



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

TROMBOFİLİ PANELİ SONUCU İLE HEMATOLOJİYE
DANIŞILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Ayşenur ÖZTÜRK ARI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



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

**TROMBOFİLİ PANELİ SONUCU İLE HEMATOLOJİYE
DANIŞILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Ayşenur ÖZTÜRK ARI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	5
BULGULAR.....	9
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
KAYNAKLAR.....	34
TEŞEKKÜR.....	39
ÖZGEÇMİŞ.....	40

KISALTMALAR

- AFAS** : Antifosfolipid antikor sendromu
AT : Antitrombin
DM : Diyabetes mellitus
DVT : Derin ven trombozu
FVL : Faktör V Leiden
HRT : Hormon replasman tedavisi
HT : Hipertansiyon
İBH : İnflamatuvar barsak hastalığı
MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
OD : Otozomal dominant
OKS : Oral kontraseptif
PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PGM : Protrombin geni 20210A mutasyonu
PNH : Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
PrC : Protein C
PrS : Protein S
PTE : Pulmoner emboli
PVT : Portal ven trombozu
TGK : Tekrarlayan gebelik kaybı
VTE : Venöz tromboemboli
KMPH : Kronik myeloproliferatif hastalıklar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Herediter trombofili paneli istenme endikasyonlarına göre dağılımı

Şekil-2: Protein C testi istem akış şeması

Şekil-3: Protein S testi istem akış şeması

Şekil-4: Trombofili paneli isteme uygunluğu

Şekil-5: Herediter trombofili paneli test isteminin endikasyona göre uygun olmama nedenleri

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: Laboratuvar referans değerler

Tablo-2: Kalıtsal trombofili tarama önerileri

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-4: Tromboz türüne göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo-5: Gruplar arasında sekonder risk faktörlerinin karşılaştırılması

Tablo-6: Çalışmaya dahil edilen hastaların mutasyon türüne göre dağılımı

Tablo-7: Mutasyon türüne göre tromboz şeklinin karşılaştırılması

ÖZET

Trombofili kanın pıhtılaşmaya olan yatkınlığı şeklinde tanımlanmıştır. Trombofili oluşumunda herediter ve kazanılmış risk faktörleri birlikte rol almaktadır. Herediter nedenler çoğu merkezde trombofili paneli kullanılarak araştırılmaktadır. Test sonuçlarının genellikle klinik yönetimi etkilememesi ve tromboz nüks risk yönetimine katkısı olmaması, testin maliyet etkin olmaması, pozitif test sonuçlarının hastaları gereksiz endişelendirebilmesi, testlerin akut dönemde ve antikoagülan tedavi ile yanlış pozitif sonuçlanabilmesi (Prc, Prs ve AT) sebebiyle herediter trombofili taraması çoğunlukla önerilmez.

Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesinde Eylül 2021– Kasım 2022 tarihleri arasında trombofili paneli sonucu ile Hematoloji Bilim Dalına danışılan 131 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

Paneller toplam 15 bilim dalı tarafından istendi. Trombofili paneli isteme endikasyonu çoğu hastada iskemik inmeydi (%25,2). İkinci yaygın endikasyon PTE idi (%21,4). TGK (%16) nedeni istenen testler üçüncü sıklıktaydı. Hastalar trombofili paneli istemi uygunluk değerlendirilmesi açısından incelendi. Türk Hematoloji Derneği Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011 önerileri doğrultusunda toplam 120 herediter trombofili testinden 7 (%5,83) tanesi uygun istem olarak değerlendirildi. Diğerleri; hastaların ailesinde tromboz öyküsü olmaması, ilk tromboz görülme yaşının 40 yaşından büyük olması, arteriyel tromboz, TGK veya retinal ven oklüzyonu nedeniyle test çalışılması ve hastalarda sekonder risk faktörleri (malignite, immobilizasyon gibi) bulunması gibi nedenlerle endike olmayan test istemleri olarak kabul edildi.

Çalışmamız herediter trombofili testlerinin büyük çoğunluğunun uygun olmayan endikasyonla istendiğini göstermiştir. Herediter trombofili testi planlanırken güncel kılavuzlar rehberliğinde hareket edilmesi ve kazanılmış risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması uygun yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Herediter trombofili, trombofili tarama, tromboz

SUMMARY

Retrospective Review of Patients Consulted to Hematology with Thrombophilia Panel Results

The term thrombophilia is defined as a predisposition to blood clotting. Hereditary and acquired risk factors play a role in the development of thrombophilia. Hereditary causes are investigated using a thrombophilia panel in most centers. Screening for hereditary thrombophilia is generally not recommended because the test results generally do not affect clinical management and do not contribute to thrombosis recurrence risk management, the test is not cost-effective, positive test results may worry patients unnecessarily, and tests may give false positive results in the acute period and with anticoagulant therapy (Prc, Prs, and AT).

The electronic records of 131 patients consulted to the Hematology Department with the result of the thrombophilia panel between September 2021 and November 2022 at Bursa Uludag University Hospital were analyzed retrospectively.

Thrombophilia panels were analyzed from 15 departments. The indication for a thrombophilia panel was ischemic stroke in most patients (25.2%). PTE was the second, and recurrent pregnancy loss(16%) was the third most common presentation (21.4%). Patients were analyzed in terms of the appropriateness of thrombophilia panel request. Per the recommendations of the Turkish Society of Hematology Thrombophilia Diagnosis and Treatment Guideline 2011, 7 (5.83%) of 120 hereditary thrombophilia tests were considered appropriate. The others were considered to be inappropriate because of the following reasons: no family history of thrombosis, age of first thrombosis >40 years, arterial thrombosis, recurrent pregnancy loss or retinal vein occlusion, and presence of secondary risk factors (malignancy, immobilization, etc.).

Our study showed that the majority of hereditary thrombophilia tests were ordered with inappropriate indications. When planning hereditary thrombophilia tests, it would be appropriate to be guided by current guidelines and to consider acquired risk factors.

Keywords: Hereditary thrombophilia, thrombophilia screening, thrombosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Trombofili kanın pıhtılaşmaya olan yatkınlığı şeklinde tanımlanmıştır (1). Virchow venöz tromboz etyopatogenezinde venöz staz, damar duvar hasar ve hiperkoagülabilitate varlığını göstermiştir (2–4). Trombofili tromboza zemin hazırlayan konjenital ve kazanılmış risk faktörleri ile oluşmaktadır. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu (PGM), Protein S (PrS) eksikliği, Protein C (PrC) eksikliği, Antitrombin (AT) eksikliği, Sistatyonin-beta-sentetaz, methionin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) kalıtsal eksikliklerine bağlı hiperhomosisteinemi, Heparin kofaktör II eksikliği, Plazminojen eksikliği, Disfibrinojemiler, Faktör II eksikliği konjenital risk faktörleri arasındadır. Hamilelik, maligniteler, oral kontraseptif (OKS) ve hormon replasman tedavisi (HRT) alanlar, uzun süreli seyahat, geçirilmiş cerrahi özellikle ortopedik cerrahiler, antifosfolipid antikolar, kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), nefrotik sendrom, orak hücreli anemi, tamoksifen kullanımı, gen mutasyonu ile ilişkili olmayan aktive Protein C direnci, akkiz Faktör VII yüksekliği, hiperhomosisteinemi, akkiz nedenlerdendir (5–7). Toplumun yaklaşık %7'si PGM, MTHFR, FVL mutasyonu, PrC , PrS ve AT eksikliği içeren kalıtsal trombofiliye sahiptir (8). Doğal antikoagülanlar; AT, PrC ve PrS eksiklikleri, homozigot gen mutasyonları, çoklu trombofilik özellikler veya antifosfolipid antikolar (antikardiyolipin, anti-beta 2 glikoprotein ve lupus antikoagülan) nadiren ortaya çıkar ancak ilk venöz tromboemboli (VTE) için risk oluştururlar (9–11). Heterozigot PGM ve FVL mutasyonu zayıf risk faktörü olmakla birlikte daha yaygın gözükmetedir (9).

Hereditör Trombofili Çeşitleri

1.Faktör V Leiden Mutasyonu

En sık görülen mutasyon çeşidi FVL mutasyonudur. En sık görülen kalıtsal trombofili çeşididir. Provoke edilmemiş derin ven trombozu (DVT) vakalarının %12-30'unda FVL mutasyonu tespit edilmiştir (12). FVL mutasyonu heterozigot veya homozigot olabilir. VTE için homozigot mutasyonu olan hastalarda daha fazla tromboz riski mevcuttur. Tek bir mutasyonu olan olgulara göre birden çok mutasyonu olan hastalarda VTE riski daha yüksektir (13).

2.Protrombin G20210A Mutasyonu

Protrombin genindeki G20210A lokusunun varlığının protrombin aktivasyonunu artırdığı ve tromboza zemin hazırladığı belirlenmiştir (14). Toplumda hereditör trombofili nedenleri arasında %1-2, tromboz izlenen vakalarda ise sıklığı %6'dır. FVL mutasyonuna oranla, PGM olan bireylerde tromboz riski 3 kat daha azdır (15).

3.Antitrombin Eksikliği

Genellikle otozomal dominant (OD) geçiş gösterir ve hastaların yüzde yetmişinde tromboz 35 yaş öncesi görülür. Heterozigot AT eksikliği saptanan olguların yaklaşık yarısında VTE ve atipik trombozlar saptanmıştır. Homozigot AT eksikliği saptanan hastalarda ise fetal seyreden, bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülen arteriyel ve venöz tromboz atakları tespit edilmiştir.

4.Protein C Eksikliği

PGM ve FVL mutasyonuna oranla PrC eksikliği daha nadir gözükür (16). 1998 yılında Manco-Johnson ve ark, 11 bebekle yapılan bir araştırmada homozigot varyantların bebeklerde purpura fulminans olarak bilinen ciddi tromboza yatkınlık gösterebileceklerini belirtmişlerdir (17). Diğer bir çalışmada heterozigot PrC eksikliği saptanan hastalarda varfarine bağlı cilt nekrozu

riskinin arttığı bildirilmiştir (18). Genel popülasyonda PrC eksikliği prevalansı 200 ile 300 de 1 saptanmıştır; heterozigot eksiklik ise 60 hastada 1 gösterilmiştir, bu hastaların hiç birinde tromboz saptanmamıştır (19).

5. Protein S Eksikliği

Çalışmalara göre toplumda ailesel PrS eksikliği prevalansının %0,03 ile %0,13 arasında olduğu tahmin edilir (20). Homozigot PrS eksikliği bebeklik döneminde purpura fulminans olarak karşımıza çıkar ve nispeten nadirdir. Heterozigot eksikliği ise 500 de 1 saptanmıştır. Diğer genetik risk faktörleri ile PrS eksikliği birlikteliğinin tromboz oluşumundaki önemi belirtilmiştir (21).

Her üç doğal antikoagülan faktör için, çevresel faktörler kazanılmış bir eksikliğe yol açabilir. Şiddetli karaciğer hastalığı, protein sentezleme kapasitesini tehlikeye atar ve ardından AT, PrC ve PrS dahil olmak üzere birçok pıhtılaşma faktörünün seviyesini düşürür. Şiddetli K vitamini eksikliği, çoğunlukla K vitamini antagonistlerinin kullanımıyla kasıtlı olarak indüklenir, kazanılmış PrC ve PrS (ve diğer K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri, yani II, VII, IX ve X) eksikliklerine yol açar. Her iki kalıtsal eksikliğin nadirliği göz önüne alındığında, genetik kökenli olması beklenmemektedir. Hamilelik sırasında veya OKS kullanımı sırasında olduğu gibi östrojen fazlalığı PrS aktivesinde bir azalmaya neden olur (22). Ayrıca doğal antikoagülan testlerinin akut dönemde, gebelik halinde ve antikoagülan tedavi altında çalışılması testin yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olabilir. Akut tromboz döneminde veya antikoagülan tedavi altında PrC, PrS ve AT'nin normal düzeyde bulunması doğal antikoagülan eksikliklerini dışlatır. Eş zamanlı antikoagülan tedavi antifosfolipid antikor testinin doğruluğunu etkiler (23). Lupus antikoagülan antikorların 12 hafta sonra tekrarı gerekir. Doğal antikoagülan test sonuçları kontrolünün görülme süresiyle ilgili görüşler 4-6 hafta arasında değişmektedir (24).

Edinilmiş ve kalıtsal trombofililer aynı hastada bir arada olabilir. FVL veya PGM taşıyan, henüz tanı konulmamış kanser hastaları VTE ile başvurabilir (25). Trombofili taraması daima hastanın kliniğine göre yorumlanmalıdır (26).

Son yıllarda VTE'li bireylere trombofili tarama yapılması büyük ölçüde artmasına rağmen, taramanın yararı sınırlıdır. Nedeni trombofili varlığının tedavi şeklini etkilemesini öngören yeterli kanıt olmamasıdır (13,27,28). Klinisyenler ise sonuçların hastaya klinik yaklaşım ve antikoagülasyon tedavi planı hakkında öngörü sağlayabileceği düşüncesiyle trombofili testi istemektedirler (29).

Yapılan bir incelemede ilk VTE'den sonra trombofili testi yapılan hastalarda tedavi kararları sonucu olarak tromboz nüks riskinin azalmadığı gösterildi (30). VTE'li hastalar veya onların asemptomatik yakınlarında çalışılan rutin trombofili taramasındaki pozitif testler hastalarda klinik veya terapötik yönden önemsiz bir endişeye yol açabilir. Aynı şekilde negatif test sonuçları da gereksiz güven oluşturabilir (31,32). PrC, PrS, AT eksiklikleri, faktör VIII yüksekliği ve gen mutasyonları venöz trombozu, arteriyel trombozu ve gebelik komplikasyonu olan hastaların takiplerinde hasta yönetimini değiştirmedir. Trombofili tarama testinin rutin olarak yapılması önerilmedi (13).

FVL mutasyonlu bireylerde OKS kullanımında VTE risk artışı gözlenmiştir. Risk artmasına rağmen üreme çağındaki kadınlarda VTE görülme oranı düşüktür. Bu nedenle OKS öncesi hastalarda trombofili taraması yapılması uygun değildir (33–35). Wu ve ark.'nın (36) 10.000 kadın hastayı içeren bir araştırmada gebelik öncesi rutin trombofili taramasını maliyet etkin bulmamışlardır, doğum öncesi bakım ve komplikasyon yönetimi, tarama maliyetleri dikkate alınmıştır. Güncel verilerin büyük bir kısmında herediter trombofili testlerinin tavsiye edilmediği açıktır (8).

Test sonuçlarının genellikle klinik yönetimi etkilememesi, testin maliyet etkin olmaması, pozitif test sonuçlarının hastaları gereksiz endişelendirebilmesi, testlerin akut dönemde ve antikoagülan tedavi ile yanlış pozitif sonuçlanabilmesi (genetik test harici), tromboz nüks risk yönetimi hakkında genel kabul edilir görüşlerin olmaması sebebiyle herediter trombofili taraması çoğunlukla önerilmez. Biz bu çalışmada herediter trombofili paneli testi ile hematolojiye danışılan hastalarda; trombofili paneli isteme endikasyon uygunluğunun değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Araştırma Tipi

Mevcut araştırma; Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Polikliniği'ne herediter trombofili paneli ile danışılan hastaları kapsayan, tromboz vakalarının klinik incelenmesini ve herediter trombofili paneli test istemleri uygunluğunun değerlendirilmesini amaçlayan tanımlayıcı, tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif, kohort çalışmasıdır.

2. Hasta Seçimi ve Araştırma Tasarımı

Çalışmamıza Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde Eylül 2021– Kasım 2022 tarihleri arasında Hematoloji Bilim Dalına trombofili paneli sonucu ile danışılan 131 hasta dâhil edilmiştir. Merkezimizde trombofili paneli FVL, PGM, MTHFR(677), MTHFR (1298), Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI) ve faktör XIII mutasyon testlerini içermektedir. Mutasyonlar ve hangi nedenle test istendiği incelenmiştir.

2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1.Herediter Trombofili Paneli testleri olarak incelenen FVL, PGM, MTHFR(677), MTHFR (1298), PAI, faktör XIII mutasyon testlerinin çalışılmış olması.

2.Yaş ≥ 18 olması.

2.2. Dışlama Kriterleri

Herediter trombofili paneli sonucuna ulaşılamayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3. Verilerin Toplanması

Dosya taramasında hastaların, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, komorbiditelerinden hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, malignite, romatolojik hastalıklar kayıt altına alındı. Tromboza yatkınlık oluşturan sekonder faktörlerden (immobilite, gebelik, postpartum dönem, sigara kullanımı, KMPH, Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), nefrotik sendrom, OKS ve hormon tedavisi kullanım durumu, majör cerrahi geçmişi, kateter kullanımı, siroz, aile hikayesi, obezite) tüm hastalarda incelendi. Literatürde pozitif aile hikayesi için net bir tanım yoktur (31). Araştırmamızda birinci derece akrabalarda 50 yaş altında ani ölüm ve VTE bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edildi (37). Obezite için ise Vücut Kitle İndeksi ≥ 30 sınır olarak kabul edildi. Herediter trombofili genetik tetkiklerinden FVL, PGM, MTHFR(677), MTHFR(1298), PAI, faktör XIII incelenmiş; PrC, PrS ve AT testleri, homosistein ve faktör VIII düzeyleri, PNH paneli, HLA B51 pozitifliği var ise verilere dahil edildi. İlk tromboz görülme yaşı, tromboz tekrarı, test çalışılırken antikoagülan kullanım durumu, testlerin akut ve kronik dönemde istenmesi incelendi. Tromboz için akut dönem test isteminden 30 gün önce arteriyel veya venöz trombotik olay geçirmesi olarak tanımlandı (38). Hastaların radyolojik tetkiklerinde raporlanmış tromboz ve emboli olguları, tutulum bölgelerine göre kategorize edilerek çalışma planlandı. Hastalar arteriyel tromboz, venöz tromboz, arteriyel & venöz trombozun birlikte gözleendiği ve tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ile danışılan hastalar olarak kategorize edildi. Trombofili paneli istenme nedenleri ve istenme kriterlerinin uygunluğu değerlendirildi. Çalışma hastalarının tromboz tanısı konulduğu esnadaki bazı laboratuvar (antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikor, beta2 glikoprotein antikorlar, lupus antikoagülan varlığı), homosistein ve faktör VIII seviyesi) verileri hastane bilgi sistem programı kullanılarak değerlendirildi. Laboratuvar parametreleri kayıt altına alınırken hastanemizdeki referans aralıkları esas alınmıştır ve **Tablo-1**'de gösterilmiştir.

Trombofili paneli gen testleri homozigot-heterozigot mutasyon var veya mutasyon yok olarak raporlanmaktadır. PAI gen testi sonuçları ise 4g/4g,4g/5g ve 5g/5g olarak verilmektedir.

Genetik testler dışında pozitif trombofili testlerinin 6 hafta ara ile doğrulanması gerekmektedir (24). Antifosfolipid sendromu en az 12 hafta arayla iki pozitif değer gerektiren trombofili testleridir (39).

Tablo-1: Laboratuvar referans değerler

Parametre	Birim	Referans değer
Lupus Antikoagülan	-	0,9-1,20
Faktör VIII	-	70-150
Homosistein	µmol/L	5-15

Hereditör trombofili paneli isteme kriterlerinin uygunluğu Türk Hematoloji Derneği Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011 (40,41) esas alınarak değerlendirildi. **Tablo-2'** de kılavuza göre kalıtsal trombofili tarama önerileri yer almaktadır.

Tablo-2: Kalıtsal trombofili tarama önerileri (41)

Ailede tromboz eğilimi olanlar ve ilk VTE atağını 40 yaş altında geçirenlerde kalıtsal trombofili taranmalıdır.
Purpura fulminans varlığında özellikle PrC ve PrS eksikliği taranmalıdır.
Üst ekstremitte trombozları (torasik outlet sendromu veya kateter ile ilişkili), kateter ilişkili trombozlar ve retinal ven tıkanıklıklarında kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
Majör geçici risk faktörleri, aktif kanser ve tromboza yol açabilen diğer klinik durumlar (Sistemik Lupus Eritematozus, İBH, KMPH, v.b.) varlığında kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
Hastanede medikal tedavi amacıyla yatan hastalarda rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
60 yaş üstü hastalarda kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.
60 yaş üzerindeki aile bireylerinde kalıtsal trombofili taranması önerilmez.
Felç geçiren çocuklarda kalıtsal trombofili taraması önerilmez.

Serebral ve karın içi ven tıkanıklıklarında kalıtsal trombofili taraması yapılabilir; ancak karın içi ven trombozlarında öncelikle edinsel nedenler dışlanmalıdır.
Tromboza eğilimli ailelerde ve trombofili saptanmasının kişide medikal yaklaşım değişikliğine yol açacağı durumlarda aile taraması yapılabilir.
Düşük riskli, nadir homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlarda aile taraması önerilmez.
Tromboza yatkın ailelerde yüksek riskli trombofilik bozukluklar taranabilir.

(İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, KMPH: Kronik myeloproliferatif hastalıklar, PrC: Protein C, PrS :Protein S VTE:Venöz tromboemboli)

4. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.12.2022 tarih ve 2022-19/16 karar numarası ile alındı.

5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Yaş değişkeninin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmış olup, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise ki-kare testi ve Fisher -Freeman- Halton testleri kullanılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 131 hasta dahil edildi. Bunların 84'ü (%64,10) kadın, 47'si (%35,90) erkek idi. Hastaların ortalama ilk tromboz geçirme yaşı 39,66 (min=18, max=70) yıl idi. İlk tromboz atağını 40 yaş ve öncesinde geçiren 72 (% 55) hasta mevcuttu.

Hastaların 18'inde (%13,70) DM, 27'sinde (%20,60) HT, 30' unda (%22,90) hiperlipidemi, 5'inde (%3,80) romatolojik hastalık, 7'sinde (%5,30) malignite vardı. Hastalara ait demografik özellikler **Tablo-3**'de verilmiştir.

Tablo-3:Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=131)
Atak yaşı (yıl) (ortalama ± standart sapma (min. – maks.))	39,66±11,56 (18 – 70)
• ≤40 yıl	72(%55)
• >40 yıl	59(%45)
Cinsiyet n (%)	
• Kadın	84(%64,10)
• Erkek	47(%35,90)
Ek Hastalık, n (%)	
• Hiperlipidemi	30(%22,90)
• Obezite	28(%21,40)
• Hipertansiyon	27(%20,60)
• Diyabetes Mellitus	18(%13,70)
• Malignite	7(%5,30)
• Romatolojik hastalık	5(%3,80)

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Tromboz türlerine göre çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerin karşılaştırılması ise **Tablo-4**'de verilmiştir. TGK gözlenen (n=23) hasta grubu çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet ve atak yaşını değerlendirmeye yönelik karşılaştırmalara dahil edilmemiştir. **Tablo-4** incelendiğinde cinsiyet dağılımına göre arteriyel tromboz, venöz tromboz ve arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlemlendiği hasta grupları arasında farklılık

bulunmadığı görülmektedir ($p=0,147$). Gruplar arasında atak yaşına göre de farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,607$). TKG gözlenen hasta grubunun da dahil edildiği karşılaştırmalarda gruplar arasında hiperlipidemi gözlenme oranlarının farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,021$). Arteriyel tromboz gözlenen hasta grubunda hiperlipidemi görülme oranı %34,20 ($n=13$), venöz tromboz görülen hastalarda %18,60 ($n=11$), arteriyel ve venöz trombozun birlikte görüldüğü hasta grubunda %57,10 ($n=4$) ve TKG gözlenen hasta grubunda ise %9,50 ($n=2$) oranında idi. Grupların ikişerli olarak kendi aralarında karşılaştırıldığı alt grup analizler kapsamında arteriyel & venöz tromboz gözlenen hasta grubunda hiperlipidemi görülme oranının TKG gözlenen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (%57,10 & %9,50; $p<0,05$). Alt grup analizler kapsamında gerçekleştirilen diğer karşılaştırmalarda ise hiperlipidemi gözlenme oranının gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). DM gözlenme oranları çalışma grupları arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0,486$). Bununla birlikte HT ve romatolojik hastalık görülme oranlarının da gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $p=0,078$ ve $p=0,679$). Buna karşın kanser görülme oranına göre gruplar arasında farklılık bulunmaktaydı. Arteriyel tromboz ve TKG gözlenen hasta gruplarında kanser vakası gözlenmezken, venöz tromboz gözlenen hasta grubunun %8,10'unda ($n=5$) ve arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlendiği hasta grubunda ise 2 (%28,60) hastada kanser mevcuttu. Alt grup analizler kapsamında arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlendiği hasta grubunda kanser görülme oranının, arteriyel tromboz gözlenen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup (%28,60 & 0; $p<0,05$), çalışma grupları arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise gruplar arasında kanser görülme oranlarına göre farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-4: Tromboz türüne göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tromboz tipi						n	Tekrarlayan gebelik kaybı	p-değeri
	n	Arteriyel	n	Venöz	N	Arteriyel & Venöz			
Cinsiyet									
• Kadın	39	27(%69,20)	62	31(%50)	7	4(%57,10)	-	-	0,147 ^a
• Erkek		12(%30,80)		31(%50)		3(%42,90)		-	
Atak yaşı (Yıl)	39	42(20-56)	62	40(18-70)	7	36(27-52)	-	-	0,607 ^b
Hiperlipidemi	38	13(%34,20)	59	11(%18,60)	7	4(%57,10)	21	2(%9,50)	0,021^c
DM	38	4(%10,50)	59	10(%16,90)	7	2(%28,60)	20	2(%10)	0,486 ^a
Hipertansiyon	38	12(%31,60)	60	12(%20)	7	2(%28,60)	21	1(%4,80)	0,078 ^a
Romatolojik	39	1(%2,60)	62	4(%6,50)	7	0	21	0	0,679 ^a
Kanser	39	0	62	5(%8,20)	7	2(%28,60)	21	0	0,020^a

Veriler n% ve medyan(minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

a: Fisher-Freeman-Halton Testi, b: Mann-Whitney U Testi, c: Ki-kare Testi

Tablo-5: Gruplar arasında sekonder risk faktörlerinin karşılaştırılması

	n	Tromboz tipi					n	Tekrarlayan gebelik kaybı	p-değeri ^a
		Arteriyel	n	Venöz	N	Arteriyel & Venöz			
Sigara	38	16(%42,10)	61	27(%44,30)	7	4(%57,10)	21	3(%14,30)	0,054
Obezite	34	7(%20,60)	56	15(%26,80)	7	4(%57,10)	21	2(%9,50)	0,074
İmmobilizasyon	38	2(%5,30)	60	7(%11,70)	7	1(%14,30)	21	0	0,245
KMPH	39	2(%5,10)	62	2(%3,20)	7	1(%14,30)	21	0	0,318
Siroz	38	0	61	4(%6,60)	7	0	21	0	0,442
Aile hikayesi	38	2(%5,30)	61	11(%18)	6	1(%16,70)	20	2(%10)	0,516
Nefrotik Sendrom	39	1(%2,60)	61	2(%3,30)	7	1(%14,30)	21	0	0,340
OKS	39	0	62	5(%8,10)	7	0	21	0	0,194
Gebelik	39	2(%5,10)	62	4(%6,50)	7	0	21	0	0,816

Veriler n% olarak verilmiştir.a: Fisher-Freeman-Halton Testi, KMPH : kronik myeloproliferatif hastalıklar

Tablo-5 çalışma grupları arasında sekonder risk faktörlerinin dağılımına ait karşılaştırmaları içermekte olup, tabloda yer verilen risk faktörlerine göre gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p>0,05$). HRT alan ve kateter kullanan hasta olmamasından dolayı, ek olarak postpartum dönemde olan hasta sayısının ise istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ($n=1$) ötürü ilgili analizler gerçekleştirilememiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların mutasyon türüne göre dağılımı **Tablo-6**'da verilmiştir.

Tablo-6: Çalışmaya dahil edilen hastaların mutasyon türüne göre dağılımı

Faktör V Leiden Mutasyonu (n=130)	
• Heterozigot	35(%26,70)
• Homozigot	1(%0,80)
• Mutasyon Yok	94(%71,80)
PAI Mutasyonu (n=131)	
• 4g/5g	64(%48,90)
• 4g/4g	34(%26)
• 5g/5g	33(%25,20)
MTHFR c.677C>T (n=131)	
• Heterozigot	60(%45,80)
• Homozigot	30(%22,90)
• Mutasyon Yok	41(%31,30)
MTHFR c.1298A > C (n=131)	
• Heterozigot	51(%38,90)
• Homozigot	10(%7,60)
• Mutasyon Yok	70(%53,40)
Faktör XIII Mutasyonu (n=131)	
• Heterozigot	39(%29,80)
• Homozigot	5(%3,80)
• Mutasyon Yok	87(%66,40)
Protrombin Mutasyonu (n=131)	
• Heterozigot	18(%13,70)
• Homozigot	1(%0,80)
• Mutasyon Yok	112(%85,50)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Hastaların FVL mutasyonuna göre dağılımı incelendiğinde %26,70'i ($n=35$) heterozigot, 1 hasta homozigot olarak belirlenmiş olup hastaların %71,80'inde ($n=94$) ise mutasyon yoktu. Hastaların PAI mutasyonuna göre dağılımı %48,90'ı ($n=64$) 4g/5g, %26'sı ($n=34$) 4g/4g ve %25,20'si ($n=33$)

5g/5g idi. Hastaların MTHFR c.677C>T mutasyonuna göre dağılımı incelendiğinde %45,80 i (n=60) heterozigot, %22,90'ı (n=30) homozigot olarak belirlenmiş olup hastaların %31,30'unda (n=41) ise mutasyon yoktu. Hastaların MTHFR c.1298A >C mutasyonuna göre dağılımı incelendiğinde %38,90' ı (n=51) heterozigot, %7,60'ı (n=10) homozigot olarak belirlenmiş olup hastaların %53,40'ında (n=70) ise mutasyon yoktu. Hastaların faktör XIII mutasyonuna göre dağılımı incelendiğinde %29,80'i (n=39) heterozigot, %3,80 (n=5) i homozigot olarak belirlenmiş olup hastaların %66,40'ında (n=87) ise mutasyon yoktu. Hastaların PGM açısından dağılımı incelendiğinde %3,70'i (n=18) heterozigot, 1 hasta homozigot olarak belirlenmiş olup hastaların %85,50'sinde (n=112) ise mutasyon yoktu.

Tablo-7'de mutasyon türüne göre tromboz görülme oranlarının karşılaştırılmasına yer verilmiştir. Tablo incelendiğinde FVL mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında pulmoner emboli (PTE) görülme oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir (p=0,003). FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastaların %48,60 ında (n=17) PTE gözlenmiş olup, homozigot olan hastalarda 1 kişi de ve mutasyon gözlenmeyen hastaların ise %22,10 (n=21) unda PTE saptanmıştır. Alt grup analizlerde FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastalarda PTE gözlenme oranının mutasyon gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (%48,60 & %22,10; p<0,05). FVL mutasyonuna göre homozigot olan hastalar ile mutasyon gözlenmeyen ve heterozigot olan hastalar arasında PTE görülme oranlarının farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla p>0,05 ve p>0,05). PAI mutasyonuna ve MTHFR c.677C>T mutasyonuna göre PTE görülme oranları farklılık göstermemekteydi (sırasıyla p=0,501 ve p=0,234). Yine MTHFR c.1298A >C, faktör XIII ve PGM göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında da PTE görülme oranlarının farklılık göstermediği görülmektedir (sırasıyla p=0,177, p=0,299 ve p=0,848).

FVL mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında DVT görülme oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir (p=0,003). FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastaları

Tablo-7: Mutasyon türüne göre tromboz şeklinin karşılaştırılması

Tromboz Türü	Mutasyon türü								
	Faktör V Leiden			PAI			MTHFR c.677C>T		
	Heterozigot	Homozigot	Mutasyon Yok	4g/5g	4g/4g	5g/5g	Heterozigot	Homozigot	Mutasyon Yok
Pulmoner emboli	17(%48,60)	1(%100)	21(%22,10)	22(%34,40)	8(%23,50)	9(%27,30)	22(%36,70)	6(%20)	11(%26,80)
p-değeri	0,003^a			0,501 ^c			0,234 ^c		
Derin ven	10(%28,60)	1(%100)	9(%9,50)	7(%10,90)	5(%14,70)	8(%24,20)	15(%25)	2(%6,70)	3(%7,30)
p-değeri	0,003^a			0,224 ^c			0,017^c		
İskemik inme	4(%11,40)	0	32(%33,70)	15(%23,40)	10(%29,40)	11(%33,30)	12(%20)	9(%30)	15(%36,60)
p-değeri	0,017^a			0,561 ^c			0,175 ^c		
Sinüs Ven	0	0	6(%6,30)	3(%4,70)	3(%8,80)	0	3(%5)	2(%6,70)	1(%2,40)
p-değeri	0,227 ^a			0,231 ^a			0,764 ^a		
TGK	12(%34,30)	0	19(%20)	13(%20,30)	10(%29,40)	8(%24,20)	13(%21,70)	7(%23,30)	11(%26,80)
p-değeri	0,195 ^a			0,598 ^a			0,835 ^c		
Portal Ven	1(%2,90)	0	15(%15,80)	6(%9,40)	6(%17,60)	4(%12,10)	7(%11,70)	3(%10)	6(%14,60)
p-değeri	0,152 ^a			0,541 ^a			0,835 ^c		
Retinal Ven	1(%2,90)	0	3(%3,20)	3(%4,70)	1(%2,90)	0	2(%3,30)	2(%6,70)	0
p-değeri	>0,999 ^a			0,807 ^a			0,266 ^a		
Atipik Bölge	1(%2,90)	0	5(%5,30)	3(%4,70)	2(%5,90)	1(%3)	4(%6,70)	0	2(%4,90)
p-değeri	>0,999 ^a			>0,999 ^a			0,480 ^a		
Tromboz Tekrarı									
• Bir kez	14(%40)	0	61(%64,20)	40(%62,50)	19(%55,90)	16(%48,50)	27(%45)	21(%70)	27(%65,90)
• Birden Fazla	12(%34,30)	1(%100)	19(%20)	14(%21,09)	9(%26,50)	9(%27,30)	19(%31,70)	3(%10)	10(%24,40)
• Tromboz Yok	9(%25,70)	0	9(%9,50)	8(%12,50)	5(%14,70)	5(%15,20)	9(%15)	5(%16,70)	4(%9,80)
• Kanıt Yok	0	0	6(%6,30)	2(%3,10)	1(%2,90)	3(%9,10)	5(%8,30)	1(%3,30)	0
p-değeri	0,008^a			0,803 ^a			0,066 ^a		

Veriler n% olarak verilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton Testi, c: Ki-kare Testi

Tablo-7 (Devam): Mutasyon türüne göre tromboz şeklinin karşılaştırılması

Tromboz Türü	Mutasyon Türü								
	MTHFR c.1298A > C			Faktör XIII			Protorombin		
	Heterozigot	Homozigot	Mutasyon Yok	Heterozigot	Homozigot	Mutasyon Yok	Heterozigot	Homozigot	Mutasyon Yok
Pulmoner emboli	19(%37,30)	4(%40)	16(%22,90)	14(%35,90)	0	25(%38,70)	6(%33,30)	0	33(%29,50)
p-değeri	0,177 ^c			0,299 ^a			0,848 ^a		
Derin ven	7(%13,70)	2(%20)	11(%15,70)	7(%17,909)	0	13(%14,90)	4(%22,20)	0	16(%14,30)
p-değeri	0,870 ^c			0,826 ^a			0,558 ^a		
İskemik inme	13(%25,50)	4(%40)	19(%27,10)	10(%25,60)	3(%60)	23(%26,40)	6(%33,30)	0	30(%26,80)
p-değeri	0,640 ^c			0,290 ^a			0,693 ^a		
Sinus Ven	2(%3,90)	1(%10)	3(%4,30)	2(%5,10)	2(%40)	2(%2,30)	0	0	6(%5,40)
p-değeri	0,631 ^a			0,011 ^a			0,614 ^a		
TGK	13(%25,50)	3(%30)	15(%21,40)	10(%25,60)	2(%40)	19(%21,80)	6(%33,30)	1(%100)	24(%21,40)
p-değeri	0,775 ^c			0,523 ^a			0,140 ^a		
Portal Ven	7(%13,70)	1(%10)	8(%11,40)	4(%10,30)	1(%20)	11(%12,60)	2(%11,10)	0	14(%12,50)
p-değeri	0,907 ^c			0,684 ^a			>0,999 ^a		
Retinal Ven	0	0	4(%5,70)	1(%2,60)	0	3(%3,40)	1(%5,60)	0	3(%2,70)
p-değeri	0,269 ^a			>0,999 ^a			0,470 ^a		
Atipik Bölge	2(%3,90)	0	4(%5,70)	0	0	6(%6,90)	0	0	6(%5,40)
p-değeri	>0,999 ^a			0,351 ^a			0,614 ^a		
Tromboz Tekrarı									
• Bir kez	30(%58,80)	5(%50)	40(%57,10)	23(%59)	3(%60)	49(%56,30)	8(%44,40)	0	67(%59,80)
• Birden Fazla	13(%25,20)	4(%40)	15(%21,40)	7(%17,90)	2(%40)	23(%26,40)	6(%33,30)	0	26(%23,20)
• Tromboz Yok	7(%13,70)	1(%10)	10(%14,30)	7(%17,90)	0	11(%12,60)	4(%22,20)	1(%100)	13(%11,60)
• Kanıt Yok	0	0	5(%7,10)	2(%5,10)	0	4(%4,60)	0	0	6(%5,40)
p-değeri	0,797 ^a			0,836 ^a			0,180 ^a		

Veriler n% olarak verilmiştir. a: Fisher-Freeman-Halton Testi, c: Ki-kare Testi

%28,60'ında (n=10) DVT gözlenmiş olup, homozigot olan hastalarda 1 kişi ve ve mutasyon gözlenmeyen hastaların ise %9,50 (n=9) unda DVT saptanmıştır. Alt grup analizlerde FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastalarda DVT gözlenme oranının mutasyon gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (%28,60 & %9,50; $p<0,05$). Ek olarak homozigot hasta grubunda da yine DVT görülme oranının mutasyon gözlenmeyen hasta grubuna göre de yüksek olduğu belirlendi (%100 & %9,50; $p<0,05$). FVL mutasyonuna göre homozigot olan hastalar ile heterozigot olan hastalar arasında DVT görülme oranlarının farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$).

PAI mutasyonuna göre DVT görülme oranları farklılık göstermezken ($p=0,224$), MTHFR c.677C>T mutasyonuna göre ise DVT görülme oranlarının farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,017$). MTHFR c.677C>T mutasyonuna göre homozigot olan hastaların %25 inde (n=15) DVT gözlenmiş olup, homozigot olan hastalarda 2 (%6,70) kişide ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında ise 3 (%7,30) kişide DVT saptanmıştır. Ancak farklılığı meydana getiren hasta grup ya da gruplarını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlere yönelik karşılaştırmalarda anlamlılık elde edilmemiştir. MTHFR c.1298A >C, faktör XIII ve PGM açısından DVT görülme oranları farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

FVL mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında iskemik inme görülme oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,017$). FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastaların %11,40'ında (n=4) iskemik inme gözlenmiş olup, homozigot olan hastalarda iskemik inme gözlenmemiş ve mutasyon gözlenmeyen hastaların ise %33,70 (n=32) inde iskemik inme saptanmıştır. Alt grup analizlerde mutasyon gözlenmeyen hasta grubunda FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastalara göre iskemik inme gözlenme oranının göre daha yüksek olduğu belirlendi (%33,70 & %11,40; $p<0,05$). FVL mutasyonuna göre homozigot olan hastalar ile mutasyon gözlenmeyen ve heterozigot olan hastalar arasında iskemik inme görülme oranlarının farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$ ve $p>0,05$). Bununla birlikte tablo incelendiğinde PAI, MTHFR c.677C>T, MTHFR

c.1298A > C, Faktör XIII ve PGM açısından iskemik inme görülme oranları farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

FVL, PAI, MTHFR c.677C>T, MTHFR c.1298A >C ve PGM ilişkili sinüs ven trombozu görülme oranları farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

Buna karşın faktör XIII mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında sinüs ven trombozu görülme oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir ($p=0,011$). Faktör XIII mutasyonuna göre heterozigot hastalardan 2 (%5,10) tanesinde, homozigot olan hastaların 2 (%40) tanesinde ve mutasyon gözlenmeyen hastaların ise yine 2 (%2,30) tanesinde sinüs ven trombozu gözlenmiştir. Alt grup analizlerde homozigot olan hastalarda sinüs ven trombozu gözlenme oranının heterozigot (%40 & %5,10; $p<0,05$) ve mutasyon gözlenmeyen hasta grubuna göre (%40 & %2,30; $p<0,05$) daha yüksek olduğu saptanmış olup, faktör XIII mutasyonuna göre heterozigot olan hastalar ile mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında sinüs ven trombozu görülme oranlarının farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

TGK gözlenme oranları mutasyon türlerine göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). Portal ven trombozu (PVT) gözlenme oranları mutasyon türlerine göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). Retinal ven oklüzyonu gözlenme oranları mutasyon türlerine göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). Atipik bölgede tromboz gözlenme oranları mutasyon türlerine göre farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

FVL mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında tromboz tekrarı görülme oranlarının farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,008$). FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastaların %40'ında ($n=14$) ve mutasyon gözlenmeyen hastaların ise %64,20 ($n=61$) inde bir kez tromboz tekrarı gözleendiği saptanmış olup FVL mutasyonuna göre homozigot olan hastalarda ise bir kez tromboz tekrar gözlenen hasta bulunmamaktaydı. Alt grup analizlerde bir kez tromboz tekrarı gözlenen hasta oranının mutasyon gözlenmeyen grupta FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlendi (%64,20

& %40; $p < 0,05$). FVL mutasyonuna göre homozigot olan hastalar ile mutasyon gözlenmeyen ve heterozigot olan hastalar arasında bir kez tromboz tekrarı gözlenen hasta oranına göre farklılık yoktu (sırasıyla $p > 0,05$ ve $p > 0,05$). Analiz kapsamında gerçekleştirilen diğer alt grup analizlerde ise birden fazla tromboz tekrarı gözlenen hasta oranı, tromboz gözlenmeyen hasta oranı ve tromboz tekrarı için kanıt bulunmayan hasta oranlarına göre FVL mutasyonuna göre homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bununla birlikte tablo incelendiğinde PAI, MTHFR c.677C>T, MTHFR c.1298A > C, Faktör XIII ve PGM açısından tromboz tekrarı görülme oranları farklılık göstermemekteydi ($p > 0,05$).

HLA-B51 değerine ulaşılabilen arteriyel tromboz gözlenen hasta grubu ($n=22$), venöz tromboz gözlenen hasta grubu ($n=20$) ve arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlendiği hastalar ($n=3$) arasında HLA-B51 pozitifliğine göre farklılık yoktu ($p=0,513$). Arteriyel tromboz gözlenen hastaların %27,30 ($n=6$) unda, venöz tromboz gözlenen hastaların %45 ($n=9$) inde ve arteriyel & venöz tromboz gözlenen hastalar içerisinde 1 hasta da HLA-B51 pozitifliği saptandı.

Otuz sekiz hastadan homosistein testi çalışıldı. Homosistein seviyesine göre yapılan değerlendirmeye göre arteriyel tromboz gözlenen hastalarda ($n=5$) medyan homosistein değeri 11,40 $\mu\text{mol/L}$ (minimum = 7,60 $\mu\text{mol/L}$ – maksimum = 19,60 $\mu\text{mol/L}$) olarak belirlenmiş olup, venöz tromboz gözlenen hasta grubunda ($n=17$) 14,40 $\mu\text{mol/L}$ (minimum = 9,70 $\mu\text{mol/L}$ – maksimum = 37 $\mu\text{mol/L}$), arteriyel & venöz trombozun birlikte görüldüğü hastalarda ($n=3$) 10,30 $\mu\text{mol/L}$ (minimum = 9,80 $\mu\text{mol/L}$ – maksimum = 11,60 $\mu\text{mol/L}$) ve TGK gözlenen hastalarda ise 9,50 $\mu\text{mol/L}$ (minimum = 6,10 $\mu\text{mol/L}$ – maksimum = 36,20 $\mu\text{mol/L}$) düzeyinde idi.

Arteriyel tromboz gözlenen hasta grubu ($n=5$), venöz tromboz gözlenen hasta grubu ($n=17$), arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlendiği hastalar ($n=3$) ve tekrarlayan gebelik kaybı gözlenen hastalar arasında homosistein düzeyine göre farklılık yoktu ($p=0,536$). Arteriyel tromboz gözlenen hastaların 1 tanesinin (%20), venöz tromboz gözlenen hastaların

%35,30 (n=6) unun ve TGK gözlenen hasta grubunda ise 2 hastanın (%15,40) homosistein düzeyleri yüksek (>150 µmol/L) olarak saptanmış olup, arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlendiği hastalar arasında homosistein düzeyi yüksek olarak saptanan hasta bulunmamaktaydı.

Faktör VIII yüksekliği gözlenen 2 hastanın ilgili ölçümleri 151 ve 151,67 idi. Hastalarda PTE ve iskemik inme gözlendi.

PNH testi çalışılan 11 hastadan 9 tanesi negatif saptanmış olup, 2 hasta için tekrar çalışılması önerildi.

On altı hastanın anti-beta 2 glikoprotein sonucu negatif olarak raporlanmış ve 115 hastada ise test çalışılmamıştır.

Antikardiyolipin testi sonucu negatif olan hasta sayısı 94, test çalışmamış hasta sayısı 32, test istemi olduğu halde örnek vermeyen hasta sayısı 2, IGG + sonuçlu hasta sayısı 2 ve IGM + hasta sayısı ise 1 olarak saptandı.

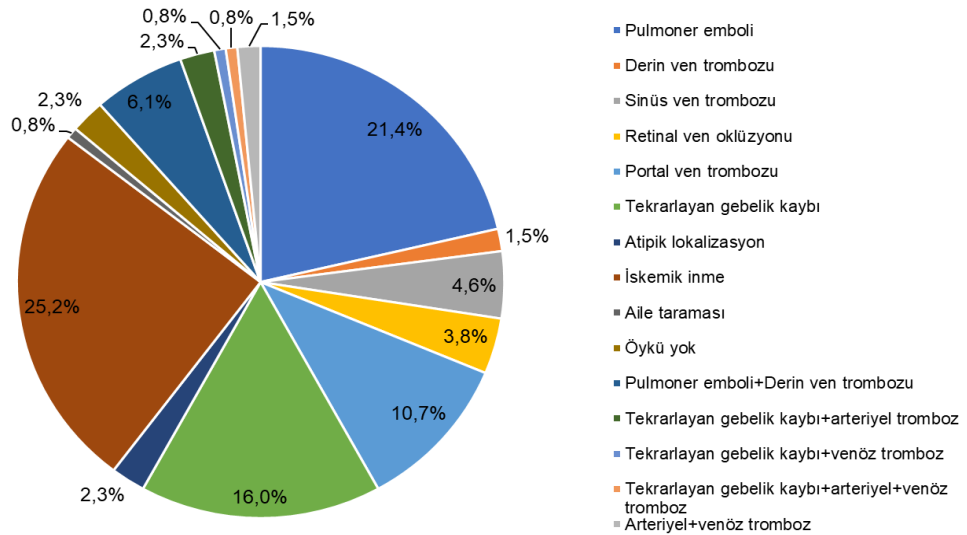
Toplam 131 hastanın 130 tanesinden lupus antikoagülan testi istenmiş olup bu hastalardan 18 tanesi pozitif idi. Ek olarak 11 hastadan 2. test istenmiş olup bunlardan 6 tanesi uygun şekilde çalışılmıştır. Bu hastalardan 4 tanesi yeni AFAS tanısı almış olup 1 tanesi ise 2014 yılında tanı almıştı.

Çalışmaya dahil edilen 130 hastanın lupus antikoagülan düzeyine ait birinci ölçümde medyan değer 1,31 (minimum = 0,94– maksimum = 4) olarak saptanmış olup, 11 hasta üzerinde ikinci ölçüm verisi elde edilmiş olup medyan ölçüm değeri 1,36 (minimum = 1,14– maksimum = 1,85) olarak saptanmıştır.

Lupus antikoagülan uygunluk durumu değerlendirilen 18 hasta içerisinde arteriyel tromboz gözlenen 5 hastadan 3 tanesinde, venöz tromboz gözlenen 9 hastadan 8 tanesinde, tekrarlayan gebelik öyküsü bulunan 3 hastadan 1 tanesinde lupus antikoagülan test uygunluğu gözlenmedi. Ek olarak arteriyel & venöz tromboz gözlenen 1 hastada ise lupus antikoagülan uygunluğu mevcuttu. Gruplar arasında karşılaştırma sonucuna göre lupus antikoagülan uygunluğu gözlenmeyen hasta oranına göre farklılık saptanmadı (p=0,116).

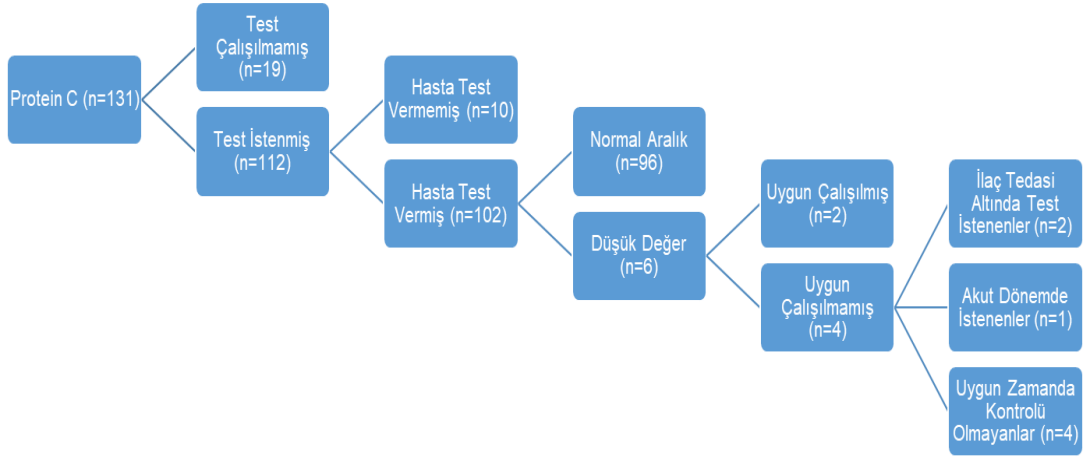
On üç (%9,92) hastada hereditör trombofili paneli farklı zamanlarda tekrar çalışılmıştı.

Paneller toplam 15 bilim dalı (nöroloji, kalp damar cerrahi, kadın doğum, göz, genetik, göğüs, genel cerrahi, iç hastalıkları, onkoloji, enfeksiyon, kardiyoloji, endokrinoloji, nefroloji, romatoloji ve gastroenteroloji) tarafından istendi. Vakaların çoğunda endikasyon iskemik inmeydi (%25,2).Büyük kısmı nöroloji tarafından istenmişti. İkinci yaygın endikasyon PTE idi (%21,4) ve bu istemlerin çoğu göğüs hastalıkları tarafından planlanmıştı. TGK (%16) nedeniyle istenen testler üçüncü sıklıkta yer alıyordu. Çalışmaya dahil edilen hastaların hereditör trombofili isteme endikasyonuna göre dağılımı **Şekil-1**'de verilmiştir.

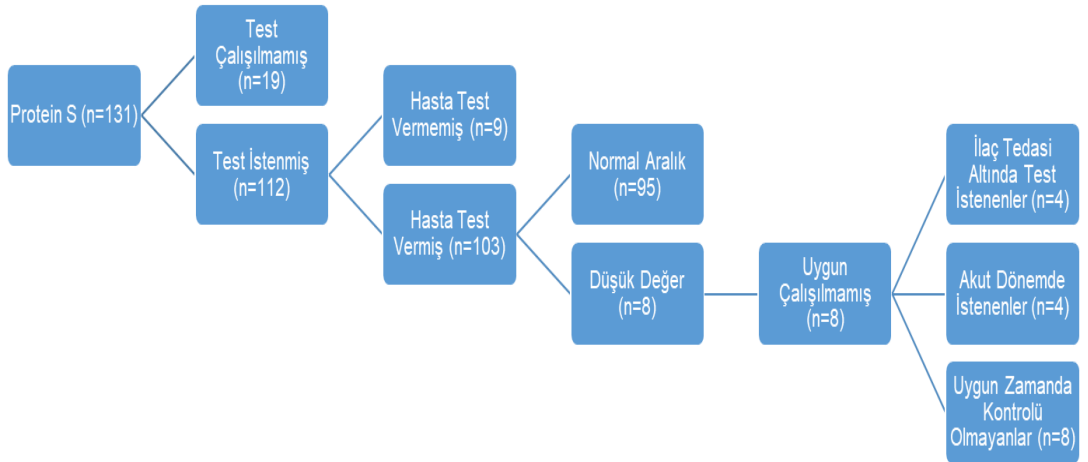


Şekil-1: Hereditör trombofili paneli istenme endikasyonlarına göre dağılımı

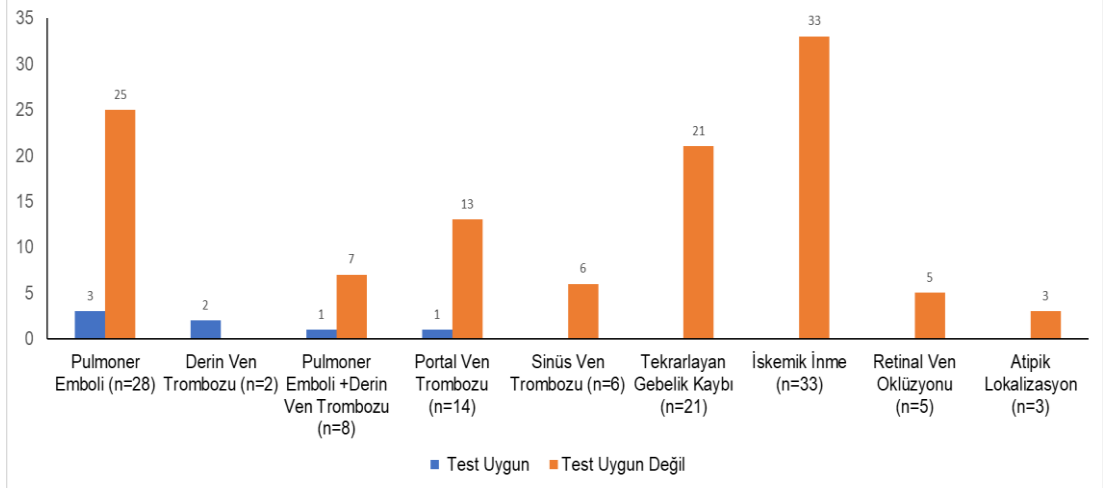
Hastaların 42 (%32) sinde testler akut tromboz döneminde istenmiştir. PrC testi yapılan 102 hastadan 6 tanesinde düşük değer saptanmış olup; 2 hasta trombozun akut döneminde, 1 hasta antikoagülan tedavi altında diğer hastada da uygun zamanda doğrulayıcı test kontrolü yapılmadığı için toplam 4 hastada uygun olmayan PrC istenmiştir. **Şekil-2**'de gösterilmiştir. İki hastada PrC eksikliği saptandı. PrS testi istem akış şeması ise **Şekil-3**'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Protein C testi istem akış şeması

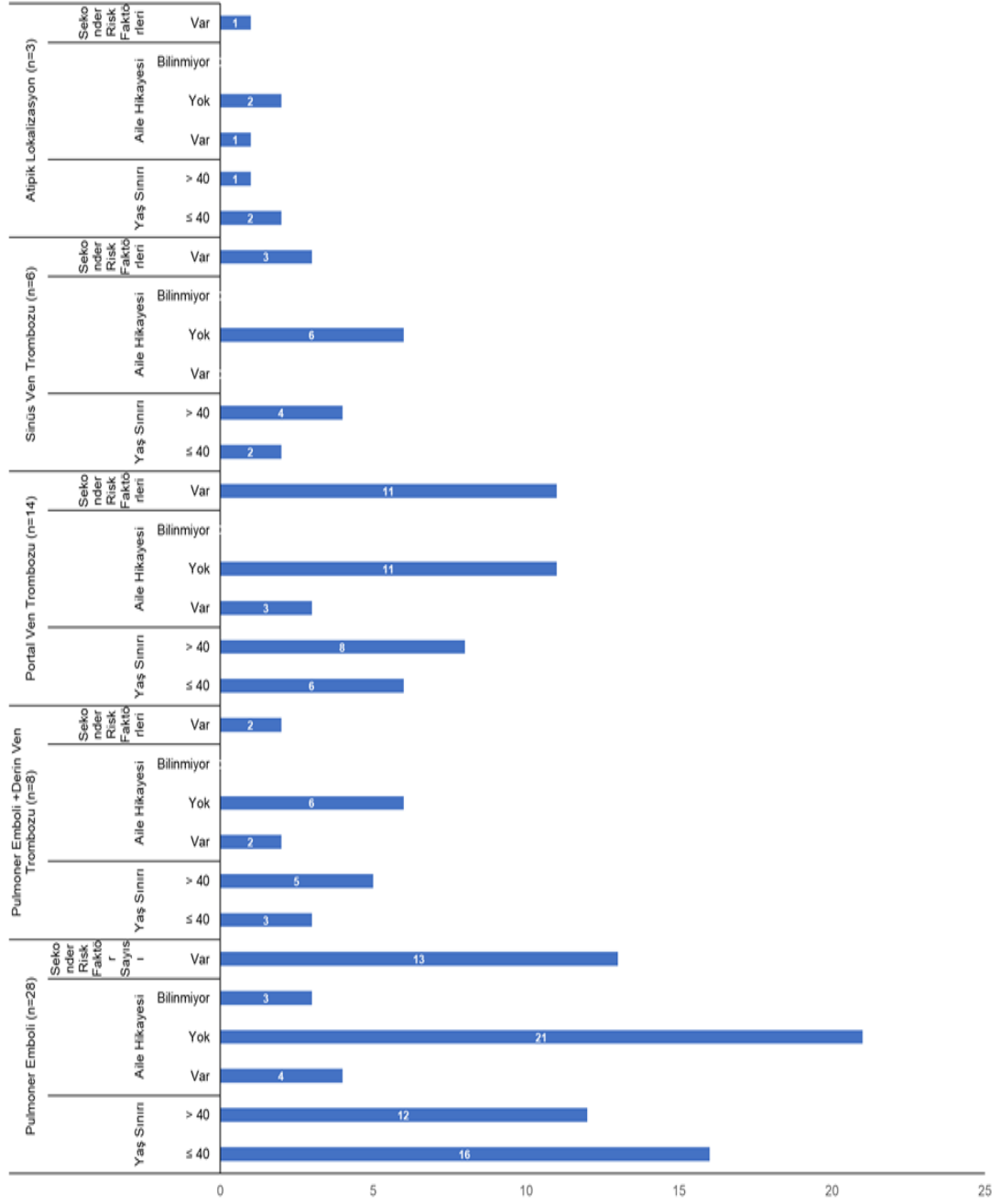


Şekil-3: Protein S testi istem akış şeması



Şekil-4: Trombofili paneli isteme uygunluğu

TGK+venöz tromboz, TGK+arteriyel tromboz, TGK ile birlikte olan arteriyel ve venöz trombozlu vakalar trombofili paneli testi istemi uygunluk değerlendirilmesi açısından inceleme dışı bırakıldı. **Şekil-4**'de trombofili paneli isteme uygunluğu gösterilmiştir. Türk Hematoloji Derneği 2011 Trombofili Kılavuzu önerileri doğrultusunda toplam 120 herediter trombofili testinden 7 (%5,83) tanesi uygun istem olarak değerlendirildi. Diğerleri hastaların aile hikayesi olmaması, ilk tromboz görülme yaşının 40 yaşından büyük olması, arteriyel tromboz, TGK veya retinal ven oklüzyonu nedeniyle test çalışılması ve hastalarda sekonder risk faktörleri (malignite, immobilizasyon gibi) bulunması gibi nedenlerle endike olmayan test istemleri olarak kabul edildi. Herediter trombofili paneli test isteminin endikasyona göre uygun olmama nedenleri **Şekil-5**'de gösterilmiştir.



Şekil-5: Herediter trombofili paneli test isteminin endikasyona göre uygun olmama nedenleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Trombofili VTE olasılığını artırabilen bir hemostaz problemidir (35). Trombotik olayların gelişiminde edinsel ve kalıtsal faktörler yer alır. Bu açıdan tromboz saptanan hastalar tromboz risk faktörleri dahil, her yönüyle değerlendirilmelidir. Son zamanlarda dünyada trombofili taramalarında artış saptanmıştır. Bununla birlikte trombofili test sonuçlarının hasta yönetimine katkısı neredeyse yoktur ve tedavi maliyetini arttırmaktadır (37).

Çalışmamızda herediter trombofili paneli ile danışılan tromboz vakalarının incelenmesini ve herediter trombofili paneli test istemleri uygunluğunun değerlendirilmesini amaçladık. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Polikliniği'ne Eylül 2021 ve Kasım 2022 tarihleri arasında danışılan 131 hastanın dosyasını geriye dönük inceledik.

Trombofili paneli istenen hastalardan 84'ü (%64) kadındı. Bin iki yüz altmış beş hastanın incelendiği bir araştırmada testlerin yine %64'ü kadın hastalar için istendi (42). Yatan hastalardaki uygunsuz trombofili testi istemlerini elektronik açılır pencere yöntemiyle azaltmayı amaçlayan bir çalışmada ise kadın hastaların müdahale öncesi ve sonrası (%56,8, %60,1) grupta erkeklerden daha fazla test edilmesi çalışmamızla benzer niteliktedir (38). Ek olarak kadın hasta yüzdesinin diğer çalışmalara oranla yüksek saptanması TGK nedeniyle istenen testler olabilir. Literatürde intrauterin fetal ölüm için istenen trombofili panelleri hariç tutulduğunda bile kadınlar için istenen test sayısı fazladır (29).

Yapılan bazı çalışmalarda arteriyel tromboz daha ileri yaşlarda görülmektedir. Venöz tromboz için 40 ve 60 yaş riskli iken, arteriyel tromboz için 75 yaş ve üzeri risk faktörüdür (43). Çalışmamızda arteriyel trombozlu hastalarda ortalama ilk tromboz yaşı 40, venöz trombozlu hastalarda 42 ve arteriyel & venöz trombozun birlikte gözleendiği hasta gruplarında ise 36

saptandı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımına ve atak yaşına göre anlamlı farklılık bulunmadı. Bunun nedeni çalışma grubunun hereditör trombofilik şüphesi ile trombofilik paneli istemi yapılmış, nispeten genç hasta grubundan oluşması olabilir.

DM, HT ve romatolojik hastalık, hiperlipidemi ve malignite gözlenme oranları, tromboz tiplerine göre ayrılan gruplar arasında farklılık göstermemektedir. TGK nında dahil edildiği alt grup analizlerinde arteriyel & venöz trombozun birlikte gözlemlendiği hasta grubunda kanser görülme oranı arteriyel tromboza göre, hiperlipidemi görülme oranı ise TGK grubuna göre yüksek saptandı.

Tromboz türüne göre sekonder risk faktörlerinin (sigara, OKS, KMPH, siroz, nefrotik sendrom, gebelik, aile hikayesi) karşılaştırılmasında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bazı kaynaklar aile öyküsünün trombofilik var-yok kararında ayırım yapmaya fayda sağlayabileceğini, diğerleri ise bunun zayıf belirleyici olduğunu ifade etti (44–47). Güncel bilgiler taşıyıcı asemptomatik aile bireylerinde VTE riskini azaltma yaklaşımı açısından yetersizdir. Obezitenin arteriyel ve venöz trombozlarla ilişkisi, sigaranın ise venöz trombozla ilişkisi bilinmektedir (48). Çalışmamızda bu risk faktörleri ile anlamlı veri bulunmaması çalışma grubunun trombofilik paneli çalışılmış hastaları içermesi nedeniyle doktorların bu hastalarda tromboz etiyojisini, risk faktörlerine atfedip trombofilik paneli isteminden kaçınması olabilir. 1334 hasta içeren bir çalışmada; trombofilik için düşük risk faktörü olarak bilinen (gebelik ve HRT) varlığı, trombofilik test kararında önemsizdir. Bununla birlikte kalıcı kateteri olan, kanser, akciğer hastalığı veya hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda trombofilik testi yapılmasından kaçınılmıştır (24).

Çalışmamızda en sık PAI 4g/5g mutasyonu 64 (%48,90) hasta ile gözlemlendi. Ardından sıklık sırasına göre MTHFR c.677C>T heterozigot mutasyonu 60 (%45,80) hasta ve MTHFR c.1298A >C heterozigot mutasyonu 51 (%38,90) hastada mevcuttu. Literatürün aksine en sık PAI 4g/5g mutasyonu saptanması, güçlü trombofilik etkisi olmayan bu mutasyonun birçok merkezde

trombofili test içeriğinde bulunmaması ve araştırma yapılan toplumlar arası farklılıklardır.

Çalışmamızda heterozigot FVL %26,70, protrombin %3,70 mutasyonları saptandı. Başka bir araştırmada da heterozigot FVL %15,4 ve PGM %4,3 görülme oranı ile en sık saptanan trombofililerdi. Doğal antikoagulan eksiklikleri, homozigot FVL mutasyonu ve AFAS tanılarının az olmasıyla iki çalışma benzerdi (24).

Çoğu araştırmada FVL ve protrombin gen majör trombofili gen mutasyonları olarak kabul edilmektedir. Araştırmaların çoğunda trombofili testi olarak da FVL, PGM ve PrC, PrS, AT eksiklikleri incelenmiştir. Bunun yanı sıra literatürde, tanımlanmış net bir trombofili test paneli yoktur (37). Testin içeriği merkezden merkeze değişmektedir. Örneğin iskemik inmeli bireylerde yapılan bir çalışmadaki kurumda standart trombofili testi; antikardiyolipin, anti-beta 2 glikoprotein antikoru, lupus antikoagulan antikoru, PGM, FVL, PrC, PrS ve AT eksiklikleridir (39).

FVL heterozigot mutasyon varlığı, tekrarlayan VTE ile ilişkilidir (25). Çalışmamızda FVL heterozigot mutasyonlu bireylerde, mutasyon gözlenmeyen gruba göre daha yüksek oranda (bir kez) tromboz tekrarı saptanmıştır (%64,20 & %40; $p < 0,05$). Diğer mutasyon türlerinin tromboz tekrarıyla ilişkisi bulunmadı. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumludur. Başka bir incelemede ise aktif kanser ve lupus antikoagulanı varlığı ,ilk VTE atağından sonraki nükslerin en önemli sebeplerinden sayılmaktadır (26). Yine de araştırmalarda tromboz sonrası asemptomatik hastalarda kanser taramasının faydası gösterilmemiştir (49,50).

Tromboz tutulum bölgeleri ve klinik özellikler ile trombofili tipi arasında ilişki yoktur (26). Çalışmamızda da PAI, MTHFR c.677C>T, MTHFR c.1298A > C, faktör XIII ve PGM homozigot, heterozigot ve mutasyon gözlenmeyen hastalar arasında PTE görülme oranlarında farklılık görülmedi. Yine TGK, retinal ven oklüzyonu ve atipik bölge trombozu görülme oranı ile trombofili mutasyonları arasında ilişki gösterilmedi. Bu yönden literatürle benzer özellikler taşımakla birlikte FVL mutasyonuna göre heterozigot olan hastalarda

PTE ve DVT gözlenme oranının mutasyon gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05, p<0,05$). FVL heterozigot hastaların %48'inde PTE saptanmasıyla literatürdeki FVL hastalardaki PTE görülme oranının üstündedir (51). Alt grup analizlerde Faktör XIII homozigot olan hastalarda sinüs ven trombozu gözlenme oranının heterozigot (%40 & %5,10; $p<0,05$) ve mutasyon gözlenmeyen hasta grubuna göre (%40 & %2,30; $p<0,05$) daha yüksek olduğu saptandı. Faktör XIII'ün trombofilideki etkisi konusunda veriler azdır.

Araştırmamızda PAI, MTHFR c.677C>T, MTHFR c.1298A >C, Faktör XIII ve PGM açısından iskemik inme görülme oranları farklı değildi. Alt grup analizlerde FVL mutasyon gözlenmeyen hasta grubunda FVL heterozigot olan hastalara göre iskemik inme gözlenme oranının daha yüksek olduğu belirlendi (%33,70 & %11,40; $p<0,05$). Diğer çalışmalar da bizimkiyle benzer şekilde iskemik inme ile trombofilisi arasında ilişki saptamamıştır (52–54). Bu tür hastalara trombofilisi testinin klinik faydası bir tartışma konusu olmakla birlikte, rutin olarak iskemik inmeli hastalara trombofilisi testi yapılması Amerikan Kalp Birliği tarafından onaylanmamaktadır (55). Yine 196 iskemik inmeli genç hastada trombofilisi taramasının klinik faydasını değerlendiren bir çalışmada pozitif trombofilisi testi ile kriptojenik inme alt tipi ve klinik risk faktörleri ilişkilendirilememiştir. Ek olarak iskemik inmeli genç hastalarda rutin trombofilisi taraması önerilmemiştir (39).

Artmış faktör VIII, faktör IX ve faktör XI seviyelerinin trombofilisi ile ilişkisinden literatürde bahsedilmiştir. Artmış faktör VIII düzeyinin genetik olduğunu savunan çalışma azdır (26). Faktör VIII yüksekliği gözlenen 2 hasta vardı. PTE ve iskemik inme gözlenen bu hastaların ailesinde tromboz hikayesi yoktu.

Hastanemizde paneller toplam 15 bilim dalı tarafından, farklı endikasyonlar nedeniyle istendi. Hastaların %2,3'ünde herhangi bir endikasyon belirlenemedi. İlk sırada büyük kısmı nöroloji tarafından istenen iskemik inme vakaları yer aldı (%25,2). İkinci sırada PTE (%21,4) ve bu istemlerin çoğu göğüs hastalıkları tarafından planlandı. TKG nedenli istenen testler üçüncü

sıklıktaydı. İki yüz vakalık trombofili paneli isteme endikasyonunu araştıran bir çalışmada en sık endikasyon %54,4 oranıyla VTE ydi ve hematologlar tarafından test istenmişti. İkinci sık endikasyon %26 oranıyla serebrovasküler olaylardı ve çoğu nöroloji tarafından planlanmıştı. Üçüncü sık endikasyon intrauterin fetal ölümdü (26 test) ve kadın doğum uzmanları istemişti (29). Coppens ve ark.'nın çalışmasında (56) trombofili testlerinin %42 si VTE, %23'ü arteriyel tromboz, %17' si gebelik ile ilişkili hastalıklar (hellp,ölü doğum,TGK ve intrauterin gelişme geriliği) nedenliydi. Tüm testlerin %37 kadarı dahiliye uzmanları, %20 kadarı kadın doğum uzmanları, %15'i nörologlar,%13'ü pretisyen hekimler tarafından istenmişti. Arteriyel tromboz nedeni istenen testlerin %58'ini nörologlar planlamıştı. Gebelik ve komplikasyonları ilişkili testlerin ise %95'i kadın doğum uzmanları tarafından istenmişti. İki çalışmaya kıyasla kurumuzda VTE-PTE nedeni istenen trombofili paneli yüzdesi azdı, arteriyel tromboz için istenen test yüzdesi benzerdi. Her üç çalışmadaki verilere göre trombofili paneli arteriyel tromboz nedeniyle en sık nöroloji uzmanları, gebelik ve komplikasyonları nedeniyle ise en sık kadın doğum uzmanları tarafından istendi. Coppens ve ark.'nın çalışması (56) akademik olmayan hastanelerde yapılan ankete bağlı bir çalışmaydı.

Arteriyel tromboz ve kalıtsal trombofili hakkında net ilişki olmamasına rağmen istenen testlerin yaklaşık dörtte biri arteriyel tromboz nedenliydi (42).

Rehber alınan Türk Hematoloji Derneği Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzunda yer alan herediter trombofili tarama önerileri, İngiliz Hematoloji Derneği önerileri ile paraleldir. Benzer şekilde 40 yaş ve öncesinde VTE atağı geçiren, 1. derece akrabalarında provoke edilmemiş trombozu olan ve tekrarlayan VTE'si olan hastalara test yapılması önerilmiştir (57). Çalışmamızda 120 herediter trombofili testinden 7'si (%5,83) uygun endikasyonla istendi. VTE geçirmiş 315 hastanın incelendiği bir çalışmada (24) trombofili testlerinin 31'i (%10) trombofili testi için uygunluk kriterlerini karşıladı (yani en az bir güçlü trombofili risk faktörü vardı). Somma ve ark. bir tıp merkezinde 200 trombofili test istemini incelediği bir çalışmada, istemlerin önemli bir kısmında klinik endikasyon olmadığını gösterdi (29). VTE'li 159

hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 84'ü (%44) trombofili tetkik kriterlerinin (aile öyküsü,40 yaşından genç olmak ve daha önce gebelik kaybı yaşamış olması) hepsini karşılamıştır (37). Bu çalışmadaki oranın fazla olması gebelik kaybı yaşayan hastalarda da trombofili taramasının önerilmesi olabilir.

Trombofili testi, net bir endikasyonu olmayan hastalarda ve sonuçların yanlış çıkabileceği zamanlarda istenmektedir (24). Araştırmamızda önerilen herediter trombofili testi tarama kriterleri açısından, diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda uygun olmayan endikasyonla istem olduğu gözlemlendi.

Trombofili paneli istem uygunluğu belirlenirken yanlış pozitif sonuç vermesi beklenebilecek durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik ,antikoagülan kullanımı ve akut dönemde istenen testler PrC, PrS, AT, lupus antikoagülan ve antikardiyolipin testlerinin yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olabilir (29). Bir çalışmada istenen tüm trombofili testlerinin %11,6'sı akut tromboz veya beraberinde antikoagülasyon kullanıldığı için yorumlanamamıştır (37). Başka bir çalışmada ise VTE için istenen trombofili testlerinin %62'si ve akut tromboz döneminde siparişi edilmiş ve %40'ında anormal PrC, PrS saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda doğal antikoagülan testlerinin 42 (%32) tanesi akut tromboz döneminde istenmiştir. Bu tür sonuçları etkileyebilecek durumlarda trombofili testlerinin çalışılması gereksiz taramanın başka bir nedendir.

Bir araştırma gen testlerinden FVL %10,7 ve PGM %11,8 oranında tekrar edildiğini gösterdi. Test sonucu ve tekrar etme kararı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (37). Benzer şekilde çalışmamızda hastaların 13'ünde (%9,92) herediter trombofili paneli farklı zamanlarda aynı merkezde, tekrar çalışılmıştır. Genetik test sonuçları değişmeyeceğinden ötürü, yinelenen testler maliyeti artırmakla birlikte, trombofili test istem ve yönetimi hakkında bilgi eksikliğine işaret edebilir.

Çalışmamız herediter trombofili test istemlerinin önemli bir oranının Türk Hematoloji Derneği 2011 Trombofili Kılavuzu tavsiyeleriyle tutarlı olmadığını gösterdi. Sonuçlar doktorlar tarafından trombofili test istemlerindeki genel bir eksikliği desteklemektedir. Doktorların trombofili test istem

tavsiyelerinin kullanımı hakkında bilgi edinmek için; yaklaşık 200.000 trombofili testinin yalnızca laboratuvar verilerinin analiz edildiği bir çalışma mevcuttur. Araştırmada çoğu klinisyenin trombofili test isteme farkındalığı olmamakla birlikte, uygun olmayan testlerin mali sonuçlarının yüksek olduğu ve hastalık güvenliğine yönelik riski artırdığı bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada Amerikan Patologlar Derneği'nin (CAP) trombofili tanı testlerini ele aldığı konferansda seçilen öneriler dikkate alınmıştır (58).

Yatan hastadaki uygunsuz trombofili testlerini açılır elektronik pencere yöntemi ile azaltmaya çalışılan bir çalışmada toplam 271 test incelenmiş. Yöntem uygulama öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde, test edilen hasta sayısında %12 azalma ve sağlık harcamalarında azalma mevcuttu. Fakat istiksel olarak anlamlı değildi. Aynı çalışmada AFAS için istenen testler de ise artmıştı (38). Kalıtsal trombofili yönünden risk altındaki hastalarda test yapılmasının avantajı veya dezavantajı ihtimaline karşı hematolog ve/veya genetik uzmanı görüşü alınmalıdır (8). Öte yandan hematologlar ve tıbbi onkologları da kapsayan test istemi yapan tüm bölümlere, devamlı eğitim gereğine dikkat çekilmiştir (38).

Trombofiliden şüphelenilen hastalarda ayrıntılı sorgu yapılmalı ve trombofili taraması daima hastanın kliniğine göre yorumlanmalıdır. Örneğin çalışmamızda TKG nedenli trombofili paneli ile danışılan (8 ve 16 haftalık) hastada gebelik kayıpları eşindeki kromozal bir anomaliye bağlandı. TKG (5,5,6 haftalık) ile takipli test sonuçları ile danışılan diğer bir hastanın sorgusunda ise abla ve abla kızında çölyak hastalığı olduğu öğrenildi. Hasta takiplerinde çölyak tanısı aldı ve hastalığının gebelik kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (59). Elli dört yaşında iskemik inme nedenli trombofili paneli istenip yönlendirilen bir hasta ise KMPH (Polisitemia Vera) tanısı aldı. PTE nedenli trombofili testiyle yönlendirilen 25 yaş erkek hasta ise trombozlarla seyredabilen Behçet hastalığı tanısı aldı. Yirmi yedi yaşında PVT nedenli trombofili testi ile yönlendirilen bir hasta ise KMPH tanı koyulma aşamasında.

Testler yalnızca önerilen özel durumlarda uygun olarak istenmelidir. Testin sonucunu yanlış pozitif etkileyebilecek durumlarda testten kaçınılmalı

ve test sonucunda hastanın klinik yönetimine katkı sağlayacak ise istenmelidir. Çok sayıda gereksiz trombofilik taraması yapıldığı bilinmektedir. Trombofilik testinin uygun kullanımı konusunda rehberlik sağlayacak çözümler gerekebilir (29). Trombofilik testinin uygunsuz çalışılmasının önüne geçmek için yeni araştırmalar yapılması gerekmektedir (24).

Trombofilik taramasının rutin değil de sadece özel hasta popülasyonuna önerilmesinin önemli bir nedeni allta yatan trombofilik tipi bilinmeden de antikoagülan süresi ve dozuyla ilişkili tedavinin, hastanın klinik durumuna göre verilebilmesidir. Ek olarak toplum taramasının maliyet etkin olmadığına dair çalışmalar mevcuttur. Pozitif test sonuçlarının hastalarda gereksiz bir stres yarattığı gerçektir (60). Bununla birlikte testi pozitif sonuçlanan kadın hastaların %40'ında ömür boyu VTE gözlenmez (61). Hastada trombofilik bir kusur bulunması trombozun diğer risk faktörleri varlığını dışlamaz. Hastadaki trombofilik tipi VTE nüks tahmininde değerli olmayabilir. Pozitif test sonuçları varlığındatromboz tekrar edecek demek değildir. Öte yandan bazı çalışmalarda aile öyküsü olan HRT başlanacak kadınlara trombofilik çalışılmasını önerebilmektedir (26). Yeni doğan purpura fulminansında ise neredeyse tüm kılavuzlarda tarama önerilir. Tekrarlayan birinci trimester gebelik kaybı olan kadınlarda trombofilik testi yapılmasına dair yeterli veri yoktur. Bazı yayınlara göre, ikinci trimester gebelik kayıplarında trombofilik taraması anlamlı olabilir (26).

Çalışmamızın sınırlamaları mevcuttur. Tek merkezde yapılmış olması nedeni ile başka popülasyonlara genelleme yapmak uygun olmayabilir. İkincisi TGK ile danışılan hastalarda gebelik kayıplarının haftası hakkında net bilgimiz yoktur. Bu çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte test istemlerinin önyargı ve farkındalık oluşmadan yapılmasına olanak sağlayıp, gerçek veriler elde edilmesi açısından retrospektif bakış açısı avantajlı olabilir.

Çalışmamızın pozitif trombofilik hastalardaki klinik yönetime ilişkin verileri (antikoagülan süresi, ilaç değişimi vb.) kapsamamışın nedeni tedavi

ve önerilerin, doktorların bireysel kararı olmasıydı ve kontrole gelmeyen hastaların oluşuydu.

İncelememizin önemli yönü test edilen hastaların trombofili testi istenme endikasyonlarının raporlanmasıydı. Literatürde bu yönden benzer özellikte araştırma nadirdir. Trombofili tarama testleri için yanlış pozitif yapan kriterler, tarama önerileri ve maliyet etkinlik araştırmaları çoğunluktadır. Ek olarak çalışma grubunun trombofili tarama testi ile hematolojiye konsulte edilen hastalardan oluşması ve test uygunluğunun değerlendirilmesi; hematoloji bölümünden bağımsız trombofili tarama bilinci değerlendirilmesi açısından değerlidir.

KAYNAKLAR

1. Sachs UJ, Kirsch-Altena A, Müller J. Markers of Hereditary Thrombophilia with Unclear Significance. *Hamostaseologie* 2022;42(06):370-80.
2. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36(6):423-38.
3. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013;126(9):832.e13-21.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-15.
5. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995;16(2):235-51.
6. Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101(5):1827-32.
7. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The Venous Stasis Syndrome After Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1249-56.
8. Petrilli CM, Heidemann L, Mack M, et al. Inpatient inherited thrombophilia testing. *J Hosp Med* 2016;11(11):801-4.
9. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013;110(4):697-705.
10. 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. *N Engl J Med* 1999;341(11):801-6.
11. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive Value of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A in Adults With Venous Thromboembolism and in Family Members of Those With a Mutation. *JAMA* 2009;301(23):2472.
12. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet (London, England)* 1995;346(8983):1133-4.

13. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143(3):321-35.
14. 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):2780-5.
15. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79(4):706-8.
16. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353(9159):1167-73.
17. Manco-Johnson MJ, Marlar RA, Jacobson LJ, et al. Severe protein C deficiency in newborn infants. *J Pediatr* 1988;113(2):359-63.
18. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87(3):266-72.
19. Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317(16):991-6.
20. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001;113(3):636-41.
21. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, et al. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1349-66.
22. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 2000;84(1):15-21.
23. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377(12):1177-87.
24. Meyer MR, Witt DM, Delate T, et al. Thrombophilia testing patterns amongst patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2015;136(6):1160-4.
25. Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP, et al. Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate? *Indian J Surg* 2012;74(2):157-62.
26. Simioni P. Who should be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):337-43.
27. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37(1):19-30.

28. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2012;141(2):e419S-96.
29. Somma J, Sussman II, Rand JH. An Evaluation of Thrombophilia Screening in an Urban Tertiary Care Medical Center: A "Real World" Experience. *Am J Clin Pathol* 2006;126(1):120-7.
30. 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):1474-7.
31. van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, et al. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2182-7.
32. Mazzolai L, Duchosal MA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism: critical evaluation of the clinical implications of screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(4):483-8.
33. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: an evidence-based approach. *Postgrad Med J* 2006;82(973):699-704.
34. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):410-1.
35. Machin SJ. Pros and cons of thrombophilia testing: cons. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):412-3.
36. Wu O, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):500-3.
37. Gaddh M, Cheng E, Elsebaie MAT, et al. Clinical Utilization and Cost of Thrombophilia Testing in Patients with Venous Thromboembolism. *TH open companion J to Thromb Haemost* 2020;4(3):e153-62.
38. Durham C, Kim J, Bhandarkar R, et al. Reducing inappropriate inpatient thrombophilia testing through an electronic health record intervention. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2023;36(1):24-9.
39. Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(4):882-9.
40. Bilici M, Öz İİ, İlikhan SU, et al. The predictive value of factor V Leiden, prothrombin G20210A and MTHFR C677T Gene mutations on the location of venous thromboembolism. *Dicle Med J / Dicle Tip Derg* 2015;42(4).
41. Türk Hematoloji Derneği Trombofili ve Edinsel Kanama Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011.
42. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, et al. Current Practice of Testing for Hereditary Thrombophilia in the Netherlands. *Blood* 2006;108(11):3288.

43. Albers GW. Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12(1):19-22.
44. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81(4):532-7.
45. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Value of family history in identifying women at risk of venous thromboembolism during oral contraception: observational study. *BMJ* 2001;322(7293):1024-5.
46. Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, et al. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1105-9.
47. Ruud E, Holmstrøm H, Brosstad F, et al. Diagnostic value of family histories of thrombosis to identify children with thrombophilia. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(6):453-62.
48. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297-303.
49. Lecumberri R, Alfonso A. Cancer screening after unprovoked venous thrombosis. *Lancet Oncol* 2016;17(2):128-29.
50. Vaidyanathan S, Walsh J, Cliffe H, et al. Utility of additional abdominopelvic CT in detecting occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Clin Radiol* 2016;71(6):501-6.
51. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 277(16):1305-7.
52. 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):3562-5.
53. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* 2010;41(12):2985-90.
54. 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.
55. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-110.
56. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, et al. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1979-

81.

57. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-20.
58. Jackson BR, Holmes K, Phansalkar A, et al. Testing for hereditary thrombophilia: a retrospective analysis of testing referred to a national laboratory. *BMC Clin Pathol* 2008;8:3.
59. Eliakim R, Sherer DM. Celiac Disease: Fertility and Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(1):3-7.
60. Blickstein D. Screening for Thrombophilia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33(3):389-95.
61. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160(1):49-52.

TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecim boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a, uzmanlık eğitimime tecrübeleri ile katkıda bulunan değerli iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte görev yapmaktan mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Dr. Bahar Dakiki Korucu, Dr. Seray Türe Aydın, Dr. Merve Buldu ve Dr. Elif Yiğit Ayhan'a

Her konuda benim yanımda olan, her an sevgi ve desteklerini hissettiğim canım annem ve babama,

Doğduğu günden beri gülüşüyle hayatıma anlam katan neşeli kızım Asya' ya, fikirlerine önem verdiğim yol arkadaşım, şansım, meslektaşım ve eşim Dr. Oğuz Arı'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Ayşenur ÖZTÜRK ARI

BURSA-2023

ÖZGEÇMİŞ

2 Mayıs 1988 tarihinde Karadeniz Eeđli'de doğdum. İlköğretim eğitimimi Eređli Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Liseyi Eređli Anadolu Lisesi'nde okudum. 2014 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Bir süre Zonguldak Rüzgarlımeşe Kadın ve Çocuk Hastalıları Hastanesi'nde çalıştım. Temmuz 2018 de Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilimdalı'na araştırma görevlisi olarak başladım.