreli tüpler, temiz birer Eppendorf tüpün içine yerleştirilir ve 72°C" ye ayarlanmış kuru ısı bloğunda önceden ısıtılmış olan Elution çözeltisinden 200 µl ilave edilerek 2-3 dakika oda ısısında bekletilir ve sonrasında 8.000 rpm" de 1 dakika santrifüj edilir.

15. Santrifüj sonrasında filtreli kısım atılır. Eppendorf tüpte geri kalan çözelti genomik DNA" dır.

3.1.3. Analiz

T_m değeri (Melting Peaks) baz alınarak oluşan Piklerin değerlendirilmesi ile Çalışmanın Analizi yapıldı. Analiz sonucuna göre her bir örnek Wild type, Heterozigot type ve Homozigot type olarak değerlendirildi

3.1.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, herhangi bir organizmaya ait genomik DNA" da dizisi bilinen belirli bir bölgenin çoğaltılmasına (amplifikasyon) olanak veren in vitro DNA sentez yöntemidir.

PCR, 3 ana basamaktan oluşur:

1. Amplifiye edilecek çift iplikli DNA" nın yüksek sıcaklıkta denatürasyonu (denaturation)
2. Primerlerin özgül hibridizasyona olanak sağlayacak sıcaklıkta (T_m değerinin 3-5°C altındaki sıcaklık) hedef bölgelere bağlanmaları (annealing)
3. Taq DNA Polimeraz enziminin en yüksek aktivite gösterdiği 72°C sıcaklıkta, zincirlerin primerlerden itibaren uzamaları (elongation)

3.1.3.2. PCR'da Gerekli Olan Bileşenler

Amplifiye edilecek olan hedef DNA dizisini içeren kalıp DNA

Amplifiye edilecek hedef DNA dizisinin komplementeri olacak şekilde seçilmiş kısa primerler

Zincirin uzaman reaksiyonunu gerçekleştiren termostabil karakterde Taq DNA polimeraz enzimi

Enzimin çalışması için gerekli kofaktör olarak görev yapan Mg iyonu sağlayan MgCl²

Yapılan amplifikasyona göre değişik miktarlarda hazırlanan dNTP karışımı (dATP, dCTP, dGTP, dTTP).

Deiyonize ve steril su

Genetik tetkik sonuçları FVL, FAKTÖR V H 1299 R, FAKTÖR II, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 genleri homozigot, heterozigot ve Wild tip (normal) olarak ve ACE geni genetik sonuçları ACE D/D (delesyon) homozigot, ACE I/I (insersion) homozigot ve ACE I/D heterozigot olarak katagorize edilerek nonparametrik değerler olarak SPSS 15 programı ile analiz edildi. Ayrıca FVL, FAKTÖR V H 1299 R, FAKTÖR II, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 genleri homozigot 2 allel: 2,

heterezigot 1 allel :1 ve Wild tip (normal) 0 allel: 0 olarak ve ve ACE geni genetik sonuçları ACE D/D (delesyon) homozigot en etkin: 3, ACE I/I (insersion) homozigot enaz etkin :1 ve ACE I/D heterozigot orta etkin :2 sayısal değerleri verilip girilerek parametrik değerler olarak SPSS 15 programı ile analiz edildi.

3.2. Biyokimyasal Metot

"PC, serbest PS ve AT III çalışılması için örnekler vakumlu ve sitratlı laboratuvar tüplerine alınmıştır. standart santrifüj işleminden elde edilen plazmadan kromojenik yöntem kullanarak belirtilen parametrelerin tespiti yapılmıştır. Stago STA Compact (Diagnostica Stago S.A.S., Fransa) tam otomatik koagülasyon sistemi kullanılmıştır. Homosistein ölçümleri için numuneler vakumlu serum ayırma tüplerine alınmıştır. standart santrifüj işleminden sonra elde edilen serumda ölçümler yapılmıştır. Siemens Immulite 2000 (Siemens AG Healthcare Sector, Almanya) immüanalizör sistemi kullanılmıştır. Tromboz sonrası akut dönemde tüketime bağlı olarak azaldığı için AT III, PC, serbest PS düzeyi akut dönem geçtikten yaklaşık 3-6 hafta sonra bakıldı. Akut dönemde AT III, PC, serbestPS tetkiki yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. PC ve serbest PS düzeyi, oral antikoagülan tedavi kesildikten en az 15 gün sonra bakıldı ve kaydedildi. AT III düzeyi ise heparin kesildikten en az 15 gün sonra bakıldı ve kaydedildi.

Ölçümler sonucu elde edilen tetkik verileri işlenirken PC normal değerleri için % 70-140 aralığı ,serbest PS normal değerleri için % 60-140 aralığı, AT III normal değerleri için % 80-120 aralığı, Homosistein için 5-12 umol/ml aralığı alındı veriler düşük normal ve yüksek olarak katogorize edilerek non parametrik olarak SPSS 15 programı ile analiz edildi. Ayrıca tetkik sonuçları sayısal değerler olarak ayrı ayrı girilerek parametrik olarak SPSS 15 programı ile analiz edildi.

3.3 Radyolojik Metot

Çalışmamızda her iki alt ekstremitte doppler USG için ana femoral, derin ve yüzeysel femoral, popliteal ven, safen ven ve krural dalların incelemesi Siemens Sonoline Antares Ultrasonografi cihazı ile yapıldı. Önce B-mode ile damar kalibrasyonu ve lümen içindeki sonopatolojik görünüm olup olmadığına bakıldı. Daha sonra renkli doppler ile tüm damarlarda renkle dolum, augmentasyon, spontan reflü, valsava ile

reflu varlığı araştırıldı. Radyoloji uzmanlarınca ven çapının genişlemesi, cihazın probu ile kompresyona yanıt alınamaması, renkli doppler ile dolum (akım) gözlenmemesi DVT yönünden pozitif bulgu kabul edildi. Doppler USG de ven çapının normale dönmesi, kompresyona yanıt alınması, renkli doppler ile akım gözlenmesi dopplerde düzelme olarak kabul edildi. Hastaların klinik durumları ve ağırlık derecelerine göre tedavi şekillerine ve uygulanacak ilaçlara (UFH, DMAH, oral antikoagülan ve trombolitikler) karar verildi.

3.4 Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 " paket programı kullanıldı. Hastaların verileri dokümanite edildikten sonra alt grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler % (yüzde) olarak ifade edildi. Parametrik değişkenler t testi , Oneway anova testi, Non parametrik değişkenler ki kare (chi square) testi , Kruskal-Wallis Testi Mann-Whitney U Testi ile , çoklu karşılaştırmalar Post Hoc Testleri (Scheffe, Games Howel) ile , faktöriyel etkiler Factor Analysis testleri ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 83 hasta alındı. Bunların 60 tanesi (%72.3) Venöz Trombo Emboli (VTE) tanısı olan çalışma grubu, 23 tanesi (%27.7) ise kontrol grubudur. Çalışma grubunun yaş ortalaması 50.9 ± 16.4 ve ortanca 51.5 olup bu gruptaki en küçük yaş 16, en büyük yaş 80'dir. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 47.4 ± 14.6 ve ortanca 51.0 olup gruptaki en küçük yaş 20, en büyük yaş 73'tür. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark yoktur (Ki-kare $p=0.566$).

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında çalışma grubundakilerin 35'i (%58.3) kadın, 25'i (%41.7) erkek, kontrol grubundakilerin ise 15'i (%65.2) kadın, 8'i (%34.8) erkektir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktur (Ki-kare $p=0.373$).

4.2. Anamnez, Muayene ve Laboratuvar Bulgularının Cinsiyet ve Gruplara Göre Karşılaştırması

Hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi, otomasyon sistemindeki ve takiplerimiz sırasında yapılmış olan hasta anamnez ve muayene bulguları ve yapılmış tetkikler incelendiğinde elde ettiğimiz bulgular aşağıda verilmiştir.

Çalışma grubundaki vakaların çoğunluğunda VTE gelişimi spontan (%40.0) ve hastanede yatarken (%36.7) görülürken kontrol grubunda YTF gelişimi diğer nadir nedenlere bağlı (%21.7) görüldü. Çalışma grubunda VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu kadınlar (%45.7) erkeklerden (%24.0) fazla bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Ki-kare $p=0.020$). Vakaların VTE gelişimine göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışma grubunda 36 (%60.0) olguda kadınların 24'ünde (%68.6) erkeklerin 12'sinde (%48.0) VTE gelişimi bir nedenle ilişkili iken, 24 (%40.0) olguda kadınların 11'inde (%31.4) erkeklerin 13'ünde (%52.0) VTE gelişiminin spontan olduğu tespit edildi.

VTE gelişiminin spontan olduğu 13 (%21.7) olguda yapılan renkli doppler ultrasonografi (RDUS) tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende, 12 (%20.0) olguda sol alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende ve 1 (%1.7) olguda bilateral alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. 6 (%10.0) olguda kadınların 3'ünde (%8.6) erkeklerin 3'ünde

(%12.0) PFS geliştiği tespit edilirken 8 (%13.3) olguda yetmezlik birlikteliği ve 4 (%6.7) olguda varis birlikteliği tespit edildi. 10 (%16.7) olguda VTE'ye YTF'nin eşlik ettiği tespit edilirken bunlardan 9 (%15.0) olguda DVT + YTF birlikteliği yani alteksremite hem derin sistem venlerinde hemde yüzeysel venöz sistem venlerinde trombüs olduğu görüldü, bunlardan 1 (%1.7) olguda DVT gelişmeden YTF+ PE geliştiği görüldü.

Ortalama düzelme süresi 13 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 17 ay olduğu görüldü. Takip süresi ortalamasının RDUS tetkikinde ve muayenelerde ortalama düzelme süresinden yüksek olmasının nedeni FVL mutasyonu, birden fazla herediter risk faktörü varlığı, tekrarlama, kanser birlikteliği ve PE gelişimi olan hastalarda takip ve tedavi süresinin daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

VTE gelişiminin spontan olduğu 1 (%1.7) olguda kanser birlikteliği (prostat CA), 3 (%5.0) olguda VTE'de tekrarlama olduğu ve 7 (%11.7) olguda PE gelişimi olduğu tespit edildi.

VTE gelişiminin spontan olduğu 5 (%8.3) olguda FVL geninde heterozigot, 1 (%1.7) olguda Faktör II geninde heterozigot, 3 (%5.0) olguda MTHFR C677T geninde homozigot ve 6 (%10.0) olguda heterozigot, 5 (%8.3) olguda MTHFR A1298C geninde homozigot ve 9 (%15.0) olguda heterozigot, 1 (%1.7) olguda (PAI-1 geninde homozigot ve 4 (%6.7) olguda PAI-1 geninde heterozigot, 1 (%1.7) olguda ACE geninde I/D heterozigot, 7 (%11.7) olguda D/D (delesyon) homozigot, 1 (%1.7) olguda Faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyon saptandı. 15 (%25.0) olguda PC eksikliği, 4 (%6.7) olguda PC yüksekliği, 18 (%30.0) olguda serbset PS eksikliği, 3 (%5.0) olguda AT III yüksekliği, 1 (%1.7) olguda AT III eksikliği, 11 (%18.3) olguda hiperhomosisteinemi (homosistein yüksekliği) tespit edildi.

Çalışma grubunda 38 (%63.3) olguda VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olmadığı görülürken, 22 (%40.0) olguda kadınların 16'sında (%45.7) erkeklerin 6'sında (%24.0) VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu tespit edildi. kadınlar ile erkekler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Ki-kare $p=0.020$).

VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu 9 (% 15) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitde de bir veya daha fazla derin vende, 14 (%23.3) olguda sol alt ekstremitde de bir veya daha fazla derin vende ve

1 (% 1.7) olguda Bilateral alt ekstremitde de bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. 5 (%8.3) olguda PFS geliştiğı tespit edilirken, 8 (% 13.33) olguda venöz yetmezlik birlikteliğı ve 4 (% 6.7) olguda varis birlikteliğı tespit edildi.10 (%16.7) olguda VTE ye YTF nin eşlik ettiğı tespit edilirken bunlardan 9 (%15.0) olguda DVT + YTF birlikteliğı yani alteksremite hem derin sistem venlerinde hemde yüzeyel venöz sistem venlerinde trombüs olduğı görüldü. 1 (%1.7) olguda DVT gelişmeden YTF+ PE geliştiğı görüldü. ortalama düzelme süresi 16 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 19 ay olduğı görüldü.

VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğı 2 (%3.3) olguda FVL geninde 2 (%3.3) olguda homozigot, 6 (%10) olguda heterozigot, 3 (% 5) olguda Faktör II geninde heterozigot, MTHFR C677T geninde 2 (%3.3) olguda homozigot, 13 (%21.7) olguda heterozigot, MTHFR A1298C geninde 4 (%6.7) olguda homozigot 8 (%13.3) olguda heterozigot mutasyon, PAI-1 geninde 3 (%5.0) olguda homozigot, 6 (%10.0) olguda heterozigot, ACE geninde 5 (% 8.33) olguda I/I (insersion), 3 (%5.0) I/D, 3 (%5.0) olguda D/D (delesyon) homozigot, 1 (%1.7) olguda faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyonlar saptandı. 5(%8.3) olguda PC eksikliğı, 2 (%3.3) olguda PC yüksekliğı, 5 (%8.3) olguda serbest PS eksikliğı, 1 (%1.7) olguda serbest PS yüksekliğı, 4 (%6.7) olguda AT III yüksekliğı ve 18 (%30.0) olguda homosistein yüksekliğı tespit edildi.

Kontrol gurubunda 17 (%73.9) olguda YTF gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olmadığı görölürken, 6 (%40.0) olguda kadınların 3'ünde (%20.0) erkeklerin 3'ünde (%37.5) YTF gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğı tespit edildi.

Kontrol gurubunda 3 (%13.1) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitde de bir veya daha fazla yüzeyel vende, 3 (%13.1) olguda sol alt ekstremitde de bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. Ortalama düzelme süresi 9 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 9 ay olduğı görüldü.

Çalışma gurubunda 53 (%88.3) olguda VTE gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olmadığı görölürken, 7 (%11.7) olguda VTE gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olduğı tespit edildi.

VTE gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olduğı 2 (%3.3) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitde de bir veya daha fazla derin vende, 5 (%8.3) olguda yapılan Renkli dopler ultrasonografi (RDUS) tetkiklerinde ve

muayenede sol alt ekstremitte de bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. 3(%5.0) olguda PFS geliştiği tespit edildi. 5 (%8.3) olguda VTE ye YTF nin eşlik ettiği tespit edilirken bunlardan 5 (%8.3) olguda DVT + YTF birlikteliği yani alt eksremite hem derin sistem venlerinde hem de yüzeysel venöz sistem venlerinde trombüs olduğu görüldü. Bunlardan 1 (%1.7) olguda erkeklerin 1'inde (%4.0) DVT gelişmeden YTF+ PE geliştiği görüldü. Ortalama düzelme süresi 17 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 20 ay olduğu görüldü.

VTE gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgularda; kanser birlikteliği ve PE birlikteliği olmadığı tespit edilirken 3 (%5.0) olguda VTE de tekrarlama olduğu tespit edildi.

VTE gelişiminin uzun yolculuğu ile ilişkili olduğu FVL geninde 3 (%5.0) olguda homozigot, 2 (%3.3) olguda heterzigot, 1 (%1.7) olguda Faktör II geninde homozigot, 2 (% 3.3) olguda Faktör II geninde heterozigot, MTHFR C677T geninde 1 (%1.7) olguda homozigot, 1 (%1.7) olguda heterozigot, MTHFR A1298C geninde 2 (%3.3) olguda heterozigot, 1 (% 1.7) olguda faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyonlar saptandı. 5 (%8.3) olguda ölçülen PC eksikliği, 2 (% 3.3) olguda PC yüksekliği, 5 (%8.3) olguda serbest PS eksikliği, 1 (%1.7) olguda serbest PS yüksekliği, 4 (%6.7) olguda AT III yüksekliği, 18 (%30.0) olguda ölçülen homosistein yüksekliği tespit edildi.

Kontrol grubunda 20 (%86.9) olguda YTF gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olmadığı görülürken, 3 (%13.1) olguda YTF gelişiminin uzun yolculuk ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Kontrol grubunda 3 (%13.1) yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitte de bir veya daha fazla yüzeysel vende trombüs tespit edildi. ortalama düzelme süresi 13 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 10 ay olduğu görüldü.

Kontrol grubunda FVL geninde 1 (%4.3) olguda homozigot, 1 (%4.3) olguda heterozigot, 1 (%4.3) olguda MTHFR C677T geninde homozigot, 2 (%8.7) olguda MTHFR A1298C geninde heterozigot, 1 (%4.3) olguda PAI-1 geninde heterozigot, 1 (%4.3) olguda ACE geninde I/D heterozigot, 1 (%4.3) olguda Faktör V H 1299 R geninde homozigot mutasyonlar saptandı. 1 (%4.3) olguda ölçülen PC eksikliği, 1

(%4.3) olguda serbest PS eksikliği, 1 (%4.3) olguda AT III yüksekliği, 1 (%4.3) olguda homosistein yüksekliği tespit edildi.

Çalışma gurubunda 54 (%90.0) olguda kadınların 29'unda (%82.9) erkeklerin 25'inde (%100.0) VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olmadığı görülürken, 6 (%10.0) olguda kadınların 6'sında (%17.1) VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu tespit edildi.

VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu 3 (%5.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt ekstremitde bir veya daha fazla derin, 3 (%5.0) olguda sol alt ekstremitde bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. 1 (%1.7) olguda PFS geliştiği tespit edildi. 3 (%5.0) venöz yetmezlik birlikteliği tespit edildi. 3 (%5.0) olguda VTE ye YTF nin eşlik ettiği tespit edilirken bunların tamamında DVT + YTF birlikteliği yani alt eksremite de hem derin sistem venlerinde hemde yüzeysel venöz sistem venlerinde trombüs tespit edildi. Ortalam düzelme süresi 11 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 24 ay olduğu görüldü.

VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu 1 (%1.7) olguda kanser birlikteliği görülürken, 1 (%1.7) olguda PE birlikteliği tespit edildi. 1 (%1.7) olguda VTE de tekrarlama olduğu tespit edildi.

VTE gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu FVL geninde 1 (%1.7) olguda homozigot, 3 (%5.0) olguda heterzigot, 1 (%1.7) olguda Faktör II geninde heterozigot, 3 (%5.0) olguda MTHFR C677T geninde heterozigot, 4 (%6.7) olguda MTHFR A1298C geninde heterozigot, PAI-1) geninde 1 (%1.7) olguda homozigot , 2 (%3.3) olguda heterozigot, ACE geninde 1 (%1.7) olguda I/D heterozigot, 2 (% 3.3) olguda D/D (delesyon) homozigot, 2 (%3.3) olguda Faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyonlar saptandı. 1 (%1.7) olguda PC eksikliği, 1 (%1.7) olguda serbest PS eksikliği, 2 (%3.3) olguda AT III yüksekliği, 1 (%1.7) olguda homosistein yüksekliği tespit edildi.

Kontrol gurubunda 20 (%87.0) olguda kadınların 12'sinde (% 80.0) erkeklerin 8'inde (%100) YTF gelişiminin gebelik ile ilişkili olmadığı görülürken, 3 (%13.0) olguda kadınların 3'ünde (% 20.0) YTF gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Kontrol gurubunda YTF gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu 3 (%13.0) olguda kadınların 3'ünde (% 20) yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenede sağ alt

ekstremitde de bir veya daha fazla yüzeysel vende, 1(%4.3) olguda sol alt ekstremitde de bir veya daha fazla yüzeysel vende ve 1 (%4.3) olguda bilateral alt ekstremitde de bir veya daha fazla yüzeysel vende trombüs tespit edildi. Ortalama düzelme süresi 8 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 12 ay olduğu görüldü.

Kontrol gurubunda YTF gelişiminin gebelik ile ilişkili olduğu 1 (%4.3) olguda bakılan hiçbir gende polimorfizm görölmezken.1 (%4.3) olguda MTHFR A1298C geninde heterozigot, 1 (% 4.34) olguda PAI-1 geninde heterozigot, 1 (% 4.34) olguda ACE geninde I/I (insersion) homozigot, 1 (% 4.34) olguda Faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyonlar saptandı.2 olguda bakılan biyokimsasal tetkikleri normal bulunurken 1 (%4.3) olguda PC değeri, serbest PS değeri ve AT III değeri yüksek bulundu.

Çalışma gurubu diğerk nadir gelişim nedenleri ile 43 yaşında 1 (%1.7) erkek olguda travma sonrası enfeksiyondan sonra yapılan RDUS tekikinde ve muayenede VTE+YTF geliştiğı, sol popliteal ven ve VSM'de trombüs saptandığı 9 ayda düzelme görülen olguda FVL geninde homozigot, MTHFR C677T geninde heterozigot, MTHFR A1298C geninde heterozigot mutasyonlar saptanırken, PC eksikliği, serbest PS eksikliği, AT III yüksekliği ve homosistein yüksekliği bulundu. Ömür boyu takip ve tedavi önerildi.

Kontrol gurubu diğerk nadir gelişim nedenleri ile 2 (%8.7) kadın olguda YTF görüldü. 42 yaşındaki 1 (% 4.34) kadın olguda oral kontraseptif ilaç kullanımı sırasında üst eksremite de YTF gelişen yapılan RDUS tekikinde ve muayenede sol üst eksremite yüzeysel venlerinde trombüs saptanan RDUS tekikinde düzelme 24 ayda görüldü. FVL geninde heterozigot, MTHFR A1298C geninde heterozigot, ACE I/I (insersion) geninde heterozigot mutasyonlar saptandı ve homosistein değeri yüksek bulundu. Ömür boyu takip ve tedavi önerildi. 28 yaşında ki diğerk 1 (% 4.34) kadın sezeryan sonrası ele serum takılması sonrası sol üst ekstremitde yüzeysel venlerinde YTF gelişimi, 3 ay tedavi ve takip süresi ve RDUS tetkikinde düzelme 6 ayda görülen olguda FVL geninde heterozigot, MTHFR C677T geninde heterozigot, MTHFR A1298C geninde heterozigot mutasyonlar saptanandı. PC, serbest PS, AT III ve homosistein değeri normal olduğu tespit edildi. 2 (%8.7) olguda selilüt + venöz yetmezlik ve 1 (% 4.34) olguda PAH venöz yetmezlik tespit edilirken YTF gelişimi görölmedi.

		Spontan		Yatan hastada		Uzun yolculuk sonrası		Gebeliğe bağlı		Diğer nadir nedenler		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	4	26.7	3	20.0	1	6.7	3	20.0	4	26.7	15	65.2
	Erkek	1	12.5	3	37.5	3	37.5	0	0.0	1	12.5	8	34.8
	Toplam	5	21.7	6	26.1	4	17.4	3	13.0	5	21.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	11	31.4	16	45.7	2	5.7	6	17.1	0	0.0	35	58.3
	Erkek	13	52.0	6	24.0	5	20.0	0	0.0	1	4.0	25	41.7
	Toplam	24	40.0	22	36.7	7	11.7	6	10.0	1	1.7	60	72.3
Toplam	Kadın	15	30.0	19	38.0	3	6.0	9	18.0	4	8.0	50	60.2
	Erkek	14	42.4	9	27.3	8	24.2	0	0.0	2	6.1	33	39.8
	Toplam	29	34.9	28	33.7	11	13.3	9	10.8	6	7.2	83	100.0

Kontrol grubundakilerin hiçbirinde DVT görülmemiştir. Çalışma grubundakilerde DVT görülmesinde cinsiyete göre anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.224). DVT varlığının gruplara ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Vakaların DVT varlığına göre gruplara ve cinsiyete dağılımı							
		YOK		VAR		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu (istatistik yok)	Kadın	15	100.0	0	0.0	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	23	100.0	0	0.0	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	2	5.7	33	94.3	35	58.3
	Erkek	0	0.0	25	100.0	25	41.7
	Toplam	2	3.3	58	96.7	60	72.3
Toplam	Kadın	17	34.0	33	66.0	50	60.2
	Erkek	8	24.2	25	75.8	33	39.8
	Toplam	25	30.1	58	69.9	83	100.0

Vakalar ekstremitte tutulumuna göre değerlendirildiğinde çalışma grubundakilerin hiçbirinde üst ekstremitte tutulumu gözlenmemiş, kontrol grubundakilerin yalnızca 2 (%8.7) tanesinde üst ekstremitede tutulum gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Vakaların ekstremitte tutulumunun gruba ve cinsiyete göre dağılımı							
ALT				ÜST		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	13	86.7	2	13.3	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	21	91.3	2	8.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	35	100.0	0	0.0	35	58.3
	Erkek	25	100.0	0	0.0	25	41.7
	Toplam	60	100.0	0	0.0	60	72.3
Toplam	Kadın	48	96.0	2	4.0	50	60.2
	Erkek	33	100.0	0	0.0	33	39.8
	Toplam	81	97.6	2	2.4	83	100.0

Sağ- sol taraf tutulumuna göre değerlendirildiğinde kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Vakaların tutulan ekstremitte tarafının gruba ve cinsiyete göre dağılımı									
Sağ				Sol		Bilateral		Toplam	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	5	33.3	8	53.4	2	13.3	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	13	56.5	8	34.8	2	8.7	23	100
Çalışma grubu	Kadın	16	45.7	19	54.3	0	0.0	35	58.3
	Erkek	8	32.0	15	60.0	2	8.0	25	41.7
	Toplam	24	40.0	34	56.7	2	33.3	60	100
Toplam	Kadın	21	42.0	27	54.0	2	4.0	50	60.2
	Erkek	16	48.5	15	45.5	2	6.1	33	39.8
	Toplam	37	44.6	42	50.6	4	4.9	83	100.0

RDUS ile yapılan incelemede kontrol grubunda 14 (%60.9) olguda kadınların 8'inde (%53.3) , erkeklerin 6'sında (%75.0) VSM'de ve 1 (%4.3) erkek vakada vena safena parvada (VSP) trombüs saptandı.

Çalışma grubunda 51 (%85.0) olguda kadınların 29'unda (%82.9) ve erkeklerin 22'sinde (%88.0) RDUS ile yapılan incelemede Popliteal vende, 33 (%55.0) olguda kadınların 17'sinde (%48.6) ve erkeklerin 16'sında (%64.0) Yüzeyel femoral vende, 29 (%48.3) olguda kadınların 21'inde (%60.0) ve erkeklerin 8'inde (%32.0) Ana femoral vende , 22 (%36.7) olguda kadınların 14'ünde (%40.0) ve erkeklerin 8'inde (%32.0) Derin femoral vende, 25 (%41.7) olguda kadınların 17'sinde (%48.6) ve erkeklerin

8'inde (%32.0) VSM 'de, 8 (%13.3) olguda kadınların 3'ünde (%8.6) ve erkeklerin 5'inde VSP'de , 3 (%5.0) kadın olguda VCI'de, 2 (%5.7) kadın olguda İliak vende trombüs saptandı (Tablo 4.5).

		RDUS Popliteal Ven	RDUS Yüzeysel Femoral	RDUS Ana Femoral	RDUS Vena Safena Magna	RDUS Derin Femoral	RDUS Vena Safena Parva	RDUS VCI	RDUS İliyak Ven	BT- pulmoner arter
Kontrol I grubu	Kadın				8 (%53.3)					
	Erkek				6 (%75.0)		1 (%12.5)			
	Toplam				14 (%60.9)		1 (%4.3)			
Çalışm a grubu	Kadın	29 (%82.9)	17 (%48.6)	21 (%60.0)	17 (%48.6)	14 (%40.0)	3 (%8.6)	3 (%8.6)	2 (%5.7)	7 (%20.0)
	Erkek	22 (%88.0)	16 (%64.0)	8 (%32.0)	8 (%32.0)	8 (%32.0)	5 (%20.0)	-	-	1 (%4.0)
	Toplam	51 (%85.0)	33 (%55.0)	29 (%48.3)	25 (%41.7)	22 (%36.7)	8 (%13.3)	3 (%5.0)	2 (%3.4)	8 (%13.3)

Varis varlığına göre yapılan değerlendirmede kontrol grubu ve çalışma grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi. Kontrol grubundaki vakaların %26.1'inde varis varlığı saptanırken, çalışma grubundaki vakaların %11.7'sinde varis saptandı. Cinsiyete göre varis varlığının değerlendirilmesinde, kontrol grubunda (Ki-kare $p=0.363$), çalışma grubunda (Ki-kare $p=0.377$) cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Vakaların varis varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı							
		Yok		Var		Toplam	
		sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	12	80.0	3	20.0	15	65.2
	Erkek	5	62.5	3	37.5	8	34.8
	Toplam	17	73.9	6	26.1	23	27.7
				Ki-kare Man Whitney $p=0.108$			
Çalışma grubu	Kadın	32	91.4	3	8.6	35	58.3
	Erkek	21	84.0	4	16.0	25	41.7
	Toplam	53	88.3	7	11.7	60	72.3
				Ki-kare $p=0.37$			
Toplam	Kadın	44	88.0	6	12.0	50	60.2
	Erkek	26	78.8	7	21.2	33	39.8
	Toplam	70	84.3	13	15.7	83	100.0
				Ki-kare $p=0.062$			

Venöz yetmezlik varlığına göre değerlendirmede, kontrol grubundakilerin %100.0' ünde yetmezlik saptanırken çalışma grubundakilerin %30.0' unda yetmezlik saptandı. Cinsiyete göre değerlendirmede çalışma grubunda kadınlarda erkeklere göre venöz yetmezlik daha fazla görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare $p=0.046$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Vakaların venöz yetmezlik varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı

		YOK		VAR		Toplam	
		sayı	%	sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	0	0.0	15	100.0	15	65.2
	Erkek	0	0.0	8	100.0	8	34.8
	Toplam	0	0.0	23	27.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	21	60.0	14	40.0	35	58.3
	Erkek	21	84.0	4	16.0	25	41.7
	Toplam	42	70.0	18	30.0	60	72.3
Toplam	Kadın	21	42.0	29	58.0	50	60.2
	Erkek	21	63.6	12	36.4	33	39.8
	Toplam	42	50.6	41	49.4	83	100.0

PFS varlığı, çalışma grubundakilerin %26.7'sinde saptanmışken kontrol grubundakilerde saptanmamıştır. Cinsiyete göre değerlendirmede ise çalışma grubunda (Ki-kare $p=0.693$) ve tüm olgularda (Man- Whitney $p=0.675$) cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Vakaların PFS varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı

		YOK		VAR		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	15	100.0	0	0.0	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	23	100.0	0	0.0	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	25	71.4	10	28.6	35	58.3
	Erkek	19	76.0	6	24.0	25	41.7
	Toplam	44	73.3	16	26.7	60	72.3
Toplam	Kadın	39	78.0	11	22.0	50	60.2
	Erkek	27	81.8	6	18.2	33	39.8
	Toplam	66	79.5	17	20.5	83	100.0

YTF varlığı çalışma grubundakilerin yarısına yakınında (%49.2) saptanmışken, kontrol grubundakilerin ise dörtte üçünden fazlasında (%78.3) saptanmıştır. bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0.017$). Çalışma grubunda (Ki-kare $p=0.341$) ve kontrol grubunda (Ki- kare $p=0.433$) YTF görülmesinde cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Vakaların YTF gruba ve cinsiyete göre dağılımı							
		YOK		VAR		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	4	26.7	11	73.3	15	65.2
	Erkek	1	12.5	7	87.5	8	34.8
	Toplam	5	21.7	18	78.3	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	16	45.7	19	54.3	35	59.3
	Erkek	14	58.3	10	41.7	24	40.7
	Toplam	30	50.8	29	49.2	59	72.3
Toplam	Kadın	20	40.0	30	60.0	50	61.0
	Erkek	15	46.9	17	53.1	32	39.0
	Toplam	35	42.7	47	57.3	82	100.0

Vakaların PE gelişiminin gruba ve cinsiyete göre dağılımı tablo 4.10’da verilmiştir. Kontrol grubunda pulmoner emboli gelişimi görülmemiştir. Çalışma grubunda 9 (%15.0) olguda kadınların 8’inde (%22.9) erkeklerin 1’inde (%4.0) PE geliştiği gözlemlendi. Çalışma grubunda PE kadınlarda (%22.9) erkeklere (%4.0) göre daha fazla görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0.044$). PE gelişimi gözlenen olguların 3’ünde (%5.0) yapılan RDUS tetkiklerinde sağ alt ekstremitede bir veya daha fazla vende trombüs tespit edilirken, 3(%5.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde sol alt ekstremitede bir veya daha fazla vende trombüs tespit edildi. PE gelişimi gözlenen 4 (%6.7) VTE’de tekrarlama olduğu tespit edilirken kanser birlikteliği saptanmadı. PE gelişimi gözlenen olguların takip ve tedavi süreleri incelendiğinde en kısa 6 ay, en uzun 53 ay ve ortalama 17.5 ay iken, yapılan RDUS tetkiklerinde düzelme süreleri incelendiğinde en kısa 6 ay, en uzun 7 ay ve ortalama 6.5 ay olduğu görüldü. PE gelişimi gözlenen 6 (%10.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenelerinde alt ekstremitede derin ven trombozu (DVT) gelişimi ile birlikte PE gelişimi olduğu tespit edildi. PE gelişimi gözlenen 6 (%10.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve

muayenelerinde alt ekstremitelerde yüzeyel trombo flebit (YTF) gelişimi ile birlikte PE gelişimi gözlenirken, 4 (%6.7) olguda alt ekstremitelerde DVT ve YTF gelişimi birlikteliği yani alt ekstremitelerde derin ve yüzeyel venöz sistemde ve pulmoner arterlerde birlikte trombus varlığı tespit edildi. PE gelişimi gözlenen 4 (%6.7) olguda mevcut yatarak tedavi gören hastalarda VTE gelişimi görülmüşken, 2 (%3.3) olguda spontan VTE gelişimi görülmüş ve 1 (%1.7) olguda kadınların 1'inde (%2.8) gebelik ile ilişkili (doğumdan sonra) VTE gelişimi görüldüğü tespit edildi. 1 (%1.7) olguda kadınların 1'inde (%2.8) PE tedavisi için yatarak tedavi görürken DVT gelişimi görüldüğü tespit edildi. 1 (%1.7) olguda erkeklerin 1'inde (%4.0) femur boyun kırığı operasyonu sonrası yatan hastada önce PE gelişimi ve sonra DVT gelişimi görüldüğü tespit edildi. PE gelişimi gözlenen 2 (%3.3) olguda ise DVT gelişmeden VTE yani YTF+PE geliştiği görüldü. 3(% 5) kadın olguda FVL geninde heterozigot, 1 (% 1.66) kadın olguda Faktör II geninde heterozigot, 1 (% 1.66) kadın olguda MTHFR C677T geninde homozigot, 4 (% 6.66) olguda kadınların 3'ünde (%5) , erkeklerin 1'inde (%4) MTHFR C677T geninde heterozigot, 2 (% 3.33) kadın olguda MTHFR A1298C geninde homozigot, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 1'inde (%4) MTHFR A1298C geninde heterozigot, 3 (% 5) kadın olguda (PAI-1 geninde heterozigot, 1(% 1.66) kadın olguda ACE geninde I/I (insersion) homozigot, 1 (% 1.66) kadın olguda I/D heterozigot 1 (% 1.66) kadın olguda D/D (delesyon) homozigot mutasyonlar saptandı (Tablo 4.11). 1 (%1.66) kadın olguda PC yüksekliği, 2 (%3.33) kadın olguda PC eksikliği, 3 (% 5) kadın olguda serbest PS eksikliği, 2 (%3.33) kadın olguda AT III yüksekliği, 7 (% 11.66) olguda kadınların 6'sında (%17.14) erkeklerin 1'inde (% 4) homosistein yüksekliği tespit edildi (Tablo 4.12).

Tablo 4.10: Vakaların PE gelişiminin gruba ve cinsiyete göre dağılımı							
		YOK		VAR		Toplam	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kontrol grubu (istatistik yok)	Kadın	15	100.0	0	0.0	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	23	100.0	0	0.0	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	27	77.1	8	22.9	35	58.3
	Erkek	24	96.0	1	4.0	25	41.7
	Toplam	51	85.0	9	15.0	60	72.3
Toplam	Kadın	42	84.0	8	16.0	50	60.2
	Erkek	32	97.0	1	3.0	33	39.8
	Toplam	74	89.2	9	10.8	83	100.0

PE gelişimi gözlenen olgularda kanser birlikteliği saptanmazken, 4 (%6.7) olguda VTE’de tekrarlamaya olduğu tespit edildi. Bu olguların 3’ünde gelişim yatarak tedavi görme ile ilişkili iken 1’inde spontan idi. 2’sinde FVL geninde heterozigot, MTHFR C677T geninde 1’inde homozigot, 2’sinde heterozigot, MTHFR A1298C geninde 1’inde homozigot, 1’inde heterozigot, 2’sinde PAI-1 geninde heterozigot, ACE geninde 1’inde I/I (insersion) homozigot, 1’inde D/D (delesyon) homozigot mutasyonlar saptandı. 1 olguda PC yüksekliği, 1 olguda PC eksikliği, 1 olguda serbest PS eksikliği, 1 olguda AT III yüksekliği, 3 olguda homosistein yüksekliği tespit edildi

		FVL		Faktör II		MTFHR C 677T		MTFHR A 1298C		PAI-1		ACE*	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tekrarlama	Kadın	3	42.9	1	14.3	4	57.1	4	57.1	4	57.1	4	57.1
	Erkek	2	22.2	1	11.1	4	44.4	6	66.7	0	0.0	2	22.2
	Toplam	5	31.3	2	12.5	8	50.0	10	62.5	4	25.0	6	37.5
PE gelişimi	Kadın	3	37.5	1	12.5	4	50.0	4	50.0	3	37.5	3	37.5
	Erkek	0	0.0	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0
	Toplam	3	33.3	1	11.1	5	55.5	5	55.5	3	33.3	3	33.3
Kanser birlikteliği	Kadın	1	16.7	1	16.7	3	50.0	4	66.7	4	66.7	4	66.7
	Erkek	1	25.0	1	25.0	2	50.0	2	50.0	2	50.0	2	50.0
	Toplam	2	20.0	2	20.0	5	50.0	6	60.0	6	60.0	6	60.0

*Faktör V H 1299 R geninde hiç bi mutasyon görülmediğinden tabloda yer verilmedi

		PC Düşüklüğü		PS Düşüklüğü		ATIII Düşüklüğü		HOMOSİSTEİN Yüksekliği	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tekrarlamaya	Kadın	3	42.9	4	57.1	1	14.3	4	57.1
	Erkek	3	33.3	3	33.3	1	11.1	8	88.9
	Toplam	6	37.5	7	43.8	2	12.5	12	75.0
PE gelişimi	Kadın	2	25.0	3	37.5	0	0.0	6	75.0
	Erkek	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
	Toplam	2	22.2	3	33.3	0	0.0	7	77.8
Kanser birlikteliği	Kadın	2	33.3	2	33.3	0	0.0	3	50.0
	Erkek	2	50.0	1	25.0	0	0.0	4	100.0
	Toplam	4	40.0	3	30.0	0	0.0	7	70.0

Kontrol grubunda hiçbir hastada kanser görülmezken çalışma grubunda 6’sı kadın (kadınların %17.1’i) 4’ü erkek (erkeklerin %16.0’ı) olmak üzere 10 (%16.7) olguda kanser birlikteliği mevcuttu. aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Man Whitney p=0.038) VTE ile kanser birlikteliği olan olguların 3’ünde (%5.0) prostat kanseri,

2'sinde (%3.3) menenjiom, 1'inde (% 1.7) beyin kanseri, 1 (%1.7) olguda kadınların 1'inde (%2.8) mide kanseri, 1 (%1.7) olguda vajen kanseri, 1 (%1.7) olguda endometrium kanseri, 1 (%1.7) olguda akciğer kanseri birlikteliği görüldü. VTE ile kanser birlikteliği olan 8 (%13.3) olguda mevcut kanserler nedeni ile yatarak tedavi gören hastalarda VTE gelişimi görülürken, 1 (%1.7) olguda gebelik sırasında menenjiomu olan olguda VTE gelişimi görülmüş ve 1 (%1.7) olguda prostat kanseri tanılı hastada spontan VTE gelişimi gözlenmiştir. VTE ile kanser birlikteliği olan 4 (%6.7) olguda VTE'de tekrarlama olduğu tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan 5 (%43.5) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde sağ alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edilirken, 6 (%10.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde sol alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombüs tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan 6 (%10.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenelerinde alt ekstremitede derin ven trombozu (DVT) ve yüzeysel tromboflebit (YTF) birlikteliği yani derin ve yüzeysel venöz sistemde birlikte trombüs varlığı tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan 5 (%8.3) olguda, alt ekstremitede venöz yetersizlik tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan 1 (%1.7) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenelerinde alt ekstremitede varis varlığı tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan 1 (%1.7) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenelerinde alt ekstremitede postflebitik sendrom geliştiği tespit edildi. VTE ile kanser birlikteliği olan olguların takip ve tedavi süreleri incelendiğinde en kısa 6 ay, en uzun 39 ay ve ortalama 14 ay iken, yapılan RDUS tetkiklerinde düzelme süreleri incelendiğinde en kısa 4 ay, en uzun 39 ay ortalama 15 ay olduğu görüldü. Çalışma grubundaki vakalarda kanser görülmesinin cinsiyete göre incelenmesinde anlamlı fark yoktur ($p=0.91$) (Tablo 4.13). 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) FVL geninde heterozigot mutasyon, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) Faktör II geninde heterozigot mutasyon, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) MTHFR C677T geninde homozigot, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 1'inde (%4) heterozigot mutasyon, 1 (% 1.66) kadın olguda MTHFR A1298C geninde homozigot, 5 (% 8.33) olguda kadınların 3'ünde (%8.57) , erkeklerin 2'sinde (%8) heterozigot mutasyon, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) PAI-1 geninde homozigot mutasyon, 4 (% 6.7) olguda kadınların 3'ünde (%8.6) , erkeklerin 1'inde

(%4) heterozigot mutasyon, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 1'inde (%4) ACE geninde I/I (insersion) homozigot, 1 (% 1.66) kadın olguda I/D geninde heterozigot, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) D/D (delesyon) homozigot mutasyonlar saptandı (bakınız Tablo 4.11) . 4 (%6.66) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) erkeklerin 2'sinde (% 8) PC eksikliği, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) erkeklerin 1'inde (% 4) serbest PS eksikliği, 1 (%1.66) kadın olguda AT III yüksekliği, 7 (% 11.66) olguda kadınların 3'ünde (%8.57) erkeklerin 4'ünde (% 16) homosistein yüksekliği bulundu (bakınız Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Vakaların kanser varlığının gruba ve cinsiyete göre dağılımı							
YOK				VAR		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu (istatistik yok)	Kadın	15	100.0	0	0.0	15	65.2
	Erkek	8	100.0	0	0.0	8	34.8
	Toplam	23	100.0	0	0.0	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	29	82.9	6	17.1	35	58.3
	Erkek	21	84.0	4	16.0	25	41.7
	Toplam	50	83.3	10	16.7	60	72.3
				Ki-kare p=0.91			
				Man Whitney p=0.038			
Toplam	Kadın	44	88.0	6	12.0	50	60.2
	Erkek	24	87.9	4	12.1	33	39.8
	Toplam	73	88.0	10	12.0	83	100.0
				Man Whitney p=0.987			

Çalışma grubunda 28 (%80.0) kadın ve 16 (%64.0) erkek olmak üzere toplam 44 (%73.3) olguda (%64.0) VTE'de tekrarlama yokken, 16 (%26.7) olguda kadınların 7'sinde (%20.0) erkeklerin 9'unda (%36.0) VTE'nin tekrarladığı görüldü. Kontrol grubundakilerden 1' inde %4.3 olguda YTF'nin tekrarladığı görüldü. Çalışma grubunda (p=0.167) tekrarlama açısından cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir. Vakaların gruba ve cinsiyete göre tekrarlama durumları tablo 4.14'de verilmiştir. VTE'nin tekrarladığı 5 (%7.7) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde sağ alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombus tespit edilirken, 13 (%21.7) olguda sol alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vende trombus tespit edildi. 2 (%3.3) olguda bilateral alt

ekstremitelerde bir veya daha fazla derin vende trombus tespit edildi. VTE'nin tekrarladığı 11 (%18.3) olguda alt ekstremitelerde DVT ve YTF gelişimi birlikteliği yani alt ekstremitelerde derin ve yüzeysel venöz sistemde birlikte trombus varlığı tespit edildi. VTE'nin tekrarladığı 5 (%8.3) olguda PFS gelişimi tespit edilirken, 5 (%8.3) olguda venöz yetmezlik birlikteliği ve 3 (%5.0) olguda varis birlikteliği tespit edildi. Ortalama düzelme süresi 16 ay iken, tedavi ve takip süresinin ise 28 ay olduğu görüldü. VTE'nin tekrarladığı olguların gelişim şekilleri incelendiğinde 8 (%13.3) olguda, yatarak tedavi gören hastalarda VTE gelişimi görülmüşken, 5 (%8.3) olguda, spontan VTE gelişimi görülmüş ve 3 (%5.0) olguda uzun yolculuktan sonra VTE gelişimi görüldüğü tespit edildi. 3 (%5.0) olguda PE gelişimi tespit edildi. 2 (% 3.33) erkek olguda FVL geninde homozigot, 3 (% 5) kadın olguda heterozigot mutasyon, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85) , erkeklerin 1'inde (%4) Faktör II geninde heterozigot mutasyon, 3 (% 1.66) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 1'inde (%4) MTHFR C677T geninde homozigot ,5 (% 8.33) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 3'ünde (% 12) heterozigot mutasyon, 4 (% 6.66) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) erkeklerin 2'sinde (% 8) MTHFR A1298C geninde homozigot, 6 (% 10) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) , erkeklerin 4'ünde (% 16) heterozigot mutasyon, 1 (% 1.66) kadın olguda PAI-1 geninde homozigot, 3 (% 5) kadın olguda heterozigot mutasyon, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (% 5.71) , erkeklerin 1'inde (% 4) ACE geninde I/I (insersion) homozigot, 2 (% 3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85), erkeklerin 1'inde (% 4) D/D (delesyon) homozigot, 1 (% 1.66) kadın olguda I/D heterozigot mutasyonlar saptandı (bakınız Tablo 4.11). 6(% 10) olguda kadınların 3'ünde (%8.57) erkeklerin 3'ünde (% 12) PC eksikliği, 3 (% 5) olguda kadınların 2'sinde (%5.71) erkeklerin 1'inde (% 4) PC yüksekliği, 7 (% 11.66) olguda kadınların 4'ünde (%11.42) erkeklerin 3'ünde (% 12) serbest PS eksikliği, 2 (%3.33) kadın olguda AT III yüksekliği, 2 (%3.33) olguda kadınların 1'inde (%2.85),erkeklerin 1'inde (% 4) AT III eksikliği, 12 (% 20) olguda kadınların 4'ünde (%11.42) erkeklerin 8'inde (% 32) homosistein yüksekliği tespit edildi (bakınız Tablo 4.12).

Tablo 4.14: Vakaların tekrarlama durumuna göre gruba ve cinsiyete dağılımı							
		YOK		VAR		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu ($\chi^2=1.9$, p=0.161)	Kadın	15	100.0	0	0.0	15	65.2
	Erkek	7	87.5	1	12.5	8	34.8
	Toplam	22	95.7	1	4.3	23	27.7
Çalışma grubu ($\chi^2=1.9$, p=0.167)	Kadın	28	80.0	7	20.0	35	58.3
	Erkek	16	64.0	9	36.0	25	41.7
	Toplam	44	73.3	16	26.7	60	72.3
Toplam	Kadın	43	86.0	7	14.0	50	60.2
	Erkek	23	69.7	10	30.3	33	39.8
	Toplam	66	79.5	17	20.5	83	100.0

Çalışma gurubunda 2 (%3.3) kadın olguda FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinde herhangi polimorfizm saptanmazken, 58 (%96.7) olguda kadınların 33'ünde (%94.3) erkeklerin 25'inde (%100) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinde bir veya daha fazlasına mutasyon saptandı. Kontrol gurubunda ise 1 (%4.3) kadın olguda FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinde herhangi polimorfizm saptanmazken, 22 (%95.7) olguda kadınların 14'ünde (%93.3) erkeklerin 8'inde (%100.0) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinde bir veya daha fazlasında mutasyon saptandı.

Çalışma gurubunda 9 (%15.0) olguda kadınların 5'inde (%14.3) erkeklerin 4'ünde (%16.0) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinden birden fazla gende homozigot mutasyon saptanırken kontrol gurubunda 3 (%13.0) olguda kadınların 1'inde (%6.7) erkeklerin 2'sinde (%25.0) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinden birden fazla gende homozigot mutasyon saptandı.

Çalışma gurubunda 11 (%18.3) olguda kadınların 8'inde (%22.3) erkeklerin 3'ünde (%12.0) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinden dörtten fazla gende homozigot veya heterozigot

mutasyon saptandı. Kontrol gurubunda ise 4 (%17.4) olguda kadınların 1'inde (%6.7) erkeklerin 3'ünde (%37.5) FVL, Faktör II, Faktör V H 1299 R, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, ACE, PAI-1 genlerinden dörtten fazla gende homozigot veya heterozigot mutasyon saptandı.

Çalışma gurubunda 37 (%61.7) olguda kadınların 20'sinde (%57.14) erkeklerin 17'sinde (%68.0) FVL geninde herhangi polimorfizm saptanmazken, 7 (% 11.7) olguda kadınların 2'sinde (%5.7) , erkeklerin 5'inde (%20.0) FVL geninde homozigot mutasyon, 16 (% 26.66) olguda kadınların 13'ünde (%37.14) erkeklerin 3'ünde (%12) FVL geninde heterozigot mutasyon mevcuttu.Kontrol gurubunda ise 16 (%69.6) olguda kadınların 12'sinde (%80.0) erkeklerin 4'ünde (%50.0) FVL geninde herhangi polimorfizm saptanmazken, 1 (% 4.34) erkek olguda FVL geninde homozigot mutasyon ,6 (% 26.08) olguda kadınların 3'ünde (%20.0) erkeklerin 3'ünde (%37.5) FVL geninde heterozigot mutasyon saptandı.Kontrol gurubunda yer alan olguların 1'inde (45 yaşında kadın venöz yetmezlik + varis hastası) ise hiçbir venöz yada arteriel tromboz tespit edilemedi.Faktör V Leiden mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Kuruskal Wallis p= 0.406, Ki-kare p=0.580). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.431). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.206) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Vakaların Faktör V Leiden mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı								
		Mutasyon		Heterozigot		Homozigot		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı %
Kontrol grubu	Kadın	3	20.0	3	20.0	0	0.0	15 65.2
	Erkek	4	50.0	3	37.5	1	12.5	8 34.8
		Ki-kare	p=0.206	Man Whitney	P=0.373	Man Whitney	P=0.171	
Toplam		7	30.4	6	26.1	1	4.3	23 27.7
Çalışma grubu	Kadın	15	42.8	13	37.1	2	5.7	35 58.3
	Erkek	8	32.0	3	12.0	5	20.0	25 41.7
		Ki-kare	0.431	Man Whitney	P=0.031	Man Whitney	P=0.092	
Toplam		23	38.3	16	26.7	7	11.7	60 72.3
		Kuruskal-Wallis	p=0.406	Man Whitney	P=0.958	Man Whitney	P=0.315	
Toplam	Kadın	18	36.0	16	32.0	2	4.0	50 60.2
	Erkek	12	36.4	6	18.2	6	18.2	33 39.8
		Man Whitney	p=0.973	Man Whitney	P=0.165	Man Whitney	P=0.033	
Toplam		30	36.1	22	26.5	8	9.6	83 100.0

Çalışma grubunda 52 (%86.7) olguda kadınların 32'sinde (%91.4) erkeklerin 20'sinde (%80.0) Faktör II geninde herhangi polimorfizm saptanmazken, 1(%1.7) erkek olguda homozigot mutasyon, 7 (%10.60) olguda kadınların 3'ünde (%8.6) erkeklerin 4'ünde (%16.0) Faktör II geninde heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise (Faktör II geninde herhangi polimorfizm saptanmadı.Faktör II mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Man Whitney p=0.67, Ki-kare p=0.183). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Man Whitney p=0.315, Ki-kare p=0.315). Kontrol grubunda mutasyon saptanmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Vakaların Faktör II mutasyon varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı								
		Mutasyon		Heterozigot		Homozigot		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı %
Kontrol grubu (istatistik yok)	Kadın	0	100.0	0	0.0	0	0.0	15 65.2
	Erkek	0	100.0	0	0.0	0	0.0	8 34.8
	Toplam	0	100.0	0	0.0	0	0.0	23 27.7
Çalışma grubu	Kadın	3	8.6	3	8.6	0	0.0	35 58.3
	Erkek	5	20.0	4	16.0	1	4.0	25 41.7
		Man	p=0.203	Man	p=0.381	Man	p=0.227	
		Whitney		Whitney		Whitney		
	Toplam	8	13.3	7	11.7	1	1.7	60 72.3
Toplam		Man	p=0.67	Man	p=0.089	Man	p=0.532	
		Whitney		Whitney		Whitney		
	Kadın	3	6.0	3	6.0	0	0.0	50 60.2
	Erkek	5	15.1	4	12.1	1	3.0	33 39.8
		Man	p=0.169	Man	p=0.329	Man	p=0.211	
		Whitney		Whitney		Whitney		
	Toplam	8	9.6	7	8.4	1	1.2	83 100.0

Çalışma grubunda 31 (%51.7) olguda kadınların 16'sında (%45.7) erkeklerin 15'sinde (%60.0) MTHFR C677T geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 7 (%11.66) olguda kadınların 4'ünde (%11.4) , erkeklerin 3'ünde (%12.0) MTHFR C677T homozigot mutasyon, 22 (% 36.66) olguda kadınların 15'inde (%42.9) erkeklerin 7'sinde (%28.0) heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 14 (%60.9) olguda kadınların 12'sinde (%80.0) erkeklerin 5'inde (%62.5) MTHFR C677T geninde herhangi polimorfizm saptanmazken, 2 (%8.7) olguda kadınların 1'inde (%6.7) , erkeklerin 1'inde (%12.5) homozigot mutasyon, 7 (% 30.4) olguda kadınların 5'inde (%33.3) erkeklerin 2'sinde (%25.0) heterozigot mutasyon saptandı. MTHFR C677T mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Ki-karep=0.783). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-kare

p=0.256). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-kare p=0.848) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Vakaların Faktör MTHFR C677T mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı									
		Mutasyon		Heterozigot		homozigot		Toplam	
		Sayı	%	sayı	%	Sayı	%	Sayı	yüzde
Kontrol grubu	Kadın	6	40.0	5	33.3	1	6.7	15	65.2
		Ki-kare	p=0.848	Ki-kare	p=0.954				
	Erkek	3	37.5	2	25.0	1	12.5	8	34.8
				Ki-kare	p=0.0548				
Toplam		9	39.1	7	30.4	2	8.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	18	51.4	14	44.1	4	11.8	35	58.3
		Ki-kare	p=0.256	Ki-kare	p=0.068				
	Erkek	9	36.0	6	24.0	3	12.0	25	41.7
				Ki-kare	p=0.995				
Toplam		27	45.0	20	35.6	7	11.9	60	72.3
		Ki-kare	p=0.783	Ki-kare	p=0.722				
Toplam	Kadın	24	48.0	19	38.0	5	10.0	50	60.2
		Ki-kare	p=0.196	Ki-kare	p=0.345				
	Erkek	12	36.3	8	24.2	4	12.1	33	39.8
				Ki-kare	p=0.486				
Toplam		36	43.3	27	32.5	9	10.8	83	100.0

Çalışma grubunda 28 (%46.7) olguda kadınların 18'inde (%51.4) erkeklerin 10'unda (%40.0) MTHFR A1298C geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 9 (%15.0) olguda kadınların 5'inde (%14.3) , erkeklerin 4'ünde (%16.0) homozigot mutasyon, 23 (%38.3) olguda kadınların 12'sinde (%34.3) erkeklerin 11'inde (%44.0) heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 7 (%30.4) olguda kadınların 6'sında (%40.0) erkeklerin 1'inde (%12.5) MTHFR A1298C geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 2 (% 8.7) olguda kadınların 1'inde (%6.7), erkeklerin 1'inde (%12.5) homozigot mutasyon, 13 (% 56.5) olguda kadınların 8'inde (% 53.3) erkeklerin 5'inde (% 62.5) heterozigot mutasyon saptandı.Faktör MTHFR A1298C mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Ki-Kare p=0.309). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.672). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.257) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Vakaların Faktör MTHFR A1298C mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı								
		Mutasyon		Heterozigot		Homozigot		Toplam
		Sayı	%	sayı	%	sayı	%	Sayı yüzde
Kontrol grubu	Kadın	9	60.0	8	53.3	1	6.7	15 65.2
		Ki-kare	p=0.257					
	Erkek	7	87.5	5	62.5	2	25.0	8 34.8
		Ki-kare	p=0.507					
Toplam		15	69.6	13	56.5	3	13.0	23 27.7
Çalışma grubu	Kadın	17	48.6	12	34.3	5	14.3	35 58.3
		Ki-kare	p=0.672					
	Erkek	15	60.0	11	44.0	4	16.0	25 41.7
		Ki-kare	p=0.352					
Toplam		32	53.3	23	38.3	9	15.0	60 72.3
Toplam	Kadın	26	52.0	20	40.0	6	12.0	50 60.2
		Ki-kare	p=0.309					
	Erkek	22	66.7	16	48.5	6	18.2	33 39.8
		Ki-kare	p=0.285					
Toplam		48	57.8	36	43.4	12	14.5	83 100.0

Çalışma gurubunda 41 (%68.3) olguda kadınların 23'ünde (%65.7) erkeklerin 18'inde (%72.0) PAI-1 geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 5 (%8.3) olguda kadınların 3'ünde (%8.6) , erkeklerin 2'sinde (%8.0) homozigot mutasyon, 14 (%23.3) olguda kadınların 9'unda (%25.7) erkeklerin 5'inde (%20.0) heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol gurubunda ise 14 (% 60.9) olguda kadınların 10'unda (%66.7) erkeklerin 4'inde (%50.0) PAI-1 geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 3 (% 13.0) olguda kadınların 1'inde (%6.7) , erkeklerin 2'sinde (%25.0) homozigot mutasyon, 7 (%30.4) olguda kadınların 4'ünde (%26.7) erkeklerin 3'inde (%37.5) heterozigot mutasyon saptandı.PAI-1 mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.789). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.863). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.725) (Tablo 4.19).

		Mutasyon		Heterozigot		Homozigot		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	5	33.3	4	26.7	1	6.7	15	65.2
	Erkek	4	50.0	3	37.5	1	12.5	8	34.8
		Ki-kare	p=0.725	Ki-kare	p=0.277	Ki-kare	p=0.214		
	Toplam	9	39.1	7	30.4	2	8.7	23	27.7
		Ki-kare	p=0.789	Ki-kare	p=0.245	Kuruskal Wallis	p=0.958		
Çalışma grubu	Kadın	12	34.3	9	25.7	3	8.6	35	58.3
		Ki-kare	p=0.863	Ki-kare	p=0.262	Kuruskal Wallis	p=0.958		
	Erkek	7	28.0	5	20.0	2	8.0	25	41.7
	Toplam	19	31.6	14	23.3	5	8.3	60	72.3
Toplam	Kadın	17	34.0	13	26.0	4	8.0	50	60.2
		Kuruskal Wallis	p=982	Ki-kare	p=0.032				
	Erkek	11	33.3	8	24.2	3	9.1	33	39.8
				Ki-kare	p=0.030				
	Toplam	28	33.7	21	25.3	7	8.4	83	100.0

Çalışma grubunda 38 (%63.3) olguda kadınların 20'sinde (%57.1) erkeklerin 18'inde (%72.0) ACE) geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 5 (%8.3) olguda kadınların 4'ünde (%11.4), erkeklerin 1'inde (%4.0) ACE I/I (insersion) homozigot mutasyon, 12 (%20.0) olguda kadınların 7'sinde (%20.0), erkeklerin 5'inde (%20.0) ACE D/D (delesyon) homozigot mutasyon, 5 (%8.3) olguda kadınların 4'ünde (%11.4) erkeklerin 1'inde (%4.0) ACE I/D heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 12 (%52.17) olguda kadınların 8'inde (%53.3) erkeklerin 4'ünde (%50.0) ACE geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, 3 (%13.0) olguda kadınların 3'ünde (%20.0) ACE I/I (insersion) homozigot mutasyon saptanırken, erkeklerin hiç birinde ACE I/I (insersion) homozigot mutasyon saptanmadı, 5 (%21.7) olguda kadınların 2'sinde (%13.3), erkeklerin 3'ünde (%37.5) ACE D/D (delesyon) homozigot mutasyon, 3 (%13.0) olguda kadınların 2'sinde (%13.3) erkeklerin 1'inde (%4.0) ACE I/D heterozigot mutasyon saptandı. ACE mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (Ki-Kare $p=0.818$). Çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare $p=0.393$). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare $p=0.389$) (Tablo 4.20).

		Mutasyon		Homozigot delesyon (D/D)		Heterozigot (I/D)		Homozigot İnsesyon (I/I)		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	7	46.7	2	13.3	2	13.3	3	20.0,	15	65.2
						Ki-kare	p=0.003	Kruskal Wallis	p=0.185		
	Erkek	4	50.0	3	37.5	1	12.5	0	0.0	8	34.8
		Ki-kare	p=0.647	Ki-kare	p=0.312						
	Toplam	11	47.8	5	21.7	3	13.0	3	13.0	23	27.7
		Ki-kare	p=0.818			Ki-kare	p=0.418	Ki-kare	p=0.13		
Çalışma grubu	Kadın	16	45.7	8	23.5	4	11.8	4	11.8	35	58.3
				Ki-kare	p=0.069	Kruskal Wallis	p=0.309	Kruskal Wallis	p=0.322		
	Erkek	7	28.0	5	20.0	1	4.0	1	4.0	25	42.4
	Toplam	23	38.3	13	22.0	5	8.5	5	8.5	60	72.3
				Ki-kare	p=0.112						
Toplam	Kadın	26	52.0	10	20.4	6	12.2	7	14.3	50	59.8
						Ki-kare	p=0.795	Kruskal Wallis	p=0.129		
	Erkek	22	66.7	8	24.2	2	6.1	1	3.0	33	40.2
		Ki-kare	p=0.149	Ki-kare	p=0.083						
	Toplam	48	57.8	18	22.0	8	9.8	8	9.8	83	100.0

Çalışma grubunda 55 (%91.7) olguda kadınların 30'unda (%85.7) erkeklerin 25'inde (%100.0) Faktör V H 1299 R geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, kadın ve erkeklerin hiçbirinde homozigot mutasyon saptanmadı. 5 (% 8.3) kadın olguda Faktör V H 1299 R geninde heterozigot mutasyon mevcuttu. Kontrol grubunda ise 20 (%87.0) olguda kadınların 13'sinde (%86.7) erkeklerin 7'sinde (%87.5) Faktör V H 1299 R geninde herhangi bir polimorfizm saptanmazken, kadın ve erkeklerin hiçbirinde homozigot mutasyon saptanmadı. 3 (%13.0) olguda kadınların 2'sinde (%13.3), erkeklerin 1'inde (%12.5) heterozigot mutasyon saptandı. Faktör 5 H12 mutasyonu varlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0.515). Çalışma grubunda cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde mutasyon gözlenmemiştir bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare p=0.048). Kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.955) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Vakaların Faktör 5 H12 mutasyonu varlığına göre gruba ve cinsiyete dağılımı									
		Mutasyon		Heterozigot		homozigot		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	2	13.3	2	13.3	0	0.0	15	65.2
		Ki-kare	p=0.955	Ki-kare	p=0.955				
	Erkek	1	12.5	1	12.5	0	0.0	8	34.8
	Toplam	3	13.0	3	13.0	0	0.0	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	5	14.33	5	14.3	0	0.0	35	58.3
		Ki-kare	p=0.048	Ki-kare	p=0.048				
	Erkek	0	0.0	0	0.0	0	0.0	25	41.7
	Toplam	5	8.3	5	8.3	0	0.0	60	72.3
Toplam	Kadın	7	14.0	7	14.0	0	0.0	50	60.2
		Man	p=0.1	Man	p=0.1				
		Whitney		Whitney					
	Erkek	1	3.0	1	3.0	0	0.0	33	39.8
	Toplam	8	9.6	8	9.6	0	0.0	83	100.0

Çalışma gurubunda 6 (%10.0) kadın olguda ölçülen PC, serbest PS, AT III ve homosistein değerlerinin normal olduğu tespit edildi. Bu olguların 3'ünde (%5.0) VTE gelişimi hastanede yatarak tedavi görme sırasında olmuşken (1 vagen ca nedeni ile yatan, 1 menisküs operasyonu nedeni ile yatan ve 1 serobro vasküler hastalık (SVH) nendi ile yatan), 2'sinde (%3.3) VTE gelişimi gebelik sırasında olmuş ve 1'inde (%1.7) VTE gelişimi spontan olmuştur. Kontrol gurubunda ise 8 (%34.8) olguda kadınların 7'sinde (%46.7), erkeklerin 1'inde (%12.5) ölçülen PC, serbest PS, AT III ve homosistein değerlerinin normal olduğu tespit edildi. 2 (%8.7) kadın olguda YTF gelişimi belfitığı (disk hernisi) hastanede yatarak tedavi görme sırasında olmuşken, 2 (%8.7) kadın olguda (%13.3) YTF gelişimi spontan olmuş, 2 (%8.7) kadın olguda YTF gelişimi gebelik ile ilişkili (1olguda gebelik sırasında, 1 doğumdan sonra) olmuş. 1 (%4.3) erkek olguda YTF gelişimi uzun yolculuktan sonra olmuştur.

Çalışma gurubunda 54 (%90.0) olguda kadınların 31'inde (%88.6), erkeklerin 25'inde (%100.0) ölçülen PC, serbest PS, AT III ve homosistein değerlerinin bir veya daha fazlasında yükseklik ve/veya eksiklik tespit edildi. Kontrol gurubunda ise 15 (%65.2) olguda kadınların 8'inde (%53.3), erkeklerin 7'inde (%87.5) ölçülen PC,

serbest PS, AT III ve homosistein değerlerinin bir veya daha fazlasında yükseklik ve/veya veya eksikliği tespit edildi.

Çalışma grubunda 5 (%8.33) olguda kadınların 2'sinde (%5.7), erkeklerin 3'ünde (%20.0) ölçülen PC, serbest PS, AT III ve homosistein değerlerinin dördünde birden yükseklik ve/veya eksiklik tespit edildi. Bu olguların tamamında (5 olgu) serbest PS eksikliği ve homosistein yüksekliği, 4 olguda (2 kadın ve 2 erkek) PC eksikliği 1 erkek olguda PC yüksekliği, AT III 4 olguda (2 (%5.7) kadın ve 2 (%8.0) erkek) AT III yüksekliği, 1 erkek olguda AT III eksikliği bulundu

Çalışma grubunda 27 (%45.0) olguda kadınların 18'inde (%51.4) erkeklerin 9'unda (%68.0) ölçülen PC değerleri değerleri normal bulunmuşken, 8 (%13.3) olguda kadınların 6'sında (%17.1), erkeklerin 2'sinde (%8.0) PC yüksekliği, 25 (%41.7) olguda kadınların 11'inde (%31.4) erkeklerin 14'ünde (%56.0) PC eksikliği mevcuttu. Kontrol grubunda ise 12 (%52.1) olguda kadınların 8'inde (%53.3) erkeklerin 4'ünde (%50.0) PC değerleri normal bulunmuşken, 5 (%14.3) olguda kadınların 4'ünde (%26.7) , erkeklerin 1'sinde (%12.5) PC yüksekliği, 6 (% 26.1) olguda kadınların 3'ünde (%20.0) erkeklerin 3'ünde (%37.5) PC eksikliği saptandı. PC değerlerinde kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.366$). Çalışma grubunda PC değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-Kare $p=0.150$). Kontrol grubunda cinsiyete göre PC düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-Kare $p=0.575$) (Tablo 4.22).

		Normal		Eksik		Yüksek		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	8	53.3	3	20.0	4	26.7	15	65.2
	Erkek	4	50.0	3	37.5	1	12.5	8	34.8
				Kruskal Wallis	p=0.373				
	Toplam	12	52.2	6	26.1	5	21.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	18	51.4	11	31.4	6	17.1	35	58.3
	Erkek	9	36.0	14	56.0	2	8.0	25	41.7
				Ki-kare	p=0.059				
	Toplam	27	45.0	25	41.7	8	13.3	60	72.3
				Kruskal Wallis	p=0.192				
Toplam	Kadın	26	52.0	14	28.0	10	20.0	50	60.2
	Erkek	13	39.4	17	51.5	3	9.1	33	39.8
				Ki-kare	p=0.031				
	Toplam	39	47.0	31	37.3	13	15.7	83	100.0

Çalışma gurubunda 34 (%56.7) olguda kadınların 22'sinde (%62.9) erkeklerin 13'ünde (%52.0) ölçülen serbest PS değerleri normal tespit edilirken, 1 (%1.7) kadın olguda serbest PS yüksekliği, 25 (% 41.7) olguda kadınların 12'sinde (%34.3) erkeklerin 13'ünde (%52.0) serbest PS eksikliği mevcuttu. Kontrol gurubunda ise 18 (%78.3) olguda kadınların 11'inde (%31.4) erkeklerin 7'sinde (%87.5) serbest PS değerleri normal bulunmuşken, 2 (% 8.7) olguda kadınların 2'sinde (%13.3) serbest PS değerleri yüksek, 3 (% 13.0) olguda kadınların 2'sinde (%13.3) erkeklerin 1'inde (%12.5) serbest PS eksikliği saptandı. Serbest PS eksikliği çalışma grubunda daha fazla görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-kare $p=0.023$). Çalışma grubunda serbest PS düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-kare $p=0.304$). Kontrol grubunda cinsiyete göre serbest PS düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-kare $p=0.548$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Vakaların Serbest PS seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı									
		Normal		Eksik		Yüksek		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	11	73.3	2	13.3	2	13.3	15	65.2
	Erkek	7	87.5	1	12.5	0	0.0	8	34.8
	Toplam	18	73.3	3	13.0	2	8.7	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	22	62.9	12	34.3	1	2.9	35	58.3
	Erkek	12	48.0	13	52.0	0	0.0	25	41.7
	Toplam	34	56.7	25	41.7	1	1.7	60	72.3
Toplam	Kadın	33	66.0	14	28.0	3	6.0	35	58.3
	Erkek	19	57.6	14	42.4	0	0.0	33	39.8
	Toplam	52	62.7	28	33.7	3	3.6	83	100.0

Çalışma gurubunda 50 (%83.3) olguda kadınların 28'inde (%80.0) erkeklerin 22'sinde (%88.0) ölçülen AT III normal bulunmuşken, 9 (%15.0) olguda kadınların 7'sinde (%20.0) erkeklerin 2'sinde (%8.0) AT III yüksekliği, 1 (%1.7) erkek olguda AT III eksikliği tespit edildi. Kontrol gurubunda ise 18 (%78.3) olguda kadınların 12'sinde (%80.0) erkeklerin 6'sında (%75.0) ölçülen AT III değerleri normal

bulunmuşken, 3 (% 13.0) olguda kadınların 2'sinde (%13.3), erkeklerin 1'inde (%12.5) AT III yüksekliği, 2 (% 8.69) olguda kadınların 1'inde (%6.7) erkeklerin 1'inde (%12.5) AT III eksikliği saptandı. AT III düzeyleri eksikliği açısından kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Ki-Kare p=0.306). Çalışma grubunda AT III düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-Kare p=0.233). Kontrol grubunda cinsiyete göre AT III düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır (Ki-Kare p=0.894) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Vakaların AT III seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı								
		Normal		Eksik		Yüksek		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı %
Kontrol grubu	Kadın	12	80.0	1	6.7	2	13.3	15 65.2
	Erkek	6	75.0	1	12.5	1	12.5	8 34.8
				Ki-kare p=0.214				
	Toplam	18	78.3	2	8.7	3	13.0	23 27.7
				Kruskal Wallis p=0.127				
Çalışma grubu	Kadın	28	80.0	0	0.0	7	20.0	35 58.3
	Erkek	22	88.0	1	4.0	2	8.0	25 41.7
				Kruskal Wallis p=0.237				
	Toplam	50	83.3	1	1.7	9	15.0	60 72.3
Toplam	Kadın	40	80.0	1	2.0	9	18.0	50 60.2
	Erkek	28	84.8	2	6.1	3	9.1	33 39.8
				Ki-kare p=0.930				
	Toplam	68	81.9	3	3.6	12	14.5	83 100.0

Çalışma grubunda 17 (%28.3) kadın olguda ölçülen homosistein değerleri normal bulunmuşken, 43 (%71.7) olguda kadınların 18'inde (%51.4) erkeklerin 25'inde (%100.0) homosistein yüksekliği görüldü. Kontrol grubunda ise 15 (%65.2) olguda kadınların 12'sinde (%80.0) erkeklerin 3'ünde (%37.5) homosistein değerleri normal bulunmuşken, 8 (%34.78) olguda kadınların 3'ünde (% 20.0), erkeklerin 5'inde (%62.5) Homosistein yüksekliği saptandı. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre homosistein yüksekliği daha fazla tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (Ki-kare p=0.02). Çalışma grubunda homosistein yüksekliği erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Ki-kare p=0.001). Kontrol grubunda da homosistein yüksekliği erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekte olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Ki-kare p=0.042). Çalışılan toplam 83 hasta

göz önüne alındığında da erkeklerde kadınlara göre homosistein yüksekliği fazla bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (t-test $p=0.003$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25: Vakaların Homosistein seviyesine göre gruba ve cinsiyete dağılımı									
		Normal		Düşük		Yüksek		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol grubu	Kadın	12	80.0	0	0.0	3	20.0	15	65.2
	Erkek	3	37.5	0	0.0	5	62.5	8	34.8
	Toplam	15	65.2	0	0.0	8	34.8	23	27.7
Çalışma grubu	Kadın	17	48.6	0	0.0	18	51.4	35	58.3
	Erkek	0	0.0	0	0.0	25	100.0	25	41.7
	Toplam	17	28.3	0	0.0	43	71.7	60	72.3
Toplam	Kadın	29	58.0	0	0.0	21	42.0	50	60.2
	Erkek	3	9.1	0	0.0	30	90.9	33	39.8
	Toplam	32	38.6	0	0.0	51	61.4	83	100.0

Faktöriyel etkiler Factor Analysis testleri yapılarak değerlendirildi. Elde edilen verilerle faktöriyel etkilerin anlamlı olmadığı tespit edildi.

Gelişim şekilleri ile herditer trombofili nedenleri görülme sıklığı karşılaştırıldığında FVL geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe $p=0.004$),(Games-Howel $p=0.037$). ACE geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Games-Howel $p=0.038$). Serbest PS eksikliği ise VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe $p=0.001$).

5. TARTIŞMA

VTE çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün gelişiminde yer aldığı multifaktöriyel etki ile ortaya çıkan bir hastalıktır. VTE hastalarında, kalıtsal trombofilik etkenlerin taranması, tedavi ve takip planı açısından önem arz etmektedir. Bölük M ve ark (67) yaptığı çalışmada yaş ortalaması da 61.2 olarak bulunmuşken bizim çalışmamızda çalışma grubunda 50.9 ± 16.4 ve kontrol grubunda 47.4 ± 14.6 idi. İki çalışmada yaş gurubları benzer olmasa da kalıtsal trombofili, VTE'ye yatkınlık oluşturmakta, genç yaşta başlayıp tekrarlama eğilimi gösterdiği için (2) hasta grubu seçimi çalışmanın amacına uygun idi. Çalışmamızda 3 (%3.6) olguda hiç trombotik atak olmaması ve 3 (%3.6) olguda hiçbir genetik polimorfizm görülmezken trombotik atak (2 olguda DVT, 1 olguda YTF) tespit ettik. Bu Rosendaal FR. ve ark. (53) yaptığı çalışmada kalıtsal risk faktörlerini homozigot taşıyan bazı bireylerde hayat boyu hiç trombotik atak olmaması, kalıtsal faktörlerin varlığının tek başına tromboz gelişimi için yeterli olmadığının ve kalıtsal faktörlerin kombine olarak varlığı veya üzerine edinsel faktörlerin eklenmesi, tromboz gelişme riskini belirgin ölçüde artırdığı bulguları ile uyumlu idi.

Franco ve ark. (131) yapış oldukları çalışmada, 81(%) hastada alt ekstremitte yüzeysel ve derin venler ile pulmoner arterlerin etkilendiğini bildirirken 2 hastada üst ekstremitte yüzeysel ven tutulumu olduğunu bildirilmiştir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da 81 (%100.0) hastada alt ekstremitte yüzeysel ve derin venler ile pulmoner arterler de tutulum varken 2 hastada (%2.4) üst ekstremitte yüzeysel venlerinin etkilendiğini bulduk.

Çalışmamızda VTE gelişen hastaların olguların %3.6' sında herhangi bir polimorfizm görülmezken, sırası ile %53.3'ünde MTHFR A1298C, %47.5'inde MTHFR C677, %39.0'ında ACE, %37.4'ünde FVL, %31.6'sında PAI-1, %13.4'ünde faktör II, %8.3'ünde faktör 5 H1299 genlerinde mutasyon saptandı. Yapılan çalışmalarda MTHFR A1298C geninde %53.3 , MTHFR C677T geninde %48.3; Faktör V G 1691A geninde %38.3; ACE geninde %36.7, PAI-I geninde %31.7 ve faktör V H

1299 R geninde %8.3 polimorfizm saptanmıştır (131,132). Çalışma sonuçlarımız bu çalışmalarla uyumlu idi.

FVL mutasyonu hereditör tromboembolik olgularda %40-60 oranında görülmekte ve otozomal dominant geçiş göstermektedir (133). Genel populasyonda FVL mutasyon prevalansı %2-15 oranında değişmektedir (134). Türk toplumundaki heterozigot FVL mutasyonu %4.6-7.1 oranında görülmektedir (135). Başka bir çalışmada Türkiye’de FVL mutasyonu prevalansı %10 bulunmuştur (136). Çalışmamızda FVL mutasyonu kontrol grubunun %30.4 ’ünde (%26.1 heterozigot + %4.3 homozigot) saptanmıştır. Koster ve ark. (137) yaptıkları çalışmada FVL heterozigot mutasyonu olanlarda VTE gelişme riskinin yedi kat fazla olduğu belirtilmişken, Ridker ve ark. (138) yaptığı bir çalışmada ise VTE gelişme riski üç kat fazla tespit edilmiştir. VTE geçirmiş kişilerin %11-29’unda FVL mutasyonu varlığı görülmüştür (134,139). Bizim çalışmamızda ise, FVL mutasyonu varlığı VTE gelişme riskini iki kat artırdığı tespit edildi. Çalışmamızda VTE li 60 hastada %26.7 heterozigot ve %11.7 homozigot olmak üzere toplamda %38.3 oranında FVL mutasyonu tespit edildi. Bu Altıntaş A ve ark. (140) tarafından yapılan DVT’si olan 52 hastada FVL mutasyonunu hastaların %25’inde heterozigot, %1,9’un da homozigot saptadıkları çalışma ve Roldan V. ve ark. (141) tarafından yapılan idiyopatik ilk VTE epizodlu hastaların %25’inde FVL mutasyonu saptadıkları çalışma ile bizim çalışmamız heterozigot mutasyon sıklığında uyumlu ve homozigot mutasyon sıklığı açısından uyumsuz iken. Bölük M ve ark (67) yaptığı; homozigot %5.8, heterozigot %21.2 ve toplam da %27 FVL mutasyon sıklığı tespit etikleri çalışma ile bizim çalışmamız uyumlu idi. Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonunu sadece DVT si olan hastalarda %31.7 DVT ile birlikte pulmoner embolisi olan hastalarda % 5.0, yalnız pulmoner embolisi olan hastalarda ise %1.7 olarak tespit ettik. Morgaglione ve ark. (142) ise Faktör V Leiden mutasyonunu sadece DVT si olan hastalarda %24.3, DVT ile birlikte pulmoner embolisi olan hastalarda %16.6, yalnız pulmoner embolisi olan hastalarda ise %7.1 olarak bildirmişlerdir. Bu bizim çalışmamızla uyumlu değildi. Başka bir çalışmada ise FVL mutasyonu tüm DVT’li hastaların %23’ünde, pulmoner emboli hikayesi olan grupta ise %9’unda saptanmıştır (143) FVL geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili

olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe p=0.004),(Games-Howel p=0.037).

Faktör II mutasyona bağlı hiperkoagulabilite mekanizması bilinmemektedir fakat trombin miktarında artışla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (144). Çalışmamızda Faktör II mutasyonu çalışma grubundaki hastaların %13.4 'ünde (%11.7 heterozigot + %1.7 homozigot) saptadık. “The Physicians Health Study’de” (145) prospektif olarak değerlendirilen hastalarda (4916 olgu) myokard infarktüsü, inme veya venöz tromboz için bu mutasyonun tahmini oranı %1.05 bulunmuştur. Başka bir çalışmada Faktör II mutasyonu sıklığı %1.9 bulunmuş ve homozigot mutasyon tespit edilmemiştir (67). Bu çalışmaların sonuçları Bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Altıntaş A ve ark. (141) DVT’si olan 52 hastada yaptıkları çalışmada Faktör II geninde homozigot mutasyon olmayıp %11 olguda heterozigot mutasyonu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki Faktör II geninde heterozigot mutasyon görülme oranı bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda en yüksek genetik polimorfizm görülen MTHFR A1298C mutasyonu çalışma grubundakilerin %53.3’ünde (%38.3 heterozigot + %15.0 homozigot) kontrol grubundakilerin ise %69.5’inde (%56.5 heterozigot + %13.0 homozigot) saptanmıştır. MTHFR C677 mutasyonu çalışma grubumuzdaki hastalarda %47.5inde (%35.6 heterozigot + %11.9 homozigot) olarak rastlanmıştır. Bununla birlikte MTHFR gen mutasyonlarına (en yaygın olanı C677T olmak üzere, diğeri ise A1298C) sağlıklı bireylerde de rastlanılmaktadır. Avusturalya, Kuzey Amerika ve Avrupa’da sağlıklı bireylerin % 37.8– 51’inde heterozigot, %5.4– 17’sinde ise homozigot görülmüştür (146). Çalışmamızdaki sağlıklı bireylerde ise %39.1’ inde (%30.4 heterozigot + %8.7 homozigot) MTHFR C677T mutasyonu ve %69.5 (%56.5 heterozigot + %13.0 homozigot) MTHFR A1298C mutasyonu tespit ettik. Bölük M. ve ark (67) yaptığı çalışmada MTHFR C677Tgen mutasyonu homozigot olan olgu %5.8, toplam %63.5; MTHFR A1298C genmutasyonu homozigot olan olgu %11.5, toplam %61.5 idi. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

PAI-1, doku tipi plazminojen aktivatörünün hızlı bir inhibitörüdür. (46) Bizim çalışmamızda PAI-1 mutasyonu, çalışma grubundakilerin %31.6’sında (%23.3 heterozigot + %8.3 homozigot) kontrol grubundakilerin ise %39.1’inde (%30.4 heterozigot + %8.7 homozigot) saptanmıştır.

ACE gen polimorfizmi ve venöz tromboz arasındaki ilişkiyi inceleyen Philipp ve ark. (57) kalçaya yönelik artroplasti yapılan olgularda yaptığı araştırmada D/D genotipi varlığının I/D ve I/I genotipi varlığına göre venöz tromboz riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada trombotik olayların ACE D/D genotipine sahip olgularda, ACE I/I genotipine sahip olanlara göre 11.7 kat; ACE D/I genotipindekilerin de ACE I/I genotipine göre 5 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (57). Çalışma grubumuzdaki hastalarda ACE mutasyonu %39.0'ında (%22.0 homozigot delesyon (D/D) + %8.5 heterozigot (I/D) + %8.5 homozigot insesyon (I/I)) kontrol grubundakilerin ise %47.7'sinde (%21.7 homozigot delesyon (D/D) + %13.0 heterozigot (I/D) + %13.0 homozigot insesyon (I/I) homozigot) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da gruplar ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak ACE geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Games-Howel $p=0.038$)

Faktör V H1299 R mutasyonu, çalışma grubundakilerin %8.3 'ünde (tamamı heterozigot, homozigot mutasyon yok) kontrol grubundakilerin ise %13.0'ında saptanmıştır (tamamı heterozigot, homozigot mutasyon yok). Faktör V H1299 R mutasyonu varlığı açısından çalışma grubu cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda %14.3 erkeklerde %0,0 mutasyon gözlenmemiştir bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0.048$). Faktör V H1299 R gen mutasyonunun etnik gruplar arasında farklılıklar olduğu halde tüm dünyadaki prevalansı % 9.5-15 aralığında bulunmuştur. Fakat tromboemboliyle olan ilişkisi FVL mutasyonuna göre daha azdır. Faktör V H1299 R gen mutasyonu ile ilgili gebelik ile ilişkili venöz tromboemboli, koroner arter hastalığı ile ilişkilendirilmiş çalışmalar vardır (37,147-151). Bölük M. ve ark (67) yaptığı çalışmada Faktör V H1299R mutasyonları olan homozigot olgu yoktu. Bu gen mutasyon sıklığı %7.7 bulunmuştur. Busonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu idi.

Genel popülasyonda, PC eksikliğinin görülme oranı 1/16000-36000 arasındadır. PC eksikliğinin 40 yaşın altında VTE geçiren hastalarda %10 olması ve VTE riskini altı kat artırması nedeniyle VTE geçiren her genç hastada, PC düzeyine bakılmalıdır (152).

Çalışmamızda, PC değerlerinde kontrol ve çalışma grupları arasında ve cinsiyete göre karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunamamıştır $p > 0.05$. Kontrol grubunda olguların %26.1'inde, çalışma grubunda %41.7'sinde PC eksikliği tespit edildi. Bölük M. ve ark (67) yaptığı çalışmada hastalarda PC eksikliği %6.5 oranında bulunmuştur. Bu bizim çalışmamız ile uyumlu değildi.

Serbest PS eksikliği çalışma grubunda 25 (% 41.7) olguda, kontrol grubunda 3 (%13.0) olguda olmak üzere göre daha fazla görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-Kare $p=0.023$). Serbest PS düşüklüğü VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Scheffe $p=0.001$). Bölük M. ve ark (67) yaptığı çalışmada hastalarda serbest PS eksikliği %2.2 oranında bulunmuştur. Başka bir çalışmada Serbest PS eksikliği genel populasyonda % 0,3-1,3, venöz tromboembolizm gelişen hastalarda % 3,1 sıklığında görülmektedir. (153). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu değildi.

Bizim çalışmamızda çalışma grubunda 1 (%1.7) ve kontrol grubunda 2 (%8.7) toplam 3 (%3.6) olguda AT III eksikliği tespit edildi. Bölük M. ve ark (67) yaptığı çalışmada hastalarda AT-III eksikliği %2.2 olarak saptamışlardı. Bu sonuç bizim çalışmamız ile uyumlu idi. Walker ID. ve ark. (154) tarafından yapılan çalışmada AT III eksikliği özellikle gebelikte VTE olaylar açısından belirgin risk artışına yol açtığını bildirirken. Bizim çalışmamızda toplam 9 gebelik ile ilişkili hastada AT III düzeyleri 7 olguda normal, 2 olguda yüksek bulundu ilgili çalışma ile uyumlu değildi. AT III düzeyleri açısından kontrol ve çalışma grupları arasında ve grup içi cinsiyete göre karşılaştırmalarda anlamlı fark gözlenmedi (Ki-Kare $p>0.05$).

Hiperhomosisteinemi hem arteriyel hem de venöz tromboza gelişimine yol açabileceği gösterilmiş tek hereditör trombofili nedenidir. Hereditör ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir (155). Bizim çalışmamızda çalışma grubunda 43 (%71.7) olguda ve kontrol grubunda 8 (%34.8) Homosistein yüksekliği tespit edilmişti. Şeniz SG. Ve ark. (156) yaptığı çalışmada 26 hastada (%26.8) Homosistein yüksekliği tespit edilmiştir. Bu bizim çalışmamız ile uyumlu değildi. Çalışma grubunda homosistein yüksekliği daha fazla görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-kare $p=0.02$). Çalışma grubunda homosistein yüksekliği erkeklerde daha fazla

görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0.001$). Kontrol grubunda da homosistein yüksekliği erkek cinsiyette daha fazla görülmekte olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-kare $p=0.042$). Çalışılan toplam 83 hasta göz önüne alındığında da kadın erkek cinsiyeti arasında homosistein yüksekliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (t-test $p=0.003$).

VTE gelişimi 36 (%60) olguda kadınların 24 'ünde (%68.57) erkeklerin 12'sinde (% 48) bir nedenle ilişkili iken, 24 (%40) olguda kadınların 11'inde (% 31.43) erkeklerin 13'ünde (%52) spontan, %36.7 'sinde yatan hastada, %11.7'sinde uzun yolculuk sonrası, %10.0'ında gebeliğe bağlı, %1.7'sinde diğer nadir nedenlere bağlı gelişim saptandı. Gelişim nedenlerinin sıklık sıralaması yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Thaler ve ark. (157) çalışmasında hastaların %42'sinde venöz tromboemboli olaylarının spontan geliştiği geri kalanlarda ise gebelik ile ilişkili olarak, oral kontraseptif kullanımı, travma sonrası veya cerrahi girişim sonrası geliştiği gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda sırası ile yatarak tedavi görme (%40.0) ve spontan gelişim (%38.3) en sık gelişim şekilleri olurken, uzun yolculuk sonrası (%11.7) , gebelik ile ilişkili (%8.3) ve travma sonrası enfeksiyondan sonra (%1.7) nadir gelişim şekilleri olduğu saptanmıştır (131,158-159). Bu bizim çalışmamızla uyumlu idi.

Gelişim şekilleri ile herditer trombofili nedenleri görülme sıklığı karşılaştırıldığında FVL geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ACE geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Serbest PS eksikliği ise VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

DVT ile PE arasındaki ilişki güçlüdür, alt ekstremitelerde venöz tromboz görülen hastaların %50'sinde PE'ye de rastlanırken PE görülenlerde %80 oranında bir alt ekstremitelerde DVT varlığı gösterilmiştir (142). Kontrol grubunda pulmoner emboli gelişimi görülmemiştir. Çalışma grubunda 9 (%15.0) olguda kadınların 8'inde (%22.9) erkeklerin 1'inde (%4.0 PE geliştiği yani kadınlarda erkeklere göre daha fazla PE geliştiği görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Ki-kare $p=0.044$). DVT 58

(%96.66) olguda gözlemlendi. DVT olan olguların %12.1 'inde PE'ye rastlanırken, PE görülen olguların %77.78 'inde DVT varlığı, %22.2'sinde alt ekstremitelerde yüzeysel ven tromboflebiti (YFT) gelişimi ile birlikte PE varlığı tespit edildi. Yukardaki çalışma ile PE görülenlerde DVT varlığı uyumlu iken DVT görülenlerde PE varlığı daha düşük oranda tespit edildi. Bu durum olguların herediter risk faktörlerinin araştırılarak uygun tedavi ve takibinin yapılıyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Bauer KA. Ve ark (160) yaptığı bir çalışmada pulmoner embolinin olguların % 40'ında görüldüğü belirtilmiştir. Bu bizim çalışmamız ile uyumlu değildir.

Çalışmamızda 16 (%26.7) olguda kadınların 7'sinde (%20.0) erkeklerin 9'unda (%36.0) VTE'nin tekrarladığı görüldü. Kontrol grubunda 1 (%4.34) erkek olguda YTF'nin tekrarladığı görüldü. Tekrarlama durumuna göre kontrol ve çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.024$). Kontrol grubunda ve çalışma grubunda cinsiyete göre anlamlı fark gözlenmedi. Bauer KA. Ve ark (160) yaptığı bir çalışmada tekrarlayıcı tromboz ataklarına olguların % 60'ında rastlandığı belirtilmektedir bu bizim çalışmamız ile uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda VTE' de tekrarlama oran düşüklüğünün olguların herediter risk faktörlerinin araştırılarak uygun tedavi ve takibinin yapılıyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. PE tanılı hastaların, proksimal DVT saptanan olgularla aynı oranda rekürren venöz tromboemboli riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Başlangıçtaki klinik tablo PE olduğunda rekürren VTE ataklarının %60 oranında yine PE şeklinde olduğu; başlangıç DVT ise rekürrens %20 oranında PE olarak karşımıza çıktığı görülmüştür (161). Çalışmamızda VTE de tekrarlama olan olguların tamamında genetik dismorfizm varlığı tespit edildi. 7 olguda (%43.8) izole bir gende dismorfizm varken 1 (%6.3)olguda MTFHR A heterozigot, 6 olguda (3 olguda MTFHR C homozigot, 2 olguda MTFHR A homozigot, 1 olguda (FVL homozigot) homozigot mutasyon var idi. 3 (%18.8) olguda iki gende dismorfizm, 4 (%25) olguda üç gende dismorfizm, 1(%6.39) olguda dört gende dismorfizm ve 1 (%6.39) olguda beş gende dismorfizm vardı. VTE'nin tekrarladığı 5 (%7.7) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde sağ alt ekstremitede, 13 (%21.7) olguda sol alt ekstremitede ve 2 (%3.3) olguda bilateral alt ekstremitede bir veya daha fazla derin vendede trombus tespit edililken, 11 (%18.3) olguda alt ekstremitede DVT ve YTF gelişimi birlikteliği yani alt ekstremitede derin ve yüzeysel venöz sistemde birlikte trombus varlığı tespit edildi. 5 (%8.3) olguda PFS geliştiği, 5 (%8.3) olguda venöz yetmezlik birlikteliği ve 3 (%5.0)

olguda varis birlikteliği tespit edildi. 8 (%13.3) olguda, yatarak tedavi gören hastalarda VTE gelişimi görülmüşken, 5 (%8.3) olguda, spontan VTE gelişimi görülmüş ve 3 (%5.0) olguda uzun yolculuktan sonra VTE gelişimi görüldüğü tespit edildi. VTE'nin tekrarladığı 3 (%5.0) olguda PE gelişimi tespit edildi. VTE'nin tekrarladığı olgularda yapılan RDUS tetkiklerinde ve muayenelerinde ortalama düzelme süresi 16 ay idi. 6 (%10.0) olguda PC düşüklüğü, 7 (%11.7) olguda serbest PS düşüklüğü, 2 (%3.33) olguda AT III düşüklüğü, 12 (%20.0) olguda homosistein yüksekliği tespit edildi.

VTE insidansı toplumda 1/1000 iken Risk faktörlerinin iyi biliniyor olması ve etkin profilaksi uygulansa da kanserli hastalarda insidans %15 civarındadır. Pankreas, meme, genitoüriner, mide, kolon ve akciğer malignitelerinde bu oran 3-6 kat artmaktadır (162-164). Kanser tanılı hastalarda, her an DVT (VTE) kliniği gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Malignitenin ilk belirtisi de bazen DVT (VTE) kliniği olabilmektedir. İdiopatik venöz trombozlu olgularda kanser insidansı tümör tipiyle ilişkili olmakla birlikte iki yıl içinde %10 civarında görülebileceği belirtilirken bu insidans giderek artış gösterme eğilimindedir (165-169). Kontrol grubunda hiçbir hastada kanser görülmezken çalışma grubunda 6'sı (%17.1) kadın ve 4'ü (%16.0) erkek olmak üzere 10 (%16.7) olguda kanser birlikteliği mevcuttu. VTE ile kanser birlikteliği olan olguların 3'ünde (%5.0) prostat kanseri, 2'sinde (%3.3) menenjiom, 1'inde (% 1.7) beyin kanseri, 1 (%1.7) olguda kadınların 1'inde (%2.8) mide kanseri, 1'inde (%1.7) vajen kanseri, 1'inde (%1.7) endometrium kanseri, 1'inde (%1.7) akciğer kanseri birlikteliği görüldü. Yapılan çalışmalarda VTE (DVT) tanılı olgularda malignite %9.9 sıklıkta görülürken, en sık jinekolojik (%33.3) ve akciğer (%28.5) maligniteleri, gastrointestinal sistem, ürolojik (%14.3), intrakraniyal ve meme (%4.8) maligniteleri saptandığı belirtilmişken (167). Greenfield ve ark. (168) yaptığı çalışmada VTE (DVT) saptanan olgular arasında en sık gastrointestinal maligniteleri saptamışken. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu değildi.

VTE olgularında USG'de kalıntı tromboz saptanması ve antikoagülan tedavi bırakıldığında D-Dimer düzeylerinin yüksek olması ile rekürrens riskinde artış arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda geniş kapsamlı randomize çalışmalar eksiktir (170). Biz hastalarımızı 3 ay aralıklarla kontrol RDUS tetkiki ile kalıntı tromboz kalamayana kadar ve sonrasında 6 ay aralıklarla takip ettik.

Derin ven trombozu tedavisinde klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin(DMHA), fibrinolitik ajanlar ile cerrahi seçenekleri bulunmakla birlikte çoğunlukla, klasik heparin ve DMHA en sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Takiben üç ile altı aylık oral antikoagülan tedavi uygulanmaktadır (170-172). Tedaviye heparin İV veya DMHA ile başlanır. aPTT 1.5-2.5 kat arttığı zaman tedaviye varfarin eklenir. PTZ 1.5- 2.5 kat, INR 2-3 arası olunca heparin veya DMHA tedavisi kesilir ve varfarin ile tedaviye devam edilir. Uzun süreli K vitamini antagonisti (varfarin) tedavisi kullanımı ve erken tanı yapılmasıyla morbidite önlenebilmektedir (174). Antikoagülasyon tedavisinin devamlılığı ve tedavinin optimal süresini, her olgudaki risk faktörlerine göre bireysel olarak belirlemek gereklidir (169). Kombine heterozigot trombofilik risk faktörü saptanan veya tek bir heterozigot trombofilik risk faktörü ve tekrarlayan (iki veya daha fazla) embolisi olan olgularda trombofili için yüksek risk grubunda olduklarından ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir (169,174). Tekrarlayan DVT’de ve Homozigot Faktör V Leiden mutasyonu olan olgularda profilaktik antikoagülan tedavinin ömür boyu INR:2.0-3.0 arası hedeflenerek sürdürülmesi gereklidir (169,174). Tekrarlayan VTE’de ACCP’nin VTE’de risk faktörlerine göre antitrombotik tedavi protokollerinde Grup 2A: İki veya daha fazla DVT atağı geçirenler ve malignite varlığında önerilen antikoagülan profilaksi süresi ömür boyudur (169,174). Bizim çalışmamızda da 10 günlük DMHA tedavisinden sonra oral antikoagülan (Vafarin) tedavisi ile devam edilerek en az 6 aylık tedavi beraberinde ek riskler (PE, SVO) varlığında 2 yıl ve/veya FVL mutasyonu, birden fazla herediter risk ve tekrarlama olduğunda) ömür boyu tedavi uygulamaları tercih edildi. Oral antikoagülan tedavisine alternatif olarak idame tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamaları da önerilen tedavi protokolleri arasında yer almaktadır (174,175).Venöz trombozlarda tedavi international normalizasyon oranını (INR) 2-3 aralığın da olacak şekilde uzun süreli antikoagülasyon tedavisidir. Bu şekilde yapılan tedavi ile bir çalışmada %90’dan fazla oranda idiyopatik venöz tromboz riskinin azaldığı görülmüştür (176).Tedavide bizde malignite varlığı ve oral antikoagülan kullanımının riskli olduğu (Gebelik, çocuk emzirme, ileri yaş, oral antikoagülan kullanımı ve takibini yapamayacak entelektüel durum ve oral antikoagülan kullanımını kontraendike olduğu olgularda DMHA ile idame tedavisine devam ettik.

VTE'si ve hereditör trombofilisi olan olguların klinik tedavisi konusunda kısıtlı kanıta dayalı tıp bilgisi vardır. Bu olguların diğer olgulardan farklı mı tedavi edileceği ve sekonder profilaksi konusu net değildir. Bu noktada VTE'si olan olgular risk profiline ve profilaksi önerisine göre üç kategoriye ayrılabilir (177-179). En yüksek risk grubuna; ciddi trombofilisi olanlar (antitrombin eksikliği, homozigot PC veya PS eksikliği, homozigot FVL mutasyonu pozitifliği, antifosfolipid antikor pozitifliği ve birden fazla trombofilik anomalisi olanlar ciddi trombofili grubundadır), kanserliler, rekürren VTE'si olanlar dahil edilmiştir (177-179). Orta dereceli risk grubuna; ılımlı trombofilisi olanlar (heterozigot PC veya PS eksikliği, heterozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu olanlar ılımlı trombofili grubundadır) ve hayatı tehdit edici lokalizasyonda tromboz tespit edilen ancak görünen risk faktörü olmayan olgular dahil edilmiştir (177-179). Düşük risk grubuna ise; bir kez VTE'si olan ve bu da geçici veya ortadan kaldırılabilen risk faktörlerine (cerrahi, immobilizasyon, gebelik, OK kullanımı) bağlı olan olgular dahil edilmiştir (177-179). Genel olarak, yüksek risk kategorisindeki hastaların hayat boyu antikoagülan profilaksi (kansere hastalarında kanser aktif olduğu sürece) alması gerektiği, ancak düşük risk kategorisindekiler için kısa süreli profilaksinin (altı aya kadar) yeterli olabileceği düşünülmektedir (177-179). Yüksek risk grubunda sayılan iki trombofilik risk faktörü birlikteliğinde tromboz riskinin bu faktörlerin tek tek bulunduğu durumlara göre daha fazla olduğu ve trombofili konusunda gen-gen etkileşimlerinin varlığı oldukça iyi tanımlanmıştır (131,179). Faktör V Leiden ve PS eksikliğinin birlikteliğindeki tromboz riskinin bu faktörlerin tek tek varlığına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. (179, 180, 181). Orta dereceli risk kategorisindeki olgular için, sekonder VTE korunmasında kullanılabilecek bir strateji önermek güçtür (177). Çünkü literatürde bu olgulardaki rekürrens riski ile ilgili bilgiler çelişkiler içermektedir. Her ne kadar bazı çalışmalar trombofilisi olan ve olmayan kişiler arasında rekürrens oranında farklılık ortaya koymamışken, diğer bazı çalışmalar FVL veya Faktör II mutasyonu taşıyıcılarında rekürrens riskinin fazla olduğunu savunmaktadır (182-188). Bu nedenle bu kişilere trombofilisi olmayanlardan daha uzun süreli antikoagülan tedavi verilir verilmeyeceği henüz sonuca bağlanmamıştır (179). Görüldüğü gibi tek bir trombofilik risk faktörü açısından heterozigot olan bireylerde ne kadar süre ile tedavi verileceği konusu halen tartışmalıdır. Genel görüş ilk atak için kısa süreli profilaksinin yeterli olabileceği

yönündedir. Ancak kombine veya tek bir heterozigot trombofilik risk faktörü olup rekürren embolisi olan olgularda tromboz için yüksek risk tanımlandığından ömür boyu tedavi önerilmektedir (179).

Trombofilik mutasyonu taşıyan ancak asemptomatik olan aile bireylerine profilaksi verilir verilmeyeceği konusu diğer önemli bir noktadır. Genel görüş bu tip hastalara primer profilaksinin gerekmediği yönündedir (187). Biz de kliniğimizde bu şekilde uygulama yapmaktayız.

Derin ven trombozları alt ve üst ekstremitelerde venlerinde gelişebilirken daha çok alt ekstremitelerde venlerinde gelişebildiği saptanmaktadır (189). Bizim çalışmamızda DVT alt ekstremitelerde venlerinde görülürken üst ekstremitelerde venlerinde DVT ye rastlanmadı. Çalışmamızda sırası ile 27 (%45.0) olguda yapılan RDUS tetkiklerinde Sağ alt ekstremitelerde 35 (%58.33) olguda sol alt ekstremitelerde bir veya daha fazla derin venede ve 2 (% 3.33) olguda Bilateral alt ekstremitelerde bir veya daha fazla venede trombüs tespit edilirken; 51 (%85.0) olguda Popliteal venede , 33 (%55.0) olguda Yüzeyel Femoral venede , 29 (%48.33) olguda Ana Femoral venede ,25 (% 41.66) olguda VSM de, 22 (%36.66) olguda Derin Femoral venede trombüs tespit edilirken sırası ile azalarak Pulmoner arterler, VSP , İliak ven ve Vena kava inferior da (VCI) trombüs tespit edildi. Turan E. ve ark (167) tarafından yapılan çalışmada femoral ven trombozu %85.7 ile ilk sırada yer almaktaydı. Bu bizim çalışmamızla uyumlu idi. VTE ile, 16 olguda (%26.7) post flebitik sendrom, 7 (%11.66) olguda varis birlikteliği ve 17 (%28.33) olguda alt ekstremitelerde venöz yetmezlik tespit edildi. Çalışma grubunda kadınlarda erkeklere göre venöz yetmezlik daha fazla tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki-kare p=0.046).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya 60 VTE tanısı olan ve 23 kontrol grubu olmak üzere 83 hasta alınmıştır. Bu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 25 i erkek ve 35 i kadındı. Sonuç olarak VTE tanılı hastaların; %37.4' ünde FVL, %13.4' ünde Faktör II, %47.5' inde MTHFR C677, %53.3'ünde MTHFR A1298C, %31.6' sında PAI-1, %39.0' unda ACE, %8.3' ünde Faktör 5 H1299 geninde mutasyon saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Fakat PAI-1, ACE, Faktör 5 H1299 genlerinin VTE hastalığı ile ilişkisini değerlendiren çalışmalara literatürde rastlanmadı. PC eksikliği VTE' li olguların %41.7' sinde, serbest PS eksikliği %41.7' sinde, AT III eksikliği %1.7' sinde ve Homosistein yüksekliği %71.7' sinde tespit edildi.

Pulmoner emboli gelişimi ile birlikte en çok MTHFR C677 ve MTHFR A1298C genlerinde, daha az sıklıkta FVL, PAI-1, ACE genlerinde mutasyonlar tespit edilirken sırası ile Homosistein yüksekliği, serbest PS eksikliği ve PC eksikliği tespit edildi. AT III eksikliği rastlanılmadı. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Gelişim şekilleri ile herediter trombofili nedenleri görülme sıklığı karşılaştırıldığında;

- FVL geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre daha fazla idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- ACE geninde mutasyon görülme sıklığı VTE gelişiminin yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgularda uzun yolculuk ile ilişkili olduğu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı.
- Serbest PS eksikliği ise VTE gelişiminin spontan olduğu olgularda yatarak tedavi görme ile ilişkili olduğu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Fakat bu konuyu araştıran çalışmalara literatürde rastlanmadı.

VTE gelişimi ile birlikte en çok MTHFR A1298C geninde ve sırası ile MTHFR C677, ACE, FVL genlerinde mutasyonlar, en çok Homosistein yüksekliği, sırası ile PC, serbest PS ve AT III eksikliği tespit edildi. VTE'de tekrarlama görülen olgularımızda ise mutasyon sıklık sırası değişmezken, en çok Homosistein yüksekliği görülürken

ikinci sırayı serbest PS eksikliği almakta ve PC eksikliği üçüncü sıklıkta görülmekte idi. AT III eksikliği ile PE ilişkisine rastlanmazken tekrarlama ilişkisi tespit edildi fakat en az sıklıkta idi. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; kayıtları tam tutulmayan hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle hasta sayısının azalması, takipte farklı hekimler tarafından hastaların izlenmiş olması ve retrospektif olmasıdır.

Venöz tromboemboli sistemik bir hastalık ve ciddi mortalite-morbidite nedeni olduğundan VTE gelişen olgularda edinsel ve kalıtsal risk faktörleri birlikte değerlendirilmeli, aile öyküsü ve ilaç kullanımı titizlikle sorgulanmalıdır. VTE hastalarında kalıtsal risk faktörlerinin belirlenmesi, kalıtsal risk faktörü taşıyan ancak henüz atak geçirmemiş aile bireylerinin, edinsel faktörlere karşı basit önlemler olarak tromboembolik ataktan korunmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından biriside; DVT görülenlerde PE varlığının ve VTE' de tekrarlama olmasının literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük oranda tespit edilmesi idi. Bu durum olguların herediter risk faktörlerinin araştırılarak uygun tedavi ve takibinin yapılıyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Herediter risk faktörleri araştırılmasının ve buna uygun takip ve tedavi planının gerekliliğini yani *‘‘Hastalık yoktur hasta vardır’’* deontoloji prensibi gereğince her bir olgunun kişisel risk faktörleri ile ayrıntılı değerlendirilmesinin, takip ve tedavisinin bu değerlendirmeye sonucuna göre ona özel düzenlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Kişiye özel risk faktörleri belirlenerek hastalığın prognozu belirlenebilir, takip ve tedavisi ona göre yapılabilir.

Araştırmamız retrospektif olmasına rağmen sonuçları itibariyle ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Bulguların desteklenmesi ve doğrulanabilmesi için daha geniş prospektif randomize çalışmalar yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Şahin A.** Venöz tromboembolizm. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2002**;2(2):108-121.
2. **Atahan E, Çağlar E, Şarkış, C, Uğurlu S.** Venöz Tromboemboli ve kalıtsal trombofili. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **2009**;17(4):302-311.
3. **Nordström M, Lindblöd B, Bergqvist D, Kjellström T.** A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined population. *J Internal Med*, **1992**;232:155-60.
4. **Virchow R.** Die Verstopfung den Lungenarteries und ihre Folgen. *Beitr Exp Pathol Physiol*, **1846**;21.
5. **Emmiler M, Koçoğulları UC, Ayva E, Çekirdekçi A.** Mortalite, Morbidite ve Maliyeti Her Geçen Gün Artan Önemli Bir Sorun; Venöz Tromboemboli Profilaksisi, *Cerrahi Sanatlar Dergisi*, **2008**, Cilt:1, Sayı:2
6. **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* **1998**;158:585.
7. http://www.who.int/chp/wright_centres/en/ Erişim tarihi: **20.03.2013**
8. **Demiralp DÖ.** Venöz tromboembolizme proteomik yaklaşımlar. *Yeni tıp dergisi*, **2009**; 26: 145-147.
9. **İşbir S.** Venöz Tromboemboli Prolifaksisi: Güncel Kılavuz Bilgileri. *Kronik venöz yetersizlik Sempozyum Dizisi* No: 56;**2007**; 57-70.
10. **Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC.** Genomics and Proteomics in Venous Thromboembolism: Building a Bridge toward a Rational Personalized Medicine Framework. *Semin Thromb Hemost*, **2007**;33: 759-70.
11. **Güneş AM, Baytan B, Günay Ü.** Çocukluk çağında kalıtsal tromboz. *Güncel Pediatri*, **2004**;2 : 91-7.
12. **Agnelli G, Becattini C.** Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis*, **2008**;25: 37-44.
13. **Kurtoğlu M, Yanar H, Özkan Gürdal S.** Venöz Tromboemboli Tanı,Tedavi Ve Profilaksi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* ,**2006**;2: 8-21.
14. Türk Hematoloji Derneği Hemostaz Ve Tromboz Alt Komitesi. *Venöz Tromboemboli El Kitabı*, **2004**.
15. **Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al.** A simple clinical model for the diagnosis of deep-vein thrombosis combined with impedance plethysmography: potential for an improvement in the diagnosis process. *Ann Intern Med*, **1998**;243:15.

16. **Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al.** Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*, **2000**;83:416.
17. **Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, et al.** Practical diagnostic management of Patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med*, **2002**;113:630.
18. **Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al.** Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, **2003**;348:1425.
19. **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, **1998**;158:585.
20. **Stein PD, Terrin ML, Hales, et al.** Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, **1991**;100:598.
21. **Seligsohn U, Lubetsky A.** Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*, **2001**;344:1222.
22. **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venousthromboembolism. *N Engl J Med*, **1999**;340:901.
23. **Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al.** Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention or reccurent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, **2003**;349:631.
24. **Kottke-Marchant K, Duncan A.** Antithrombin deficiency. *Arch Patol Lab Med*, **2002**: 126:1326-1337.
25. **De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M.** Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*, **1996**;87: 3531.
26. **Rodgers GM.** Thrombosis and antithrombotic therapy. In: *Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Edition*. Williams and Wilkins Comp. **1998**; 1781-1818.
27. **Bauer K.A.** The Hypercagulable state. In: *Williams Hematology 5th edition*, McGraw Hill inc. **1995**; 1531-1549.
28. **Lane DA, Manucci PM, Bauer KA.** Inherited thrombophilia: Part-2. *Thromb Haemost*, **1996**; 76:824.
29. **Makris M, Rosendaal FR, Preston FE.** Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med*, **1997**; 242:9.

30. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA. (1996) Inherited thrombophilia: Part-1. *Thromb Haemost* 76:651.
31. **Kolodziej M, Comp PC.** (1993). Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. *Curr Op Hematol*, **1993**; 301:25.
32. **Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG.** (2002). A review of technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med*, **2002**; 126:1349.
33. **Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ.** 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 USA*, **1993**; 90:1004.
34. **Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, **1994**; 369:64.
35. **Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism. *N Engl J Med*, **1998**; 339: 93.
36. **Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA.** Clinical utility of factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med*, **2002**; 126:1304.
37. **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.** 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**; 88:3698.
38. **McGlennen RC, Key NS.** Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med*, **2002**; 126:1319.
39. **Welch GN, Loscalzo J.** Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, **1998**; 338:1042.
40. **D'Angelo A, Selhub J.** Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, **1997**; 90: 1.
41. **Key NS, McGlennen RC.** Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia *Arch Pathol Lab Med*, **2002**; 126:1367.
42. **Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouke JP, Rosendaal FR.** Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep venous thrombosis. *Lancet*, **1995**; 345:152.
43. **Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Hauwelingen JC.** Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost*, **1998**; 80:561.
44. **Takahashi N, Tsukamoto H, Umeyama H, Castaman G, Rodeghiero F, Ichinose A.** Molecular mechanisms of type II factor XIII deficiency: Novel Gly562Arg mutation and C terminal

truncation of the A subunit cause factor XIII deficiency as characterized in a mammalian expression system. *Blood*, **1998**; 91:2830.

45. **Lane DA, Grant PJ.** Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, **2000**, 95:1517.
46. **Chen CH, Eng HL, Chang CJ, Tsai TT, Lai ML, Chen HY, Liu CJ, Lin TM.** 4G/5G promoter polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1, lipid profiles, and ischemic stroke. *J Lab Clin Med.* **2003**. 142(2):100-5.
47. **Quezada SR, Del Mercado MZ, RojasIP, Villalobos HR, Aguilera CB, Orozco LVS, Vale JFM.** Genotype and allele frequency of PAI-1 promoter polymorphism in healthy subjects from the west of Mexico. Association with biochemical and hematological parameters. *Annales de Genetique.* **2004**. 47;155-162.
48. **Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J, Carlquist JF, Bair TL, Emler SP, et al.** Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* **1999**. 34;1778-83,
49. **Kim DK, Kim JW; Kim S et al.** Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene Is Associated With Circulating Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* **1997**.17:3242-3247.
50. **Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Philips Dj, Hooper WC.** Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Tromb Haemost*, **1998**, 80:869-873
51. **Wells PS, Rodger MA, Forgie MA,** The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* **2003**;90:766–7.
52. **Koppel H, Renner W, Gugl A, et al.** The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost.* **2004**;91:76–9.
53. **Rosendaal FR.** Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, **1999**, 353: 1167.
54. **Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, Hillarp A, Reny JL.** 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. *Thromb Haemost*, **2001**, 86:809.
55. **De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G.** 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**,341:801.
56. **Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ.** Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*, **1997**,95:1777.

57. **Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendal FR.** Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, **1994**, 344:1453.
58. **Montaruli R, Borchellini A, Tamponi G, Giorda L, Bessone P, van Mourik JA, Voorberg J, Schinco P.** Factor V Arg506 →Gln mutation in patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus*, **1996**; 5, 303.
59. **Ames PRJ, Tommasino C, D'Andrea G, Iannaccone L, Brancaccio V, Margaglione M.** Thrombophilic genotypes in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. Prevalance and significance. *Thromb. Haemost*, **1998**;79:46.
60. **Diz-Küçükkaya R, Demir K, Yenerel MN, Nalçacı M, Kaymakoğlu S, İnanç M.** Coexistence of homozygous factor V Leiden mutation and antiphospholipid antibodies in two patients presented with Budd-Chiari syndrome. *Haematologia*, **2002**; 32, 2061.
61. **Ferhanoğlu B.** Trombofili: Tanıda İzlenecek Yol. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Kanama ve Tromboza Eğilim. Sempozyum Dizisi No: 36. 2003*: s. 143-157.
62. **Şahin A.** Venöz tromboembolizm. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2002**; 2(2): 105-123.
63. **Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al.** Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion scan. *Ann Intern Med*, **1983**;98:891-9.
64. **The PIOPED Investigators.** The value of the ventilation/ perfusion scan in acut pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* **1990**;263: 2753-2759.
65. **Bates SM, Ginsberg JS.** Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, **2000**;83:182-4.
66. **Topson VF. Pulmonary Embolism. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. Hurts's The Heart(10th ed).** Vol. 2. New York, McGraw-Hill Co, **2001**: 1625- 1643.
67. **Bölük M.** Herediter trombofilik risk faktörleri taşıyan ve taşımayan pulmoner tromboembolili hastaların klinik, radyolojik ve diğer parametrelerin karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, *AİBÜ Tıp Fakültesi*, BOLU.**2011**.
68. **Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al.** D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* **2004**; 140: 589-602.
69. **Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ.** Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, **2002**;162: 747-756.

70. **Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al.** Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*, **2004**; 40: 580-594.
71. **Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al.** The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*, **2002**; 40: 133-144.
72. **Brown MD, Lau J, Nelson RD, Kline JA.** Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis. *Clin Chem* **2003**; 49: 1846-1853.
73. **Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, et al.** Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, **1998**; 129: 1006-1011.
74. **Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al.** Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med*, **2003**; 138: 941-951.
75. **Lee AY, Hirsh J.** Diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Annu Rev Med* **2002**; 53: 15-33.
76. **Michiels JJ.** Rational diagnosis of pulmonary embolism (RADIA PE) in symptomatic outpatients with suspected PE; an improved strategy to exclude or diagnose venous thromboembolism by the sequential use of a clinical model, rapid ELISA D-dimer test, perfusion lung scan, ultrasonography, spiral CT, and pulmonary angiography. *Semin Thromb Hemost*, **1998**; 24: 413-418.
77. **Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al.** Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999**; 159: 864-71.
78. **Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD, et al.** Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Med*, **2003**; 115: 203-208.
79. **Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al.** Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*, **1993**; 189: 133-136.
80. **Daniel KR, Courtney DM, Kline JA.** Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest*, **2001**; 120: 474-481.
81. **Goldhaber SZ.** Echocardiography in the Management of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. **2002**; 136: 691-700.
82. **Miniati M, Monti S, Pratali L, et al.** Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med*. **2001**; 110: 528-535.
83. **Fremont B, Pacouret G, Jacobi D, et al.** Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest*, **2008**; 133: 358-362.

84. **Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wocial A, et al.** Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J*, **1995**; 16: 534-538.
85. **Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al.** Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*, **1992**; 85: 462-468.
86. **Wells PS, Rodger M.** Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed?. *Clin Chest Med*, **2003**; 24: 13-28.
87. **Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P.** Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*, **2004**;109: 2160-2167.
88. **Kuzo SR, Goodman RL.** CT Evaluation of Pulmonary Embolism. *AJR* **1997**;169: 959-965.
89. **Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al.** Multi- detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, **2006**; 354: 2317-2327.
90. **Mayo JR, Remy-Jardin MR, Müller NL, et al.** Pulmonary embolism: Prospective comparison of spiral CT with ventilation perfusion scintigraphy. *Radiology*, **1997**; 205: 447-452.
91. **Powell T, Müller NL.** Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation perfusion scan. *Clin Chest Med*, **2003**; 24: 29-38.
92. **Thrall JH, Ziesmann HA.** *Nuclear Medicine: Requisites. London: Mosby 2th ed.* **2002**:145-167.
93. **Smith TP.** Pulmonary Embolism; what's wrong with this diagnosis?. *AJR*, **2000**;174:1489- 1497.
94. **Schoenfeld CN. Pulmonary Embolism. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS ,at al. Emenrcensy Medicine: A comprehensive Studt Guide (5th ed).** New York, McGraw-Hill Co, **2000**: 396-401.
95. **Olin JW.** Pulmonary Embolism. *Rev Cardiovasc Med.* **2002**;3: 68-75.
96. **Linhardt RJ, Gunay NS.** Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost*, **1999**;25(Suppl):5-16.
97. **Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al.** A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*, **1994**;154:49-56.
98. **Levine SP, Sorenson RR, Harris MA.** The effect of platelet factor 4 on assays of plasma heparin. *Br J Haematol*, **1984**;57:585-96.

99. **Gould MK, Dembitzer A, Doyle R, et al.** Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*, **1999**;130:800-9.
100. **Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al.** A meta-analysis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, **2000**;60:181-8.
101. **Levine M, Jent M, Hirsh J, et al.** A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med*, **1996**; 334: 677-81.
102. **Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al.** A comparison of low molecular weight with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, **1997**; 337: 663-9.
103. **Greinacher A, Potzsch B, Amiral J, et al.** Heparin associated thrombocytopenia: Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost*, **1994**; 71: 247-51.
104. **Harenberg J, Huhle G, Wang L, et al.** Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy*, **1999**; 54: 473-77.
105. **Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al.** Subcutaneous low molecular weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin administered in the treatment of acute nonmassive pulmonary embolism: An open randomized pilot study. *Thromb Haemost*, **1995**; 74: 1432-5.
106. **Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, et al.** Treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparins: A meta-analysis. *Arch Intern Med*, **1995**; 155: 601-7.
107. **Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al.** Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med*, **1996**; 100: 269-77.
108. **Mismetti P, Laporta-Simitsidis S, Tardy B, et al.** Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*, **2000**; 83: 14-9.
109. **Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al.** Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*, **2000**; 119(Suppl): 22-38.
110. **Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al.** Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment. *Chest*, **2001**; 119(Suppl): 108-21.
111. **Brze GJ Jr.** Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*, **1995**; 74: 90-3.
112. **Cappello M, Vlasuk GP, Bergum PW, et al.** Ancylostoma caninum anticoagulant peptide: A hookworm- derived inhibitor of human coagulation factor Xa. *Proc Natl Acad Sci*, **1995**; 92: 6152-6.

113. **Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al.** Recombinant tissue type plasminogen activator versus anovel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: A randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*, **1992**; 20: 24-30.
114. **Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al.** Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*, **1997**; 134: 69-72.
115. **Kirschner M.** Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilter Fall von Em-bolie der Arteria pulmonalis. *Arch Klin Chir* **1924**; 312.
116. **Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR et al.** Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*, **2004**; 77: 819-823.
117. **Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS et al.** Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive pa-tients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **2005**; 129: 1018- 1023.
118. **Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ.** Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*, **2002**; 105: 1416- 1419.
119. **Doerge H, Schoendube FA, Voss M, Seipelt R, Messmer BJ.** Surgical therapy of ful-minant pulmonary embolism: early and late results. *Thorac Cardiovasc Surg*, **1999**; 47: 9 -13.
120. **Gray HH, Miller GA, Paneth M.** Pulmonary embolectomy: its place in the mana-gement of pulmonary embolism. *Lancet*, **1988**; 1: 1441- 1445.
121. **Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al.** Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*, **2006**; 129: 1043- 1050.
122. **Avrupa Kardiyoloji Derneği Akut pulmoner emboli tanı ve tedavisi görev grubu,** Akut pulmoner embolide tanı ve tedavi kılavuzu *European Heart Journal*, **2008**; 29, 2276- 2315.
123. **Brady AJ, Crake T, Oakley CM.** Percutaneous catheter fragmentation and distal dispersion of proximal pulmonary embolus. *Lancet* **1991**; 338: 1186- 1189.
124. **Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H.** Pulmonary embolectomy by catheter de-vice in massive pulmonary embolism. *Chest*, **1991**; 100: 655- 658.
125. **Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu- GÜVEN Platformu. 2010.**
126. **Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW.** Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA*, **2005**; 182: 476- 481.
127. **Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al.** Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, **2008**; 371: 387- 394.

128. **Ongen G, Yılmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altıntaş F, et al.** Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. *Clin Appl Thromb/Hemost*, 2010, e-pub.
129. **Kurtoğlu M.** An observational study for VTE risk assessment among hospitalized patients in general surgery clinics across Turkey. *Phlebology*. **2011**;26:344–352
130. **Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al.** Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*, **2005**; 94: 750- 759.
131. **Franco RF, Reitsma PH.** Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*, **2001**; 109: 369-84.
132. **Robetoyre RS, Rodgers GM.** Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol*, **2001**; 68: 256-68.
133. **Gurgey A, Mesci L.** The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr*, **1997**; 39: 313- 315.
134. **Rees DC, Cox M, Clegg JB.** World distribution of factor V Leiden. *Lancet*, **1995**; 346: 1133-4.
135. **Irdem A, Devecioglu C, Batun S, Soker M, Sucakli IA.** Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210 gene mutation. *Saudi Med J*, **2005**; 26: 580- 583.
136. **Akar N, Akar E, Dalgın G, et al.** Frequency of Factor V (1691 G --> A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost*, **1997**; 78: 1527-8.
137. **Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al.** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* **1993**; 342: 1503-6.
138. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*, **1995**; 332: 912-7.
139. **Okumuş G, Kıyan E, Arseven O, et al.** Inherited thrombophilic risk factors in venous thromboembolism: Factor V Leiden and prothrombin 20210 A. *Turkish Respiratory Journal*, **2004**;5:82-5.
140. **Altıntaş A, Çil T, Kaplan MA, Yurt M, Batun S.** Derin Ven Trombozu Olgularında Herediter Trombofilik Risk Faktörleri. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi* **2007**; 17: 65-69.
141. **Roldan V, Lecumberri R, Munoz-Torrero JFS, et al.** Thrombophilia testing in patients with Venous Thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis Research*, **2009**; 124: 174- 177.

142. **Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al.** Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism. *Chest*, **2000**; 118: 1405- 11.
143. **Caprini J.A. , Goldshteyn S, Glase C.J. , Hathaway K.** Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **2005**; 30: 550- 555.
144. **Bushnell CD, Goldstein LB.** Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke*, **2000**; 31:3067-3078.
145. **Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP, et al.** G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*, **1999**; 99:999-1004.
146. **Wolfgang L, Aull S, Serles W.** C677T MTHFR mutation and factor V leiden mutation in patients with TIA/Minor stroke: A case-control study. *Thrombosis research*. **1999**; 93;61-9.
147. **Press RD et al.** Ischemic stroke in the elderly: role of the common factor V mutatiob causing resistance to activated protein C. *Stroke*, **1996**. 27;44-8.
148. **Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V.** Thrombophilia and first arterial ischemic stroke: a systematic review. *Arch Dis Child*, **2005**; 90;402-5.
149. **Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H,** Factor V Leiden, prothrombin G20210A variant, and methylenetetrahydrofolat Reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Haemost*, 2001; 7;346-50.
150. **Longstreth WT, Rosendaal FR, Siscovick DS.** Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: factor V leiden and prothrombin gene variant(G20210A). *Stroke*, **1998**; 29;577-80.
151. **Madonna P, de Stefano V, Cappola A.** Hyperhomocysteinemia and other inherited prthrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*, **2002**; 33;51-6.
152. **Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al.** Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculities, and hemorrhage. In: **Albert RK, Spiro SG, Jett JR, et al.** *Comprehensive respiratory medicine*. Philadelphia. Mosby, **1999**: 1-12.
153. **Dahlback B.** Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest*, **1994**; 94:923-927.
154. **Walker ID.** Congenital thrombophilia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, **1997**;11: 431-45.
155. **Reyhan Diz K, Müge A,** Trombofili Genetiği, Türk Hematoloji Derneği – *Moleküler Hematoloji Kursu yayını*.**2006**.
156. **Şeniz SG.** Venöz tromboembolizm tanısı almış hastalarda etiyolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi*.AKARA. **2009**.

157. **Thaler E, Lechner K.** Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: **Prentice CRM**, editor. *Clinics in haematology*. Vol. 10, London: W. B. Saunders; **1981**: 369-90.
158. **Robetoyre RS, Rodgers GM.** Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol*, **2001**; 68: 256-68.
159. **Martinelli I.** Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, **2001**; 86: 395-403.
160. **Bauer KA.** The Hypercoagulable State. In: Ratnoff OD. Forbes CD (Eds). *Disorders of Hemostasis*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; **1996**. p.228 – 58.
161. **Kearon C.** Long term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*, 2004; 110(Suppl I):10-8.
162. **Johnson, M.J. , Spoule, M.W. , Paul, J.** The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advenced cancer. *Clin Oncol*, **1999**; 11: 105-110.
163. **Maxwell, G.L., Myers, E.R., Clarke-Pearson, D.L.** Cost-effectiveness of deep venous thrombosis propylaxias in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol*, **2000**;95:206-214.
164. **Ravin, A.J. , Edwards, R.P. , Krohn, M.A. , Kelley, J.R. , Christopherson, W.A. , Roberts, J.M.** The factor V leiden mutation and risk of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol*, **2002**;100:1285-1289.
165. **Sorensen, H.T. , Mellemkjaer, L., Olsen, J.H. , Baron, J.A.** Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Eng J Med*, **2000**; 343:1846-1850.
166. **Aderka D., Brown, A., Zelikovski, A., Pinkhas, J.** Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healty patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer*, **1986**; 57: 1846-1849.
167. **Turan E,Enver D, Volkan Y, Habib Ç.** Derin ven trombozu etiyolojisiinde önemli bir etken: Malignite. *Gülhane Tıp Dergisi*, **2003**. 45 (4) : 326 - 330
168. **Greenfield, L.J., Proctor, M.C., Saluja, A.** Clinicalresults of Greenfield fitler use in patients withcancer. *Cardiovasc Surg*, **1997**; 5: 145-149.
169. **Atamer, T.** Protrombotik hastalıklar: Tanımlama, çeşitleri, tanıya yaklaşım. *Fleboloji Dergisi*, **2002**; 4: 7-15.
170. **Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP (American College of Chest Physicians) conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, **2004**; 126: 401-28.
171. **Zacharski, L.R.** Anticoagulations in cancer treatment: malignancy as a solid phase coagulopathy. *Cancer Lett*, **2002**;186:1-9.

172. **Özyazıcıoğlu A, Dağ Ö, Yekeler İ, Erkut B, Açıkel M, Cerrahoğlu M, Koçak H.** Derin ven trombozlarında tedavi uygulamalarımız. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **2000**; 8: 715-718.
173. **Uğurlu B, Oto Ö, Kazaz H, Dicle O, Açıkel Ü, Hazan E.** Derin ven trombozu tedavisinde sistemik trombolitik tedavi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **1999**; 7: 247- 250.
174. **Şahin A.** Antikoagülan tedavi. **Metintaş M**, ed. *Pulmoner Tromboemboli*. ASD Toraks Yayınları. Eskişehir: Metin Ofset, **2001**:159-70.
175. **Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoglu N.** Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*, **2003**;51:60-9.
176. **Kearon C.** Long term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*, **2004**;110(Suppl I):10-8.
177. **Payne JR, Coull B.** Antithrombotic therapy for stroke in young adults. *J Thromb Thrombolysis*, **2005**. 20: 127-132.
178. **Martinelli I.** Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, **2001**; 86: 395-403.
179. **Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoglu N.** Venöz Tromboembolizmde Kalıtsal Risk Faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, **2003**; 51(1): 60-69.
180. **Koeleman BP, van Rump D, Hamulyak K, et al.** Factor V Leiden: An additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost*, **1995**; 74: 580-3.
181. **Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B.** Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood*, **1995**; 85: 3518-23.
182. **Ridker PM, Miletich JP, Stamfer MJ, et al.** Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* , **1995**; 92: 2800-2.
183. **Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, 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: 399-403.
184. **Rintelen C, Pabinger I, Knobl P, et al.** Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost*, **1996**; 75: 229-32.
185. **Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al.** Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood*, **2000**; 96: 3329-33.
186. **Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, 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: 684-9.

187. **Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, et al.** The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol*, **2000**; 111: 1223-9.
188. **Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, et al.** Coexistence of factor V Leiden and factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, **1999**; 82: 1583-7.
189. **Meissner, M.H., Strandness, E.** Pathophysiology and natural history of acute deep venous thrombosis. In: **Rudherford RB(Ed).** *Vascular Surgery. Fifth edition*. Philadelphia. W.B. Saunders Company, **2000**:1921-1937.

ÖZGEÇMİŞ

Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ 06.01.1974 tarihinde Gaziantep’de doğdu. İlk orta ve lise öğretimini Gaziantep’de tamamladı. 2001 yılında girdiği Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000’de mezun oldu. 2001-2002 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Hastanelerinde Pratisyen Hekim olarak çalıştı. Kasım 2002 de Vatani hizmeti olan askerliğe başladı.2 kasım 2003 de bu hizmetini tamamladı ve 2003-2008 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Hastanelerinde Pratisyen Hekim olarak çalıştı. Şubat 2008 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalında Tıpta uzmanlık eğitime başladı. O tarihten beri yine aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmakta ve Tıpta uzmanlık eğitime devam etmektedir.

