



**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

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

## TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

### Tablo Dizini

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

	dağılımları
<b>Tablo-14</b>	Tromboz atağı geçirenlerde alt ekstremitede dvt varlığına göre tanı dağılımı
<b>Tablo-15</b>	Arteriyal tromboz varlığına göre tanı dağılımı
<b>Tablo-16</b>	Alışılmadık lokalizayonda venöz tromboz varlığına göre tanı dağılımı
<b>Tablo-17</b>	Gebelik esnasında DVT gözlenen hastaların tanı dağılımı
<b>Tablo-18</b>	Tanı ve kombinasyonların venöz tromboz, arteriyal tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite ve birden fazla tromboz atağındaki dağılımları
<b>Tablo-19</b>	Tromboz atağı geçiren hastalarda antikoagülan tedavi sürelerinin ve antikoagülan profilaksi veya tedavi alan hastalarda kanama ve nüks(tromboz atağı)'lerin değerlendirilmesi
<b>Tablo-20</b>	Tedavi veya profilaksiste kullanılan ajanlar
<b>Tablo-21</b>	D-dimer düzeylerine göre tedavi sonlandırılması veya nüks değerlendirilmesi

## **Şekil Dizini**

<b>Şekil-1</b>	Endotel hasarı sonrası trombüs oluşum mekanizması (Virchow triadı)
<b>Şekil-2</b>	Hemostaz, koagülasyon kaskadı
<b>Şekil-3</b>	Tromboz oluşumunun Edinsel ve Kalıtsal nedenleri
<b>Şekil-4</b>	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 arteriyel tromboz (%45,8) ve bunlardan en sık alt ekstremitede dvt±pte (%44,7) olduğu görüldü. İkinci sıklıkta, %30 ile tekrarlayan gebelik kaybı veya infertilite ile tanı alanlar yer aldı. Arteriyel 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 heterozygosity 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 etiyojisi 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 trombofili varlığına bakılmaksızın aynı olduğu gösterilmiştir (8–10). Bu nedenle normal bir VTE atağında 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 antikoagölasyon) önermektedir (7). Biz bu çalışmamızda; hereditör trombofil tanısı almış ve takipleri planlanan hastaların dosyalarını geriye doğru tarayarak hastalara niçin trombofil 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

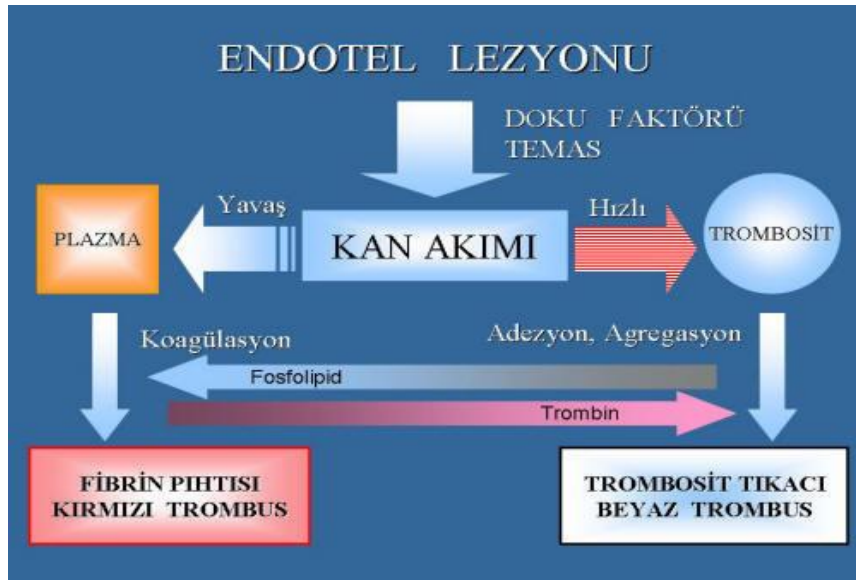
## 1. Tanım

Trombofilik uygun olmayan pıhtılar oluşturmak için yatkınlık oluşturan, venöz veya arteriyel tromboz riskini artırabilen kalıtsal veya edinsel durumlardır. "Kalıtsal" trombofilik 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, arteriyel tromboembolilerde endotel hasarı rol oynamaktadır. Daha sonra, çok sayıda araştırmacı fibrin oluşumu ve fibrin çözünmesi arasındaki hemostatik denge kavramını açıklamıştır.

Hemostatik ve fibrinolitik yollara ilişkin yapılan araştırmalar geliştikçe, pıhtılaşma s¼recinde bir dengesizlik oluşturabilen ve b¼y¼ce Virchow tarafından başlangıçta ¼nerildiđi gibi tromboza yol açaabilecek belirli fakt¼rler olduğu ortaya çıkmıştır. Hem pıhtılaşma hem de fibrinoliz yolunun anlaşılması, hemostazda b¼y¼ce bir dengesizliğe neden olabilecek spesifik fakt¼rlerin belirlenmesine yardımcı olmuştur.



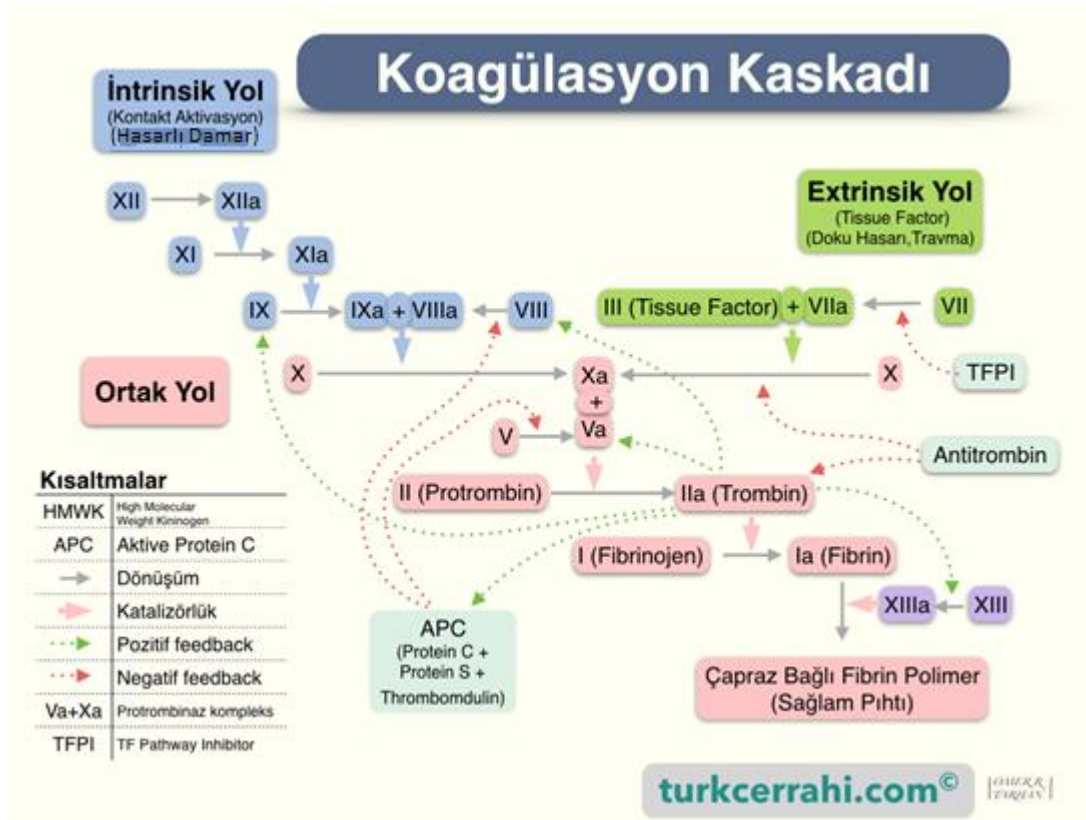
**şekil-1:** Endotel hasarı sonrası trombus oluşum mekanizması (Virchow triadı)

### ***Koag¼lasyon Kaskadı;***

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler, fibrinin oluşumunu ve bozulmasını d¼zenleyen iki ayrı fakat bağlantılı enzim kaskadlarıdır. Kan pıhtılaşma sistemi veya pıhtılaşma yolu proteolitik bir kaskattır. Pıhtılaşma yolu, aktivasyon s¼recini kontrol eden bir dizi pozitif ve negatif feedback d¼ng¼s¼ olarak işlev g¼rmektedir. Yolun nihai hedefi, daha sonra ¼z¼n¼r fibrinojeni, pıhtı oluşturan fibrine d¼n¼řt¼rebilen trombin ¼retmektir. Trombin ¼retimi ¼ç faza ayrılabilir: fakt¼r X'un ¼retimi için alternatif yollar sağlayan intrensek ve ekstrensek yollar ve trombin oluşumu ile sonuçlanan son ortak yol.

Fakt¼r VIIa, vask¼ler hasar b¼lgelerinde endotelial h¼crelerin ve monositlerin y¼zeyindeki doku fakt¼r¼ne (TF) bağlandığında pıhtılaşma başlatılır. TF-fakt¼r VII kompleksi, sırasıyla fakt¼r IX ve X'u aktive eder(fakt¼r IXa ve Xa). Fakt¼r Va ve Xa birlikte protrombini trombine çevirir. Trombinin de

çoklu protrombotik rolleri olup; çözümlü fibrinojeni sonunda hemostatik tıkaçı oluşturacak olan çözümlü 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 hızlandırılabilir (23). PrC, çoğunlukla trombinin trombomodulin ile etkileşimi sonucu aktive edilmektedir. Aktive PrC, trombosit ve endotel 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;***

Hereditör 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 inhibitörü(PAI)
		Heparin kofaktör II eksikliği
		Trombomodulin gen defekti
		Histidinden zengin glikoproteine 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).

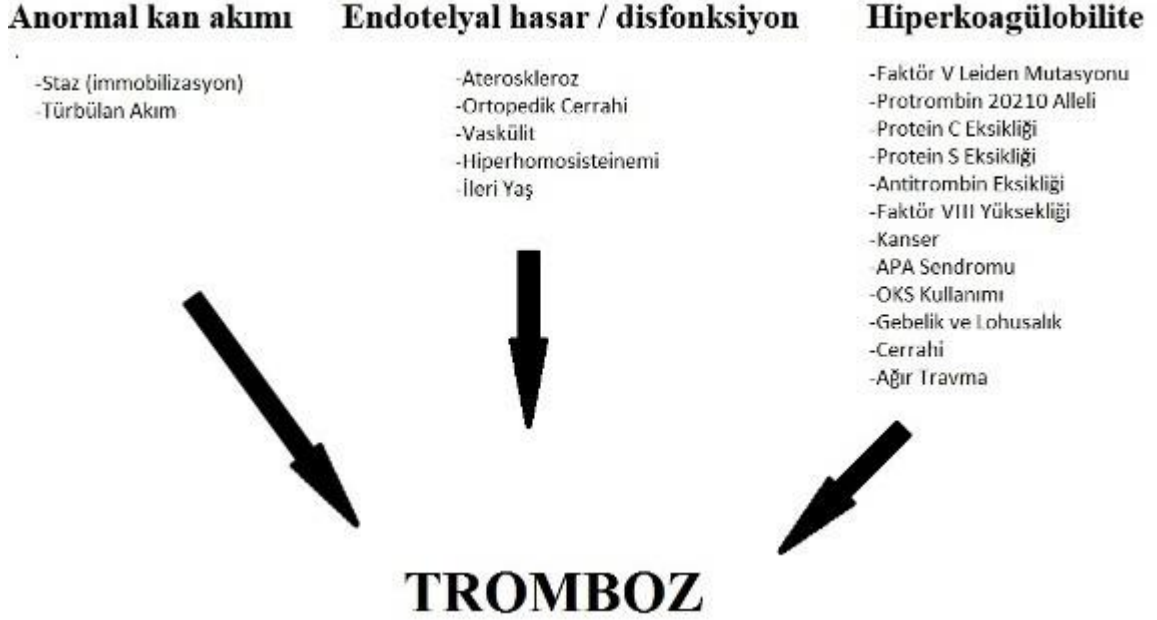
Tromboembolik olaylar her yaşta önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilir. Muhtemelen düşük antitrombin, heparin kofaktör II ve PrC konsantrasyonları nedeniyle, düşük fibrinolitik kapasite ile birlikte, yenidoğanlar büyük çocuklardan daha fazla tromboembolik komplikasyon riski taşımaktadırlar (31). 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 familial trombozun başlangıçta değişken prezentasyona sahip OD kalıtsal 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



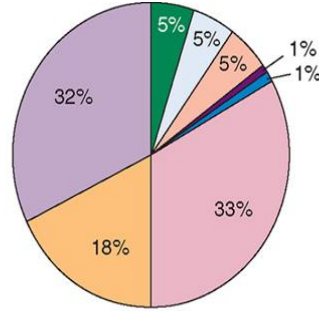
Tablo-4: Herediter trombofili nedenleri

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



■ Protein C deficiency	■ Other congenital disorders
■ Protein S deficiency	■ APC-R
■ Antithrombin deficiency	■ PT G20210A
■ Plasminogen deficiency	■ Unclear cause

## **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 uzatmadığı 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 allele 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 artmıştır (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 alışması`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 kalıtlı ve ailesel VTE ile ilişkilidir. C protein geni, kromozom 2 (2q13-14) zerinde 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 sağlıklıının 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 trombofilik 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 tartişma 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 görölmektedir. 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 sonuçlandırıldığının 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, sistatyonin-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 endotel 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 antikoagülan 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

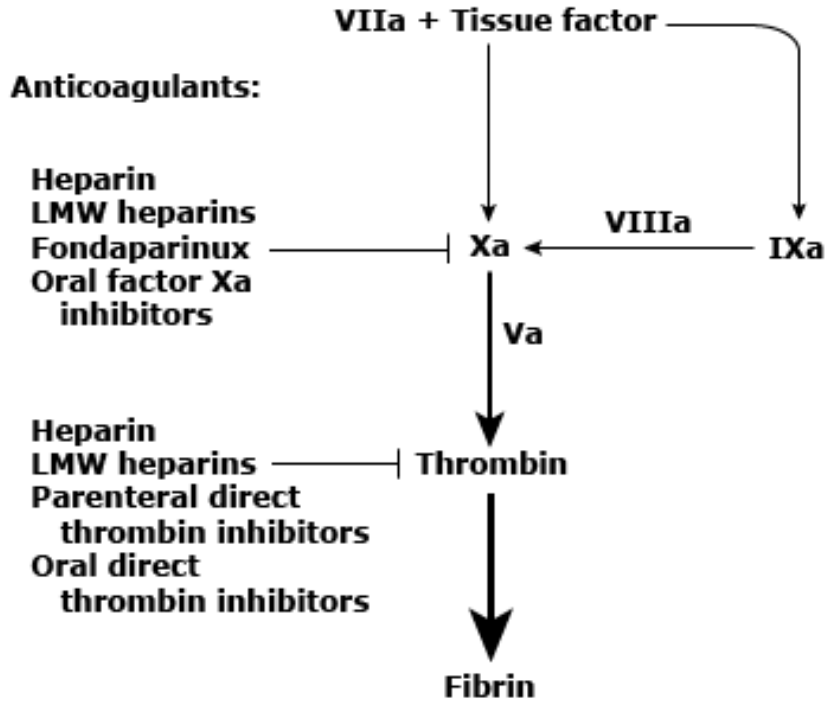
(teratojenite ve kanama riski) bulunmaktadır (88,89). Unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin, plasentayı geçmemesi nedeniyle teratojenik etkisi yoktur ve fetal hemoraji riskini arttırmadığı bilinmektedir (90). Gebelik ve lohusalık döneminde unfraksiyone heparin tedavisi kullanılsa da son kılavuzlar düşük molekül 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
  - Trombin inhibitörleri :
    - Parenteral olanlar (Hirudin, bivaluridin, argatroban)
    - Oral ajanlar (Dabigatran, sofigatran)
  - Faktör Xa inhibitörleri:
    - 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:** Antikoagulan tedavi ajanlarının etki mekanizması

### **Tedavi Süresi;**

Hereditör 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;



### **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 başladıktan 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 mutasyonlarından en az birini bulundurmak,

*Dışlama kriterleri*

- <18 yaşında olmak
- FVL mutasyonu, PGM, PrS eksikliği, PrC eksikliği, AT-3 eksikliği mutasyonlarından 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 trombositoz/polisitemia, hiperkolesterolemi, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), homosistein yüksekliği)
- Predispozan faktörler (gebelik, postpartum dönem, obezite, oral kontrasetif 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 ekstremitte dvt varlığı, pulmoner emboli varlığı, birden çok bölgede tromboz olması, alışılmadık lokalizasyonlarda tromboz varlığı,
- Bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve sintigrafi gibi görüntülemelemlerle 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 sonuçlar bulunmuş olup, VTE geçiren grupta 14 (%42,40) kadın, 19 (%57,60) erkek olduğu görüldü.

Tromboz atağı geçiren hastaların ortalama yaşı 43 ( $\pm$ 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		p-değeri
	Var (n=38)	Yok (n=45)	
<b>Yaş (yıl)</b>	43,29±13,18	33,76±7,60	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Yaş (Grup)</b>			
20-29	7(%18,40)	15(%33,30)	
30-39	11(%28,90)	18(%40)	
40-49	6(%15,80)	10(%22,20)	<b>0,003<sup>b</sup></b>
≥50	14(%36,80)	2(%4,40)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	17(%44,70)	41(%91,10)	
Erkek	21(%55,30)	4(%8,90)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>

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, postpartum 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		p-değeri
		Var (n=38)	Yok (n=45)	
<b>Obezite</b>				
	VKI<30	27(%38,60)	43(%61,40)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
	VKI≥30	11(%84,60)	2(%15,40)	
<b>OKS veya Hormonoterapi</b>				
	Var	2(%66,70)	1(%33,30)	0,591 <sup>c</sup>
	Yok	36(%45)	44(%55)	
<b>Sigara Kullanımı</b>				
	Var	16(%80)	4(%20)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
	Yok	22(%34,90)	41(%65,10)	
<b>İmmobilite</b>				
	Var	9(%100)	0	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
	Yok	29(%39,20)	45(%60,80)	
<b>Akraba Öyküsü</b>				
	Var	11(%52,40)	10(%47,60)	0,520 <sup>b</sup>
	Yok	27(%44,30)	34(%55,70)	
<b>Gebelik</b>				
	Var	5(%100)	0	<b>0,017<sup>c</sup></b>
	Yok	33(%42,30)	45(%57,70)	
<b>Postpartum Dönem</b>				
	Var	1(%100)	0	0,458 <sup>c</sup>
	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:** Hereditör Trombofili tanısı olan kadınlarda OKS kullanımı, gebelik ve postpartum dönemin tromboz riski açısından predispozan faktör olarak karşılaştırılması

		Tromboz Atağı		p-değeri <sup>c</sup>
		Var (n=17)	Yok (n=41)	
<b>OKS</b>				
	Var	2(%66,70)	1(%33,30)	0,203
	Yok	15(%27,30)	40(%72,70)	
<b>Gebelik</b>				
	Var	5(%100)	0	<b>0,001</b>
	Yok	12(%22,60)	41(%77,40)	
<b>Postpartum Dönem</b>				
	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. Hiperkolesterolemi 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

		<b>Tromboz Atağı</b>		<b>p-değeri</b>
		<b>Var (n=38)</b>	<b>Yok (n=45)</b>	
<b>DM</b>	<i>Var</i>	7(%100)	0	<b>0,003<sup>c</sup></b>
	<i>Yok</i>	31(%40,80)	45(%59,20)	
<b>HT</b>	<i>Var</i>	7(%77,80)	2(%22,20)	0,073 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	31(%41,90)	43(%58,10)	
<b>Hiperkolesterolemi</b>	$\geq 200$	15(%68,20)	7(%31,80)	<b>0,013<sup>b</sup></b>
	$< 200$	10(%33,30)	20(%66,70)	
<b>KKY / AF</b>	<i>Var</i>	2(%100)	0	0,207 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	36(%44,40)	45(%55,60)	
<b>Nefrotik Sendrom</b>	<i>Var</i>	2(%100)	0	0,207 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	36(%44,40)	45(%55,60)	
<b>Behçet Hastalığı</b>	<i>Var</i>	2(%100)	0	0,207 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	36(%44,40)	45(%55,60)	
<b>Malignite</b>	<i>Var</i>	1(%50)	1(%50)	>0,99 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	37(%45,70)	44(%54,30)	
<b>ET / Polisitemia</b>	<i>Var</i>	3(%75)	1(%25)	0,328 <sup>c</sup>
	<i>Yok</i>	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.  $LAK \geq 1.21$  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:** Taniya göre yapılan karşılaştırmalar

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

**Tablo-11:** Hastaların tanı alma şekline göre dağılımı

<b>n=83</b>	
<i>Tromboz</i>	38(%45,80)
<i>Tgk/İnfertilite</i>	25(%30,10)
<i>Ailede mut/tromboz</i>	16(%19,30)
<i>Diğerleri</i>	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  $57,86 \pm 5,61$  idi. Tromboz atağı geçiren hastaların 11'i (%78,60) erkek, 3'ü (%21,40) kadındı ve kadın/erkek oranınının 0.27 olduğu görüldü. Hastaların 13'ünde (%92,90) venöz tromboz izlenirken, ikisinde (%14,30) arteriyel 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 özellikleri ve tanı dağılımlarını içermektedir.

**Tablo-12:** Elli yaş üzeri tromboz atağı geçirenlerin özellikleri

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

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

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

<b>n=14</b>	
<b>FVL Mutasyonu</b>	
<i>Homozigot</i>	1(%7,10)
<i>Heterozigot</i>	7(%50)
<i>Yok</i>	6(%42,90)
<b>FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği</b>	
<i>Homozigot</i>	2(%14,30)
<i>Heterozigot</i>	5(%35,70)
<i>Yok</i>	1(%7,10)
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu</b>	
<i>Homozigot</i>	0
<i>Heterozigot</i>	5(%35,70)
<i>Yok</i>	9(%64,30)
<b>PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği</b>	
<i>Homozigot</i>	2(%14,30)
<i>Heterozigot</i>	3(%21,40)
<b>Protein C Eksikliği</b>	4(%28,60)
<b>Protein S Eksikliği</b>	3(%21,40)
<b>Antitrombin 3 Eksikliği</b>	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( $\pm$ 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 ekstremitelerde dvt varlığına göre tanı dağılımı

<b>Tromboz Atağı Geçirenlerde Alt Ekstremitelerde Dvt Varlığı</b>				
	<b>n</b>	<b>Var</b>	<b>n</b>	<b>Yok</b>
<b>FVL Mutasyonu</b>				
<i>Homozigot</i>		4(%23,50)		0
<i>Heterozigot</i>	17	10(%58,80)	21	12(%57,10)
<i>Yok</i>		3(%17,60)		9(%42,90)
<b>FVL ve en az bir minör mutasyon birlikteliği</b>				
<i>Homozigot</i>		10(%71,40)		3(%25)
<i>Heterozigot</i>	14	4(%28,60)	12	8(%66,70)
<i>Yok</i>		0		1(%8,30)
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu</b>				
<i>Homozigot</i>		0		0
<i>Heterozigot</i>	17	4(%23,50)	21	8(%38,10)
<i>Yok</i>		13(%76,50)		13(%61,90)
<b>PGM ve en az bir minör mutasyon birlikteliği</b>				
<i>Homozigot</i>		2(%50)		4(%50)
<i>Heterozigot</i>	4	1(%25)	8	4(%50)
<i>Yok</i>		1(%25)		0
<b>Protein C Eksikliği</b>				
<i>Var</i>		2(%16,70)		4(%25)
<i>Yok</i>	12	10(%83,30)	16	12(%75)
<b>Protein S Eksikliği</b>				
<i>Var</i>		4(%33,30)		3(%18,80)
<i>Yok</i>	12	8(%66,70)	16	13(%81,30)
<b>Antitrombin 3 Eksikliği</b>				
<i>Var</i>		0		1(%6,70)
<i>Yok</i>	11	11(%100)	15	14(%93,30)
<b>Homosistein Yüksekliği</b>				
<i>Var</i>		0		3(%75)
<i>Yok</i>	1	1(%100)	4	1(%25)
<b>LAK</b>				
$\geq 1,21$		3(%50)		3(%42,90)
$< 1,21$	6	3(%50)	7	4(%57,10)
<b>AKA IgM IgG</b>				
<i>Var</i>		0		0
<i>Yok</i>	9	9(%100)	12	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 homosistein düzeylerinin yüksek olduğu ve 1 hastada lupus antikoagülanının pozitif olduğu görüldü.

**Tablo-15:** Arteriyal tromboz varlığına göre tanı dağılımı

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

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

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

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

Çalışmamızda hastaların tanıları ve kombinasyonlarının venöz tromboz atağı, arteriyal 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, arteriyal tromboz, tekrarlayan gebelik kaybı / infertilite ve birden fazla tromboz atağındaki dağılımları

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

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

- Gebelikte profilaktik düşük moleköl ağırlıklı heparin alan bir hastada kanama(burun kanaması) olduğu,
- 3-6 ay antikoagölan tedavi alan 3 (%21,4) hastada,
- 12 ay ve üzeri antikoagölan tedavi alan 1 (%12,50) hastada nüks olduğu,
- Ömür boyu antikoagölan 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, Antikoagölan tedavi sürelerini ve kanama ve nüks (tromboz atağı) değerlendirilmesini içermektedir.

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

Tedavi Süresi	Nüks		Kanama	
	Var (n=11)	Yok (n=32)	Var (n=3)	Yok (n=40)
<i>Yok(profilaksi veya antiagregan alanlar)</i>	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 yüzdeler raporlanmıştır.

Çalışmamızda, VTE 'si olan hastaların %57,6 'sının, arteriyel trombozu olanların %42,9 'unun warfarin veya yeni nesil antikoagölan (YOAK) kullandığı, TGK olanlarda ise oral antikoagölan kullanılmadığı; VTE 'si olanların %57,6 'sının, arteriyel trombozu olanların %28,6 'sinin, TGK olanların %12 'sinin (gebelik döneminde) DMAH veya unfraksiyone heparin kullandığı; VTE 'si olanların %36,4 'ünün, arteriyel trombozu olanların %14,3 'ünün, TGK olanların %12 'sinin ASA kullandığı ve arteriyel 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
<b>VTE</b> (n:33)	19 (%57,6)	19 (%57,6)	12 (%36,4)	3 (%9)
<b>Arteriyal tromboz</b> (n:7)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	3 (%42,9)
<b>TGK veya İnfertilite</b> (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  $\geq 0,5$  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: $\geq 0.5$ )	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 ekstremitede 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 'inde (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; arteriyel tromboz geçirenlerde ise yaş ortalamasının kadınlarda 44, erkeklerde 45,6 olduğu ve ortalama 44,8 olduğu görüldü. VTE yaş ortalamasının çalışmaları ile benzer olduğu, arteriyel 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 arteriyel trombozuların genetik açıdan tanınması 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 alışmamızda da sigara kullanan hastalarda tromboz atağı geçirme oranının daha yüksek olduğu görüldü (p:<0,001). Tromboz atağı geçiren grupta sigara iiiliği %42,1 olup; arteriyel trombozu olanların %42,9 'unda, venöz trombozu olanların % 39,4 'ünde sigara kullanım ykws mevcuttu.

Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski 5–10 kat, homozigot mutasyonu olanlarda ise 50–100 kat artmaktadır (122). Heterozigot FVL mutasyonu genel populyasyonda %3–7 oranında görülürken (123), FVL mutasyonu olanlarda trombüs nüks riski 2 kat fazladır (124). VTE'si olan hastalarda ise %11–21 oranında FVL heterozigot mutasyon görülmektedir (125). Bizim alışmamızda 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 alışmamızda, TGK olanların %76 'sında FVL heterozigotluğu ve bir hastada %4 FVL homozigotluğu, %20 'sında PGM pozitifliği saptandı ve TGK olan hastaların %96 'sında beraberinde en az bir minör mutasyon olduğu görüldü. Çalışmamızda TGK olanlarda FVL heterozigot 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), hiperkolesterolemi (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 görülmüştür. 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, rekürrens 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 gösterilmiştir (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 birleştğinde, tromboz riskinin 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 nedeni 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 sağlıklı kişinin 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 pozitifliği, 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 pozitifliği, 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 kalıtlı 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 sadece 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.

Hereditör 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 antikoagulan tedavi planlanan 14 hastanın 6 (%42,8) 'sında, bir yıldan daha uzun süre antikoagulan tedavi alan 8 hastadan 1 (%12,5) 'inde tekrarlayan tromboz atakları vardı ve ömür boyu antikoagulan tedavi planlanan 2 hastada (birinde hematüri, birinde servikal bölgede ciltaltı hematoma) 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 antikoagulan tedavi planlanmışken, diğer hastaya kısa süreli antikoagulan 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 profilaksisinde 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 antikoagölan (YOAK) kullandığı, TGK olanlarda ise oral antikoagölan kullanılmadığı; VTE 'si olanların %57,6 'sının, arteriyel trombozu olanların %28,6 'sinin, TGK olanların %12 'sinin (gebelik döneminde) DMAH veya unfraksiyone heparin kullandığı; VTE 'si olanların %36,4 'ünün, arteriyel trombozu olanların %14,3 'ünün, TGK olanların %12 'sinin ASA kullandığı ve arteriyel 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 antikoagölan 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, Velkamp 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, Vandembroucke 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 Coagulation*. 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  $\beta$  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. Gleeurup 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, Viridis 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 PIA2 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. Tefik 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 Üniveritesi 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