T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER TROMBOFİLİ HASTALARINDA TROMBOZ ATAKLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reşat TAŞÇI

BURSA-2020

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEREDİTER TROMBOFİLİ HASTALARINDA TROMBOZ ATAKLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Reşat TAŞÇI

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2020

İçindekiler

Özet v
İngilizce özet vii
Giriş 1
Gereç ve Yöntemler..... 28
Bulgular..... 30
Tartışma ve Sonuç 49
Kaynaklar 60
Teşekkür..... 71
Özgeçmiş..... 72

KISALTMALAR

3' UTR	3' untranslated bölgesi
AFAS	Antifosfolipid antikor sendromu
ASA	Asetilsalisilik asit
AT	Antitrombin
APC	Aktive Protein-C
APC-R	Aktive protein C-direnci
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	Derin Ven Trombozu
fVIII: C	Faktör VIII pıhtılaşma aktivitesi
FVL	Faktör V Leiden
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
KAH	Koroner arter hastalığı
LMWH	Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
Lp-a	Lipoprotein-a
MI	Miyokard İnfarktusu
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
OD	Otozomal dominant
OKS	Oral Kontraseptif
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PGM	Protrombin geni 20210 A/G mutasyonu
PrC	Protein C
PrS	Protein S
PTE	Pulmoner emboli
SVH	Serebrovasküler hastalık
t-PA	Doku tipi plazminojen aktivatörü
TF	Doku Faktörü
TGK	Tekrarlayan gebelik kaybı
UFH	Fraksiyone Olmamış Heparin
u-PA	Ürokinaz
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VTE	Venöz tromboemboli
YOAK	Yeni nesil antikoagülan ajan

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo Dizini

Tablo-1	Herediter Trombofili Nedenleri
Tablo-2	Venöz trombozu olan beyaz çocuklarda risk faktörlerinin prevalansı: Olgu serileri ve olgu kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçların bir özeti
Tablo-3	Kalıtsal risk faktörlerinin genel popülasyon ve trombozlu hastalarda görülme oranları
Tablo-4	Herediter trombofili nedenleri
Tablo-5	Venöz tromboemboli tedavisi (Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Rehberi, Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Klavuzu)
Tablo-6	Hastaların demografik özellikleri
Tablo-7	Predispozan faktörlere göre yapılan karşılaştırmalar
Tablo-8	Herediter Trombofili tanısı olan kadınlarda OKS kullanımı, gebelik ve postparum dönemin tromboz riski açısından predispozan faktör olarak karşılatırılması
Tablo-9	Hastaların komorbiditelerine göre yapılan karşılaştırmalar
Tablo-10	Tanıya göre yapılan karşılaştırmalar
Tablo-11	Hastaların tanı alma şekline göre dağılımı
Tablo-12	Elli yaş üzeri tromboz atağı geçirenlerin özellikleri
Tablo-13	Elli yaş üzeri tromboz atağı geçirenlerin tanı

dağılımları

Tablo-14 Tromboz atağı geçirenlerde alt ekstremitede dvt varlığına göre tanı dağılımı

Tablo-15 Arteriyal tromboz varlığına göre tanı dağılımı

Tablo-16 Alışılmadık lokalizayonda venöz tromboz varlığına göre tanı dağılımı

Tablo-17 Gebelik esnasında DVT gözlenen hastaların tanı dağılımı

Tablo-18 Tanı ve kombinasyonların venöz tromboz, ateriyal tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite ve birden fazla tromboz atağındaki dağılımları

Tablo-19 Tromboz atağı geçiren hastalarda antikoagülan tedavi sürelerinin ve antikoagülan profilaksi veya tedavi alan hastalarda kanama ve nüks(tromboz atağı)'lerin değerlendirilmesi

Tablo-20 Tedavi veya profilakside kullanılan ajanlar

Tablo-21 D-dimer düzeylerine göre tedavi sonlandırılması veya nüks değerlendirilmesi

Şekil Dizini

Şekil-1 Endotel hasarı sonrası trombüs oluşum mekanizması (Virchow triadı)

Şekil-2 Hemostaz, koagülasyon kaskadı

Şekil-3 Tromboz oluşumunun Edinsel ve Kalıtsal nedenleri

Şekil-4 Antikoagülan tedavi ajanlarının etki mekanizması

ÖZET

Trombofili uygun olmayan pıhtılar oluşturmak için yatkınlık oluşturan, venöz veya arteriyel tromboz riskini artırabilen kalıtsal veya edinsel durumlardır. Pıhtı oluşturma eğilimi genetik faktörlerden, pıhtılaşma mekanizmasındaki kazanılmış değişikliklerden veya daha yaygın olarak genetik ve edinilmiş faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilmektedir.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı polikliniklerinde Ocak 2018 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Herediter Trombofili tanısı almış, yaşları 20 ila 70 arasında değişmekte olan toplam 83 hasta dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu hastalarda tanı koymanın en yaygın nedeni venöz ve/veya arteriyal tromboz (%45,8) ve bunlardan en sık alt esktremitede dvt±pte (%44,7) olduğu görüldü. İkinci sıklıkta, %30 ile tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilite ile tanı alanlar yer aldı. Arteriyal tromboz öyküsü olan hastalar, çalışma grubunun %18 'ini oluşturdu. Hastaların %23,7 'sinde serebral ven trombozu (%5,3) dahil 'atipik lokalizasyonda' venöz tromboz atağı olduğu görüldü. Çalışma grubunun %11,8 'i gebelik döneminde DVT yaşayan kadınlardı.

En sık teşhis edilen anormallikler; FVL heterozigot mutasyon (%68, n:83), PrS eksikliği (%30, n:46), PGM heterozigotluğu (%23, n:83), PrC eksikliği (%15, n:46) idi, AT-3 eksikliği %2 (n:44) olarak saptandı. İki hastada (%2) FVL heterozigot mutasyon ve PGM heterozigotluğu birlikte görüldü.

Risk faktörleri ile ilgili yapılan tek değişkenli analizde; erkek cinsiyet, ortanca yaş grubu (43±13), obezite, sigara içiciliği, gebelik , diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemi varlığı tromboz riski açısından anlamlı bulundu.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; herediter trombofili hastalarında, diğer edinsel risk faktörleri ve predispozan faktörlerin varlığında tromboz riskinin arttığı görüldü. Herediter trombofilinin özellikli hastalarda taranması, hastaların takip ve tedavileri planlanırken güncel kılavuzlar rehberliğinde hareket edilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Herediter trombofili, tromboz, faktör V leiden mutasyonu, protrombin (faktör II) gen mutasyonu, antitrombin eksikliği, protein c eksikliği, protein s eksikliği

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Thrombosis Attacks in Hereditary Thrombophilia Patients

Thrombophilia are hereditary or acquired conditions that predispose to create inappropriate clots and increase the risk of venous or arterial thrombosis. The tendency to form a clot can result from genetic factors, acquired changes in the coagulation mechanism, or more commonly, the interaction between genetic and acquired factors.

A total of 83 patients, who were diagnosed with Hereditary Thrombophilia between January 2018 and December 2019 in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases and Hematology Department polyclinics, between 20-70 years of age, were analyzed retrospectively.

The most common reason for diagnosis in these patients was venous or arterial thrombosis (45.8%) and the most common was dvt ± pte (44.7%) in lower extremity. In the second frequency, those diagnosed with recurrent pregnancy loss or infertility with 30% were included. Patients with a history of arterial thrombosis were 18%. In 23.7% of patients, venous thrombosis attack was observed in 'atypical localization' including cerebral vein thrombosis (5.3%). 11.8% of the study group were women who had DVT during pregnancy.

The most frequently diagnosed abnormalities; FVL heterozygous (68%, n: 83), PrS deficiency (30%, n: 46), PGM heterozygoty (23%, n: 83), PrC deficiency (15%, n: 46), AT-3 deficiency was 2% (n: 44). FVL heterozygous and PGM heterozygousity were observed in two patients (2%).

The risk factors; male gender, median age group (43±13), obesity, smoking, pregnancy, diabetes mellitus and hypercholesterolemia were found significant in terms of risk of thrombosis.

As a result; In hereditary thrombophilia, the risk of thrombosis increases in the presence of acquired risk factors and predisposing factors. It will be appropriate to act according to current guidelines for diagnosis, follow-up and treatment.

Keywords: Hereditary thrombophilia, thrombosis, factor V leiden mutation, prothrombin (factor II) gene mutation, antithrombin deficiency, protein c deficiency, protein s deficiency

GİRİŞ

Trombofili, venöz veya arteriyel tromboz riskini artırabilen kalıtsal veya edinsel durumlardır. Herediter trombofililerde, fonksiyonel mutasyonlar sonucu protein kaybı ile antitrombin (AT), protein C (PrC) ve protein S (PrS) eksiklikleri görülürken (1–3), protein işlev değişikliği ile de faktör V Leiden (FVL) ve protrombin geni 20210 A / G mutasyonları (PGM) görülmektedir (4,5). Trombozun etiyolojisi çok faktörlü olduğundan, trombofilik bir kusurun varlığı riski belirleyen birçok unsurdan sadece biridir. Bu nedenle, tedavi veya profilaksi kararı için trombofili açısından test yapılmasının faydası tartışmalıdır. Trombofili testi, yalnızca tedavi ve takip yönetimini iyileştirmek veya değiştirmek için kullanılacaksa yapılmalıdır. Testin, trombotik bir olaydan sonra antikoagülasyon süresinin belirlenmesi gibi ikincil korumaya yardımcı olduğu ve kalıtsal bozukluklarda etkilenen hastaların akrabalarında birincil korumaya yön verdiği ileri sürülmüştür. İlk trombotik olaydan sonra tekrarlayan tromboz riskini öngören birçok faktör arasında provoke edici faktörlerin varlığının daha önemli olduğu gösterilmiştir (6,7). Seçili hastalarda trombofili testi yapılması önemlidir, çünkü yapılan birçok çalışmada sınırlı antikoagülasyon tedavisi lehine olan risk-fayda dengesinin trmbofili varlığına bakılmaksızın aynı olduğu gösterilmiştir (8–10). Bu nedenle normal bir VTE atağından sonra trombofili testi yapılırsa hastanın zarar görme potansiyeli vardır, çünkü klinisyen nüks riskini fazla tahmin edebilir ve hastalar gereksiz bir şekilde kanama riskine maruz bırakılarak uzun süreli antikoagülasyon tedavi alabilirler (11,12). Bir çok kılavuz, genel olarak trombofili testinin provoke edilmiş VTE vakalarında klinik karar vermede yardımcı olmadığına ve yapılmaması gerektiğine katılmaktadır (13–16). Provoke edilmemiş trombozu olan hastalarda, uzun süreli antikoagülan tedavi sağlanmadıkça, tekrarlayan VTE için mutlak risk bulunmaktadır ve VTE riski provoke edilenlerden daha yüksektir (7,17). American College of Chest Physicians (ACCP) ‘nin güncel kılavuzları, kanama riski yüksek olmadığı veya hasta red etmediği sürece, provoke edilmemiş VTE 'den sonra uzun süreli antikoagülasyon (planlanan bir

kesilme tarihi olmayan antikoagülasyon) önermektedir (7). Biz bu çalışmamızda; herediter trombofili tanısı almış ve takipleri planlanan hastaların dosyalarını geriye doğru tarayak hastalara niçin trombofili testi yapıldığı, mutasyonu olan hastalara nasıl bir takip ve tedavi planı çizildiği, predispozan faktörlerin, alışkanlıkların ve komorbiditelerin tromboz atağı geçirmede ne derece etkili olduğu, tedavi süreleri, kullanılan ajanları ve tedavi komplikasyonlarını irdelemeyi amaçladık.

Genel Bilgiler

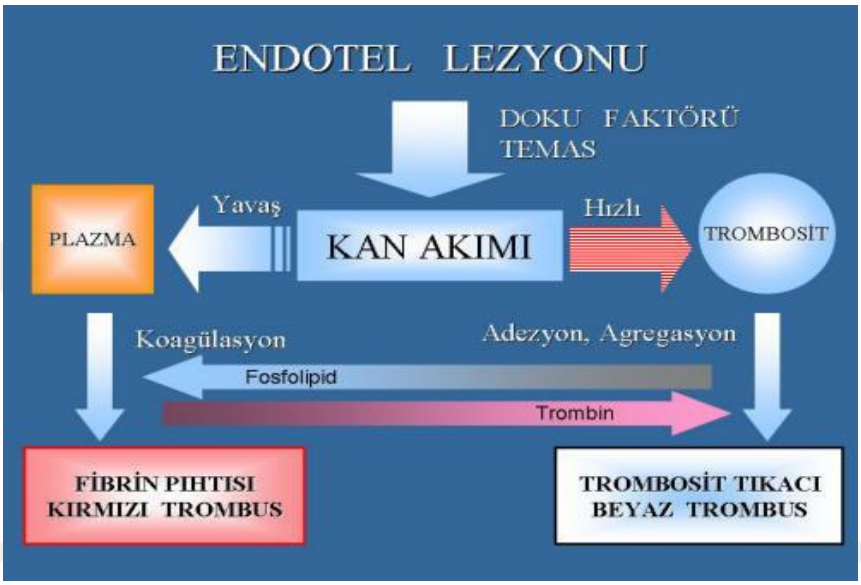
1. Tanım

Trombofili uygun olmayan pıhtılar oluşturmak için yatkınlık oluşturan, venöz veya arteriyel tromboz riskini artırabilen kalıtsal veya edinsel durumlardır. "Kalıtsal" trombofili terimi, genetik mutasyonların pıhtılaşma sistemindeki bir proteinin miktarını veya işlevini etkilediğinde ortaya çıkabilen durumları içermektedir. Fonksiyonel mutasyonlar sonucu protein kaybı ile AT, PrC ve PrS eksiklikleri görülürken (1–3), protein işlev değişikliği ile de FVL ve protrombin geni 20210 A / G mutasyonları görülmektedir (4,5). Bebeklik ve çocukluk döneminde görülen trombotik olaylar giderek artan oranda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir (18). Pıhtı oluşturma eğilimi genetik faktörlerden, pıhtılaşma mekanizmasındaki kazanılmış değişikliklerden veya daha yaygın olarak genetik ve edinilmiş faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilmektedir (19). Kalıtsal bir trombofilide, AT veya PrC eksikliği gibi, klinik bir bozukluğun ortaya çıkması için herediter veya edinilmiş bileşenlerle etkileşim oluşması gerekmektedir (20). Homozigot bir anormallik veya iki ve daha fazla heterozigot anormal faktörün kombinasyonu, erken yaşta klinik olarak belirgin trombotik bozukluklara yol açabilmektedir. Bununla birlikte, tek başına daha hafif heterozigot mutasyonlar daha çok laboratuvar ortamında rastlantısal tanı almaktadırlar (20).

Pıhtılaşma ve Fibrinoliz;

Rudolf Virchow, 1856'da, pulmoner emboli (PTE) etyolojisini açıklayan bir hipotez ortaya koydu, bu hipotezle venöz ve arteriyel trombozun üç ana nedeninin anlaşılmasını sağladı; staz, endotel hasarı ve dolaşan kandaki anormallikler. Venöz trombozlarda ön planda venöz staz etkili olurken, arteriyal tromboembolilerde endotel hasarı rol oynamaktadır. Daha sonra, çok sayıda araştırmacı fibrin oluşumu ve fibrin çözünmesi arasındaki hemostatik denge kavramını açıklamıştır.

Hemostatik ve fibrinolitik yolaklara ilişkin yapılan araştırmalar geliştikçe, pıhtılaşma sürecinde bir dengesizlik oluşturabilen ve böylece Virchow tarafından başlangıçta önerildiği gibi tromboza yol açabilecek belirli faktörler olduğu ortaya çıkmıştır. Hem pıhtılaşma hem de fibrinoliz yolunun anlaşılması, hemostazda böyle bir dengesizliğe neden olabilecek spesifik faktörlerin belirlenmesine yardımcı olmuştur.



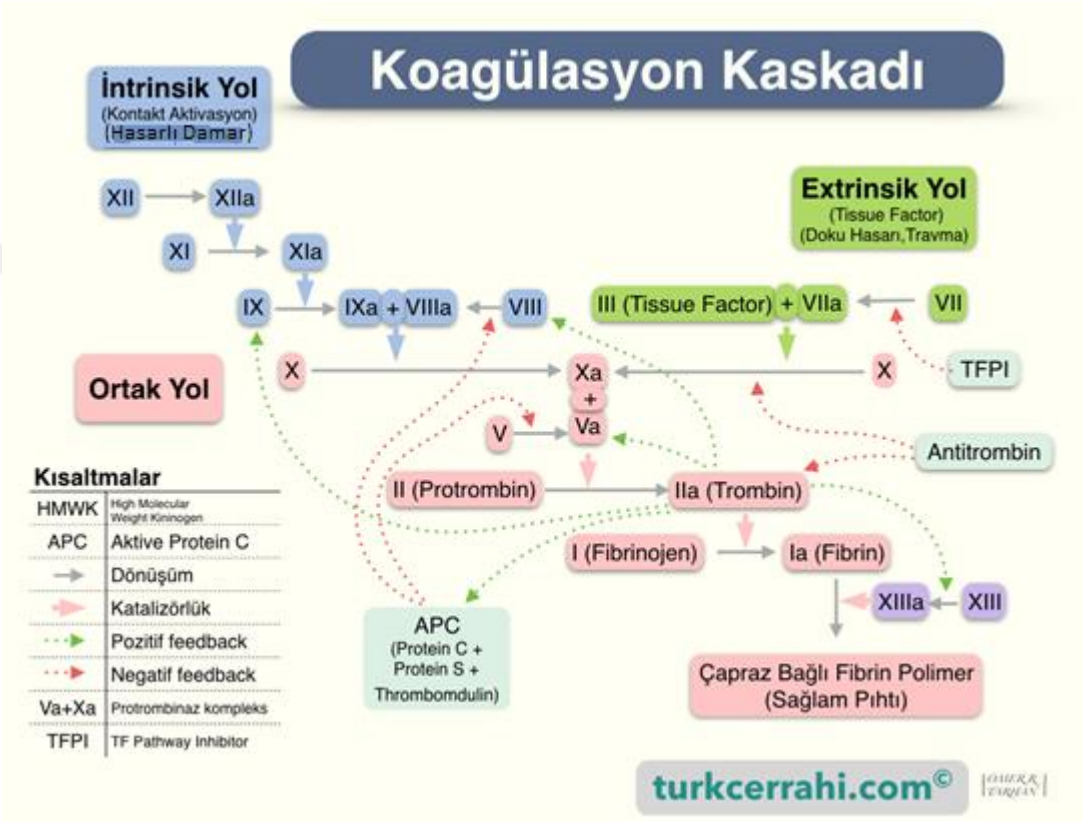
Şekil-1: Endotel hasarı sonrası trombüs oluşum mekanizması (Virchow triadı)

Koagülasyon Kaskadı;

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler, fibrinin oluşumunu ve bozulmasını düzenleyen iki ayrı fakat bağlantılı enzim kaskadlarıdır. Kan pıhtılaşma sistemi veya pıhtılaşma yolu proteolitik bir kaskattır. Pıhtılaşma yolu, aktivasyon sürecini kontrol eden bir dizi pozitif ve negatif feedback döngüsü olarak işlev görmektedir. Yolun nihai hedefi, daha sonra çözünür fibrinojeni, pıhtı oluşturan fibrine dönüştürebilen trombin üretmektir. Trombin üretimi üç faza ayrılabilir: faktör X'un üretimi için alternatif yollar sağlayan intrensek ve ekstrensek yollar ve trombin oluşumu ile sonuçlanan son ortak yol.

Faktör VIIa, vasküler hasar bölgelerinde endotelyal hücrelerin ve monositlerin yüzeyindeki doku faktörüne (TF) bağlandığında pıhtılaşma başlatılır. TF-faktör VII kompleksi, sırasıyla faktör IX ve X'u aktive eder(faktör IXa ve Xa). Faktör Va ve Xa birlikte protrombini trombine çevirir. Trombinin de

çoklu protrombotik rolleri olup; çözünür fibrinojeni sonunda hemostatik tıkacı oluşturacak olan çözünmez fibrine çevirir ve faktör V, VIII, XI ve XIII faktörlerini aktive eder. Trombin ayrıca PrC'yi aktive etmek için trombomodulin ile bir enzim kompleksi oluşturarak bir antikoagülan etki üretmeye çalışır. TF-faktör VIIa kompleksi, TF yolu inhibitörü tarafından hızla inaktive edilir.



Şekil-2: Hemostaz, koagülasyon kaskadı

Doğal Koagülasyon İnhibitörleri;

Aktif pıhtılaşma faktörleri serin proteazlardır ve aktiviteleri doğal olarak oluşan birkaç plazma inhibitörü tarafından yönetilir. Pıhtılaşma sisteminin en önemli inhibitörleri AT, PrC ve PrS'dir (21). Bu üç proteinden birinin kalıtsal bir eksikliği, 45 yaşından önce venöz tromboz (VTE) ile başvuran hastaların yaklaşık % 15'inde bulunmaktadır (22).

Antitrombin, ko-faktörü heparin ile etkileşerek pıhtılaşma sürecinde önemli bir rol oynayan serin bir proteinaz inhibitörüdür. AT, trombini doğrudan inaktive eder ve ayrıca kovalent bir kompleks oluşturarak faktör IX, X ve XI

faktörlerini inaktive eder. Faktörlerin çoğunun inhibisyonu yavaştır; ancak, heparin ve heparin benzeri bileşiklerin AT'e bağlanmasıyla işlem en az 1000 kat hızlandırılabilmektedir (23). PrC, çoğunlukla trombinin trombomodulin ile etkileşimi sonucu aktive edilmektedir. Aktive PrC, trombosit ve endotelyal hücre yüzeyi, faktör Va ve VIIIa faktörlerini proteolitik olarak etkisiz hale getirir ve bu nedenle trombin üretimini ve daha sonraki pıhtılaşma adımlarını bloke etmektedir. PrC, ko-faktör olarak K vitaminine bağımlı PrS'e ihtiyaç duymaktadır. Pıhtılaşma inhibitörlerinin azlığı ve / veya pıhtılaşma faktörlerinin artan aktivasyonu arasındaki dengesizlik tromboza yol açmaktadır (21).

Fibrinolizis;

Spesifik bazı enzimlerin, dolaşımdaki pıhtıların uzaklaştırılması ve hücre dışı matriks proteinlerinin turnoverinde etkili olduğu görülmüştür. Bu ortamdaki en önemli enzimlerden biri plazmindir. Plazminin ana rolü, kan pıhtısının yapısal temelini oluşturan fibrini parçalamaktır. Plazmin, plazminojen olarak inaktif formda bulunmakta; plazminojenin aktivasyonuna, serin proteaz enzimleri olarak bilinen doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz (u-PA) aracılık etmektedir. T-PA ve u-PA'nın proteolitik aktivitesi, spesifik proteaz inhibitörleri olarak bilinen plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) -1 ve PAI-2 tarafından düzenlenmektedir. Plazminojen eksiklikleri de hastalarda trombofiliye yatkınlık oluşturulabilmektedir.

Tarihsel Gelişim;

Herediter trombofili kavramı ilk olarak 1960'larda bir ailede azalmış AT seviyelerinin tekrarlayan tromboz ile ilişkili olduğu gösterildiğinde tam olarak tanınmıştır (1). Bundan sonra, yapılan bir çok çalışma ile AT eksikliği ve bu bozuklukla ilişkili riskler için neredeyse 250 farklı mutasyon gösterilmiştir. Kalıtsal trombofili için diğer nedenleri bulmanın bir sonraki adımı 16 yıl sonra PrC eksikliğinin ortaya konmasıyla devam etmiştir (2). Broekman ve ark. (24) tarafından 1983'te üç Hollandalı aile üzerinde yapılan bir araştırma ile bu eksikliğin daha iyi anlaşılması sağlanmış ve otozomal dominant (OD) kalıtım paterni doğrulanmıştır. PrC ile ilgili yapılan bu çalışma, kalıtsal trombofililerin

değişken klinik sunumu olan bir poligenik bozukluk olduğunu göstermiştir. Bunu birkaç yıl sonra, PrC 'nin kofaktörü olan PrS'in kalıtsal eksikliğinin keşfedilmesi izlemiştir (25). Bu proteinlerin üçü, AT, PrC ve PrS, pıhtılaşmanın downregülasyonunda rol oynamaktadır. Bu proteinlerin eksiklikleri, artan trombin oluşumuna ve tromboza yatkınlığa neden olmaktadır.

Aktive protein C-direncinin (APC-R), 1993'te tanımlanmasıyla birlikte, artan trombotik risk için multipl genetik faktörlerin olduğu doğrulanmış olup, bu buluş VTE olaylarının tanı ve tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir. Dahlback ve ark. (26), Güney İsveç'li geniş bir ailede, birkaç nesil boyunca erkeklerde ve kadınlarda trombotik olayların görüldüğü ve otozomal dominant kalıtım paterni gösteren herediter bir trombofili tanımlamıştır. Normal plazmaya APC'nin eklenmesini takiben aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 'nın önemli bir ölçüde uzadığını gözlemlemişlerdir (APC, faktör Va ve faktör VIIIa 'yı etkisiz hale getirir, böylece mevcut trombini azaltır). Aksine, etkilenen ailenin plazmasında, APTT'de önemli bir uzama eksikliği gösterilmiştir. Araştırmacılar, PrC / PrS düzenleyici sisteminde bir anormallik olduğu sonucuna varmışlardır. Daha sonra, bu anormallik APC için substrat proteinlerinden birinde tek bir amino asitin yer değiştirmesi olarak tanımlanmış ve Faktör V mutasyonunu ortaya koymuştur. Bu mutasyon daha sonra Bertina ve Leiden Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından karakterize edilmiştir (27). Dahlback ve arkadaşları daha sonra Güney İsveç'teki nüfusun yaklaşık % 15'inin faktör V Leiden (FVL) geni taşıdığını bildirmiştir.

Genetik protrombotik risk faktörlerinin erken keşifleri, belirli pıhtılaşma proteinlerinin konsantrasyonlarında veya fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan gen mutasyonlarını içermiştir. Sonunda çalışmalar, mutasyonlar sonucunda proteinlerin yükselmesinin trombofili için bir risk taşıyabildiğini göstermiştir. Örneğin, yüksek Faktör VIII, özellikle akut faz reaktanından ziyade ailesel özellik olduğunda, tekrarlayan venöz tromboz için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (28). Konjenital trombofili için hiperhomosisteinemi, artmış lipoprotein-a (Lp-a) ve disfibrinojenemi gibi çeşitli başka faktörler de tanımlanmıştır. Çalışmalar ayrıca bu faktörlerin trombofiliye yol açan diğer kalıtsal nedenlerle birlikte olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, yapılan

çalışmalar neticesinde, son yıllarda trombofili değerlendirme ve yönetiminde belirgin bir değişiklik olmuştur. Tablo 1 'de genetik trombofilinin sık gözlenen, nadir ve orta sıklıkta görülen faktör mutasyonlarının bir listesi sunulmaktadır (29).

Sık nedenler	Nadir nedenler	Orta sıklıkta
FVL mutasyonu	Disfibrinojenemi	Faktor VIII yüksekliği
PGM (G20210A)	Hiperhomosisteinemi	Faktor IX yüksekliği
Protein C eksikliği		Faktor XI yüksekliği
Protein S eksikliği		Plasminojen eksikliği
Antithrombin eksikliği		Doku plasminojen aktivatorü
		Lipoprotein a yüksekliği
		Faktor VII yüksekliği
		Faktor XII eksikliği
		Platelet glikoprotein gen polimorfizmi
		Plasminojen aktivator inhibitorü(PAI)
		Heparin kofaktör II eksikliği
		Trombomodulin gen defekti
		Histidinden zengin glikoprtotein eksikliği

Tablo-1: Herediter Trombofili Nedenleri

2. Epidemiyoloji

Venöz trombozun genel insidansı 1000'de 1 'in altındadır. Pediyatrik popülasyonda derin ven trombozu (DVT) oranları 100.000 'de bir (18) olup daha nadirdir ve yaşlı hastalarda sıklığı artmaktadır. Konjenital trombofiliyi anlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, henüz keşfedilmemiş herediter trombofili formları olabileceğinden, konjenital trombofilinin gerçek prevalansını belirlemek mümkün olmamaktadır.

Genetik trombofili ile ilişkili pediatrik bozukluklar arasında yenidoğan purpura fulminansı, renal ven trombozu, vena kava trombozu ve hepatik ven trombozu bulunmaktadır. PTE, Legg Calve Perthes ve serebral palsi genetik trombofili ile ilişkilendirilmiştir (29). Protein C veya S 'nin tam eksikliği (homozigot bireyler) yenidoğan purpura fulminansına ve 16.000-360.000 'de yaklaşık 1 insidansla yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilmektedir (30).

Venöz trombozu olan beyaz çocuklarda vaka serileri ve vaka kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçların bir özeti Tablo 2 'de sunulmaktadır (31).

	Kontrol	Hasta	% (95% CI)
FVL mutasyonu	15/30	83/261	11 (6.2–19.7)
PGM (G20210A)	4/370	11/261	4.1(1.3–12.8)
Protein C eksikliği	3/370	24/261	12.4 (3.7–41.6)
Protein S eksikliği	3/370	15/261	7.5 (2.1–26)
Antithrombin eksikliği	0/370	9/261	--
Lipoprotein a > 30 mg/dl	19/30	78/261	7.2

Tablo-2: *Venöz trombozu olan beyaz çocuklarda risk faktörlerinin prevalansı: Olgu serileri ve olgu kontrol çalışmalarından elde edilen sonuçların bir özeti* (31).

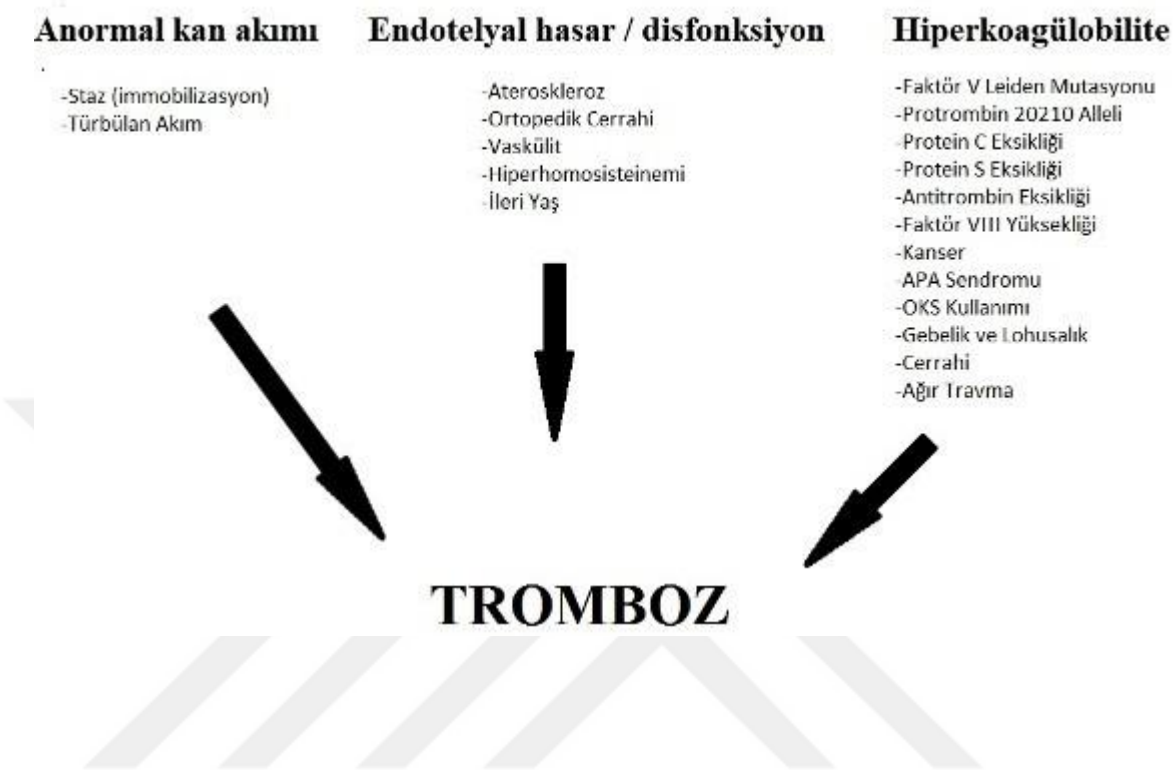
Tromboembolik olaylar her yaşta önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Muhtemelen düşük antitrombin, heparin kofaktör II ve PrC konsantrasyonları nedeniyle, düşük fibrinolitik kapasite ile birlikte, yenidoğanlar büyük çocuklardan daha fazla tromboembolik komplikasyon riski taşımaktadırlar (31). Vasküler olay insidansı, yaşamın ilk yılından sonra önemli ölçüde azalır ve ergenlik döneminde yine azalmış fibrinolitik aktivite ile ilişkili olarak ikinci bir pik yapar. Son 40 yılda trombofililerin moleküler düzeyde anlaşılmasının artmasıyla birlikte, bozukluğun nasıl teşhis edileceği ve yönetileceği konusunda kavramsal değişiklikler geliştirilmiştir. Kalıtsal trombofili olan bireylerin kalıtım paternlerini ve risklerini anlamak için çeşitli popülasyonlarda çalışmalar yapılmış ve familyal trombozun başlangıçta değişken prezentasyona sahip OD kalıtımlı bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, yeni çalışmalar konjenital trombofililerin aslında bir ailede iki veya daha fazla gen kusurunun kombinasyonunun bir sonucu olabileceğini ortaya koymuştur (32).

Tablo-3: Kalıtsal risk faktörlerinin genel popülasyon ve trombozlu hastalarda görülme oranları

	Genel popülasyonda (%)	İlk trombozlu hastalarda (%)
Antitrombin eksikliği	0.1-0.3	1
Protein C eksikliği	0.2-0.4	3
Protein S eksikliği	0.2-0.5	2
APC'ye direnç	2-15(5)	20
Protrombin 20210A	2	6
Hiperhomosisteinemi	2-12	10-20
Faktör VIII yüksekliği	6-11	10-25

3. Etiyoloji

Şekil-3: Tromboz oluşumunun Edinsel ve Kalıtsal nedenleri



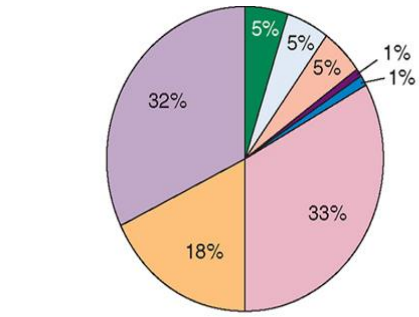
Tablo-4: Herediter trombofili nedenleri

Kanıt derecesi yüksek olanlar

- Antitrombin eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Aktive protein C rezistansı=Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin G20210A mutasyonu
- Homosistinüri

Kanıt derecesi orta olanlar

- Faktör I (fibrinojen), Faktör II (protrombin), FVIII, IX, XI düzey yükseklikleri
- Faktör XIII polimorfizmleri
- Hiperhomosisteinemi
- Disfibrinojenemi
- Doku faktörü yolu inhibitörü eksikliği



Herediter Trombofililerden Bazıları;

3.1. Faktör V Leiden(FVL) Mutasyonu

Bertina ve arkadaşları ilk olarak 1994 yılında faktör V geninde, aktive protein C ile inaktivasyona daha az duyarlı hale gelen bir kusur tanımlamışlar (33). 1 yıl sonra Kalafatis ve arkadaşları, membrana bağlı profactor Va'nun inaktivasyon mekanizmasının düzenli bir olay olduğunu göstermiştir. Faktör Va, APC tarafından sırasıyla, Arg506, Arg306 ve Arg679 'a ayrılır (34). Araştırmalar, Arg506 'daki peptit bağı ayrılmasının, sırasıyla Arg306 ve Arg679 'da ayrılan alanların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığını öne sürmüştür. Aynı zamanda Shen ve Dahlback ve arkadaşları, faktör V 'in, APC aracılığı ile faktör VIIIa 'nın inaktivasyonunda da bir kofaktör olduğunu göstermişlerdir (35). Faktör V inaktivasyonunun anlaşılmasının hemen ardından APC 'nin aPTT 'yi uzatamadığı görülmüş ve böylece "aktive protein C direnci" terimi geliştirilmiştir (36).

Daha sonraki çalışmalar, APC direncine sahip hastaların çoğunun, C proteininin proteolitik etkisine dirençli bir faktör V alleline sahip olduğunu göstermiştir. Faktör V Leiden olarak adlandırılan, faktör V Q506 veya Arg506Gln olarak da bilinen bu gen ürünü, ilk olarak Hollanda 'da tanımlandığı için tanımlandığı şehirden adını almıştır. FVL, normal genin bir varyantıdır ve APC ile bölünmeye duyarlı değildir. Sonuç olarak protrombinaz kompleksi içinde trombin üretimini arttıran daha fazla faktör Va olduğundan, bir hiperkoagülabilite durumu söz konusu olmaktadır. APC 'nin faktör Va ve VIIIa inaktivasyonunda, Faktör V 'in PrS ile birlikte bir kofaktör olarak rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bu bölünme ürününün eksikliği, APC 'nin antikoagülan aktivitesini azaltmaktadır.

Tromboz öyküsü olan hastalarda, Faktör V 'deki Arg306 allelinde bazı mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlardan biri Arg306 'daki treonin (faktör V Cambridge) ’nin (37), glisin (Hong Kong Çince) (38) ile yer değiştirmesidir. FVL mutasyonu ve tip I faktör V eksikliği nedeniyle heterozigot APC direnci olan hastalar tanımlanmıştır (39). Bu bireylerin plazması, homozigot FVL hastalarında görülene benzer şekilde, aPTT testlerinde ciddi APC direnci göstermektedir. Bu hastalarda, sadece FVL heterozigot mutasyonu olan

akrabalarından, daha fazla tromboz eğilimi görülmektedir. Bu da klinik fenotipin, FVL homozigot mutasyonu olan hastalarla benzer olduğunu düşündürmektedir.

FVL Mutasyonu ve Tromboz Riski;

Çeşitli popülasyonlarda, derin ven trombozu (DVT) nedeni olarak, FVL mutasyonu olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Başlıca klinik prezentasyon pulmoner emboli olan veya olmayan derin ven trombozudur. Muhtemelen plasental damarların trombozu nedeniyle faktör V Leiden mutasyonunun, açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybının bazı vakalarında rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (40).

Genel olarak, tromboembolik bir olay için nispi risk heterozigot bireylerde yedi kat artmışken, homozigot bireylerde bu oran 80 kat artışmıştır (36). Yapılan çalışmalarda, FVL homozigot bireylerin yüzde 40 'ının 33 yaşına kadar en az bir venöz tromboz atağı geçirdiği, heterozigotlarda bu oranın yüzde 20 ve hiç mutasyonu olmayanlarda yüzde 8 olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada doğrulanmış bir DVT veya PTE ’si olan hastalarda FVL mutasyonu için heterozigotluk insidansının yüzde 12 olduğu saptanmıştır (40). Altmış yaşın üzerindeki erkeklerde görülme sıklığı, belirleyici provake edici faktör olmaksızın yüzde 26 'ya ulaşmıştır.

Normal popülasyonla kıyaslandığında, yaşam boyu en az bir tromboz atağı görülme olasılığı, PrS eksikliği taşıyıcıları için 8.5 kat, AT eksikliği için 8.1 kat, PrC eksikliği için 7.3 kat ve FVL için 2.2 kat daha yüksek bulunmuştur (41).

3.2. Protrombin (faktör II) Gen Mutasyonu(PGM);

Protrombin (faktör II), pıhtılaşma kaskadının son ürünü olan trombinin öncüsüdür. Protrombinin prokoagülan, antikoagülan ve antifibrinolitik aktiviteleri vardır ve bu nedenle protrombin içeren bir bozukluk hemostazda çoklu dengesizliklere neden olabilmektedir. VTE ’si olan Hollandalı 28 aile ile yapılan, 1996 yılında yayınlanan bir çalışma raporunda, protrombin geninin 3' untranslated bölgesinde (3' UTR) nükleotid 20210 'da guanin yerine adenin

olduğu tespit edilmiş (5) ve protrombin genindeki G20210 lokusunun, protrombin aktivite düzeylerini ve tromboza yatkınlığı etkilediği ortaya konulmuştur (42).

PGM ve Tromboz Riski;

Protrombin G20210A gen mutasyonu, DVT için, FVL mutasyonundan daha düşük bir risk ile ilişkilendirilmektedir. Popülasyon temelli bir çalışma olan Leiden Trombofili Çalışması`nda, sağlıklı taşıyıcılar arasında G20210A alelinin prevalansının venöz tromboz hastalarında %6.2 ve sağlıklı kontrol grubu arasında %2.3 olduğu gösterilmiştir. Çalışma ayrıca, protrombin gen mutasyonu olan heterozigotlar arasında, çalışmadaki tromboz hastalarının %87 'sinin protrombin aktivitesinin >1.15 U / ml olduğunu, sağlıklı bireylerin sadece %23 'ünde bu kadar yükseldiğini göstermiştir (36).

Yapılan bir çalışmada, 1996 yılında, G20210A aleli olanlar için DVT riskinin sağlıklı popülasyona göre %2.8 olduğu gösterilmiş ve sonuçlar, artmış protrombinin ve G20210A alelinin varlığının tromboz için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Heterozigot taşıyıcıların, normal bireylere göre %30 daha yüksek plazma protrombin düzeylerine sahip olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir.

3.3. Protein C Eksikliği;

Protein C eksikliği, faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonundan daha az görülmektedir (19). PrC eksikliği, OD kalıtılır ve ailesel VTE ile ilişkilidir. C protein geni, kromozom 2 (2q13-14) üzerinde bulunur ve faktör IX geni ile yakın ilişkili olduğu görülmektedir (43). APC 'nin birincil etkisi, etkin trombin üretimi ve faktör X aktivasyonu için gerekli olan pıhtılaşma faktörleri olan Va ve VIIIa'yı etkisiz hale getirmektir (44). APC 'nin inhibe edici etkisi, başka bir K vitaminine bağımlı protein olan PrS tarafından belirgin şekilde arttırılmaktadır.

Heterozigot PrC eksikliğinin iki ana alt tipi (Tip I ve Tip II) tanımlanmıştır. Bu iki alt tip ile 160'ın üzerinde farklı gen anormalliği ilişkilendirilmiştir (45).

Tip I eksiklik, daha yaygındır. En fazla etkilenen hastalar, plazma PrC konsantrasyonunun, normalin yaklaşık yüzde 50 'si kadar azalmış olduğu heterozigotlardır (46). Heterozigot tip I PrC eksikliği olan hastalarda belirgin fenotipik değişkenlikler vardır. Semptomatik ve asemptomatik bireylerde benzer mutasyonlar bulunmuştur. Bu bulgu, tek başına PrC geni mutasyonunun fenotipik değişkenliği açıklamadığını göstermektedir.

Tip II eksikliği olan bireyler, fonksiyonel aktivitesi azalmış normal plazma PrC antijen seviyelerine sahiptirler. Bu bozuklukta, PrC fonksiyonunu etkileyen çeşitli nokta mutasyonları tanımlanmıştır (45).

PrC Eksikliği ve Tromboz riski;

Protein C'nin klinik belirtileri antitrombin eksikliğine benzer olsa da, PrC eksikliğinin bazı benzersiz özellikleri vardır. Manco-Johnson ve ark, 1988 yılında, 11 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, homozigotların bebeklikte purpura fulminans olarak nitelenen ciddi bir trombotik eğilim geliştirebileceğini öne sürmüşlerdir (47). Başka bir çalışmada PrC eksikliği olan heterozigot bireylerde warfarine bağlı cilt nekrozu gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (48). Aynı zamanda, PrC eksikliğinin DVT, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve tekrarlayan gebelik kaybı gibi olumsuz gebelik sonuçlarında da rol oynadığı görülmüştür (49).

Hollanda ve ABD'de yapılan aile çalışmaları, PrC eksikliği olan aile bireylerinde VTE riskinin 8-10 kat arttığını ve 40 yaşına kadar %50 veya daha fazla trombotik olay yaşayacağını göstermiştir (46,50). PrC eksikliği olan hastalarda venöz tromboembolizmin ilk atakları, vakaların yaklaşık yüzde 70 'inde kendiliğinden görülmektedir. Olguların geri kalanı, bu popülasyondaki trombotik olayların ortaya çıkmasında diğer genetik veya edinsel faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Hollanda 'da yapılan başka çalışmalar, çoğu hastanın yirmili yaşların başlarına kadar asemptomatik olduğunu ve 50 yaşına yaklaştıkça artan sayıda trombotik olay yaşadığını göstermiştir. Lensen ve arkadaşları (51), trombotik bir olay için ortanca başlangıç yaşı ve tromboz riskinin hem PrC eksikliği hem de FVL (APC direnci) ile benzer olduğu

sonucuna varmışlardır. Etkilenen bireylerin yaklaşık yüzde 60 'ında tekrarlayan VTE atakları görülürken, yaklaşık yüzde 40 'ında PTE belirtileri görülmüştür.

Protein C eksikliği ile ilgili ilk vaka kontrol çalışması Heijboer ve arkadaşları tarafından 1990 yılında 277 Hollandalı hasta ve 138 kontrol üzerinde yapılmış (22). Venöz trombozlu hastalarda PrC eksikliği genel prevalansı yüzde 8.3 olarak saptanırken (277 hastanın 23'ü), kontrol grubunda ise yüzde 2.2 olarak görülmüştür (yani 138 sağlıklının 3'ü).

Hem Heijboer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma hem de Tait ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, heterozigot protein C eksikliğinin popülasyon prevalansı % 0.2 olarak tahmin edilmiştir (52).

Protein C eksikliği olan aileler arasında genetik kusur ile açıklanamayan belirgin risk değişkenlikleri vardır. Ciddi derecede etkilenen ailelerde, protein C eksikliği olan bireylerin yüzde 75 kadarı bir veya daha fazla trombotik olay yaşayabilmektedir (24); diğer ailelerde tromboz oranı çok daha düşük bulunmuştur. İkinci bir trombotik kusurun, özellikle de faktör V Leiden mutasyonu, varlığı daha şiddetli hastalık için bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

3.4. Protein S Eksikliği

PrS, PrC için bir kofaktör olarak görev alır. PrS için iki homolog gen vardır: PROS1 ve PROS2, her ikisi de 3. kromozomda yer alır (53).

İki bin yılında Gandrille ve arkadaşları (54), 19 Fransız hastası arasında 15 nokta mutasyonu ve 3 polimorfizm tanımlamış ve o zamandan beri PrS eksikliği olanların yüzde 70'inde mutasyonlar tanımlanmıştır. Toplam PrS antijen konsantrasyonları, serbest PrS konsantrasyonları ve PrS fonksiyonel aktivitesi temelinde PrS eksikliğinin üç fenotipi tanımlanmıştır.

Tip I - Klasik PrS eksikliği tipi, toplam S antijen seviyesinin azalması (normalin yaklaşık % 50'si) ve serbest PrS antijeni ve PrS fonksiyonel aktivitesinde belirgin azalmalar ile ilişkili bulunmuştur (55).

Tip II - Bu tip PrS eksikliği, normal toplam ve serbest PrS seviyeleri ile karakterizedir, ancak PrS fonksiyonel aktivitesinde azalma vardır. İlginç bir şekilde, bu hastalarda başlangıçta tarif edilen beş mutasyonun tümü, PrS ’in

N-terminal ucunda bulunan ve aktive PrC ile etkileşime giren alanları içeren missens mutasyonlar olduğu görülmüştür (56).

Tip III - Tip IIa olarak da bilinen ve normal aralıktaki toplam PrS antijen ölçümleri ve serbest PrS ve PrS fonksiyonel aktivitesinin normalin yaklaşık yüzde 40 'ından daha azına düşürülmesi ile karakterizedir (57).

PrS Eksikliği ve Tromboz Riski;

Protein S eksikliği OD kalıtılır ve AT ve PrC eksikliği kadar yaygın görülmektedir (22). Klinik bulgular AT ve PrC eksikliği ile benzerdir. Tromboz, fonksiyonel PrS seviyeleri normalin %15-50 'si arasında olan heterozigotlarda ortaya çıkmaktadır.

VTE öyküsü olan 2132 vakayı kapsayan bir İspanyol çalışmasında yüzde 7,3 hastada PrS eksikliği saptanmıştır (58). Bu ve diğer çalışmalara dayanarak, Martinelli ve arkadaşları, PrS eksikliğinin yaşam boyunca tromboz gelişme ihtimalinin, kusuru olmayanlara göre 8.5 kat daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir (41).

Engesser ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptığı (59), 136 üyeli 12 aile çalışmasında; 71 'inin Tip I PrS eksikliği için heterozigot olduğunu görmüşler. Defekti taşıyanların %55 'inde trombotik bir olay olduğu ve %77 'sinin tekrarladığı tespit edilmiştir. Ayrıca fenotipik PrS eksikliği olan ailelerde, etkilenen aile üyelerinin 45 yaşında tromboz atağı geçirmeme olasılığının yüzde 35-50 olduğu gösterilmiştir.

Protein S eksikliği olan bir aile çalışmasında, PROS1 gen defekti olan birinci derece akrabalarda normal gen olan ve hiçbir belirgin trombofili olmayanlardan beş kat daha yüksek tromboz riski olduğu gösterilmiştir (60).

Genel olarak, hem aile hem de kohort çalışmaları, diğer trombofilik bozukluklar gibi, heterozigot PrS eksikliğinin genellikle yetişkinlikte tromboembolik bir olayla ortaya çıktığını göstermektedir. Diğer trombofililerle birlikte olduğunda veya homozigot formda PrS, genellikle purpura fulminanslı yenidoğanlarda görülmektedir (61).

3.5. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin (AT) eksikliği heterojen bir hastalıktır. AT, genellikle OD kalıtılır ve her iki cinsiyeti de eşit olarak etkilemektedir. Antitrombin gen mutasyonları için ilk veriler 1991 yılında yayınlanmış ve daha sonra yeni mutasyonlar tarif edildikçe çeşitli revizyonlar yapılmıştır. AT eksikliklerinin farklı alt tipleri vardır:

Tip I AT eksikliği, biyolojik olarak normal proteaz inhibitör moleküllerinin sentezinin azalmasından kaynaklanmaktadır (62). Böylece AT'nin kandaki hem antijenik hem de fonksiyonel aktivitesi azalmaktadır. Bu azalma heterozigotlarda yüzde 50 civarındadır.

Tip II AT eksikliği, bu proteindeki ayrı bir moleküler defekt sonucu gözlenmektedir. Bu eksiklikte AT immünolojik aktivitesi normal olmakla birlikte, plazma AT fonksiyonel aktivitesi tromboz riskine yol açacak ölçüde azalmıştır.

Tip III AT eksikliğinde, fonksiyonel ve antijenik antitrombin düzeyleri normal olmakla birlikte, AT ile heparin arasındaki etkileşim zayıftır (52).

Heparin bağlanma bölgesi defektinde, birkaç anormal AT molekülü tanımlanmış, bu da heparin kofaktör aktivitesinde izole azalmaya neden olmuştur. Bu varyantlar genellikle molekülün amino terminal ucunda mutasyonlar barındırmaktadır (20). Etkilenen bireyler, genellikle yüzde 50 civarında plazma AT-heparin kofaktör aktivite ölçümlerine ve normal düzeyde AT aktivitesine sahiptirler.

AT Eksikliği ve Tromboz Riski;

Konjenital antitrombin eksikliği otozomal dominant olarak kalıtılır. Etkilenen hastalar normalin %40-60 'ı kadar AT seviyelerine sahiptir ve etkilenenlerin %70 'inde 50 yaşından önce trombo-embolik olaylar görülmektedir. Ergenlikten sonra görülmeye başlamakta ve risk ilerleyen yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (63).

AT düzeylerinin protein kaybettiren durumlarda da azalması tanı açısından zorluklar oluşturmaktadır. İleri derecede malnütrisyonun yanı sıra karaciğer hastalığı olan hastalarda da AT düzeylerinde belirgin düşüşler meydana gelmekte ve bunlar tanı açısından yanlış sonuçlara neden

olabilmektedir. Etkilenen bireylerde AT eksikliğinin kendisinin mi yoksa diğer faktörlerle birlikte mi tromboembolik bir olay meydana getirdiği de tartışma konusudur (64).

Plazma AT seviyelerini ölçmek için sadece bir immünoanaliz kullanılarak yapılan bir çalışmada AT eksikliği prevalansı 2000 ila 5000 ’de bir bulunurken; AT-heparin kofaktör aktivitesini ölçen fonksiyonel testler kullanılarak yapılan çalışmalar ile bu oran 250 ila 500 ’de bir olarak saptanmıştır (52). Bu çalışmalarda tanımlanan AT eksikliği olan hastaların çoğunda bireysel veya ailesel tromboz öyküsü olmayıp, heparin bağlanma bölgesindeki mutasyonlara bağlı tip II defekt izlenmiştir. İlk trombotik olayı olan hastalar arasında, kalıtsal AT eksikliğinin prevalansı yaklaşık yüzde 0.5 ila 1 civarında olup, FVL, PGM veya PrS / PrC eksikliğinden daha az görülmektedir. Yakın tarihli başka bir çalışmada, asemptomatik taşıyıcı olan akraba evliliği bulunan ebeveynlerin homozigot çocuklarında plazma AT-heparin kofaktör düzeyleri, normalin yüzde 10 'undan daha düşük olduğunda ciddi venöz veya arteriyel tromboz geliştiği gösterilmiştir (65).

Kalıtsal trombofili hastaları arasında mutlak tromboz riski 1998 yılında Martinelli ve arkadaşları tarafından 1213 kişiden ve 150 soydan oluşan bir İtalyan kohort çalışmasında değerlendirilmiştir (41). Çalışma FVL, AT, PrC veya Prs eksikliğine bağlı kalıtsal trombofili olanlarda tromboz riskini karşılaştırmış. Hiçbir kusuru olmayanlara kıyasla yaşam boyu tromboz gelişme olasılığı, PrS eksikliği taşıyıcıları için 8.5 kat, tip I AT eksikliği için 8.1 kat, PrC eksikliği için 7.3 kat ve FVL için 2.2 kat olarak saptanmıştır.

3.6. Disfibrinojenemi;

Anormal fibrinojen üretimi disfibrinojenemiye neden olabilmektedir. Anormal fibrinojen, genellikle fibrine, anormal trombin aracılı dönüşüm göstermektedir. Lijnen ve arkadaşları (66), 1984 yılında, normal fibrin ile gözlenen doku tipi plazminojen aktivatörü ile plazminojenin aktivasyonunun fibrin aracılı artışının, doku tipi plazminojen aktivatörün fibrine bağlanması normal olmasına rağmen, fibrin Dusard olarak bilinen anormal tip ile güçlü bir şekilde azaldığını bildirmiştir. Büyük olasılıkla, bu bozulmuş fibrin aracılı

plazminojen aktivasyonunun, etkilenen hastalarda trombofili nedeni olduğu öne sürülmüştür. Literatürde 330 farklı fibrinojen varyantı bildirilmiş olup, vakaların yüzde 90 'ından fazlasında nokta mutasyonları olduğu gözlemlenmiştir (67). Konjenital disfibrinojenemiler, hastanın ilk tanımlandığı veya değerlendirildiği şehirden adını alır ve aynı şehirden birkaç disfibrinojenemi olduğunda (örn. Caracas V) Roma rakamları şehir adından sonra eklenmektedir. Nadir istisnalar dışında, konjenital disfibrinojenemilerin kalıtım şekli otozomal dominanttır.

Disfibrinojenemi ve Tromboz Riski;

Disfibrinojenemili hastaların çoğu klinik olarak asemptomatik iken, bazıları kanama diyatezi, diğerleri trombofili, bazen de hem kanama hem de tromboembolizm ile birlikte görülebilmektedir. Heijboer ve arkadaşları, 1990 yılında, hem kanama hem de tromboemboli olanların aile fertlerinde tromboz riskinin, etkilenmemiş olanlardan çok daha yüksek olduğunu göstermiş, bu da bazı disfibrinojenemiler ve tromboz arasında gerçek bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. İki bin yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada, beta-fibrinojen genindeki kayıp mutasyonlarının fibrinojen sekresyonunu bozarak konjenital afibrinojenemiye neden olabileceğini göstermiştir (68). Bununla birlikte, anormal fibrinin tromboz ile nasıl sonuçlandığının kesin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

Venöz tromboz öyküsü olan hastalarda konjenital disfibrinojenemi prevalansının yüzde 0.8 olduğu tahmin edilmektedir. Disfibrinojenemi hastalarında trombozun gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yaklaşık yüzde 10 ila 20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (69).

3.7. Hiperhomosisteinemi;

Hiperhomosisteinemi, hem genetik hem de edinilmiş bir anormallik olabilir. Homosistinüri ve hiperhomosisteinemi, plazma ve idrar homosistein konsantrasyonlarında belirgin artışlara neden olabilen, nadir görülen konjenital metabolik bozukluklardan kaynaklanabilir.

Homosistein, metiyoninden türetilen bir amino asittir. Hiperhomosisteinemi, homosisteinin bozulmuş hücre içi metabolizması sonucunda kanda artan miktarda amino asit biriktiğinde ortaya çıkan metabolik tablodur. Homosistein vücutta iki yolla metabolize edilir: transsülfürasyon ve remetilasyon. Homosisteinin transsülfürasyonu sonucu sistein ortaya çıkar ve reaksiyon, sistatiyonin-y-sentaz ile katalize edilir. Bu işlem, bir kofaktör olarak piridoksal fosfat (B Vitamini) gerektirir. Homosisteinin remetilasyonu sonucunda ise metiyonin üretilir. Bu reaksiyon ise, metiyonin sentaz veya betain-homosistein metiltransferaz ile katalize edilir ve B12 vitamini (kobalamin), metiyonin sentaz için kofaktör olan metilkobalaminin öncüsüdür.

Genetik hiperhomosisteineminin en yaygın şekli, azaltılmış enzimatik aktiviteye (T mutasyon) sahip metilen tetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) termolabil bir varyantının üretilmesinden kaynaklanmaktadır (70). Bu varyantı kodlayan gen, 677. amino asidinde (C677T) bir alanin-valin içermektedir (71).

Homosisteinemi ve Tromboz Riski;

McCully 1969'da (72), erken ateroskleroz ve arteriyel trombozun ciddi hiperhomosisteinemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonraki araştırmalar bu hipotezi doğrulamış olup, son zamanlarda hiperhomosisteineminin tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. Genel popülasyonda şiddetli hiperhomosisteinemi nadir görülmesine rağmen, hafif hiperhomosisteinemi yüzde 5-7 civarlarında görülmektedir (73).

Den Heijer ve arkadaşları (74), hafif hiperhomosisteineminin VTE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yüksek plazma homosistein konsantrasyonlarında VTE riskinde belirgin bir artış olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda Ridker ve ark. (75), Hiperhomosisteinemi ve FVL kombinasyonunun göreceli olarak VTE riskini 3.6 kata kadar arttırdığını göstermiştir.

3.8. Faktör VIII Yüksekliği;

Artmış faktör VIII pıhtılaşma aktivitesi (fVIII: C), trombotik risk artışının bağımsız bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Hollanda'da Koster ve ark.

tarafından 1995 yılında yapılan vaka-kontrol çalışmasında, fVIII: C seviyeleri normalin yüzde 150 'sinden fazla olan bireylerde, yüzde 100 `ün altında olanlara kıyasla, ilk venöz tromboz atağında %4.8 oranında bir artış olduğu saptanmış. Hem bu çalışmada hem de açıklanamayan trombozun değerlendirilmesi için yapılan bir İngiliz çalışmasında, yüksek fVIII: C düzeylerinin görülme sıklığının yaklaşık yüzde 25 olduğu saptanmıştır (76). Kraaijenhagen ve ark. (77), Hollandalı 185 birey üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, fVIII:C 'nin farklı düzeyleri ve buna bağlı tromboz riskini değerlendirmiş; Faktör VIII:C >200IU / dl için tromboembolizm riskinin tek bir tromboz atağı için % 11 ve tekrarlayan tromboembolizm atakları için % 45 civarında arttığı saptanmıştır. Çalışma, fVIII:C 'yi tromboz için bağımsız bir risk faktörü olarak göstermiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde, Kraaijenhagen ve ark., faktör VIII'in artış derecesi ile tromboz riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

3.9. Yüksek Lipoprotein a;

Lipoprotein a (Lp-a) tromboembolizm için kalıtsal bir risk faktörüdür (78). Lp-a, plazminojenin hücre yüzeyine bağlanmasını inhibe ederek plazmin oluşumunu ve ardından pıhtının çözülmesini azaltmaktadır. 2001 yılında, Caplice ve arkadaşları, antifibrinolitik etki mekanizması ile birlikte, Lp-a 'nın, doku faktörü (TF) aracılı pıhtılaşmanın büyük endojen bir regülatörü olan TF-yolu inhibitörünü bağladığını ve etkisiz hale getirdiğini göstermiştir (79). İki bin yılında von Depka ve ark. tarafından yapılan Almanya kökenli bir vaka-kontrol çalışmasında (78), yüksek Lp-a (> 300 mg / L) ve VTE arasında bağımsız bir ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

3.10. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI)

PAI-tip 1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörünü (tPA) inhibe etmektedir. Yüksek PAI-1 seviyeleri fibrinolizin inhibisyonuna bağlı arteriyel tromboz riski ile ilişkili olabilir (80). Genel olarak, PAI-1 ve tromboz riski arasındaki ilişki hakkında mevcut veriler çelişkilidir. Schulman ve Wiman tarafından 1996 'da, ilk tromboz atağından sonra 6 aydan fazla bir süre 900

civarında İsveçli hasta takip edilmiş ve yüksek PAI-1 düzeylerinin nüks riski ile ilişkili olduğu kanısına varmışlardır (81). Crowther ve ark. 2001 yılında (82), ilk VTE atağı olan 303 Kanadalı hasta üzerinde prospektif bir kohort çalışması yapmış ve nüks olan veya olmayan hastalarda PAI-1 plazma düzeylerinde belirgin bir fark olmadığını öne sürmüşler ve idiyopatik trombozu olanlar ile başka bir risk faktörüne bağlı trombozu olanlar arasında anlamlı farklılıklar olmadığını açıklamışlardır.

3.11. Trombomodulin Gen Defekti;

Trombomodulin, PrC antikoagülan yolunun önemli bir bileşenidir. PrC antikoagülan kompleksi enzim olarak trombin (faktör IIa), kofaktör olarak trombomodulin ve substrat olarak PrC'den oluşmaktadır. Pıhtı oluşumu ilerledikçe trombin, endotel hücre yüzeyinden ayrılmaz bir zar proteini olan trombomodulin'e bağlanır (83). Trombinin trombomodulin'e bağlanması, trombin içinde, PrC'yi aktive etme yeteneği kazandırır ve trombosit aktivasyonunu veya fibrinojenin parçalanmasına neden olmayacak şekilde substrat spesifitesini değiştiren konformasyonel bir değişikliğe neden olmaktadır. Trombomodulin üretiminde bir gen kusuru olması, PrC antikoagülan yolunu etkileyecek ve bireyi tromboza yatkın hale getirecektir. Bununla birlikte, trombomodulin kusurlarının biyokimyasal tespiti, proteinin endotelyal hücredeki yeri nedeniyle zorlaşmaktadır. Trombomodulin'in ilk mutasyonu 1995 yılında, Ohlin ve ark. tarafından (84), PTE ile başvuran 45 yaşındaki bir erkekte tespit edilmiş ve hem hasta hem de sağlıklı 21 yaşındaki oğlunun G1456-T heterozigot trombomodulin gen mutasyonu taşıdığı saptanmıştır.

3.12. Kombine Eksiklikler;

Ailede birden fazla gen kusuru taşıyan bireylerin tromboembolik olaylara daha duyarlı olma olasılığı yüksektir. Mustafa S. ve arkadaşları 1998 yılında (85), tromboz ile başvuran ve esas olarak PrS veya PrC eksiklikleri bulunan hastalar arasında ikinci bir trombofilik defekt, özellikle de FVL mutasyonu, görülme sıklığında artış olduğunu ortaya koymuşlardır. İki gen

mutasyonuna sahip olanların, tek bir mutasyonu olan akrabalarından daha yüksek tromboz riski altında olduğu görülmüştür. PrC eksikliği ile kombine FVL olan aile üyelerinin %73 'ünde tromboembolik bir olay meydana gelirken, tek bir PrC eksikliği veya FVL mutasyonu olan taşıyıcıların %31 ve %13 'ünde tromboembolik bir olay yaşandığı rapor edilmiştir. İki bin yılında yapılan retrospektif bir vaka kontrol çalışmada PrC eksikliği olanların %14 'ünde FVL mutasyonu olduğu saptanmıştır (56). AT eksikliği olan 128 aile 1996 yılında incelenmiş ve ek FVL mutasyonunun olması, daha genç yaşta tromboembolik olay görülme olasılığını arttırdığı gözlemlenmiştir (86). Araştırmacılar 1999 yılında yapılan bir çalışmada, faktör V ve protrombin gen polimorfizmlerinin birlikteliğinin %58.6; faktör V ve metilentetrahidrofolat redüktaz(MTHFR) polimorfizmleri %35 ve faktör II ve MTHFR polimorfizmlerinin %7.7 olduğunu göstermişlerdir. Çalışma popülasyonunda, protrombotik polimorfizmlerin birlikteliğinin VTE riski ile önemli bir ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (87). Bu ve diğer çalışmalar, kalıtsal trombofili ve protrombotik polimorfizmlerin eşzamanlı oluşumunun, hastalarda tromboembolik olay riskini önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir.

4. Tedavi

Provoke edilmemiş trombozu olan hastalarda, uzun süreli antikoagülan tedavi sağlanmadıkça, tekrarlayan VTE için mutlak risk bulunmaktadır ve VTE riski provoke edilenlerden daha yüksektir (7,17). American College of Chest Physicians (ACCP) ‘nin güncel kılavuzları, kanama riski yüksek olmadığı veya hasta red etmediği sürece, provoke edilmemiş VTE 'den sonra uzun süreli antikoagülasyon (planlanan bir kesilme tarihi olmayan antikoagülasyon) önermektedir (7).

Gebelikte antikoagulan tedavi, özellikle mekanik kalp kapağı ve/veya antifosfolipit sendromu olanlarda, VTE, TGK ve sistemik embolinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Gebelikte, tromboz tedavisi veya profilakside unfraksiyone veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Plasentadan geçen vitamin K antagonistleri ve warfarinin ise fetal yan etkileri

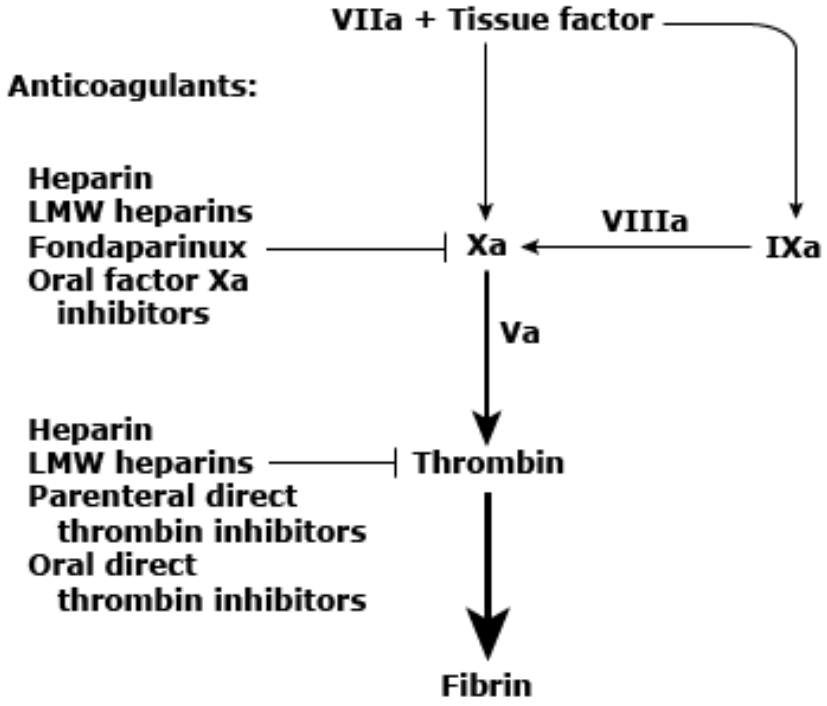
(teratojenite ve kanama riski) bulunmaktadır (88,89). Unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin, plasentayı geçmemesi nedeniyle teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmadığı bilinmektedir (90). Gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanılmasını önermektedir (88,91).

Tedavide en yaygın kullanılan ve halen kullanılmakta olan ilaç fraksiyone olmayan heparin (UFH)'dir.

VTE tedavisinde kullanılan başlıca anti-koagülan ilaçları;

1. Heparin
- Standart (fraksiyonlanmamış) heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)
2. Oral antikoagülanlar (Coumadin)
3. Yeni antikoagülan ilaçlar
    - <u>Trombin inhibitörleri :</u>
- Parenteral olanlar (Hirudin, bivaluridin, argatroban)
- Oral ajanlar (Dabigatran, sofigatran)
    - <u>Faktör Xa inhibitörleri:</u>
- Parenteral olanlar (Fondaparinux ve idraparinux)
- Oral ajanlar (Rivaroxaban, apixaban)

Diğer tedavi seçenekleri arasında; trombolitik tedavi(rekombinant t-PA, u-PA, streptokinaz), embolektomi-endarterektomi, vena kava şemsiyesi gibi seçenekler hastaya göre belirlenerek uygulanabilmektedir.



Şekil-4: Antikoagülan tedavi ajanlarının etki mekanizması

Tedavi Süresi;

Herediter trombofilisi olanlarda ilk DVT atağından sonra optimal tedavi süresi ile ilgili henüz kesin görüş birliği yoktur. İlk ataktan sonra bilinen risk faktörü varsa uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Ancak bilinen bir risk faktörü olmadan, spontan DVT varlığında ise uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmektedir (92). Altta genetik yatkınlık varsa, genetik yatkınlığın ve trombozun ciddiyetine karar verilmelidir. Uzun dönem antikoagulan tedavi ile major kanamanın her yıl %1,1- 3,8 oranında artacağı unutulmamalıdır (93–95). Tekrarlayan VTE 'lerde daha uzun süreli antikoagulan tedavi gerekmektedir; yan etkisi major hemorajidir (93,96,97). İlk DVT atağından sonra kişide genetik bir hemostaz bozukluğu ya da malignite gibi risk faktörü varsa, trombozun tekrarlama olasılığı fazladır. Ancak hastada geçici risk faktörleri varsa, OKS kullanımı, gebelik, lohusalık, cerrahi, uzun süreli hareketsiz kalma gibi trombozun tekrarlama olasılığı düşüktür (96).

Tedavi süreleri hastadan hastaya değişmekle birlikte;

Daha önce geçirilmiş VTE öyküsü olmayan distal tromboz ile gelen hastalarda tedavi süresi; 3 ay,

Daha önce geçirilmiş VTE öyküsü olmayan proksimal DVT ya da PE ile gelen hastalarda tedavi süresi; 3-6 ay,

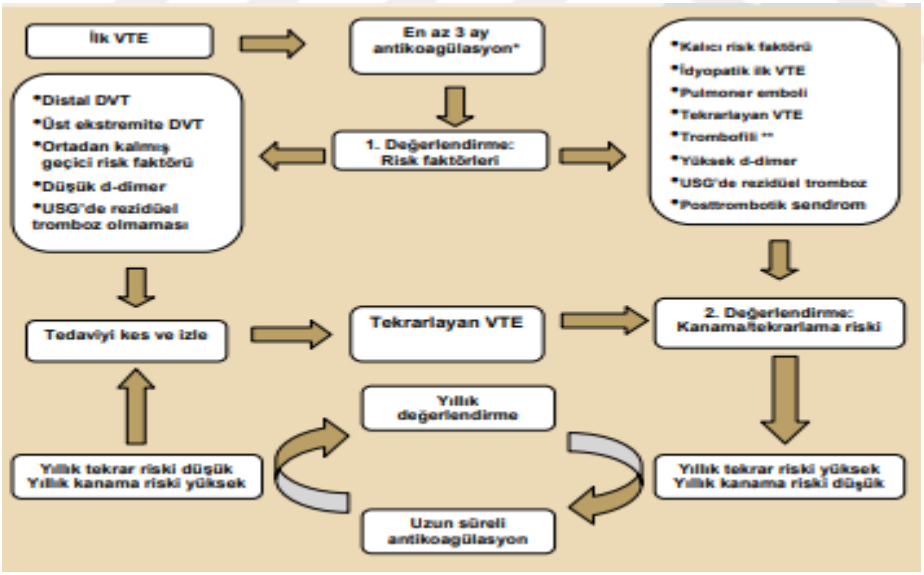
Proksimal DVT ya da PE ile gelen hastalarda, geçici klinik risk faktörü(ortopedik cerrahi, travma vs) varlığında tedavi süresi; 6 hafta- 3 ay,

Proksimal DVT ya da PE ile gelen metastatik kanser tanısı olan hastalarda, beklenen yaşam süresinini kısalığı da gözönünde bulundurularak; uzun süreli (muhtemelen ömürboyu kullanım),

Proksimal DVT ya da PE ile gelen hastalarda, laboratuvar(genetik) risk faktörü varlığında FVL mutasyonu varsa;6-12 ay, AT, PrC, PrS eksikliklerinde yaşam boyu,

Tekrarlayan VTE hastalarında; 6-12 ay ya da yaşam boyu,

Gebelikte VTE geçiren hastalarda doğuma kadar heparin(DMAH), doğumdan sonra 4-6 hafta oral antikoagülan önerilmektedir.



Tablo-5: Venöz tromboemboli tedavisi (Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tedavi Rehberi, Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Klavuzu)

VTE Tekrarı için Risk;

İlk DVT atağından sonra kişide genetik bir hemostaz bozukluğu ya da malignite gibi risk faktörü varsa, trombozun tekrarlama olasılığı fazladır. Ancak hastada geçici risk faktörleri varsa, OKS kullanımı, gebelik, lohusalık, cerrahi, uzun süreli hareketsiz kalma gibi trombozun tekrarlama olasılığı düşüktür (96)

İlk 2 yıl süresince yılda yaklaşık %10 olan tromboz atağı riski, sonraki her yıl için %3 olarak görülmektedir. Tromboz sonrası d-dimer düzeyleri yüksek seyreden hastalarda trombozun tekrarlama olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir (98), bu nedenle d-dimer düzeyleri rekürrens riskini belirlemede önem arz etmektedir. Tedavinin kesilmesinden sonra ilk 2 yıl boyunca d-dimer yüksek(cut-off 500 mikrogram/L 'nin üzeri) olduğunda normal olanlarla karşılaştırıldığında bu oran 2.3 kat artmıştır. Rekürrensler tedavi başlandıktan sonraki 3 hafta içinde olabilmektedir. İdiopatik DVT'li hastalarda oral antikoagülan tedaviyi 3 ay alan hastalarda yıllık rekürrens oranı %27.4, major kanama oranı ise %3.8 bulunmuştur. İdiopatik DVT'yi takiben oral antikoagülan kesildikten 1 ay sonra d-dimer düzeyine bakılması rekürrens riski yüksek / düşük hastaları belirlemede önemlidir. Yıllık kanama riski ise (oral antikoagülan tedavi altında) %2-29'dur. Antikoagülan tedavi ile kanama riski; heparine bağlı majör kanama oranı %0.8, oral antikoagülan ile %0.4 olarak bulunmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Hematoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle (tromboz öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları veya infertilite, ailede <50 yaş tromboz öyküsü veya mutasyon varlığı veya ani ölüm öyküsü, solid organ nakli öncesi tarama vs gibi) Herediter Trombofili (FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği) tanısı almış olgular dahil edildi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul, 22 Mayıs 2019 tarihli 2019-9/23 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 83 olgu dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- >18 yaşında olmak
- FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği mutastonlarından en az birini bulundurmak,

Dışlama kriterleri

- <18 yaşında olmak
- FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği mutastonlarından en az birini bulundurmamak.

2. Verilerin Elde Edilmesi

Hastaların aşağıda sıralan parametreleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve elektronik dosyalar taranarak elde edildi.

- Yaş
- Cinsiyet
- Tanı (FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği ve kombinasyonlar)

- Kronik hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, nefrotik sendrom, kalp hastalığı/atriyal fibrilasyon, Behçet Hastalığı, malignite, esansiyel trombosiztoz/polisitemia, hiperkolesterolemi, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), homosistein yüksekliği)
- Predispozan faktörler (gebelik, postpartum dönem, obezite, oral kontraspetif kullanımı, sigara, immobilizasyon, geçirilmiş yakın cerrahi, iv kateter öyküsü, ailede tromboz veya mutasyon öyküsü)
- Nasıl tanı aldığı,
- Tromboz atağı olup olmadığı,
- Tromboz atağı varsa; ilk tromboz atağını kaç yaşında geçirdiği, kaç atak geçirdiği, venöz / arteriyal tromboz varlığı, alt ekstremite dvt varlığı, pulmoner emboli varlığı, birden çok bölgede tromboz olması, alışılmadık lokalizasyonlarda tromboz varlığı,
- Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve sintigrafi gibi görüntülemerle dvt / pte emboli açısından değerlendirilmesi, dvt / pte varlığı,
- Bakılmışsa d-dimer, homosistein, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorları gibi laboratuvar parametreleri,
- Aldığı antikoagülan tedavi, tedavi süresi, tedavi altında kanama ve/veya nüks-tromboz olup olmadığı,
- Tromboz atağı olmadığı halde antikoagülan profilaksi alınması.

3. İstatistiksel Analizler

Yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup tromboz atağı geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında yapılan karşılaştırmasında bağımsız çift örneklem t-testi kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlere ait yapılan karşılaştırmalarda ise ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle (genç yaşta venöz ve/veya arteriyal tromboz öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları veya infertilite, ailede <50 yaş tromboz öyküsü veya mutasyon varlığı veya genç yaşta ani ölüm öyküsü, solid organ nakli öncesi tarama gibi) Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı polikliniklerinde Herediter Trombofili (FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği) tanısı almış, yaşları 20 ila 70 arasında değişmekte olan toplam 83 hasta üzerinde yapıldı.

Olguların 58 (%70) ’i kadın, 25 (%30) 'i erkek olup, kadın/erkek oranı 2,32 ’dir. Tromboz geçiren hastalarda ise 17 (%44,7) 'si kadın, 21 (%55,3) 'i erkek olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre farklılık bulunmuştur. Erkeklerin oranının tromboz atağı geçiren grupta daha yüksek olduğu görülmektedir. Tromboz geçiren grupta erkek/kadın oranı 1,2 ’dir. VTE ile ilgili değerlendirmede de benzer sonuçlan bulunmuş olup, VTE geçiren grupta 14 (%42,40) kadın, 19 (%57,60) erkek olduğu görüldü.

Tromboz atağı geçiren hastaların ortalama yaşı 43 (±13) olup, tromboz atağı geçirenlerde ortalama yaşın, tromboz atağı geçirmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonucunda ise yine tromboz atağı geçiren ve geçirmeyen grup arasında yaş gruplarının dağılımına göre farklılık saptanmıştır. Alt grup analizlerinde 50 yaş ve üzerindeki grubun oranının tromboz atağı geçiren grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tablo-6 ‘da tromboz atağı geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo-6: Hastaların demografik özellikleri

	Tromboz Atağı		
	Var (n=38)	**Yok (n=45)**	**p-değeri**
Yaş (yıl)	43,29±13,18	33,76±7,60	**<0,001[a]**
Yaş (Grup)			
20-29	7(%18,40)	15(%33,30)	**0,003[b]**
30-39	11(%28,90)	18(%40)	
40-49	6(%15,80)	10(%22,20)	
≥50	14(%36,80)	2(%4,40)	
Cinsiyet			
Kadın	17(%44,70)	41(%91,10)	**<0,001[b]**
Erkek	21(%55,30)	4(%8,90)	

Veriler ortalama±standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir
a:Bağımsız çift örneklem t-testi, b: Ki-kare testi

Çalışmamızda hastaların tromboz riski için predispozan faktörler (obezite, oral kontraseptif kullanımı, sigara, immobilizasyon, akraba öyküsü, gebelik, poastparum dönem) değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) düzeyleri arasında tromboz atağı geçirme oranına göre farklılık belirlenmiş olup; beden kitle indeksi 30 ve üzeri (VKİ≥30) olan hastalarda tromboz atağı geçirme oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (p:0,002). Oral kontraseptif alan ve almayan hastalar arasında tromboz atağı geçirme oranına göre farklılık bulunmamaktadır. Sigara kullanan hastalarda tromboz atağı geçirme oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (p:<0,001). İmmobilize olan ve olmayan hastalar arasında tromboz atağı geçirme oranları farklılık göstermektedir. İmmobilize olan hastaların tamamı tromboz atağı geçirirken; mobil olan hastaların tromboz atağı geçirme oranı %39,2 olarak belirlenmiştir. Akraba öyküsü (1. derece yakınında <50 yaşından önce tromboz veya ani ölüm) olup olmama durumuna göre tromboz atağı geçirme oranları farklılık göstermemektedir. Gebelik olup olmama durumuna göre tromboz atağı geçirme oranları farklılık göstermektedir (p:0,001). Gebe olan hastaların tamamının (n=5) tromboz atağı geçirdiği belirlenirken; gebeliği olmayan kadınların %77,4 'ünde herhangi bir tromboz atağı görülmediği izlendi. Postpartum döneme göre tromboz atağı geçirme oranları farklılık göstermemektedir. Tablo-7 ve Tablo-8, predispozan faktörlere göre tromboz atağı geçirme oranlarının karşılaştırmasını içermektedir.

Tablo-7: Predispozan faktörlere göre yapılan karşılaştırmalar

	Tromboz Atağı		
	Var (n=38)	**Yok (n=45)**	**p-değeri**
Obezite			
VKİ<30	27(%38,60)	43(%61,40)	**0,002[b]**
VKİ≥30	11(%84,60)	2(%15,40)	
OKS veya Hormonoterapi			
Var	2(%66,70)	1(%33,30)	0,591[c]
Yok	36(%45)	44(%55)	
Sigara Kullanımı			
Var	16(%80)	4(%20)	**<0,001[b]**
Yok	22(%34,90)	41(%65,10)	
İmmobilite			
Var	9(%100)	0	**<0,001[c]**
Yok	29(%39,20)	45(%60,80)	
Akraba Öyküsü			
Var	11(%52,40)	10(%47,60)	0,520[b]
Yok	27(%44,30)	34(%55,70)	
Gebelik			
Var	5(%100)	0	**0,017[c]**
Yok	33(%42,30)	45(%57,70)	
Postpartum Dönem			
Var	1(%100)	0	0,458[c]
Yok	37(%45,10)	45(%54,90)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır.
b: Ki-kare testi, c:Fisher'in kesin ki-kare testi

Tablo-8: Herediter Trombofili tanısı olan kadınlarda OKS kullanımı, gebelik ve postparum dönemin tromboz riski açısından predispozan faktör olarak karşılatırılması

	Tromboz Atağı		
	Var (n=17)	**Yok (n=41)**	**p-değeri[c]**
OKS			
Var	2(%66,70)	1(%33,30)	0,203
Yok	15(%27,30)	40(%72,70)	
Gebelik			
Var	5(%100)	0	**0,001**
Yok	12(%22,60)	41(%77,40)	
Postpartum Dönem			
Var	1(%100)	0	0,293
Yok	16(%28,10)	41(%71,90)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır.
c:Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışmamızda hastaların komorbiditeleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kronik kalp yetmezliği/atriyal fibrilasyon, nefrotik sendrom, Behçet Hastalığı, malignite, esansiyel

trombositoz/polisitemia) ve tromboz riski arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların %37,3'ünde bir ve birden fazla komorbid hastalık bulunurken, en az bir tromboz atağı olanlarda bu oranın %60,5 olduğu gözlemlendi. DM tanısı olan ve olmayan hastalar arasında tromboz atağı geçirme oranlarına göre farklılık bulunmaktadır. DM tanısı olanların tamamında tromboz atağı gözlenirken, DM geçirmeyen grupta tromboz atağı gözlenme oranı %40,80 olarak izlenmiştir. Hiperkolesterolomi gözlenen hastalarda tromboz atağı görülme oranı daha yüksektir. Tabloda yer verilen diğer komorbid hastalıklara göre tromboz atağı geçirme oranları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Tablo-9, komorbidite olması durumunda tromboz atağı geçirme oranlarına ait karşılaştırmaları içermektedir.

Tablo-9: Hastaların komorbiditelerine göre yapılan karşılaştırmalar

		Tromboz Atağı		
		Var (n=38)	**Yok (n=45)**	**p-değeri**
DM				
	Var	7(%100)	0	**0,003[c]**
	Yok	31(%40,80)	45(%59,20)	
HT				
	Var	7(%77,80)	2(%22,20)	0,073[c]
	Yok	31(%41,90)	43(%58,10)	
Hiperkolesterolemi				
	≥200	15(%68,20)	7(%31,80)	**0,013[b]**
	<200	10(%33,30)	20(%66,70)	
KKY / AF				
	Var	2(%100)	0	0,207[c]
	Yok	36(%44,40)	45(%55,60)	
Nefrotik Sendrom				
	Var	2(%100)	0	0,207[c]
	Yok	36(%44,40)	45(%55,60)	
Behçet Hastalığı				
	Var	2(%100)	0	0,207[c]
	Yok	36(%44,40)	45(%55,60)	
Malignite				
	Var	1(%50)	1(%50)	>0,99[c]
	Yok	37(%45,70)	44(%54,30)	
ET / Polisitemia				
	Var	3(%75)	1(%25)	0,328[c]
	Yok	35(%44,30)	44(%55,70)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır.
b: Ki-kare testi, c:Fisher'in kesin ki-kare testi

Çalışmamızda, hastalardaki mutasyon varlığı ve tromboz ile ilişkisi değerlendirildi. FVL mutasyonu tanısı olan 63 hastanın 26 'sı en az bir tromboz atağı geçirmiş olup, tromboz geçiren 4 hasta FVL homozigot mutasyona sahipti. FVL mutasyonu ve en az bir minör mutasyon (FV (1299), FV (Cambridge), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), PAI-1, FXIII) birlikteliği olan 61 hastanın 25'i en az bir tromboz atağı geçirmiş olup, tromboz geçiren 13 hasta (%52) en az bir homozigot ek mutasyona sahipti. 2 hastada herhangi bir ek mutasyon yoktu ve 1 tanesinde tromboz öyküsü vardı.

PGM tanısı olan 20 hastanın 12 'si en az bir tromboz atağı geçirmiş olup, tromboz geçiren hastaların tamamı Protrombin G20210A heterozigot mutasyona sahipti. 1 hasta Protrombin G20210A homozigot mutasyona sahip olup, tromboz atak öyküsü yoktu. PGM ve en az bir minör mutasyon (FV (1299), FV (Cambridge), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), PAI-1, FXIII) birlikteliği olan 19 hastanın 11'i en az bir tromboz atağı geçirmiş olup, tromboz geçiren 6 hasta (%54,5) en az bir homozigot ek mutasyona sahipti. Bir hastada herhangi bir ek mutasyon yoktu ve tromboz öyküsü mevcuttu.

PrC eksikliği tanısı olan 7 hastanın 6'sının, PrS eksikliği tanısı olan 14 hastanın 7'sinin, AT-3 eksikliği tanısı olan 1 hastanın en az bir tromboz atağı geçirmiş olduğuz görüldü.

Tablo incelendiğinde tromboz atağı görülme sıklığının LAK düzeyine göre farklılık gösterdiği görülmektedir. LAK≥1.21 grubundaki hastalarda tromboz atağı görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüş olup bu gruptaki hastaların tamamı tromboz atağı geçirmiştir. Tablo-4 ‘de yer verilen diğer tanılara göre hastaların tromboz atağı geçirme sıklıkları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Tromboz atağı olan 3 hastada da homosistein düzeylerinin yüksek olduğu izlendi. Tablo-10, tanılara göre tromboz atağı görülme sıklığına ilişkin karşılaştırmaları içermektedir.

Tablo-10: Tanıya göre yapılan karşılaştırmalar

	Tromboz Atağı		
	Var (n=38)	**Yok (n=45)**	**p-değeri**
FVL Mutasyonu			
Homozigot	4(%66,70)	2(%33,30)	
Heterozigot	22(%38,60)	35(%61,40)	0,154[d]
Yok	12(%60)	8(%40)	
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği			
Homozigot	13(%38,20)	21(%61,80)	
Heterozigot	12(%44,40)	15(%55,60)	0,898[d]
Yok	1(%50)	1(%50)	
Protrombin G20210A Mutasyonu			
Homozigot	0	1(%100)	
Heterozigot	12(%63,20)	7(%36,80)	0,116[d]
Yok	26(%41,30)	37(%58,70)	
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği			
Homozigot	6(%66,70)	3(%33,30)	
Heterozigot	5(%50)	5(%50)	0,790[d]
Yok	1(%100)	0	
PrC Eksikliği			
Var	6(%85,70)	1(%14,30)	0,220[c]
Yok	22(%56,40)	17(%43,60)	
PrS Eksikliği			
Var	7(%50)	7(%50)	0,318[b]
Yok	21(%65,60)	11(%34,40)	
AT-3 Eksikliği			
Var	1(%100)	0	>0,99[c]
Yok	25(%58,10)	18(%41,90)	
Homosistein Yüksekliği			
Var	3(%100)	0	>0,99[c]
Yok	2(%66,70)	1(%33,30)	
LAK			
≥1,21	6(%100)	0	**0,005[c]**
<1,21	7(%31,80)	15(%68,20)	
AKA IgM / IgG			
Var	-	-	-
Yok	21(%61,80)	13(%38,20)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır.
b: Ki-kare testi, c:Fisher'in kesin ki-kare testi, d:Fisher-Freeman-Halton Testi

Polikliniğe başvuran hastaların nasıl tanı aldıklarına bakıldığında (Tablo-11);

- Hastaların 38 (%45,80) 'inin en az bir tromboz atağı ile başvurduklarını,
- 25 (%30,10) 'inin tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilite (2 hasta) ile başvurduğunu,

- 16 (%19,30) ’sının ailede mutasyon varlığı veya ailede 50 yaş altında birinci derece akrabalarda tromboz öyküsü veya ailede genç yaşta ani ölüm / miyokard infarktüsü ile başvurduğu,
- 4 (%4,80) hastanın da diğer nedenler (2 hasta kc donörü nakil hazırlık öncesi, 1 hasta amoiloidoz tanılı böbrek nakilli, 1 hasta esansiyel trombositoz tanılı el parmaklarında solukluk ve uyuşma nedenli) ile tanı aldıkları izlenmektedir.

Tablo-11: Hastaların tanı alma şekline göre dağılımı

	n=83
Tromboz	38(%45,80)
Tgk/İnfertilite	25(%30,10)
Ailede mut/tromboz	16(%19,30)
Diğerleri	4(%4,80)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızda tromboz atağı geçirenlerde ortalama yaşın, tromboz atağı geçirmeyen gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiş, yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonucunda ise yine tromboz atağı geçiren ve geçirmeyen grup arasında yaş gruplarının dağılımına göre farklılık saptanmıştır. Alt grup analizlerinde 50 yaş ve üzerindeki grubun oranının tromboz atağı geçiren grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Elli yaş ve üzeri tromboz atağı geçirenlerin özelliklerine baktığımızda, ortalama yaş 57,86±5,61 idi. Tromboz atağı geçiren hastaların 11’i (%78,60) erkek, 3’ü (%21.40) kadındı ve kadın/erkek oranının 0.27 olduğu görüldü. Hastaların 13’ünde (%92,90) venöz tromboz izlenirken, ikisinde (%14,30) arteriyal tromboz izlendi. Tromboz geçiren hastaların 9(%64,28) ’unun en az bir komorbid hastalığı olup, 5 hastada (%35,72) en az bir predispozan faktör olduğu izlendi. Bir hastada tek başına obezite predispozan faktör olarak izlenirken, bir hastanın da sadece DM tanısı vardı. Tromboz geçiren hastaların 8 (%57,10) ’inde obezite olduğu izlendi.

50 yaş ve üstü tromboz geçiren hastaların tanı dağılımlarına bakıldığında;

- FVL heterozigot mutasyonu 7 hasta (%50), FVL homozigot mutasyonu 1 hasta (%7,10)

- Protrombin G20210A mutasyonu heterozigot 5 hasta (%35,70), homozigot yok
- PrC eksikliği 4 hasta (%28,60)
- PrS eksikliği 3 hasta (%21,40)
- AT-3 Eksikliği 1 hasta (%7,10)

olduğu izlendi.

Tablo-12 ve Tablo-13, 50 yaş ve üzeri tromboz atağı geçiren hastaların özellkleri ve tanı dağılımlarını içermektedir.

Tablo-12: Elli yaş üzeri tromboz atağı geçirenlerin özellikleri

	n=14
Yaş (yıl)	57,86±5,61(50:70)
Cinsiyet	4(%66,70)
Kadın	3(%21,40)
Erkek	11(%78,60)
Akraba Öyküsü	5(%35,70)
Sigara	4(%28,60)
DM	5(%35,70)
HT	5(%35,70)
Hiperkolesterolemi	
≥200	3(%21,40)
<200	5(%35,70)
Obezite	
≥30	8(%57,10)
<30	6(%42,90)
Malignite	1(%7,10)
İmmobilite	3(%21,40)
Geçirilmiş Yakın Cerrahi	3(%21,40)
KKY/AF	2(%14,30)
Venöz Tromboz	13(%92,90)
Arteriyal Tromboz	2(%14,30)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-13: Elli yaş üzeri tromboz atağı geçirenlerin tanı dağılımları

	n=14
FVL Mutasyonu	
Homozigot	1(%7,10)
Heterozigot	7(%50)
Yok	6(%42,90)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği	
Homozigot	2(%14,30)
Heterozigot	5(%35,70)
Yok	1(%7,10)
Protrombin G20210A Mutasyonu	
Homozigot	0
Heterozigot	5(%35,70)
Yok	9(%64,30)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği	
Homozigot	2(%14,30)
Heterozigot	3(%21,40)
Protein C Eksikliği	4(%28,60)
Protein S Eksikliği	3(%21,40)
Antitrombin 3 Eksikliği	1(%7,10)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda tromboz atağı geçiren hastalarda alt ekstremitede dvt varlığı değerlendirildi. Tromboz atağı sonrası yapılan görüntülemelerle 17 (%44,7) hastada alt ekstremitede dvt(±pte), 8 (%21) hastada pte ve 7 (%18,4) hastada alt ekstremitede dvt ve pte saptandığı görüldü. Tablo-14, tromboz atağı geçirenlerde alt ekstremitede dvt varlığına göre tanı dağılımını içermektedir.

Tablo-14: Tromboz atağı geçirenlerde alt ekstremitede dvt varlığına göre tanı dağılımı

	Tromboz Atağı Geçirenlerde Alt Ekstremitede Dvt Varlığı			
	n	**Var**	**n**	**Yok**
FVL Mutasyonu				
Homozigot		4(%23,50)		0
Heterozigot	17	10(%58,80)	21	12(%57,10)
Yok		3(%17,60)		9(%42,90)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		10(%71,40)		3(%25)
Heterozigot	14	4(%28,60)	12	8(%66,70)
Yok		0		1(%8,30)
Protrombin G20210A Mutasyonu				
Homozigot		0		0
Heterozigot	17	4(%23,50)	21	8(%38,10)
Yok		13(%76,50)		13(%61,90)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		2(%50)		4(%50)
Heterozigot	4	1(%25)	8	4(%50)
Yok		1(%25)		0
Protein C Eksikliği				
Var	12	2(%16,70)	16	4(%25)
Yok		10(%83,30)		12(%75)
Protein S Eksikliği				
Var	12	4(%33,30)	16	3(%18,80)
Yok		8(%66,70)		13(%81,30)
Antitrombin 3 Eksikliği				
Var	11	0	15	1(%6,70)
Yok		11(%100)		14(%93,30)
Homosistein Yüksekliği				
Var	1	0	4	3(%75)
Yok		1(%100)		1(%25)
LAK				
≥1,21	6	3(%50)	7	3(%42,90)
<1,21		3(%50)		4(%57,10)
AKA IgM IgG				
Var	9	0	12	0
Yok		9(%100)		12(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Arteriyal tromboz geçiren 7 hastanın (2 hastada venöz tromboz öyküsü de mevcut) tanı dağılımları Tablo-15 ’te gösterilmiş olup, 5 hastanın FVL mutasyonu tanısı olduğu gözlenmektedir. Bir hastada PGM, 2 hastada PrC eksikliği olduğu izlendi. Ayrıca 2 hastada homositein düzeylerinin yüksek olduğu ve 1 hastada lupus antikoagülanının pozitif olduğu görüldü.

Tablo-15: Arteriyal tromboz varlığına göre tanı dağılımı

	Arteriyal Tromboz			
	n	**Var**	**n**	**Yok**
FVL Mutasyonu				
Homozigot		0		4(%12,90)
Heterozigot	7	5(%71,40)	31	17(%54,80)
Yok		2(%28,60)		10(%32,30)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		2(%40)		11(%52,40)
Heterozigot	5	2(%40)	21	10(%47,60)
Yok		1(%20)		0
Protrombin G20210A Mutasyonu				
Homozigot		0		0
Heterozigot	7	1(%14,30)	31	11(%35,50)
Yok		6(%85,70)		20(%64,50)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		0		6(%54,50)
Heterozigot	1	1(%100)	11	4(%36,40)
Yok		0		1(%9,10)
Protein C Eksikliği				
Var	6	2(%33,30)	22	4(%18,20)
Yok		4(%66,70)		18(%81,80)
Protein S Eksikliği				
Var	6	0	22	7(%31,80)
Yok		6(%100)		15(%68,20)
Antitrombin 3 Eksikliği				
Var	5	0	21	1(%4,80)
Yok		5(%100)		20(%95,20)
Homosistein Yüksekliği				
Var	2	2(%100)	3	1(%33,30)
Yok		0		2(%66,70)
LAK				
≥1,21	4	1(%25)	9	5(%55,60)
<1,21		3(%75)		4(%44,40)
AKA IgM IgG				
Var	6	0	15	0
Yok		15(%100)		15(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızda alışılmadık lokalizasyonda venöz tromboz atakları değerlendirildi. Taramalar neticesinde 9 (%23,7) hastada atipik lokalizasyonda VTE olduğu görüldü. Bir hastada portal ven trombozu, 1 hastada süperior mezenterik ven (smv) ve portal ven trombozu, 1 hastada retinal ven trombozu, 2 hastada serebral sinüs venosus trombozu, 1 hastada vena cava süperior trombozu, 1 hastada meme yüzeyel ven trombozu, 1 hastada aksiller ven

trombozu ve 1 hastada subklavian ve brakial ven trombozu olduğu izlendi. Tablo-16 ’da alışılmadık lokalizasyonlarda venöz tromboz varlığının tanı dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-16: Alışılmadık lokalizayonda venöz tromboz varlığına göre tanı dağılımı

	Alışılmadık Lokalizasyonda Tromboz			
	n	**Var**	**n**	**Yok**
FVL Mutasyonu				
Homozigot		0		4(%13,80)
Heterozigot	9	7(%77,80)	29	15(%51,70)
Yok		2(%22,20)		10(%34,50)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		3(%42,90)		10(%52,60)
Heterozigot	7	4(%57,10)	19	8(%42,10)
Yok		0		1(%5,30)
Protrombin G20210A Mutasyonu				
Homozigot		0		0
Heterozigot	9	3(%33,30)	29	9(%31)
Yok		6(%66,70)		20(%69)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		2(%66,70)		4(%44,40)
Heterozigot	3	1(%33,30)	9	4(%44,40)
Yok		0		1(%11,20)
Protein C Eksikliği				
Var	6	1(%16,70)	22	5(%22,70)
Yok		5(%83,30)		17(%77,30)
Protein S Eksikliği				
Var	6	1(%16,70)	22	6(%27,30)
Yok		5(%83,30)		16(%72,70)
Antitrombin 3 Eksikliği				
Var	6	1(%16,70)	20	0
Yok		5(%83,30)		20(%100)
Homosistein Yüksekliği				
Var	1	0	4	3(%75)
Yok		1(%100)		1(%25)
LAK				
≥1,21	2	1(%50)	11	5(%45,50)
<1,21		1(%50)		6(%54,50)
AKA IgM IgG				
Var	6	0	15	0
Yok		6(%100)		15(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızda 4 hastada gebelik esnasında dvt olduğu izlenmiş olup, 2 hastada FVL mutasyonu ve en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu, 2 hastada PGM olduğu ve ayrıca 1 hastada FVL mutasyonu ile birlikte PrS eksikliği de olduğu izlendi. Tablo-17 ’de gebelikte dvt gözlenen hastaların tanı dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-17: Gebelik esnasında DVT gözlenen hastaların tanı dağılımı

		Gebelik		
	n	**Var**	**n**	**Yok**
FVL Mutasyonu				
Homozigot		1(%25)		3(%23,10)
Heterozigot	4	1(%25)	13	9(%69,20)
Yok		2(%50)		1(%7,70)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		1(%50)		9(%75)
Heterozigot	2	1(%50)	12	3(%25)
Yok		0		0
Protrombin G20210A Mutasyonu				
Homozigot		0		0
Heterozigot	4	2(%50)	13	2(%15,40)
Yok		2(%50)		11(%84,60)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği				
Homozigot		1(%50)		1(%50)
Heterozigot	2	0	2	0
Yok		1(%50)		1(%50)
Protein C Eksikliği				
Var	2	0	10	2(%20)
Yok		2(%100)		8(%80)
Protein S Eksikliği				
Var	2	1(%50)	10	3(%30)
Yok		1(%50)		7(%70)
Antitrombin 3 Eksikliği				
Var	2	0	9	0
Yok		2(%100)		9(%100)
Homosistein Yüksekliği				
Var	0	0	1	0
Yok		0		1(%100)
LAK				
≥1,21	2	1(%50)	4	2(%50)
<1,21		1(%50)		2(%50)
AKA IgM IgG				
Var	2	0	7	0
Yok		2(%100)		7(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızda hastaların tanıları ve kombinasyonlarının venöz tromboz atağı, ateriyal tromboz atağı, tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite ve birden fazla tromboz atağı arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo-18).

VTE atağı geçiren hastalar değerlendirildiğinde;

- 4 (%12,1) hastada FVL homozigot mutasyon, 18 (%54,5) hastada FVL heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastaların tümünde en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu görüldü.
- 12 (%36,4) hastada PGM heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastaların tümünde en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu görüldü.
- 5 (%20,8) hastada PrC eksikliği, 7 (%29,2) hastada PrS eksikliği, 1 (%4,3) hastada AT-3 eksikliği olduğu görüldü.
- 2 (%6,1) hastada FVL mutasyonu ve PGM birlikteliği olduğu izlendi.
- 2 (%6,1) hastada FVL mutasyonu ve PrS eksikliği birlikteliği, 1 (%3) hastada FVL mutasyonu ve PrC eksikliği birlikteliği, ve 2 (%6,1) hastada da FVL mutasyonu, PrC ve PrS eksikliği birlikteliği görüldü.
- 2 (%6,1) hastada PGM ve PrS eksikliği birlikteliği, 2 (%6,1) hastada PGM ve PrC eksikliği birlikteliği ve 1 (%3) hastada PGM ve AT-3 eksikliği birlikteliği izlendi.
- 1 (%3) hastada ise FVL mutasyonu ile birlikte homosistein yüksekliği olduğu görüldü.

Arteriyal tromboz atağı geçiren hastalar değerlendirildiğinde;

- 5 (%71,4) hastada FVL heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastaların tümünde en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu,
- 1 (%14,3) hastada PGM heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastada en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu,
- 2 (%33,3) hastada PrC eksikliği olduğu izlendi.
- 1 (%14,3) hastada PGM ve PrC eksikliği birlikteliği,
- 2 (%28,6) hastada FVL mutasyonu ile birlikte homosistein yüksekliği izlendi.

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) veya infertilite ile tetkik edilen hastalar değerlendirildiğinde;

- 1 (%4) hastada FVL homozigot mutasyon, 19 (%76) hastada FVL heterozigot mutasyon olduğu ve tüm hastaların 19 'unda en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu, 1 hastada ise izole FVL heterozigot mutasyon olduğu izlendi.
- 1 (%4) hastada PGM homozigot mutasyon, 4 (%16) hastada PGM heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastaların tümünde en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu görüldü.
- 1 (%6,7) hastada PrC eksikliği, 5 (%33,3) hastada PrS eksikliği olduğu görüldü.
- 1 (%4) hastada PGM ile PrS ve PrC eksikliği birlikteliği izlendi.

Birden fazla tromboz atağı geçiren hastalara bakıldığında;

- 2 (%22,2) hastada FVL homozigot mutasyon, 5 (%55,6) hastada FVL heterozigot mutasyon olduğu ve bu hastaların 6 (%85,7) tanesinde en az bir minör mutasyon birlikteliği olduğu görüldü. Bir hastada ise FVL heterozigot mutasyon ve homosistein yüksekliği izlendi.
- 2 (%22,2) hastada PGM heterozigot mutasyonu olduğu ve bu hastaların en az bir minör mutasyon taşıdığı görüldü.
- 3 (%37,5) hastada PrC eksikliği, 1 (%12,5) hastada PrS eksikliği olduğu görüldü.
- 1 (%11,1) hastada FVL mutasyonu ve PGM birlikteliği olduğu izlendi.
- 1 (%11,1) hastada FVL mutasyonu ve PrC eksikliği birlikteliği görülürken, 1 (%11,1) hastada FVL heterozigot mutasyon ile homosistein yüksekliği izlendi.
- 2 (%22,2) hastada PGM ve PrC eksikliği birlikteliği görüldü.

Tablo-18: Tanı ve kombinasyonların venöz tromboz, ateriyal tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite ve birden fazla tromboz atağındaki dağılımları

	n	Venöz Tromboz	n	Arteriyal Tromboz	n	TGK / İnfertlite	n	Birden Fazla Tromboz Atağı
FVL Mutasyonu								
Homozigot		4(%12,10)		0		1(%4)		2(%22,20)
Heterozigot	33	18(%54,50)	7	5(%71,40)	25	19(%76)	9	5(%55,60)
Yok		11(%33,30)		2(%28,60)		5(%20)		2(%22,20)
FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği								
Homozigot		11(%50)		2(%40)		10(%50)		4(%57,10)
Heterozigot	22	11(%50)	5	2(%40)	20	9(%45)	7	2(%28,60)
Yok		0		1(%20)		1(%5)		1(%14,30)
Protrombin G20210A Mutasyonu								
Homozigot		0		0		1(%4)		0
Heterozigot	33	12(%36,40)	7	1(%14,30)	25	4(%16)	9	2(%22,20)
Yok		21(%63,60)		6(%85,70)		20(%80)		7(%77,80)
PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği								
Homozigot		6(%50)		0		2(%40)		0
Heterozigot	12	5(%41,70)	1	1(%100)	5	3(%60)	2	2(%100)
Yok		3(%8,30)		0		0		0
Protein C Eksikliği	24	5(%20,80)	6	2(%33,30)	15	1(%6,70)	8	3(%37,50)
Protein S Eksikliği	24	7(%29,20)	6	0	15	5(%33,30)	8	1(%12,50)
Antitrombin 3 Eksikliği	23	1(%4,30)	5	0	15	0	8	0
FVL + PGM	33	2(%6,10)	7	0	25	0	9	1(%11,10)
FVL + PrS eksikliği	33	4(%12,20)	7	0	25	0	9	0
FVL + PrC eksikliği	33	3(%9,10)	7	0	25	0	9	1(%11,10)
FVL + AT-3 eksikliği	33	0	7	0	25	0	9	0
FVL + PrS+PrC eksikliği	33	2(%6,10)	7	0	25	0	9	0
PGM + PrS eksikliği	33	2(%6,10)	7	0	25	1(%4)	9	0
PGM + PrC eksikliği	33	2(%6,10)	7	1(%14,30)	25	1(%4)	9	2(%22,20)
PGM + AT-3 eksikliği	33	1(%3)	7	0	25	0	9	0
PGM + PrS+PrC eksikliği	33	0	7	0	25	1(%4)	9	0
FVL + Homosistein yüksekliği	33	1(%3)	7	2(%28,60)	25	0	9	1(%11,10)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda tromboz atağı geçiren hastaların aldıkları antikoagülan tedavi süreleri değerlendirildi. Hastaların 14'ü (%38,9) 3-6 ay arası, 8'i (%22,2) 1 yıl ve üzerinde tedavi aldığı ve 14 (%38,9) hastaya da ömür boyu antikoagülan tedavi planlandığı gözlemlendi. İzole arteriyal tromboz geçiren 2 hastada da antiagregan tedavi ile devam edildiği izlendi. Beş hastaya profilaktik antikoagülan verildiği ve bunlardan 1 'inin plt:660.000 ve el

parmaklarında solukluk doluğu için profilaksi aldığı, 4 ’ünün de gebe olduğu ve gebelik döneminde profilaksi aldığı görüldü.

Antikoagülan tedavi altında kanama ve nüks(tromboz atağı) oranlarına bakıldığında;

- Gebelikte profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin alan bir hastada kanama(burun kanaması) olduğu,
- 3-6 ay antikoagülan tedavi alan 3 (%21,4) hastada,
- 12 ay ve üzeri antikoagülan tedavi alan 1 (%12,50) hastada nüks olduğu,
- Ömür boyu antikoagülan tedavi planlanan 6 (%42,9) hastada nüks, 2 (%14,3) hastada da kanama (1 hastada hematüri ve 1 hastada cilt altı hematom) olduğu gözlemlendi.

Tablo-19, Antikoagülan tedavi sürelerini ve kanama ve nüks (tromboz atağı) değerlendirilmesini içermektedir.

Tablo-19: Tromboz atağı geçiren hastalarda antikoagülan tedavi sürelerinin ve antikoagülan profilaksi veya tedavi alan hastalarda kanama ve nüks(tromboz atağı)‘lerin değerlendirilmesi

	Nüks		**Kanama**	
Tedavi Süresi	**Var (n=11)**	**Yok (n=32)**	**Var (n=3)**	**Yok (n=40)**
Yok(profilaksi veya antiagregan alanlar)	0	7(%100)	1(%14,30)	6(%85,70)
3-6 ay	3(%21,40)	11(%78,60)	0	14(%100)
12 ay ve üzeri	1(%12,50)	7(%85,70)	0	8(%100)
Ömür boyu	6(%42,90)	8(%57,10)	2(%14,30)	12(%85,70)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiş olup satırlara ait yüzdelik değerler raporlanmıştır.

Çalışmamızda, VTE 'si olan hastaların %57,6 'sının, arteriyel trombozu olanların %42,9 'unun warfarin veya yeni nesil antikoagülan (YOAK) kullandığı, TGK olanlarda ise oral antikoagülan kullanılmadığı; VTE 'si olanların %57,6 'sının, arteriyal trombozu olanların %28,6 'sinin, TGK olanların %12 'sinin (gebelik döneminde) DMAH veya unfraksiyone heparin kullandığı; VTE 'si olanların %36,4 'ünün, arteriyal trombozu olanların %14,3 'ünün, TGK olanların %12 'sinin ASA kullandığı ve arteriyal trombozu olanların %42,9 'unun, VTE 'si

olanların %9 'unun klopidogrel kullandığı ve TGK olanlarda klopidogrel kullanılmadığı görüldü (Tablo-20).

Tablo-20: Tedavi veya profilakside kullanılan ajanlar

	Warfarin veya YOAK	**DMAH veya unfraksiyone heparin**	**ASA**	**Klopidogrel**
VTE (n:33)	19 (%57,6)	19 (%57,6)	12 (%36,4)	3 (%9)
Arteriyal tromboz (n:7)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	3 (%42,9)
TGK veya **İnfertilite** (n:25)	-	3 (%12)	3 (%12)	-

VTE: venöz tromboemboli, TGK: tekrarlayan gebelik kaybı, YOAK: yeni nesil antikoagülan, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, ASA: asetilasalisilik asit

Çalışmamızda incelenen d-dimer sonuçlarına bakıldığında;

D-dimer düzeyi ≥0,5 olan grupta (n=17) tromboz atağı gözlenme oranı %94,10 (n=16) iken, D Dimer düzeyi <0,5 olan grubun (n=9) tamamında tromboz atağı gözlenmiş olup; iki grup arasında tromboz atağı gözlenme oranına göre fark bulunmamıştır (p>0,99).

Hastalarda d-dimer düzeylerine göre tedavi sonlandırılması veya nüks sonuçlarına bakıldığında (Tablo-21);

- D-dimer düzeyi yüksek seyreden ve tedavisi devam eden 4 hastadan 3'ünde nüks izlenmişken, 1 hastada nüks olmadan remisyonda takip edilmiş. Yine d-dimer düzeyi yüksek olan ancak tedavisi kesilmiş 2 hastadan birinde nüks izlenirken, diğer hasta remisyonda takip edilmiş.
- D-dimer düzeyi normal olan ancak tedavisi devam eden 6 hastada nüks görülmemişken, d-dimer düzeyi normal olan ve tedavisi kesilmiş 6 hastadan 5'inin nüks olmadan takip edildiği ve 1 hastada ise nüks olduğu görüldü.
- D-dimer düzeyi yüksek olan 5 hastanın d-dimer takiplerine ulaşılamadı.
- Sistemde 12 hastanın ise d-dimer düzeyleri yoktu.

Tablo-21: D-dimer düzeylerine göre tedavi sonlandırılması veya nüks değerlendirilmesi

D-dimer (Cut-of: ≥0.5)	**Tedavi devam**		**Tedavi kesilmiş**		D-dimer takibi yok	D-dimer sonucuna ulaşılamayan
	Remisyon	**Nüks**	**Remisyon**	**Nüks**		
Yüksek	1	3	1	1	5	
Normal	6	-	5	1		
Bilinmiyor						12

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bebeklik ve çocukluk döneminde görülen trombotik olaylar, giderek artan oranda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir (18). Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilen trombotik olayların gelişimi multifaktöriyel olup, patofizyolojisinde çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla rol aldığı bilinmektedir (19,99,100). Pıhtı oluşturma eğilimi genetik faktörlerden, pıhtılaşma mekanizmasındaki kazanılmış değişikliklerden veya daha yaygın olarak genetik ve edinilmiş faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilmektedir (19).

Bu çalışmamızda majör herediter trombofili mutasyonlarının tromboz oluşturma eğilimi ve bu durumu etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı polikliniklerinde, Ocak 2018 ve Aralık 2019 yılları arasında 2 yıllık süre zarfında Herediter Trombofili tanısı almış 83 hastanın dosyalarını retrospektif olarak analiz ettik. Bizim çalışmamızda da tromboz atağı geçirmiş olan hastaların yaklaşık %92 ’sinde Herediter trombofili mutasyonuna ek olarak en az bir risk faktörü birlikteliği görüldü.

Çalışma grubunda Herediter Trombofili tanısı koymanın en yaygın nedeninin venöz ve/veya arteriyal tromboz (%45,8) olduğu ve bunlardan en sık alt esktremitede dvt±pte (%44,7) olduğu görüldü. İkinci sıklıkta, %30 ile, tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilite ile tanı alanlar yer aldı. Trombozu olan hastaların %21 'inde pte, %18 ‘inde dvt ve pte birlikteliği vardı. Arteriyal tromboz öyküsü olan hastalar, çalışma grubunun %18 ’ini oluşturdu. Hastaların %23,7 'sinde serebral ven trombozu (%5,3) dahil olmak üzere 'atipik lokalizasyonda' venöz tromboz atağı olduğu görüldü. Çalışma grubunun %11,8 ‘i gebelik döneminde DVT yaşayan kadınlardı.

Çalışmamızda en sık teşhis edilen anormallikler FVL heterozigot mutasyon (%68, n:83), PrS eksikliği (%30, n:46), PGM heterozigot formu (%23, n:83), PrC eksikliği (%15, n:46) idi, AT-3 eksikliği %2 (n:44) olarak

saptandı. İki hastada (%2) FVL heterozigot mutasyon ve PGM heterozigot formu birlikteliği görüldü. Hastaların 6 (%7) 'sında LAK pozitif saptandı ve bu hastaların beşinde VTE ve birinde arteriyal tromboz olmak üzere tamamında en az bir tromboz atağı olduğu izlendi. LAK pozitif olan hastalardan; birinin FVL homozigot mutasyon, dördünün FVL heterozigot mutasyon geni taşıdığı ve birinde PGM homozigot formu ile PrS eksikliği birlikte idi ve bu 6 hastanın tamamında en az bir minör faktör mutasyonu birlikteliği vardı.

Tromboembolik hastalık ile ilişkili bir faktör de giderek artan ve ateroskleroz için en yaygın risk faktörü olan hiperkolesterolemidir. Çalışma grubunda hiperkolesterolemi görülme sıklığı %42 (n:52) olarak saptandı ve tromboz geçiren hastaların %60 'ında (n:25) total kolesterol düzeyinin 200 ve üzerinde olduğu görüldü. Yine çalışma grubunda erkek cinsiyet, ortanca yaş grubu, obezite, sigara içiciliği, gebelik dönemi ve diyabetes mellitus varlığı da tromboz riskini arttıran faktörler olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda herediter trombofili tanısı olan hastaların %70'i kadın iken VTE geçiren grupta ise kadın oranı %42,4 (14 hasta) olup %57,6 (19 hasta) ‘sının erkek olduğu görüldü. Cinsiyet ve tromboz ile ilgili yapılmış bazı çalışmalarda, orta yaş grubunda VTE riskinin erkeklerde kadınlara nispeten daha fazla olduğu gösterilmiştir (101–103). Çalışmamız bu açıdan literatür ile benzer olup, tromboz riskinin erkeklerde daha sık olduğu görüldü.

Yaşla birlikte faktör V, faktör VII, faktör VIII, faktör IX, fibrinojen (104), von-Willebrand faktör düzeyi artmakta (105), beraberinde fibrinolitik aktivite bozulmakta, fibrinolizin major inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1)’de artış görülmektedir (106,107). Aynı zamanda trombositlerin agregasyon özellikleri de artmaktadır (108). Bununla birlikte vasküler yapıdaki kollajen ve kalsiyum düzeyi artmakta, prostasiklin ve nitrik oksit düzeyi azalmakta; damar yapısı elastikiyeti bozulmaktadır ve bunun sonucunda vasküler yapılarda vasopazm meydana gelmektedir (109). Framingan çalışma grubunun yapmış olduğu bir çalışmada, yaş ile birlikte serum fibrinojen düzeyinin ve trombositlerin glikoprotein IIb-IIIa reseptörüne bağlanma özelliğinin ve kan akışkanlığının azaldığı gösterilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da tromboz atağı geçiren grupta yaş ortalamasının

(43,29±13,18) tromboz atağı geçirmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülürken, 50 yaş ve üzerindeki grupta tromboz atağı görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Diğer yapılan bazı çalışmalarda arteriyel tromboz daha ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Arteriyel tromboz için 75 yaş ve üzeri risk faktörü iken, venöz tromboz için 40 ve 60 yaş risk oluşturmaktadır (111). Bizim çalışmamızda da VTE yaş ortalaması kadınlarda 39, erkeklerde 46,7 olup ortalama 42,8 iken; arteriyal tromboz geçirenlerde ise yaş ortalamasının kadınlarda 44, erkeklerde 45,6 olduğu ve ortalama 44,8 olduğu görüldü. VTE yaş ortalamasının çalışmalar ile benzer olduğu, arteriyal tromboz yaş ortalamasının ise bizim çalışmamızda daha genç yaşta olduğu görüldü. Bunun sebebi herediter trombofililerin daha genç yaşlarda tromboz atağı geçiriyor olması ve bu nedenle genç arteriyal trombozluların genetik açıdan taranması olabileceği düşünüldü.

Post-op dönemde görülen hareket kısıtlılığı, lokal travma ve endotel hasarı sonucu hiperkoagülasyon, uygulanan genel anestezinin de neden olabileceği protrombotik süreç ile hastalarda tromboz gelişim riski artar. Özellikle 1,5–3 aylık süre içerisinde operasyon öyküsü olması tromboemboli riskinde 6–22 kat artışa yol açmaktadır (112) ve bu trombozların dörtte biri hastaneden taburcu olduktan sonra görülür (113). Bizim çalışmamızda en az bir tromboz atağı görülen 38 hastadan %23,7 ’sinde tromboz öncesinde ameliyat öyküsü olduğu bilinirken, bu hastaların %89 'unda post-op dönemde venöz, %11 ’inde de arteriyel tromboz atağı olduğu izlendi.

Çeşitli çalışmalarda antropometrik ölçümlerden obezite ve vücut kitle indeksinin (VKİ) VTE için güçlü ve bağımsız risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir (114–116). Amerika’da, Hekimlerin Sağlık Çalışması (1982-2003) adı altında erkek doktorlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, uzun boylu erkeklerde VTE riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (117). İsveçli erkekler arasında yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (118). Obezite, venöz ve arteriyel tromboembolizm risk faktörleri arasında yer almaktadır (119). Bizim çalışmamızda da VKİ düzeyleri arasında tromboz atağı geçirme oranına göre farklılık belirlenmiş olup; beden kitle indeksi 30 ve üzeri

(VKİ≥30) olan hastalarda tromboz atağı geçirme riskinin daha yüksek olduğu görüldü(p:0,002). Venöz trombozu olanların %27,3 ‘ünün, arteriyel trombozu olanların %42,8 ’inin obez olduğu rapor edildi.

Sigara kullanımı VTE için risk faktörleri arasında yer almaktadır (119). Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte sigara içicilerinde fibrinojen düzeyinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir (120,121). Başka bir çalışmada hastalar sigara kullanım yıllarına göre gruplandırılmış ve takip edilmiş; neticede sigara kullanımının fazla olduğu grupta VTE riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda da sigara kullanan hastalarda tromboz atağı geçirme oranının daha yüksek olduğu görüldü (p:<0,001). Tromboz atağı geçiren grupta sigara içiçiliği %42,1 olup; arteriyel trombozu olanların %42,9 ‘unda, venöz trombozu olanların % 39,4 ’ünde sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 5–10 kat, homozigot mutasyonu olanlarda ise 50–100 kat artmaktadır (122). Heterozigot FVL mutasyonu genel populasyonda %3–7 oranında görülürken (123), FVL mutasyonu olanlarda trombüs nüks riski 2 kat fazladır (124). VTE'si olan hastalarda ise %11–21 oranında FVL heteroizgot mutasyon görülmektedir (125). Bizim çalışmamızda ise FVL heterozigot sıklığı %68,7 iken, VTE'si olanlarda bu oran %54,5 olarak saptandı. Çalışmamızda FVL heterozigot sıklığının yüksek bulunmasının nedeni, herediter trombofili tanısı olan hastalardaki tromboz ataklarının değerlendirilmesi olarak yorumlandı. Yapılan üç merkezli bir vaka kontrol çalışmasında FVL ve TGK arasındaki ilişkiye bakılmış olup (126–128), FVL mutasyon pozitifliği olanlarda TGK oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Grandone ve Brenner'in çalışmalarında özellikle ikinci trimesterde fetüs kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte FVL mutasyonunun fetal kayıp için risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (129–131). Bizim çalışmamızda, TGK olanların %76 'sında FVL heterozigotluğu ve bir hastada %4 FVL homozigotluğu, %20 'sinda PGM pozitifliği saptandı ve TGK olan hastaların %96 'sında beraberinde en az bir minör mutasyon olduğu görüldü. Çalışmamızda TGK olanlarda FVL heterizgot mutasyon görülme sıklığı, kontrol grubu olmadığından ve herediter

trombofili tanısı olan hastaların analiz edilmesi nedenli yüksek saptanmış olup, genel çalışma popülasyonumuzdaki FVL heterozigot mutasyon görülme sıklığına yakın bulunmuştur.

Yapılmış bazı çalışmalarda FVL mutasyonu ve ateroskleroz birlikteliği olduğunda mutlaka ek risk faktörü aranması gerektiği bildirilmiştir. Rosendaal ve ark. yapmış olduğu çalışmada; miyokard enfarktüsü (MI) için, FVL mutasyonu pozitif olan ve sigara kullananlarda, sigara kullanmayıp, mutasyonu negatif olanlara oranla 32 kat oranında arttığı gösterilmiştir (132). Diğer bir çalışma 2003 yılında yapılmış olup, 45 yaş öncesi MI geçiren 1210 hasta ile 1210 kontrol grubu karşılaştırılmış, aralarında mutasyon pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır (133,134). Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörü olan diyabetes mellitus (p:0,003), hipekolesterolemi (p:0,013) ve sigara içiciliği (p:<0,001) tromboz riski açısından anlamlı bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda mutasyon pozitifliği olanlarda tromboz tekrarlama riskinin 2,4 ile 4,1 oranında arttığı (135), bazı çalışmalarda ise FVL mutasyonu ile tekrarlayan venöz trombozlarda herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (97,136). Başka bir çalışmada ise tekrarlayan VTE 'si olan hastalarda (sırasıyla %28,4 ve %15,8), heterozigot FVL ve protrombin G20210A prevalansının, nüksü olmayanlara (sırasıyla %19.9 ve %8,6) göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir (137). Benzer çalışmalarda VTE tekrarlama oranının, heterozigot FVL mutasyonu olanlarda 1,4 kat, PGM pozitifliği olanlarda ise 1,2 ile 1,7 kat arasında arttığı gösterilmiştir (138,139). İlk VTE atağını genç yaşta geçiren ve VTE için aile öyküsü olanlarda yapılmış retrospektif bir çalışmada, FVL mutasyonu olanlarda tekrarlama olasılığının %6,2 , PGM pozitifliği olanlarda ise %2,2 olduğu görülmüştürr. On yıllık çalışma boyunca ise toplam rekürrens oranının %55 olduğu gösterilmiştir (140). Bizim çalışmamızda tromboz atağı geçiren 38 hastadan 9 (%23,6) 'unda iki ve üzeri tromboz atağı olduğu görülürken, tekrarlayan trombozu olanların %55,6 'sında FVL heterozigot mutasyonu, %22,2 'sinde FVL homozigot mutasyonu, yine %22,2 'sinde PGM heterozigotluğu, %37,5 'inde PrC eksikliği, bir hastada %12,5 PrS eksikliği, yine bir hastada %11 FVL heterozigot

mutasyon ile PGM heterozigot birlikteliği, bir hastada %11 FVL heterozigot mutasyon ile PrC eksikliği birlikteliği, iki hastada %22 PGM heterozigotluğu ile PrC eksikliği birlikteliği ve bir hastada %11 FVL heterozigot mutasyon ile homosistein yüksekliği saptandı.

Protrombin geni 20210 A/G mutasyonu (PGM) beyaz ırkta %2–3, Akdenizlilerde ise %4–5 görülmektedir (141). Tüm dünyada yaklaşık %3 sıklıkta bulunan bu mutasyonun (142), VTE bulunan hastalarda %4–17 arasında olduğu gösterilmiştir (143,144). Bu mutasyonun heterozigot taşıyıcılarında, normal topluma göre serum protrombin düzeyinin %30 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (145). Heterozigot PGM taşıyıcılarında, DVT ve serebral ven trombozu riski arttığı gibi, rekürrens VTE oranında da artış gözlenmiştir (146). Bu mutasyonun, VTE riskini 3 kat (5,147), bazı araştırmalarda da sekiz kat arttırdığı gösterilmiştir (144). Bizim çalışmamızda ise PGM sıklığı %24 olup, VTE'si olanlar da ise bu oranın %36,4 olduğu görüldü. PGM pozitifliği olan 3 hastada rekürrens tromboz atağı görülmüş olup, bu hastalarda heterozigot mutasyon pozitifliği vardı, rekkürrens olan bir hastada FVL heterozigot mutasyon birlikteliği ve diğer 2 hastada en az bir ek minör homozigot mutasyon birlikteliği vardı. PGM pozitifliği olup en az bir tromboz atağı olan 12 hastanın 4 'ünde dvt öyküsü, 5 'inde pte öyküsü olup, 1 hastada da dvt ve pte olduğu görüldü. Seçilen hasta grubunun sadece herediter trombofili mutasyon pozitifliği olan hastalardan oluşması ve kontrol grubunun yeterli yaygınlıkta olmaması nedeniyle görülme sıklığı ve tromboz görülme oranlarının yüksek olduğu düşünüldü.

Bu mutasyonun, gebelik sırasında gelişen tromboembolilerde de rolü olduğu gösterilmiştir (148). Trombofilik olaylar ile plasentanın perfüzyonu bozulmakta ve spontan abortuslara, intrauterin gelişimi bozarak preeklampsiye neden olabilmektedir (149). TGK, üreme çağındaki kadınları etkileyen toplumun yaklaşık %2-5 'inde görülen önemli bir sağlık problemi olup, 2003 yılında yapılan bir metaanalizde, PGM taşıyıcılarında fetal kayıp oranının iki kat arttığı gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda ise PGM heterozigot sıklığı tekrarlayan abortusu olanların %16 'sında pozitif saptanırken, bir kişide %4 PGM homozigot pozitifliği saptandı.

PGM taşıyıcılığı olan kişilerin aile fertleri arasında yapılan bir çalışmada, mutasyonu olanlarda arteriyel trombozun dört kat arttığı gösterilmiştir (151). Başka bir çalışmada, 1999 'da yapılan, mutasyon pozitifliği ile MI arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (152). Gen mutasyonu pozitif olan 539 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada ise MI riskinin 0,7 kat arttığı (153), başka bir çalışmada ise 1,1 kat arttığı gösterilmiştir (154). Yapılan başka iki çalışmada ise PGM mutasyonu ile genç yaşta serebrovasküler hastalık (SVH) arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (155,156). Elli yaş öncesi iskemik inmesi olup, kardiyovasküler (KVS) risk faktörleri olmayan hastalar arasında yapılmış olan bir diğer çalışmada gen mutasyonunun kontrol grubuna oranla beş kat fazla görüldüğü gösterilmiştir (157). Altmış yaş öncesi SVH öyküsü olan hastalar arasında yapılmış olan başka bir çalışmada mutasyonu pozitif olan erkeklerde riskin fazla olduğu, kadınlarda ise artmadığı gösterilmişir (158). Diğer iki çalışmada ise herhangi bir yaşta olan SVH ile mutasyon görülme sıklığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (155,156). Mutasyon pozitifliği, diğer trombofili yapan etkenlerle birleştiğinde, tromboz riskininin arttığı gösterilmiştir (159–161). Özellikle VTE'li genç hastalar ve tekrarlayan tromboembolisi olan yaşlı hastalarda PGM 'na bakılması önerilmektedir (162). Bizim çalışmamızda PGM heterozigot sıklığı, VTE'si olanların %36,4 'ünde; arteriyel trombozu olanların %14,3 'ünde; tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilitesi ile tanı alanların %16 'sında; aile öyküsü veya ailede mutasyon pozitifliği nedenli taranmış olanların %18,7 'sinde ve birden fazla tromboz atağı öyküsü olan iki hastada %22,2 oranlarında pozitif saptandı.

FVL mutasyonu ve PGM pozitifliğinin birlikte olması 1/1000 oranında gözlenmektedir. VTE 'si olanlarda ise bu oran %1-5 arasındadır (5,147,157,163). Bizim çalışmamızda ise iki hastada %2,4 oranında Faktör V Leiden heterozigot ve PGM heterozigotluğu görülürken, VTE geçirenlerde ise bu oran %6 olarak bulundu.

Protein C eksikliği, faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonundan daha az görülmektedir (19). Yapılan çalışmalarda, PrC eksikliğinin DVT, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği ve tekrarlayan

gebelik kaybı gibi olumsuz gebelik sonuçlarında rol oynadığı görülmüştür (49). Hollanda ve ABD'de yapılan aile çalışmaları, PrC eksikliği olan aile bireylerinde VTE riskinin 8-10 kat arttığını ve 40 yaşına kadar % 50 veya daha fazla trombotik olay yaşayacağını göstermiştir (46,50). Hollanda'da yapılan başka çalışmalar, çoğu hastanın yirmili yaşların başlarına kadar asemptomatik olduğunu ve 50 yaşına yaklaştıkça artan sayıda trombotik olay yaşadığını göstermiştir (51). Lensen ve arkadaşları (51), trombotik bir olay için ortanca başlangıç yaşı ve tromboz riskinin hem PrC eksikliği hem de FVL (APC direnci) ile benzer olduğu sonucuna varmışlardır. Etkilenen bireylerin yaklaşık yüzde 60'ında tekrarlayan VTE atakları görülürken, yaklaşık yüzde 40 'ında PTE belirtileri görülmüştür. Protein C eksikliği ile ilgili ilk vaka kontrol çalışması Heijboer ve arkadaşları tarafından 1990 yılında 277 Hollandalı hasta ve 138 kontrol üzerinde yapılmış (22). Venöz trombozlu hastalarda PrC eksikliği genel prevalansı yüzde 8.3 olarak saptanırken (277 hastanın 23 'ü), kontrol grubunda ise yüzde 2.2 olarak görülmüştür (yani 138 sağlıklının 3 'ü). Çalışmamızda, tetkik edilen 46 hastadan 7 ’sinde (%15,2) PrC eksikliği saptanmış olup, 6 hastada en az bir tromboz atağı (%15,7 n:38) olduğu izlendi. VTE atağı olan 5 hasta (%15,1 n:33) olduğu görüldü. Tromboz atağı geçiren hastaların birinde FVL heterozigot mutasyonu ve PGM heterozigot poztifiliği, ikisinde FVL heterozigot birlikteliği, birinde PGM heterozigot pozitifliği ve birinde PrS eksikliği olduğu görüldü. Hastaların yarısının (3 hasta) tekrar tromboz atağı geçirdiği ve tekrarlayan trombozu olan hastaların birinde FVL heterozigot mutasyonu ve PGM heterozigot poztifiliği, birinde FVL heterozigot birlikteliği ve birinde PrS ekliliği birlikteliği izlendi. Bir hastada TGK veya infertlite (%6,7 n:15) olduğu izlendi. Ortalama yaş 35,1 (21-52 yaş aralığında) olduğu ve tromboz geçiren hastaların 5 (%83) ’inin erkek olduğu görüldü.

Protein S eksikliği OD kalıtılır ve AT ve PrC eksikliği kadar yaygın görülmektedir (22). Klinik bulgular AT ve PrC eksikliği ile benzerdir. Tromboz, fonksiyonel PrS seviyeleri normalin % 15-50 'si arasında olan heterozigotlarda ortaya çıkmaktadır. VTE öyküsü olan 2132 vakayı kapsayan bir İspanyol çalışmasında yüzde 7,3 hastada PrS eksikliği saptanmıştır (58). Bu ve diğer çalışmalara dayanarak, Martinelli ve arkadaşları, PrS eksikliğinin yaşam

boyunca tromboz gelişme ihtimalinin, kusuru olmayanlara göre 8.5 kat daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir (41). Bizim çalışmamızda, tetkik edilen 46 hastadan 14 ’ünde (%30,4) PrS eksikliği saptanmış olup, 7 hastada en az bir tromboz atağı (%18,4 n:38) olduğu ve bu hastaların tamamının VTE atağı geçirdiği görüldü. Tromboz atağı geçiren hastaların birinde FVL heterozigot, birinde FVL homozigot mutasyon birlikteliği, birinde PGM heterozigot pozitifliği, birinde PrC eksikliği birlikteliği ve 2 hastada FVL heterozigot mutasyon ve PrC eksikliği birlikteliği görüldü. Bir hastanın tekrarlayan tromboz atağı geçirdiği ve tekrarlayan trombozu olan bu hastada PrC eksikliği birlikteliği izlendi. Beş hastada TGK veya infertlite (%33,3 n:15) olduğu izlendi. Ortalama yaş 37,1 (23-52 yaş aralığında) olduğu ve tromboz geçiren hastaların 4(%57,1) ’ünün erkek olduğu görüldü.

Konjenital antitrombin eksikliği otozomal dominant olarak kalıtılır. Etkilenen hastalar normalin %40-60 'ı kadar AT seviyelerine sahiptir ve etkilenenlerin %70 'inde 50 yaşından önce trombo-embolik olaylar görülmektedir. Ergenlikten sonra görülmeye başlamakta ve risk ilerleyen yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (63). İlk trombotik olayı olan hastalar arasında, kalıtsal AT eksikliğinin prevalansı yaklaşık yüzde 0.5 ila 1 civarında olup, FVL, PGM veya PrS / PrC eksikliğinden daha az görülmektedir. Kalıtsal trombofili hastaları arasında mutlak tromboz riski 1998 yılında Martinelli ve arkadaşları tarafından 1213 kişiden ve 150 soydan oluşan bir İtalyan kohort çalışmasında değerlendirilmiştir (41). Çalışma FVL, AT, PrC veya Prs eksikliğine bağlı kalıtsal trombofili olanlarda tromboz riskini karşılaştırmış. Hiçbir kusuru olmayanlara kıyasla yaşam boyu tromboz gelişme olasılığı, PrS eksikliği taşıyıcıları için 8.5 kat, tip I AT eksikliği için 8.1 kat, PrC eksikliği için 7.3 kat ve FVL için 2.2 kat olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda tetkik edilen 44 hastadan sedace birinde (%2,2) AT-3 eksikliği saptandığı görüldü. Bu hastada VTE tek atak izlendiği, beraberinde PGM heterozigot pozitifliği olduğu, 62 yaşında alışılmadık lokalizasyonda (intraabdominal) venöz tromboz atağı geçirdiği ve erkek hasta olduğu görüldü.

Herediter trombofilisi olanlarda ilk DVT atağından sonra optimal tedavi süresi ile ilgili henüz kesin görüş birliği yoktur. İlk ataktan sonra bilinen risk

faktörü varsa uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Ancak bilinen bir risk faktörü olmadan, spontan DVT varlığında ise uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmektedir (92). Altta genetik yatkınlık varsa, genetik yatkınlığın ve trombozun ciddiyetine karar verilmelidir. Uzun dönem antikoagulan tedavi ile major kanamanın her yıl %1,1- 3,8 oranında artacağı unutulmamalıdır (93–95). Tekrarlayan VTE'lerde daha uzun süreli antikoagulan tedavi gerekmektedir; yan etkisi major hemorajidir (93,96,97). İlk DVT atağından sonra kişide genetik bir hemostaz bozukluğu ya da malignite gibi risk faktörü varsa, trombozun tekrarlama olasılığı fazladır. Ancak hastada geçici risk faktörleri varsa, OKS kullanımı, gebelik, lohusalık, cerrahi, uzun süreli hareketsiz kalma gibi trombozun tekrarlama olasılığı düşüktür (96). Bizim çalışmamızda da ömür boyu antikoagülan tedavi planlanan 14 hastanın 6 (%42,8) 'sında, bir yıldan daha uzun süre antikoagülan tedavi alan 8 hastadan 1 (%12,5) 'inde tekrarlayan tromboz atakları vardı ve ömür boyu antikoagülan tedavi planlanan 2 hastada (birinde hematüri, birinde servikal bölgede ciltaltı hematom) kanama öyküsü olduğu görüldü. FVL ve PGM pozitifliği birlikteliğinde ömür boyu antikoagulan tedavi verilmeli ancak kişide yalnızca FVL heterozigot ya da PGM pozitifliği varsa ilk DVT atağından sonra ömür boyu antikoagulan tedavi gerekli değildir (95). Bizim çalışmamızda ise FVL heterozigot ve PGM heterozigot birlikteliği olan iki hastadan; birden çok tromboz atağı öyküsü olan hastaya ömür boyu antikoagülan tedavi planlanmışken, diğer hastaya kısa süreli antikoagülan tedavi verilmişti.

Gebelikte antikoagulan tedavi, özellikle mekanik kalp kapağı ve/veya antifosfolipit sendromu olanlarda, VTE, TGK ve sistemik embolinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Gebelikte, tromboz tedavisi veya profilakside unfraksiyone veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Plasentadan geçen vitamin K antagonistleri ve warfarinin ise fetal yan etkileri (teratojenite ve kanama riski) bulunmaktadır (88,164). Unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin, plasentayı geçmemesi nedeniyle teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmadığı bilinmektedir (90). Gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük moleküler ağırlıklı heparinin kullanılmasını önermektedir

(88,91). Bizim çalışmamızda ise VTE'si olanların %57,6 'sının, arteriyel trombozu olanların %42,9 'unun warfarin veya yeni nesil antikoagülan (YOAK) kullandığı, TGK olanlarda ise oral antikoagülan kullanılmadığı; VTE 'si olanların %57,6 'sının, arteriyal trombozu olanların %28,6 'sinin, TGK olanların %12 'sinin (gebelik döneminde) DMAH veya unfraksiyone heparin kullandığı; VTE 'si olanların %36,4 'ünün, arteriyal trombozu olanların %14,3 'ünün, TGK olanların %12 'sinin ASA kullandığı ve arteriyal trombozu olanların %42,9 'unun, VTE 'si olanların %9 'unun klopidogrel kullandığı ve TGK olanlarda klopidogrel kullanılmadığı görüldü.

Tromboz sonrası D-dimer düzeyleri yüksek seyreden hastalarda trombozun tekrarlama olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir(98). Bizim çalışmamızda d-dimer düzeyi yüksek olan 11 hastadan 5 tanesinin takibi yok iken, 6 hastanın d-dimer düzeyleri yüksek seyretmiş. Bunlardan tedavisi devam eden 4 hastadan 3'ünde ve tedavisi kesilmiş 2 hastadan birinde nüks tromboz atağı olduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; herediter trombofili tanısı olan hastalarda, tromboz atağı geçiren grupta yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, özellikle 50 yaş ve üzerindeki grupta tromboz atağı görülme olasılığının arttığı; herediter trombofili mutasyonu taşıyan erkeklerde kadınlara göre tromboz atağı görülme riskinin daha fazla olduğu; obezite, sigara kullanımı, immobilizasyon ve gebelik gibi tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörleri; diyabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi komorbid durumlar ve edinsel risk faktörlerinden lupus antikoagülan pozitifliğinin tromboz atağı görülme riskini arttırabileceği görüldü. Herediter trombofilinin özellikli hastalarda uygun şekilde taranması, majör mutasyon pozitifliği olan hastalarda komorbiditelerin ve geçici risk faktörlerin iyi irdelenmesi ve hastaların takip ve tedavileri planlanırken güncel kılavuzlar rehberliğinde hareket edilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. Thromb Haemost 1965;13(02):516-530.
2. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981;68(5):1370-1373.
3. Comp PC, Esmon CT. Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with a Partial Deficiency of Protein S. N Engl J Med 1984;311(24):1525-1528.
4. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91(4):1396-1400.
5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88(10):3698-3703.
6. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood 2014;123(12):1794-1801.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e419-96.
8. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. J Am Med Assoc 2005;293(19):2352-2361.
9. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. Lancet 2003;362(9383):523-526.
10. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, et al. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2008;6(9):1474-1477.
11. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. Hematology 2013;2013(1):9-14.
12. Koizumi S. On Choosing Wisely Campaign. Nihon Naika Gakkai Zasshi 2016;105(12):2441-2449.
13. (UK) NCGC. Venous Thromboembolic Diseases. In: Royal College of Physicians (UK); 2012:24-26.
14. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol 2010;149(2):209-220.
15. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A french consensus guideline. J Mal Vasc 2009;34(3):156-203.
16. Recommendations from the EGAPP Working Group: Routine testing for Factor v Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their

adult family members. Genet Med 2011;13(1):67-76.
17. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011;342(7810).
18. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. Pediatr Clin North Am 2002;49(6):1257-1283.
19. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 1999;353(9159):1167-1173.
20. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 1996;76(5):651-662.
21. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. Science (80-) 1987;235(4794):1348-1352.
22. Heijboer H, Brandjes D, Büller HR, et al. Deficiencies of Coagulation-Inhibiting and Fibrinolytic Proteins in Outpatients with Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med 1990;323(22):1512-1516.
23. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. Thromb Haemost 1996;76(6):824-834.
24. Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital Protein C Deficiency and Venous Thromboembolism: A Study of Three Dutch Families. N Engl J Med 1983;309(6):340-344.
25. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest 1984;74(6):2082-2088.
26. 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 U S A 1993;90(3):1004-1008.
27. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369(6475):64-67.
28. Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345(8943):152-155.
29. Feero WG. Genetic thrombophilia. Prim Care - Clin Off Pract 2004;31(3):685-709.
30. Chalmers EA. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis. Blood Rev 2001;15(4):181-189.
31. Brenner BR, Nowak-Göttl U, Kosch A, et al. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. Arch Pathol Lab Med 2002;126(11):1296-1303.
32. Koeleman BPC, Reitsma PH, Bertina RM. Familial thrombophilia: A complex genetic disorder. Semin Hematol 1997;34(3):256-264.
33. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369(6475):64-67.
34. Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, et al. Characterization of the

molecular defect in factor VR506Q. J Biol Chem 1995;270(8):4053-4057.
35. Dahlbäck B. Factor V and protein S as cofactors to activated protein C. Haematologica 1997;82(1):91-95.
36. Koster T, Vandenbroucke J, Rosendaal F, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet 1993;342(8886-8887):1503-1506.
37. Williamson D, Brown K, Luddington R, et al. Factor V cambridge: A new mutation (Arg306→Thr) associated with resistance to activated protein C. Blood 1998;91(4):1140-1144.
38. Chan WP, Lee CK, Kwong YL, et al. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong chinese. Blood 1998;91(4):1135-1139.
39. Guasch JF, Lensen RPM, Bertina RM. Molecular characterization of a type I quantitative factor V deficiency in a thrombosis patient that is “pseudo homozygous” for activated protein C resistance. Thromb Haemost 1997;77(2):252-257.
40. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: Implications for venous thromboembolism screening. J Am Med Assoc 1997;277(16):1305-1307.
41. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: A study of 150 families. Blood 1998;92(7):2353-2358.
42. Soria JM, Almasy L, Souto JC, et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. Blood 2000;95(9):2780-2785.
43. Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82(14):4673-4677.
44. Clouse LH, Comp PC. The Regulation of Hemostasis: The Protein C System. N Engl J Med 1986;314(20):1298-1304.
45. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Thromb Haemost 1995;73(5):876-889.
46. Broekmans AW BR. Protein C. In: Recent Advances in Blood Coagulatio. vol 4. (Poller L (Ed) CL, ed.).; 1985.
47. Manco-Johnson MJ, Martar RA, Jacobson LJ, et al. Severe protein C deficiency in newborn infants. J Pediatr 1988;113(2):359-363.
48. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, et al. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg 2000;87(3):266-272.
49. Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(3):413-425.
50. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, et al. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. Blood 1989;73(3):712-717.
51. Lensen R, Rosendaal F, Koster T, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due

to selection of patients. Blood 1996;88(11):4205-4208.
52. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. Br J Haematol 1994;87(1):106-112.
53. Schmidel DK, Tatro A V., Phelps LG, et al. Organization of the Human Protein S Genes. Biochemistry 1990;29(34):7845-7852.
54. Gandrille S, Borgel D, Sala N et al. Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al. Protein S deficiency: a database of mutations, summary of the first update. Gandrille S, Borgel D, Sala N et al., ed. Thromb Haemost 2000;84:918.
55. Simmonds RE, Ireland H, Kunz G, et al. Identification of 19 protein S gene mutations in patients with phenotypic protein S deficiency and thrombosis. Blood 1996;88(11):4195-4204.
56. Gandrille S, Borgel D, Eschwege-Gufflet V, et al. Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene. Blood 1995;85(1):130-138.
57. Zoller B, Svensson PJ, He X, et al. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. J Clin Invest 1994;94(6):2521-2524.
58. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism - Results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET-Study). Thromb Haemost 1997;77(3):444-451.
59. Engesser L, Broekmans AW, Briët E, et al. Hereditary protein S deficiency: Clinical manifestations. Ann Intern Med 1987;106(5):677-682.
60. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. Blood 2000;95(6):1935-1941.
61. Mahasandana C, Veerakul G, Tanphaichitr VS, et al. Homozygous Protein S Deficiency: 7-Year Follow-Up. Thromb Haemost 1996;76(06):1122-1122.
62. Ambruso DR, Leonard BD, Bies RD, et al. Antithrombin III deficiency: Decreased synthesis of a biochemically normal molecule. Blood 1982;60(1):78-83.
63. Thaler E LK. Thaler E, Lechner K: Antithrombin III Deficiency and Thromboembolism. Volume 10. (Prentice CRM, ed.).; 1981.
64. Hoffman. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2000.
65. Picard V, Dautzenberg MD, Villoutreix BO, et al. Antithrombin Phe229Leu: A new homozygous variant leading to spontaneous antithrombin polymerization in vivo associated with severe childhood thrombosis. Blood 2003;102(3):919-925.
66. Lijnen HR, Soria J, Soria C et al. Dysfibrinogenemia (fibrinogen Dusard) associated with impaired fibrin-enhanced plasminogen activation. Thromb Haemost 2000;84:918.
67. Hanss M, Biot F. A Database for Human Fibrinogen Variants. Ann N Y Acad Sci 2006;936(1):89-90.

68. Duga S, Asselta R, Santagostino E, et al. Missense mutations in the human β fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. Blood 2000;95(4):1336-1341.
69. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia - Report on a study of the SSC subcommittee on fibrinogen. Thromb Haemost 1995;73(1):151-161.
70. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet 1991;48(3):536-545.
71. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10(1):111-113.
72. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56(1):111-128.
73. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 1996;2(4):386-389.
74. Den Heijer M, Köster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996;334(12):759-762.
75. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997;95(7):1777-1782.
76. O'Donnell J, Tuddenham EGD, Manning R, et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: Role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. Thromb Haemost 1997;77(5):825-828.
77. Kraaijenhagen RA, In 'T Anker PS, Koopman MMW, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2000;83(1):5-9.
78. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, et al. Increased Plasma Levels of Lipoprotein(a) and the Risk of Idiopathic and Recurrent Venous Thromboembolism. Am J Med 2003;115(8):601-605.
79. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. Blood 2001;98(10):2980-2987.
80. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. Arch Pathol Lab Med 2002;126(11):1401-1404.
81. Schulman S, Wiman B. The significance of hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism. Thromb Haemost 1996;75(4):607-611.
82. Crowther MA, Roberts J, Roberts R, et al. Fibrinolytic variables in patients with recurrent venous thrombosis: A prospective cohort study. Thromb Haemost 2001;85(3):390-394.
83. Esmon CT, Esmon NL, Harris KW. Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation. J Biol Chem 1982;257(14):7944-7947.
84. Ohlin AK, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. Blood 1995;85(2):330-336.

85. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, et al. Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9(1):85-89.
86. Van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. Thromb Haemost 1996;75(3):417-421.
87. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism: Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Thromb Haemost 2001;86(3):809-816.
88. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007;197(5):457.e1-21.
89. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HSA, et al. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children. Thromb Haemost 2001;85(4):609-613.
90. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. Thromb Res 1984;34(6):557-560.
91. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:844-886.
92. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood 1996;87(9):3531-3544.
93. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999;340(12):901-907.
94. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996;348(9025):423-428.
95. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997;95(7):1777-1782.
96. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125(1):1-7.
97. 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. Thromb Haemost 1999;81(5):684-689.
98. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-Formyltetrahydrofolic Acid to 5-Methyltetrahydrofolic Acid Is Unimpaired in Folate-Adequate Persons Homozygous for the C677T Mutation in the

Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene. J Nutr 2000;130(9):2238-2242.
99. Laffan M, Tuddenham E. Science, medicine, and the future: Assessing thrombotic risk. BMJ 1998;317(7157):520-523.
100. Lichtman M Al, Ernest Beutler, Kaushansky K, et al. Williams Hematology. McGraw-Hill Co. 7th ed.; 2005.
101. Heit JA. Venous thromboembolism: Disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005;3(8):1611-1617.
102. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. Arch Intern Med 2007;167(9):935-943.
103. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. J Thromb Haemost 2007;5:310-317.
104. Abbate R, Prisco D, Rostagno C, et al. Age-related changes in the hemostatic system. Int J Clin Lab Res 1993;23(1-4):1-3.
105. Coppola R, Mari D, Lattuada A, et al. Von Willebrand factor in Italian centenarians. Haematologica 2003;88(1):39-43.
106. Wilkerson WR and DCS. Aging and thrombosis. Semin Thromb Hemost 2002;28(6):555-568.
107. Gleerup G, Winther K. The Effect of Ageing on Platelet Function and Fibrinolytic Activity. Angiology 1995;46(8):715-718.
108. Kasjanovova D. and V. Balaz. Age-related changes in human platelet function in vitro. Dev, Mech Ageing 1986;37(2):175-182.
109. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. Hypertension 2001;38(2):274-279.
110. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2002;11(2):93-101.
111. Albers GW. Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. J Thromb Thrombolysis 2001;12(1):19-22.
112. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999;82(2):610-619.
113. Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative Pulmonary Embolism After Hospital Discharge: An Underestimated Risk. Arch Surg 1992;127(3):310-313.
114. Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: The Tromsø study. J Thromb Haemost 2008;6(11):1851-1857.
115. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al. Smoking and abdominal obesity: Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: “The study of men born in 1913.” Arch Intern Med 1999;159(16):1886-1890.
116. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002;162(10):1182-1189.
117. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks

of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. Am J Epidemiol 2005;162(10):975-982.
118. Rosengren A, Fredén M, Hansson PO, et al. Psychosocial factors and venous thromboembolism: A long-term follow-up study of Swedish men. J Thromb Haemost 2008;6(4):558-564.
119. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, et al. Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow-up study. J Thromb Haemost 2009;7(8):1297-1303.
120. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, et al. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. Thromb Haemost 1998;79(3):549-553.
121. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, et al. Lifestyle factors and coagulation activation markers: The Caerphilly Study. Blood Coagul Fibrinolysis 2001;12(8):721-728.
122. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL- BFM 90. Blood 2000;95(11):3310-3322.
123. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein c as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994;330(8):517-522.
124. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). N Engl J Med 1997;336(6):399-403.
125. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prevalence of the 677C to T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Italian patients with venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1998;79(3):686-687.
126. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. Thromb Haemost 1997;77(5):822-824.
127. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. Ann Intern Med 1998;128:1000-1003.
128. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. Thromb Haemost 1999;82(1):6-9.
129. Balasch J, Reverter JC, Fabregues F, et al. First-trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance. Hum Reprod 1997;12(5):1094-1097.
130. Kutteh WH. Report from the Society for Gynecologic Investigation, Atlanta, Georgia, March 11–14, 1998. J Reprod Immunol 1998;40(2):175-182.
131. Pauer HU, Neesen J, Hinney B. Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions. Am J Obstet Gynecol 1998;178(3):629.
132. Siscovick DS, Schwartz SM, Rosendaal FR, et al. Thrombosis in the young: Effect of atherosclerotic risk factors on the risk of myocardial infarction associated with prothrombotic factors. In: *Thrombosis and Haemostasis*. Vol 78. ; 1997:7-12.
133. Hankey GJ, Eikelboom JW, Van Bockxmeer FM, et al. Inherited

thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. Stroke 2001;32(8):1793-1799.
134. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study. Thromb Haemost 1998;79(5):912-915.
135. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336(14):973-979.
136. Rintelen C, Pabinger I, Knöbl P, et al. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. Thromb Haemost 1996;75(2):229-232.
137. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. Arch Intern Med 2006;166(7):729-736.
138. Bailey LB. Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. J Nutr 2002;132(7):1872-1878.
139. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab 1998;64(3):169-172.
140. Arn PH, Williams CA, Zori RT, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic findings of Angelman syndrome. Am J Med Genet 1998;77(3):198-200.
141. Cumming AM, Keeney S, Salden A, et al. The prothrombin gene G20210a variant: Prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. Br J Haematol 1997;98(2):353-355.
142. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: Evidence from a cumulative meta-analysis. Stroke 2005;36(7):1581-1587.
143. Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, et al. The VITA Project: Prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in the general population. Thromb Haemost 1999;82(5):1395-1398.
144. Souto JC, Coll I, Llobet D, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. Thromb Haemost 1998;80(3):366-369.
145. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88(10):3698-3703.
146. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. Thromb Haemost 1999;81(1):14-17.
147. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A20210 gene variant. Ann Intern Med 1998;129(2):89-93.

148. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: Roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. Am J Obstet Gynecol 1998;179(5):1324-1328.
149. Arias F, Romero R, Joist H, et al. Thrombophilia: A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. J Matern Fetal Med 1998;7(6):277-286.
150. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. Lancet 2003;361(9361):901-908.
151. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Prothrombin 20210A mutation: A mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. Arch Intern Med 2004;164(17):1932-1937.
152. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. Circulation 1999;99(8):999-1004.
153. Croft SA, Daly ME, Steeds RP, et al. The prothrombin 20210A allele and its association with myocardial infarction. Thromb Haemost 1999;81(6):861-864.
154. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AHM, et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: A systematic review. Circulation 2001;104(25):3063-3068.
155. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. Stroke 2002;33(12):2762-2768.
156. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. Stroke 2005;36(3):533-539.
157. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. Blood 1998;91(10):3562-3565.
158. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. Stroke 2005;36(7):1405-1409.
159. Larsson J, Hillarp A. The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PlA2 in patients with central retinal vein occlusion. Thromb Res 1999;99(4):323-327.
160. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The Risk of Recurrent Deep Venous Thrombosis among Heterozygous Carriers of Both Factor V Leiden and the G20210A Prothrombin Mutation. De Stefano, V. et al., ed. N Engl J Med 1999;341(11):801-806.
161. Aznar J, Vayá A, Estellés A, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. Haematologica 2000;85(12):1271-1276.

162. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Eur Respir J 2003;21(1):25-30.
163. Leroyer C, Mercier B, Oger E, et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. Thromb Haemost 1998;80(1):49-51.
164. Wesseling, J. et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. Thromb Haemost 2001;85(4):609-613.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen, fikirlerine değer verdiğim tez danışman hocam Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN ’a; tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer kıymetli İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma; hekimlik sanatını bana öğreten ve eğitimime destek olan tüm değerli Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi hocalarıma;

Hayatıma girdiği için müteşekkir olduğum ve hayatımın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitim sürecinde de bana güç veren, her zaman yanımda olan tecrübesi ve fikirleri ile yoluma ışık tutan, huzur kaynağım, hayat arkadaşım, can yoldaşım, meslektaşım, sevgili eşim Merve TAŞÇI ‘ya; hayatımın neşe kaynağı, hayat enerjim olan varlıkları için her daim şükürdar olduğum biricik yakışıklı prensim Yusuf Kerem ’ime ve güzeller güzeli prensesim Ece Şeyma ‘ma;

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen başta sevgili annem olmak üzere kıymetli aileme ve yaşamış olsaydı gurur duyacağını bildiğim, rahmetle andığım sevgili babama;

Her daim yanımda olan, üzüntü ve sevinçlerimi paylaştığım, uzun yıllar geçmiş olsa da masum çocukluk duygularını kaybetmeyen dostlarım, çocukluk arkadaşlarım, Zeki YÜKSEK, Sabahattin KANMIŞ ve Turan GÜLER’E;

Asistanlık döneminde desteklerini esirgemeyen ve fikirlerine değer verdiğim eş kıdemlilerim Dr. Görkem YARBAŞ, Dr. Özgür YILMAZ, Dr. Muhammet ERDEM ve Dr. Ender Eren ÖZÇELİK ‘e; ayrıca değerli dostlarım Dr. Hikmet ÖZTOP ve Dr. Tevfik Çağıl TEZCAN nezdinde tanışmaktan memnun olduğum, eğitim pratiğinde birlikte yol aldığım, özveri ile çalışan tüm Uludağ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları asistanı arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları ailesine;

Sonsuz teşekkür eder, en kalbi şükranlarımı sunarım.

Arş. Gör. Dr. Reşat TAŞÇI

Bursa-2020

ÖZGEÇMİŞ

23 Temmuz 1985 tarihinde Van ’ın Gürpınar ilçesine bağlı Kuşdağı Köyü ’nde dünyaya geldim. İlkokula 1993 yılında Yardımsevenler Derneği İlkokulu ’nda başlayıp 2 yıl burada eğitim aldıktan sonra, İlköğretim eğitimini Van Mehmetçik Selen İ.Ö Okulu ’nda tamamladım (1995 - 2000). Liseyi 2000 - 2003 yılları arasında Van Mehmet Akif Ersoy Lisesi ’nde okudum. 2003 yılında liseden mezun olduktan sonra aynı yıl Konya Selçuk Üniveristesi Selçuklu Tıp Fakültesi ‘ne başladım. Bir yıl İngilizce hazırlık eğitimi aldıktan sonra 2010 ’da 6 yıllık Tıp fakültesi eğitimimi tamamlayıp, Eylül 2010 ’da Van Şabaniye Mh. 9 nolu Sağlık Ocağı ’nda mecburi hizmetime başladım. Aile hekimliğine geçildiği dönemde 8 ay Başkale Güzelsu ASM ’nde, 2.5 yıl Van Erçek ASM ’nde, 3 yıl da Van Özalp Merkez ASM ’nde Aile Hekimi olarak görev yaptım. 2011 yılında evlendim, biri 6 yaşında erkek diğeri 3 yaşında kız olan 2 çocuğum var. Temmuz 2016 ’da TUS ile Bursa UÜTF İç Hastalıkları ’na araştırma görevlisi olarak başladım ve halen mevcut görevime devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Reşat TAŞÇI
Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa-2020