

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
ETİYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şeniz SARITAŞ GÖK**

Ankara / 2009

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANISI ALMIŞ HASTALARDA  
ETİYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
**Dr. Şeniz SARITAŞ GÖK**

Tez danışmanı  
**Doç. Dr. Sema KARAKUŞ**

Ankara / 2009

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent Özın'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e,  
Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım, çok değerli hocam Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sema Karakuş'a,  
Tezime yaptığı katkılarından dolayı Dr. Elif Durukan'a  
Eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları uzmanlarına, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,  
Hayat boyu sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim annem, babam, ablam ve enişteme biricik eşim ve en büyük yardımcım Dr. Nihat Gök'e sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Şeniz SARITAŞ GÖK*

*Ankara/2009*

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Venöz tromboembolizm; hematolojik hastalıklar arasında sık görülen, pek çok nedene bağlı olarak gelişen ve ölüme yol açabilen; ancak önlenmesi mümkün bir hastalıktır. Farklı lokalizasyonlarda olabilmesi, tekrarlayan ataklarla seyredebilmesi, geç dönem komplikasyonlarıyla hastanın yaşam kalitesini düşürebilmesi, ayrıca yapılan sağlık harcamaları nedeniyle ülke ekonomisine de zarar verebilmesi açısından önem taşımaktadır. Venöz tromboz ve onun embolik komplikasyonları akut iskemik kalp hastalığı ve inmeden sonra en sık izlenen vasküler hastalıktır.

Venöz tromboemboli (VTE) klinikte en sık olarak derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) ile karşımıza çıkar. Daha nadir olarak da diğer vasküler yapılarda trombüs gelişimi görülebilir. Venöz tromboembolilerde etiyolojik faktörler; primer (Antitrombin III eksikliği, Protein C, protein S eksikliği, genetik mutasyon varlığı... vb.) ve sekonder (hareketsizlik, obezite, malignensi, cerrahi... vb.) olarak tanımlanır.

Bu çalışma hastanemizde venöz tromboemboli tanısı almış hastalarda etiyolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2003 – Aralık 2008 tarihleri arasında venöz tromboemboli tanısı almış 110 hasta retrospektif olarak etiyolojik risk faktörleri açısından incelendi.

**Bulgular:** Hastanemize yatan hastalar arasında tromboz sıklığımız 20,5/10.000 idi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $54,4 \pm 17,3$  bulundu. Hastaların 26'sı (%23,6) 40 yaş altı, 41'i (%37,3) 40-59 yaş arası ve 43'ü (%39,1) 60 yaş ve üzeri grupta yer alıyordu. Hastaların 41 (%37,3)'de ekstremitede, 18'de (%16,4) karın içi bölgesinde ve 51'nde (% 46,4) sadece PTE, 17'nde (% 15,46) PTE ile beraber DVT tanısı mevcuttu. 60 yaş üzeri grupta fibrinojen ve homosistein düzeyleri diğer yaş gruplarından daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hemostatik risk faktörlerinden ATIII ekstremitede trombozu olanlarda, Protein C karın içinde trombozu olanlarda ve Protein S de PTE tanılı hastalarda azalmış olarak bulundu. Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından hiperlipidemi 40-59 yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı 60 yaş üzerinde daha sık görüldü ( $p<0,05$ ). Tromboza eşlik eden diğer risk

faktörlerine bakıldığında; 10 hastada (% 9,1) immobilizasyon, 13 hastada (% 11,8) geçirilmiş cerrahi, 5 hastada (% 4,5) malignite, 15 hastada (% 13,6) obezite, 42 hastada (% 38,2) sigara içimi ve 11 hastada (% 19,3) hormon kullanım öyküsü mevcuttu. Faktör V Leiden 32 kişide (%38,1) heterozigot, Protrombin 20210A 16 kişide (%19,5) heterozigot, MTHFR 37 kişide (% 52,9) heterozigot, 5 kişide (% 7,1) homozigot mutant olarak saptandı. Genetik mutasyonlar açısından hem yaş grupları hem de tromboz lokalizasyonları arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Venöz tromboemboli sistemik bir hastalık olup, klinikte sık görülmektedir. Hastaların uygun yöntemlerle değerlendirilip tanıları erken konarak kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir. Özellikle hastanede yatan hastalarda gelişimini önlemek için uygun dozda önleyici antikoagülan tedavi risk grubuna giren hastalarda önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Venöz tromboemboli, kalıtsal risk faktörleri, edinsel risk faktörleri

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Venous thromboembolism, meet by frequent among hematological diseases, developing depending on many causes and causing to death but prevention of disease is possible. It could also attach importance because it can be in different locations, be watched with recurrent attacks, reduce the quality of life of the patients with late complications can reduce the quality of life, in terms of the damage to the national economy as well as health care expenditure. Venous thrombosis and its embolic complications are seen the most common vascular disease after acute ischemic heart disease and paralysis.

Venous thromboembolism (VTE) meets with as the most frequent clinical deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) in clinical. The thrombus development can be seen more rare in other vascular structures. The etiologic factors in venous thromboembolics are defined as primary (antithrombin III deficiency, protein C, protein S deficiency, presence of genetic mutations etc.) and secondary (physical inactivity, obesity, malignancy, surgery etc.).

This study was carried out the patients diagnosed with venous thromboembolism to evaluate etiologic risk factors in our hospital.

**Materials and Methods:** In this study, 110 patients diagnosed with venous thromboembolism were examined retrospectively in terms of etiological risk factors between January 2003 - December 2008.

**Findings:** Our thrombosis frequency among patients hospitalized in our hospital was 20,5/10.000. The average age of the patients participated in this study was  $54,4 \pm 17,3$ . 26 of the patients (23,6%) under 40 years, 41 (37,3%) of between the ages of 40-59 and 43 (39,1%) of 60 years and over were included in the group. According to the thrombos localization, the status of the patients as follows: 41 (37,3%) of in extremities, 18 (16,4%) of in the intraabdominal region and 51 (46,4%) of only PTE, 17 (15,46%) of the diagnosis of DVT with PTE. Fibrinogen and homocysteine levels in the group over the age of 60 were higher than the other age groups ( $p < 0,05$ ). ATIII which is from hemostatic risk factors in patients with

thrombosis in extremite, Protein C in patients with thrombosis in abdomen and Protein S in patients with a diagnosis of PTE were found to be decreased. The hyperlipidemia accompanying with in terms of systemic illnesses in the age of 40-59, hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease over the age of 60 were more common ( $p < 0,05$ ). Looking at the other risk factors accompanying with thrombosis, 10 patients (9,1%) had immobilization, 13 patients (11,8%) had surgery, 5 patients (4,5%) had malignancy, 15 patients (13,6%) had obesity, 42 patients (38,2%) had smoking and 11 patients (19,3%) had a history of hormone use. Factor V Leiden in 32 people (38,1%) heterozygous, Prothrombin 20210A in 16 people (19,5%) heterozygous, MTHFR in 37 people (52,9%) heterozygous, in 5 people (7,1%) were found to be homozygous mutant. It was not different between both age groups and the localization of thrombosis in terms of genetic mutations ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions:** Venous thromboembolism is a systemic disease, frequently seen at the clinic. It is required that the patients must be evaluated appropriate methods and diagnosed early and the hereditary and acquired risk factors must be investigated as systematic in essential groups. Especially, in patients hospitalized to prevent the development of disease, the appropriate dose preventive anticoagulant therapy should be recommended for patients entering the risk group.

**Keywords:** Venous thromboembolism, inherited risk factors, acquired risk factors.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
İNGİLİZCE ÖZET .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER .....	viii
TABLolar .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLİGİLER .....	3
2.1. Venöz tromboembolizm .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Patoloji ve Patogenez .....	7
2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular .....	25
2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme .....	26
2.1.6. Tanı, Seyir ve Prognoz .....	30
2.1.7. Tedavi .....	31
2.1.8. Komplikasyonlar .....	33
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	34
3.1. Bakılan laboratuvar parametreleri .....	34
3.2. Analiz metodları .....	35
3.3. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi .....	35
3.4. Moleküler analiz .....	35
3.5. Tedavi izlemi .....	36
3.6. İstatistiksel Metod .....	36
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	66
7. KAYNAKLAR .....	68



## KISALTMALAR

<b>AFS</b>	: Antifosfolipid sendromu
<b>AKA</b>	: Antikardiyolipin antikor
<b>ALL</b>	: Akut lenfoblastik lösemi
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>ANCA</b>	: Antinötrofilik sitoplazmik antikor
<b>APCD</b>	: Aktive protein C direnci
<b>ASA</b>	: Asetil salisilik asit
<b>AT III</b>	: Antitrombin III
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>FVL</b>	: Faktör V Leiden
<b>HIT</b>	: Heparin induced trombositopeni
<b>HRT</b>	: Hormon replasman tedavisi
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>MI</b>	: Myokard infarktüsü
<b>MTHFR</b>	:Metilentetrahidrofolat redüktaz
<b>OC</b>	:Oral kontraseptif
<b>PAI</b>	:Plazminojen aktivatör inhibitör
<b>PNH</b>	:Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
<b>PTE</b>	:Pulmoner tromboemboli
<b>TTP</b>	:Trombotik trombositopenik purpura
<b>UFH</b>	:Unfraksiyone heparin
<b>VTE</b>	:Venöz tromboemboli

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler .....	8
Şekil 2.2. Cerrahide meydana gelen hemostatik değişiklikler .....	9
Şekil 4.1. Fibrinojen düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı .....	42
Şekil 4.2. Homosistein düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı .....	42
Şekil 4.3. Trigliserid düzeyi düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı .....	43
Şekil 4.4. Eşlik eden sistemik hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı .....	46
Şekil 4.5. Protein C düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı .....	47
Şekil 4.6. Protein S düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı .....	48
Şekil 4.7. Antitrombin III düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı ....	48

## TABLULAR

Tablo 2.1. Venöz tromboemboli nedenleri .....	5
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri .....	37
Tablo 4.2. Tromboza eşlik eden sistemik hastalıklar .....	38
Tablo 4.3. Tromboza eşlik eden ek risk faktörleri .....	39
Tablo 4.4. Tromboza neden olan hemostatik risk faktörleri .....	40
Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre tromboz lokalizasyonlarının yüzde dağılımı .....	41
Tablo 4.6. Yaş gruplarına göre hemostatik parametrelerin ortalama dağılımı .....	41
Tablo 4.7. Kalıtsal risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı .....	44
Tablo 4.8. Eşlik eden sistemik hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı .....	45
Tablo 4.9. Tromboz lokalizasyonuna göre hemostatik parametreler .....	47
Tablo 4.10. Kalıtsal risk faktörlerinin tromboz lokalizasyonlarına göre dağılımı .....	49
Tablo 4.11. Eşlik eden sistemik hastalıkların tromboz lokalizasyonuna göre durumu .....	50

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm; hematolojik hastalıklar arasında sık görülen, pek çok nedene bağlı olarak gelişen ve ölüme yol açabilen; ancak önlenmesi mümkün bir hastalıktır (1,2). 13. yüzyılda yayınlanan ilk venöz tromboz olgusundan bu yana insanların daha hareketsiz bir hayat yaşamaya başlamalarından dolayı bir zamanlar çok nadir olarak görülen bu hastalık, bugün damar hastalıkları içinde en yaygın olanı haline gelmiştir. Farklı yerleşimlerde olabilmesi, tekrarlayan ataklarla seyredebilmesi, geç dönem komplikasyonlarıyla hastanın yaşam kalitesini düşürebilmesi, ayrıca yapılan sağlık harcamaları nedeniyle ülke ekonomisine de olan olumsuz etkileri açısından önem taşımaktadır (2).

Venöz tromboz, venöz sistem içinde fizyolojik gereksinim olmaksızın pıhtı oluşmasıdır (1,3,5). Venöz tromboemboli (VTE) klinikte en sık olarak derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) ile karşımıza çıkar (2,4). Daha nadir olarak da diğer vasküler yapılarda trombüs gelişimi görülebilir. Venöz tromboembolilerde etiyolojik faktörler; primer (Antitrombin III eksikliği, Protein C, protein S eksikliği... vb.) ve sekonder (hareketsizlik, obezite, malignensi, cerrahi... vb.) olarak tanımlanır (1). Çoğunlukla alt ekstremitelerin derin venlerinde oluşan trombüsler o ekstremitte ile ilgili lokal yakınmalara neden olabilmekte, bazen de kopup dolaşıma karışmak suretiyle pulmoner arterlere ya da dallarına ulaşır, bu damarları tıkayarak ölümcül bir komplikasyon olan PTE'ye yol açabilmektedir. PTE'si olan hastaların en az % 70'inde çoğunlukla belirtisiz olan alt ekstremitte ven trombozları eşlik etmektedir(6,7). Örneğin, proksimal ven trombozu, femoral ven trombozu olan hastalarda %10 belirtili, % 50 ihtimalle de sessiz pulmoner emboliler şeklinde ortaya çıkmaktadır (5-7). Bu nedenlerle DVT ile PTE'yi aynı hastalığın değişik klinik yansımaları olarak VTE adı altında değerlendirmek daha uygun olacaktır.

Venöz tromboz ve onun embolik komplikasyonları akut iskemik kalp hastalığı ve inmeden sonra en sık izlenen kardiyovasküler hastalıktır (5,6,8-10). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda her 100.000 kişiden yaklaşık olarak 200'ü akut myokard infarktüsü geçirmekte iken, VTE tanısı yaklaşık olarak bunun yarısı - üçte biri sıklıkta konulmaktadır. Her 100 kişiden 2 ila 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez venöz tromboz geçirdikleri tahmin edilmektedir (5,6,8-10). VTE'nin yıllık insidansının akut myokard infarktüsünün

yaklaşık yarısı kadar olduğu belirlenmiştir (5,6,9,10). Venografi ile kalça cerrahisi yapılan hastaların yaklaşık yarısında hiç belirti olmadığı halde ven trombozu saptanabilmektedir. Belli hasta gruplarında DVT'nin bu denli sık saptanması ve VTE'nin sessiz seyredebilmesi hastalık sıklığının belki de tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu ve teşhis edilen hastaların buzdüğının sadece su üstünde kalan kısmını oluşturduklarını düşündürmektedir (6).

Bu çalışmada geriye dönük olarak 2003 – 2008 yılları arasında hastanemize ayaktan başvuran ve yatarak tedavi gören VTE tanısı almış hastalarda etiolojide rol oynayabilecek faktörleri değerlendirmeyi planladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Venöz Tromboembolizm**

#### **2.1.1. Tanım**

Venöz tromboembolizm; sık görülen bir hematolojik hastalık olup, altta yatan pekçok nedene bağlı olarak gelişebilir (1,4). Farklı yerleşim yerlerinde olabilmesi, tekrarlayan ataklarla seyredebilmesi, geç dönem komplikasyonlarıyla hastanın yaşam kalitesini düşürebilmesi açısından önemli bir hastalıktır (2). Devamlılığı bozulmamış kardiyovasküler sistem içinde pıhtılaşmış kan elemanları kitlesinin oluşmasına tromboz, oluşan kitleye de trombus adı verilir. Trombusten kopan parçalar dolaşımında periferik damarlarda tutunarak emboliye neden olur. Trombus fibrin, eritrosit, lökosit, trombosit gibi kan bileşenlerinden oluşmaktadır. Ancak arteriyel ve venöz dolaşımların olduğu damarlara göre bu bileşenler bazı farklılıklar gösterir (14). Arteriyel sistem içinde oluşan pıhtı beyaz renkte olup, eritrosit ve lökositten fakir, trombositten zengindir. Oysa venöz sistemde gelişen pıhtı trombositten fakir, eritrosit ve lökositten zengin, kırmızı renktedir.

#### **2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji**

Venlerde meydana gelen patolojik olaylar ve bunların seyri ilk olarak 1888'de Ebert ve Schimmelbusch tarafından tanımlanmıştır. Eski tıp literatürlerinde dahi trombozlarla ilgili bilgilere rastlamak mümkündür. Hipokrat, kanın pıhtılaşması ve “phlegmasia alba dolens” benzeri bir tablodan, Aristoteles kanda pıhtılaşma için önemli lifçiklerden, Galen ise kanın pıhtılaşmasının sadece vücut dışında olmadığından bahsetmişlerdir. Celsus varislerde oluşan flebektondan bahsederken, kan dolaşımını keşfeden Harvey'den sonra Webfer ise trombusun apopleksiye sebep olduğunu bildirmiştir. Birkaç asır sonra Lancisi köpeklerde kısmi damar bağlanmasıyla tromboembolik olaydan söz etmiştir. Gruveilhier ilk olarak damar cidarının hastalandığını ve bunun sonucu pıhtı oluştuğunu bildirmiştir. Virchow (1856) kaşektik hastalarda kendiliğinden gelişen trombozları incelemiş ve koagülasyonun mekanik nedenle (staz sonucu) olduğunu ileri sürmüştür. Virchow trombozun birincil, venin iltihabının ikincil olduğunu savunmuştur. Daha sonraları ise tromboza yol açan faktörlerin; venöz staz,

damar duvarı hasarı ve kan bileşenlerinin anormalliği (hiperkoagulabilite) sonucu ortaya çıktığı tespit edilerek, bu durum Virchow triyadı olarak adlandırılmıştır (12,17).

Venöz tromboembolizmin yıllık insidansı yaklaşık 100 /100.000 dir. Venöz tromboz ve onun embolik komplikasyonları, akut iskemik kalp hastalığı ve inmeden sonra en sık izlenen kardiyovasküler hastalıktır. ABD’de yılda her 100,000 kişiden yaklaşık olarak 200’ü miyokard enfarktüsü geçirmekte iken, VTE tanısı yaklaşık olarak bunun yarısı- üçte biri sıklıkta konulmaktadır. Her 100 kişiden 2 - 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez venöz tromboz geçirdikleri tahmin edilmektedir. VTE’nin yıllık insidansının, akut miyokard infarktüsünün yaklaşık yarısı kadar olduğu bilinmektedir. Bu hastalığın yıllık insidansı ile ilgili 100 000’de 44-145 arasında çok değişik rakamlar verilmektedir. VTE’nin, özellikle PTE’nin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, sadece yaşlı hasta grubunun incelenmesi, otopsi yapma sıklığının düşük olması ya da otopside belirlenen olguların insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi bir çok neden hastalık sıklığının bu kadar farklı rapor edilmesine yol açmış olabilir. Venografi ile, kalça cerrahisi yapılan hastaların yaklaşık yarısında hiçbir belirti olmadığı halde, ven trombozu saptanabilmektedir. Belli hasta gruplarında, DVT’nun bu denli sık saptanması ve VTE’nin sessiz seyredebilmesi hastalık sıklığının belki de tahmin edilenden çok daha fazla olduğunu ve teşhis edilen hastaların buzdüğünün sadece su üstündeki kısmını oluşturduklarını düşündürmektedir. VTE’nin epidemiyolojisi ile ilgili muhtemelen en güvenilir çalışma, 1998 yılında ABD’de yayınlanmıştır (6). Yüz bin nüfuslu bir merkezde 1966 ile 1990 yılları arasındaki dönemi kapsayan bu retrospektif çalışmada her yıl 100.000 kişiden yaklaşık 117’sinin hayatlarında en az bir kez venöz tromboz atağı geçirdikleri belirlenmiştir. Bu rakam inme insidansı ile hemen hemen aynıdır. Yaş artışıyla birlikte venöz trombozun yıllık insidansı artmakta ve 85 yaşın üstünde % 1’e ulaşmaktadır. Bu çalışmada saptanan tromboz ataklarından % 42’sinin DVT, % 44’ünün PTE, % 14 kadarının ise DVT ve PTE olduğu ortaya konmuştur. Bayan/erkek risk oranı 1,2 bulunmuş; gençlik yıllarında bayanların, yaşlılıkta ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları saptanmıştır. VTE’nin insidansında 1980 yılına kadar azalma gözlemlendiği; takip eden yıllarda ise hastalık sıklığının sabit kaldığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları klinik bulgu veren PTE’nin ölümcül bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.

VTE nin epidemiyolojisi ile ilgili başka bir çalışmada; her yıl yaklaşık olarak 1.000.000 Amerikalı'nın DVT ve/veya PTE tanısı aldığı belirtilmekte, VTE nin hastanede yatan hastalarda önlenabilir bir ölüm nedeni olduğu ve cerrahi travma, malignite, gebelik gibi risk faktörleriyle görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir, ayrıca VTE insidansının 55 yaş döneminde belirgin olarak artmaya başladığı ve bu artışın 80 yaş grubunda her yıl için yaklaşık %1'lik orana ulaşarak 45 yaş ile karşılaştırıldığında 1000 katı bulunduğu belirtilmiştir(13).

Venöz tromboemboli; klinik olarak DVT ve PTE tanısı ile başvurular (4). Daha nadir olarak da diğer vasküler yapılarda trombus gelişimi görülebilir.

Venöz tromboembolilerde etiyolojik faktörler; birincil ve ikincil olarak iki ana grupta sınıflandırılır (5) (tablo 2.1).

Tablo 2.1. Venöz tromboemboli nedenleri

#### *PRİMER PROTROMBOTİK DURUMLAR*

- Antitrombin III Eksikliği
- Heparin Kofaktör II Eksikliği
- Protein C Eksikliği
- Protein S Eksikliği
- Disfibrinojenemi
- Faktör XII Eksikliği
- Displasminojenemi
- Plasminojen Aktivatör Eksikliği
- Plasminojen Aktivatör İnhibitörü Fazlalığı



## *SEKONDER PROTROMBOTİK DURUMLAR*

### *VASKÜLER*

- Ateroskleroz
- Diabetes mellitus
- Vaskülit
- Yapay materyaller

### *TROMBOSİT PATOLOJİSİ*

- Esansiyel trombositemi
- Diğer miyeloproliferatif hastalıklar
- PNH

### *REOLOJİK*

- İmmobilizasyon
- Operasyon
- KKY
- Hiperviskozite
  - Polisitemi
  - Makroglobülinemi
  - Akut lösemi
  - Orak hücre hast.

### *KOAGÜLASYON/FİBRİNOLİTİK PATOLOJİ*

- Kanser (Trousseau's Sendromu)
- Gebelik
- Oral kontraseptif kullanımı
- Östrojen tedavisi
- Protrombin kompleks infüzyonu
- TTP, DIC
- Lupus antikoagulanı
- Antifosfolipid sendromu
- Nefrotik sendrom
- Heparin-ilişkili trombositopeni/trombositoz

### *KALİTSEL TROMBOTİK HASTALIKLAR*

- Aktive Protein C Resistansı (Faktör V Leiden)
- Protein C Eksikliği
- Protein S Eksikliği
- Trombomodulin Eksikliği
- Antitrombin III (AT III) Eksikliği
- Heparin Kofaktör II Eksikliği
- Protrombin Mutasyonu
- Disfibrinojenemi
- Plasminojen Eksikliği
- t-PA Azalması
- PAI Artışı
- Homosisteinemi (Homosistinüri)

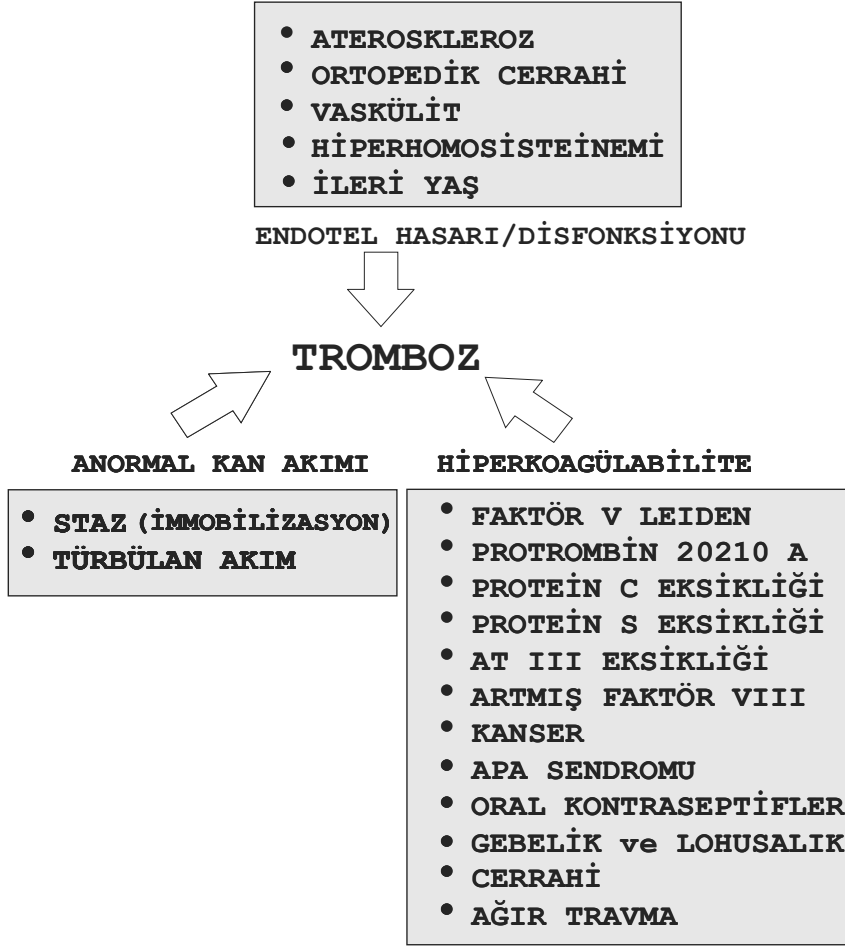
### 2.1.3. Patoloji ve Patogenez

Normal hemostaz, sıvı kan akımını ve damarsal yapının bütünlüğünü idame ettiren prokoagülan ve antikoagülan faktörler arasındaki fizyolojik dengedir. Damar hasarında; kan kaybını önlemek için lokal fibrin/trombosit tıkaçı oluşturma amacıyla pıhtılaşma başlar, bu durumu pıhtı gelişimi, yara iyileşmesi, pıhtının çözünmesi ve dokunun yeniden yapılanması ve modellenmesi süreçleri izler. Sağlıklı kişilerde, tüm bu tepkiler süreklilik içinde ve dengeli biçimde gelişir. Böylece kanama sınırlanır, kan damarları gerekli organlara kanı taşır. Bu süreçlerden biri veya daha fazlası; doğuştan veya edinsel bir anormallik nedeniyle bozulduğunda hemostazda bozulma ya kanamaya ya da tromboembolik komplikasyonlarla sonuçlanır (15,16).

Venöz tromboz oluşumunun patogenezi daha önce 1856 de tanımlanan ve halen geçerli olan Virchow triadı ile açıklanır (17,18). Buna göre;

- 1- Kan akımı değişiklikleri (staz)
- 2- Damar duvarı değişiklikleri (endotel hasarı)
- 3- Koagülasyon bozuklukları (hiperkoagülabilité)

rol oynamaktadır (Şekil 2.1). Arteriyel sistemde trombus gelişiminde endotel hasarı ve trombositlerin rolü varken, venöz sistemde daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozukluklar etkili olur.



Şekil 2.1: Tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler

Endotel hasarı; trombus oluşumundaki en önemli ve kendi başına bile trombus oluşturabilen tek faktördür. Endotel hasarı durumunda endotelin antikoagülan etkisi bozulmakta ve ortaya yoğun miktarda pıhtılaşmayı uyaran moleküller çıkabilmektedir. Bu durumla ilgili olarak, bazı tip vaskülitlerde venöz tromboz riski artmıştır. Literatürlerde; özellikle ANCA pozitif vaskülitlerde temelde inflamasyonun tetiklediği venöz tromboz riskinin artışı üzerinde durulmuştur (19-23). Alt ekstremitenin ortopedik cerrahisi sırasında femoral ven travmaya uğrayabilmekte ve diğer kolaylaştırıcı faktörlerle birlikte bu hasar trombus oluşumuna neden olabilmektedir. Homosistein endotel hasarına yol açabilen bir aminoasittir. Bu nedenden dolayı kandaki düzeyi arttığında tromboz gelişebilmektedir (24). Kan hızlı aktığı sürece herhangi bir damar lokalizasyonunda, örneğin küçük bir zedelenme neticesinde oluşan aktif

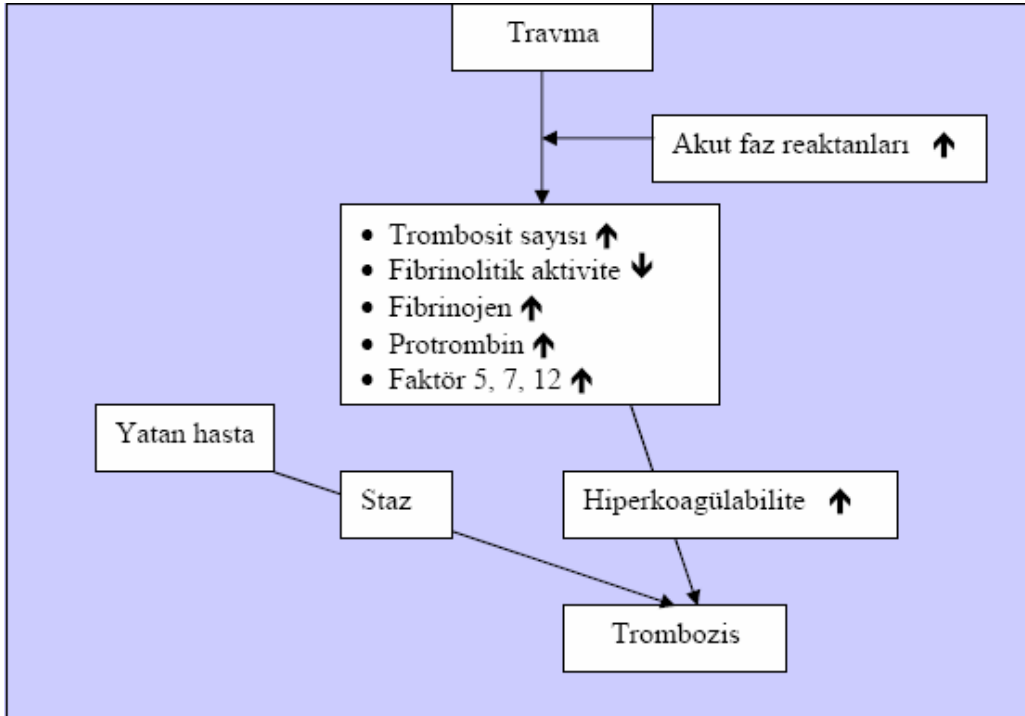
pıhtılaşma faktörleri kolaylıkla süpürülüp uzaklaştırılabilmekte, o ortamda konsantre olup pıhtı oluşturmaları engellenebilmektedir. Staz, bu mekanizmayı bozduğundan venöz tromboz için iyi bilinen bir risk faktörüdür.

Bazı kişilerde kan çok daha kolay pıhtılaşabilmektedir. Hiperkoagülabilité olarak adlandırılan bu duruma genellikle doğal antikoagülan sistemin işleyişindeki bozukluklar yol açmakta, bazen de kanser örneğinde olduğu gibi sistemik dolaşıma yoğun miktarda pıhtılaşma reaksiyonlarını tetikleyen maddeler salındığından tromboz oluşmaktadır. Hiperkoagülabilitenin hereditér ve edinsel birçok nedenleri vardır (25,26).

### ***EDİNSEL RİSK FAKTÖRLERİ***

#### ***CERRAHI***

Postoperatif dönemde oluşan akut faz yanıtı trombosit sayısında artışa, fibrinolitik aktivitede azalmaya ve başta fibrinojen olmak üzere protrombin, Faktör V, VII, XII gibi koagülasyon faktörlerinin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmaktadır (Şekil 2.2 ).



Şekil 2.2. Cerrahide meydana gelen hemostatik değişiklikler

Fibrinojenin plazma konsantrasyonunda artışı kan viskozitesini de artıracak bu da venöz sirkülasyonu yavaşlatacaktır. Ayrıca koagülasyon faktörlerinin döngüsünde artmaya işaret edecek şekilde fibrinojenin yarı ömrü de azalmaktadır (27).

Trombotik risk, cerrahinin tipine ve eşlik eden diğer risk faktörlerine göre değişir. Ortopedik, vasküler ve beyin cerrahisi operasyonlarında risk artmıştır (28). İleri yaş, şişmanlık, eski tromboz öyküsü ve kanser öyküsü ameliyat sonrası dönemde tromboz görülme riskini arttırır(29-31). Cerrahi sonrası aylarda da trombozis riski devam eder. Majör ortopedik cerrahi sonrası 3 aylık dönemde, semptomatik venöz tromboembolizm görülme olasılığı % 3,2 ve ölümcül pulmoner emboli görülme olasılığı % 0,1 olarak bildirilmiştir (32).

#### *TRAVMA*

Ağır travma geçiren hastaların %50'sinde venografik olarak teşhis edilen DVT görülebilir. Tromboz riski spinal hasarı olanlarda (% 62), pelvik kırıklarında (% 61) ve bacak kırıklarında (% 80)'dir (33).

#### *DVT ÖYKÜSÜ*

Spontan DVT sonrası, ilk yıl içinde tekrar etme olasılığı %5-15 iken, 4 yıl içinde tekrarlama oranı % 25'lere ulaşır (34). Operasyon sonrası gelişen DVT sonrası tekrarlama olasılığı daha azdır.

#### *HAREKETSİZLİK*

Venöz tromboembolizmi tetikleyen en önemli faktörlerden biridir. Yapılan birçok olgu kontrollü çalışmalarda venöz tromboz riskinin 2 - 4 kat oranında arttığı bildirilmiştir (35-37). DVT profilaksisi kullanımından önce otopsi serilerinde alt ekstremitte tromboz insidansının hareketsizliğin 3.gününde artmaya başladığı, ilk haftada % 15, ikinci haftada % 77 dördüncü haftada % 94 oranında arttığı belirtilmiştir (38). Konuyla ilgili başka bir çalışmada cerrahi öyküsü olmayan hareketsiz hastalarda 2 – 8. günler arasında DVT insidansı % 13 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda eşlik eden kalp hastalığı veya pnömoni durumunda insidans % 20, ek risk faktörü olmadan % 4 olarak bulunmuştur (39).

## *GEBELİK*

Gebelik sırasında VTE tanısı çok daha zor ve yanıltıcıdır. Bunun sebebi VTE de görülebilen birçok belirti ve bulguların gebelik sırasında normal koşullarda görülebmesidir. Örneğin, nefes darlığı PTE' nin en sık görülen semptomlarından birisidir ve sağlıklı gebelerde % 70'e varan oranlarda görülebilmektedir. Bu sebeple PTE şüphesi olan gebelerde riskten kaçınmak için tanı kesinleşene kadar tedaviye başlanmalıdır. Mayo Clinic'den bildirilen 1966 – 1995 yıllarını kapsayan bir çalışmada gebe ve postpartum kadınlardaki VTE'nin rölatif riski 4,29 ve mutlak risk oranı ise 199/ 100.000 kadın/yıl olarak hesaplanmıştır. Yıllık insidansı postpartum kadınlarda gebelere oranla beş kat daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada DVT insidansı PE ile karşılaştırıldığında 3 kat fazla saptanmıştır. Yalnız PE ele alındığında yine post partum dönem gebelikten daha riskli bulunmuştur (40). Başka bir çalışmada post partum DVT riski gebelerden 2 – 3 kat daha fazla bildirilmiştir (41). Gebelikteki alt ekstremitte DVT sinin çoğu iliofemoral bölgede lokalizedir ve agresif tedaviye ihtiyaç vardır. Bunun nedeni morbidite ve mortalitenin büyük kısmından proksimal DVT' lerin sorumlu olmasıdır.

## *İLERİ YAŞ*

Yaşlılıkta fiziksel aktivitenin azalması, bacakların alt bölümünde venler üzerindeki kasların sağıcı etkisini azaltır ve venöz dönüşün azalmasına neden olur. VTE insidansının 55 yaş civarında dramatik olarak artmaya başladığı ve bu artışın 80' li yaşlarda her yıl için yaklaşık % 1 lik orana ulaşarak 45 yaş ile karşılaştırıldığında riskin 1000 katı bulunduğu belirtilmiştir (13). DVT ve PTE insidansının yaşla beraber katlanarak arttığı; DVT yıllık insidansı 40-49 yaş arasında her 100.000 kişinin 17'sinde, 70-79 yaş arasında da 232'sinde bildirilmiştir (42).

## *MALİGNİTELER*

Kanserli olguların %15-20 sinde tromboz görülmektedir. İdiopatik trombozisli veya sebep gösterilememiş olguların % 10'nunda 1-2 yıl içinde erken veya ilerlemiş kanser ortaya çıkmaktadır. Kanserli olgularda kemoterapi, hormonal tedavi ve santral kateter kullanımı riski artırmaktadır (48).

Tromboza yatkınlığın temelinde; yaş, cerrahi girişimler, yatağa bağımlı olmak ve ayrıca tümör hücrelerinden prokoagulan maddelerin serbestleşmesi sonucu pıhtılaşma eğiliminin artması gibi birçok faktör yer almaktadır. Malignenside; tümörün direk olarak venlere basısı, endotel hasarı nedeniyle damar invazyonu ve prokoagulan faktor VIII ve fibrinojenin artmış sekresyonu DVT riskini artırır (43,44).

Tüm kanser çeşitlerinde aynı sıklıkta VTE gözlenmemektedir. Akciğer (% 25,6), pankreas (%17,6), mide (% 16,8) ve kolon (% 15,2) kanserlerinde risk en yüksek iken, baş boyun, mesane ve meme kanserinde risk en düşük olarak gözlenir. Buna rağmen çeşitli tümör tiplerinde VTE gerçek insidansı bilinmemektedir. Toplum temelli çalışmalarda (kanseri olgularda) VTE gözlenenlerde 1 yıllık sağkalım % 12, VTE gözlenmeyenlerde % 36 dır (45-47).

## *İLAÇLAR*

### *Oral kontraseptifler ve Hormon replasman tedavisi*

Farmakolojik dozda östrojen, faktor VIIa seviyesinde artışa ek olarak Protein S ve Antitrombin seviyesinde baskılanmaya neden olur. Trombotik risk östrojen dozuyla bağlantılıdır. İçeriğindeki östrojen 50 µg'dan daha fazla olan preparatlar tromboz açısından en yüksek risklidir. Tromboz riski oral kontraseptif (OC) kullanan kadınlarda 4 aylık tedavi sonrasında artmaya başlar ve OC kullanımını bıraktıktan en az 3 ay sonra ilaç kullanmayan kadınlarla benzer duruma gelir (91). Bir çalışmada, her 10.000 OC kullanıcılarında VTE toplam riski 2,9, mutlak riski 3,3 olarak bildirilmiştir (49). Farklı bir çalışmada modern (düşük doz östrojen) OC kullanımının 3 - 6 kat VTE rölatif risk artışıyla ilişkili olabileceği, hormon replasman tedavisi (HRT) ve selektif östrojen modülatörleri (SERM) kullanımının VTE'deki rölatif riski 2-4 kat artırdığı bildirilmiştir (91).

Hormon replasman tedavisinde ise; postmenapozal östrojen replasman dozu oral kontraseptiflerin 1/6'sıdır. Bu konudaki geniş kapsamlı ilk yayınlarda HRT de az da olsa tromboz riski olduğu belirtilmiştir (51). HRT kullananlarda da rölatif risk artışı 2,1 iken, HRT alıp tedaviyi bırakanlarda HRT kullanmayanlara göre anlamlı risk artışı saptanmamıştır (93). HRT kullanımında en yüksek risk ilk bir yıllık kullanım süresidir. Bu risk ilk 6 ayda yaklaşık

4,5 ikinci 6 aylık kullanımda yaklaşık 3 kat artış gösterir (51,94,96). OC ve HRT ile VTE insidansı konusundaki yayınlarda ortak görüş, ilerleyen yaşta, postmenapozal kadınlarda, gebelerde, yüksek doz östrojen kullananlarda ve ek trombotik riski, özellikle F V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu olanlarda VTE riskinin belirgin arttığıdır (50,51,91,92).

### ***Kemoterapötik ilaçlar***

Tamoksifen, platin temelli kemoterapiler, 5-fluorourasil, Mitomycin, Talidomid, L-asparaginaz tromboza yatkınlık yaratan kemoterapi ilaçlarıdır.

### ***Heparin***

Trombositopeni heparin tedavisinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Tedavinin 4-10. günlerinde görülür. Heparine bağlı trombositopeni tip I ve II olarak ikiye ayrılır. Tip II immün aracılıklı olup ciddi seyrederek. Heparin – platelet faktör 4 (PF4) kompleksine karşı antikor oluşumu vardır. Tip I ise non-immün olup heparin tedavisinin 1-2. gününde gelişir. Tedavi takibinde düzelir. Trombosit aktivasyonunda heparinin direkt etkisi rol oynar. Trombus oluşumunun kesin mekanizması bilinmemektedir; ancak aktive trombositlerden salınan prokoagülan maddelerin primer olayı başlattığı varsayılmaktadır. Diğer olası teorilerde ise trombosit membran fragmanına ya da mikropartiküllerine karşı antikor oluşumundan bahsedilir. Bu antikorlar endotel hücre yüzeyindeki heparan sülfata bağlandıktan sonra; endotel hücre hasarı yoluyla trombin oluşturur. Endotel hücre aktivasyonu ve doku faktörü artışıyla tromboz meydana gelir (23).

*Heparin-induced trombositopeni* (HIT) ile ilişkili esas sorun, hem arteriyel hem de venöz olabilen tromboz oluşumudur. Bu nedenle heparin verilen hastada arteriyel ya da venöz tromboembolik olay gelişirse antikoagülasyonun yetersizliğinden çok HIT gelişimi akla gelmelidir.

Literatürde; i.v. ya da s.c. konvansiyonel heparin alan 3792 hastanın 242'de venöz tromboembolizm geliştiği, bunların da % 13 'nün HIT'e bağlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alan 2427 hastanın 144'de venöz



tromboembolizm geliştiği, bunların da sadece 1'de (%0,04) HIT gözlendiği belirtilmiştir(123).

### *SİĞARA*

Sigaranın tromboz gelişimindeki etkisi multifaktöriyeldir. Serbest radikaller ve nikotin aracılığıyla vasküler endotel hasarı yapar. Damar duvarında nitrik oksit üretimini azalmasına neden olur, prostasiklin üretimini ve antioksidanların etkisini bozarak koruyucu etkiyi azaltır (108-111). Endotelden doku plazminojen aktivatörü salınımını azaltır, doku faktörü ifadenmesini artırır, kanda fibrinojen ve homosisteini artırarak prokoagülan etki oluşturur (112-114). Soluble adezyon molekülleri konsantrasyonunu artırır, sempatik aktivite artışı ile katekolamin artışı ve trombosit aktivasyonuna yol açar, trombosit ile damar duvarı etkileşimini bozar. Bu da ilave bir trombojenik durum oluşturur (116-118). Kanda hematokriti artırarak hiperviskositeye neden olur (122). Serum lipid profili bozukluğu ve insülin direncini kolaylaştırır, hiperlipidemiye bağlı endotel disfonksiyonunu arttırıcı etki eder ve okside LDL artışı ile aterotromboza yol açar (119,120). Literatürde; tütün kullanımı ile VTE riski arasında ortak bir fikir birliğine rastlamak mümkün değildir. Bazı çalışmalarda sigara ile VTE riskinde anlamlı bir artış saptanmazken (97-99), başka çalışmalarda ise sigara ile VTE gelişme riskinin1,4-3,3 arasında artış gösterdiği rapor edilmiştir (100-103). Sigarayı bırakanlarda ise VTE riskinin giderek azaldığı saptanmıştır (103).

Postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise; günlük sigara kullanımı ve PTE ilişkisi araştırıldığında; rölatif riskin günde 35 adet üzerinde sigara ićenlerde 3,3 günde 25 – 34 sigara ićenlerde 1,9 kat arttığı bildirilmiştir (100).

OC kullanan genç kadınlar arasında yapılan bir çalışmada OC ve sigara kullanımının VTE riski üzerine sinerjistik etkisi olduğu ve akut MI, serebral tromboembolik olayları arttırdığı bildirilmiştir (52).

### *OBESİTE*

Vücut ağırlılığının artmasıyla, insülin direnci, hiperinsülinemi ve visseral obesite gelişir. Bunu glukoz intoleransı / tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve hemostaz

bozuklukları, fibrinolitik anormallikler takip eder. Bu durum tromboembolik olayların gelişimini hızlandırır.

Yapılan çalışmalarda; obeslerde VTE ve/veya PTE riskinin anlamlı bir şekilde arttığı ortaya konmuştur (53,97,98,104-107). Obeslerde rölatif risk artışı VTE için 2,5 PTE için 2,2 bulunurken (104), aşırı obezlerde bu risk hem VTE hem PTE için 2,7 kat artmıştır (97). En belirgin risk artışları ise 40 yaş altı grupta yaşanmıştır (104). Bir çalışmada; OC kullanan obes kişilerde kullanmayanlara kıyasla tromboz riskinin 24 kat arttığı belirtilmiştir (53).

#### *HEMATOLOJİK HASTALIKLAR*

Kronik myeloproliferatif hastalıklardan özellikle polisitemia vera ve esansiyel trombositemi trombotik komplikasyonlarla karakterizedir. Bu komplikasyonlar arteriyel ve venöz trombozlar ile mikro dolaşım bozukluklarını içerir (127). Trombüs oluşumunda hiperviskozite sorumlu tutulmaktadır. Hastaların çoğunda idiyopatik hepatik ve portal ven trombozuna rastlanmasına karşın alt ekstremitte DVT gelişimi daha nadirdir (128).

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), kemik iliği kök hücrelerinin nadir rastlanan klonal bozukluğu olup, eritrosit membran hasarına bağlı gelişen edinsel bir hemolitik anemidir. Bu hastalıkta eritrosit membran proteinleri CD 55 (DAF; Decay accelerating factor) ve CD 59 (MIRL; Membran inhibitor of reactive lysis) az bulunduğundan komplemanın aracılık ettiği intravasküler hemoliz olmaktadır. Hastalık kronik hemolitik anemi ile karakterize olmasına karşın, seyirinde en önemli komplikasyon olarak, özellikle abdominal venleri etkileyen trombotik olaylar görülebilir. Trombozlar sıklıkla hepatik, splenik, mezenterik, renal ve portal venlerde görülür (130). Bu hastalarda intraabdominal venöz sistem ve serebral ven trombozları yaklaşık olarak % 40 oranında görülür (129). Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri seyirinde gelişen portal ven trombozunun tedavisinde ve atakların önlenmesinde antikoagülan tedavinin yararlı olduğu bildirilmektedir (130).

#### *DİĞER SİSTEMİK HASTALIKLAR*

Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Nefrotik sendrom, Kronik karaciğer hastalığı gibi sistemik hastalıkların seyirinde de trombotik olaylar gelişebilmektedir.

## ***KALITSAL RİSK FAKTÖRLERİ***

Kalitsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, hastaların yarısından fazlasında tekrarlayıcı olmak üzere venöz tromboemboliler, pozitif aile öyküsü ve genç yaşta görülmesidir (3).

### ***a) AT III eksikliği***

Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. AT yaklaşık 60kD molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir (55). Karaciğer tarafından sentezlenir ve plazma yarı ömrü 65 saattir (56). AT serin proteaz inhibitör ailesine dahildir ve trombinle birlikte koagülasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIa yı inhibe ederek etki gösterir (55). ATIII eksikliği ilk olarak 1965'te Norveç'li bir ailede tanımlanmıştır (57). Antitrombin III eksikliği heterojen bir bozukluktur ve sebebinde otozomal dominant olarak geçen 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Antitrombin III eksikliğinin görülme sıklığı, sağlıklı kişilerde, çeşitli çalışmalarda 1/600 ile 1/5000 arasında bildirilmektedir (58). Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır (59). Otozomal dominant geçiş gösterir. Venöz tromboembolilerin %2 ile %6'sından sorumludur. ATIII eksikliği olanların %85' inde 50 yaşına kadar tromboemboli gözlenir (60).

### ***b) Protein C eksikliği***

Protein C (PC) vitamin K' ya bağlı 62kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir (61-63). Trombinin trombomoduline bağlanması PC aktivasyonuna neden olur (63). PC koagülasyon faktörleri Va ve VIIa yı inhibe eder. Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69 kD molekül ağırlıkla vitamin K'ya bağımlı bir glikoprotein olan Protein S'tir. Karaciğer tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (64). PC sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer (65). Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (68). Venöz tromboembolilerin %3' ünden sorumludur. Protein C eksikliği olanların %75' inde 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay gözlenir (66-67).

### ***c) Protein S eksikliği***

Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (28). Venöz tromboembolilerin %2'sinden sorumludur. Protein S eksikliği olanların %70'inde 60 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Protein C ve Protein S ile ilgili tromboza eğilimi arttıran 170'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Protein C ve Protein S ile ilgili bozukluklar birlikte rasgele populasyonlarda %5, seçilmiş populasyonlarda %15 kadar oranlarda tromboz etiolojisinde saptanmıştır.

### ***d) Aktive Protein C Direnci***

Aktive olmuş protein C direnci (APCD) ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır (71). Aktive protein C, faktör V'yi 506. aminoasit lokalizasyonundan parçalar. Beyaz ırkta bu lokalizasyonda % 90 ihtimalle arginin, % 10 ihtimalle de glutamin bulunur. Glutamin bulunduğu faktör V aktive protein C'nin parçalayıcı etkisine 10 kat daha dirençlidir. İşte 506. aminoasit lokalizasyonunda glutamin içeren faktör V'e faktör V Leiden, faktör V Leiden'in yol açtığı pıhtılaşma fenotipine ise APCD denilir. Bu kişilerde hemostatik denge potrombotik sistem lehine bozulmuş olup, tromboz gelişimine yatkınlık ortaya çıkmıştır.

### ***e) Hiperhomosisteinemi***

Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği ispatlanmış tek kalıtsal trombofili nedenidir. Homosistein diyetle alınan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşur. Homosistein metabolizmasında rol oynayan çok sayıda enzimin kalıtsal eksikliği homosistinüri veya hiperhomosisteinemiye neden olabilmektedir (72,73,74).

Homosistinüri toplumda 200.000/300.000 doğumda bir gerçekleşen, % 90-95 sistatyonin beta sentaz (CBS) enziminin homozigot eksikliğinden kaynaklanan bir durumdur. Daha az sıklıkla metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu hastalarda mental retardasyon, lens ektopisi, marfanoid özellikler ile birlikte hem aterotrombotik hastalıklar, hem de venöz tromboembolizm sıklığı artmaktadır. Ağır olgular erken yaşta miyokard infarktüsü ve serebral trombozlar ile kaybedilmektedir. Edinsel olarak homosistein düzeyini arttıran durumlar arasında hipotiroidi, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı,

romatoid artrit, solid organ transplantasyonu, ilaçlar (metotreksat, L-dopa, antikonvülsif ilaçlar, tiazidler, siklosporin-A), sedanter yaşam, sigara içme, aşırı kahve tüketimi sayılmaktadır.

Hiperhomosisteineminin değişik mekanizmalarla tromboz gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijenlerin yapımına neden olarak endotel hücrelerini etkilediği, düz kas hücrelerine etki ederek proliferatif yanıtı neden oldukları ve kollajen yapımını arttırdıkları, monositlerde doku faktörü yapımını arttırarak, edinsel APC direnci oluşturarak ve trombositlerde tromboksan sentezini arttırarak pıhtılaşma sistemini etkiledikleri konusunda in vitro çalışmalar mevcuttur (74).

#### ***f) Fosfolipid antikorları***

Arteriyel ve venöz tromboz eğilimi, tekrarlayan gebelik kayıpları ve antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile karakterize bir durumdur. Trombozların tekrarlama eğiliminde olması ve genellikle birbirini izleyen trombotik komplikasyonların aynı sistemi tutma riskinin yüksek olması (örneğin daha önce arteriyel trombozu olan olguda, nükste yine arteriyel tromboz görülmesi) dikkat çekicidir. Hastaların yaklaşık 2/3'nde venöz tromboembolizm, 1/3'nde arteriyel tromboz görülmektedir. Venöz trombozda ilk sırada DVT ve PTE, arteriyel trombozda ise, ilk sırada iskemik serebral atak yer alır. Bunu miyokard infarktüsü ve dijital arter trombozları izler. AFS'da alışılmadık bölgelerde tromboz (üst ekstremit venlerinde, batin içi venlerde, kafa içi venlerde tromboz) sıktır (75-81). Yapılan değişik çalışmalarda genç, sağlıklı popülasyonda AFA prevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir (75-78). Yaşla birlikte AFA prevalansının arttığı, özellikle ileri yaşta ve beraberinde kronik bir hastalığı olan olgularda prevalansın yüksek olduğu bildirilmektedir (82). AFA ile derin ven trombozu (83-85), miyokard infarktüsü (86,87) ve inme (86,88) arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalar mevcuttur. Ancak AFA'nın tromboz patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve  $\beta 2$  glikoproteinlere karşı antikor varlığında DVT riski %5 oranındadır. Fakat lupus antikoagülanının varlığı ilk trombus olasılığını 10 kat arttırır. Antikardiyolipin ve DVT arasındaki risk ilişkisi zayıftır.

### ***g) Faktör V Leiden***

FV karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen, aktif şekli (FVa) protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynayan bir pıhtılaşma proteindir. 1994'de FV geninde tek nokta mutasyonu tarif edilmiştir. FV geni 1. kromozomdadır (1q21-25). Genin 10. eksonunun 1691 no'lu nükleotidinde G-C değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini A-506-G şeklinde değiştirmektedir. Bu mutasyonun FVa'nın APC tarafından inaktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (89).

Faktör V 'de 306. pozisyonda arginin yerine treonin geçmesi ile çok nadir görülen Faktör V Cambridge, aynı pozisyonda arginin yerine glisin geçmesi ile Faktör V Chinese oluşmaktadır. Faktör V Chinese, APCD yaratmaz, klinik olarak önemi gösterilmemiştir. FV Leiden mutasyonu en sık rastlanan kalıtsal trombofili nedenidir. Başlıca klinik bulgusu DVT ve PTE'dir. Ayrıca alışılmadık bölge trombozlarının sıklığını arttırdığı ve tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açtığı bilinmektedir. Avrupalılar, Yahudiler, Araplar ve Hintliler dahil olmak üzere beyaz ırkta % 1-8,5 oranında Faktör V Leiden heterozigotluğu izlenmektedir. Afrikalı siyahlar, Çin, Japon ve Yerli Amerikan popülasyonunda gösterilmemiştir (140). Leiden çalışmasına göre FVL heterozigotluğu normal popülasyona göre 7 kat VTE risk artışı yaratmaktadır (141). FVL homozigotluğu ise 80 kat risk artışı getirmektedir (142). Homozigotlarda tromboz genellikle 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır.

### ***h) Protrombin gen mutasyonu***

1996'da Poort ve arkadaşları tarafından tanımlanan Protrombin G20210A mutasyonu (protrombin geninde 20210. pozisyonda G-A değişimi) diğer kalıtsal risk faktörlerinin aksine fonksiyon kazandıran bir mutasyondur. G-A değişimi Protrombin sentezini, mRNA ve protein sentezi düzeyinde arttırmaktadır. Beyaz popülasyonda % 2, Güney Avrupalılarda % 3, Asya ve Afrikalılarda çok nadir olarak görülmektedir. Bu mutasyonu taşıyan kişilerde 2,8 kat derin ven trombozu risk artışı bildirilmiştir (143). Bu mutasyonu heterozigot taşıyanlarda protrombin düzeyi 1,3 kat, homozigot taşıyanlarda 1,7 kat artmaktadır. Plazma protrombin düzeyinin artışı tromboz eğilimi ile sonuçlanabilmektedir (90). Yapılan çalışmalarda protrombin G20210A mutasyonun venöz tromboembolizm riskini 2-3 kat, gebelikte venöz

tromboembolizm riskini 15 kat, 50 yaşın altındaki genç kadınlarda akut miyokard enfarktüsü riskini 4 kat, oral kontraseptif kullanan kadınlarda serebral venöz tromboz riskini 149 kat arttırdığı gösterilmiştir (90).

#### ***ı) MTHFR gen mutasyonu***

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (131). MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) geriye dönüşsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10 - metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (131-135). MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyona neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C(Sitozin)'in T(Timin)'e dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu nokta mutasyonunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur. MTHFR'nin C677T polimorfizminin, kardiyovasküler hastalıklar, inme, nöral tüp defektleri, Down sendromu, meme ve endometrial kanser gibi hastalıklarda bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (132,134). C677T mutasyonunda, MTHFR aktivitesi, homozigot mutant TT genotipinde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotiplerine göre azalırken, homosistein seviyesi önemli oranda yükselir. Enzim aktivitesi %30 civarındadır. MTHFR geninde belirlenen diğer bir mutasyon da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in, C (Sitozin)'e değişimi sonucu oluşan nokta mutasyonudur. Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C polimorfizminin plazma homosistein artışını, C677T polimorfizmi

kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu polimorfizmin önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır (136). Enzim aktivitesi % 65 civarındadır.

İnsan ve fare MTHFR geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR geninde 15 farklı mutasyon belirlenmiştir (133). Bunlar içerisinde en iyi bilinenleri MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarıdır.

### ***MTHFR geni C677T Mutasyonu***

Homosistein düzeylerinin artışına yol açan MTHFR'nin termolabil formunun senteziyle sonuçlanan, enzimin katalitik bölgesinde alanin-valin değişiminden sorumlu, MTHFR geninde 677. nükleotidde C-T polimorfizmini içeren MTHFR 677 C-T mutasyonu oldukça sıktır. Beyaz ırkın % 60'ı MTHFR allelini taşır ve bunun % 5-15'i homozigottur (132). MTHFR'nin C677T mutasyonunun, kardiyovasküler hastalıklar, nöral tüp defektleri, inme, Down sendromu, diabetes mellitus, migren, meme ve endometrial kanser gibi hastalıklarda bir risk faktörü olabileceği açıklanmıştır (133-136). Yapılan çeşitli araştırmalarda, MTHFR 677 TT genotipli hastalarda, akut lösemi, kolorektal ve akciğer kanserlerine yakalanma riskinin azaldığı, endometrial kanserlerine ise yakalanma riskinin arttığı ileri sürülmüştür (131,132). MTHFR 677 mutasyonunda, MTHFR aktivitesi, homozigot mutant TT genotipinde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotiplerine göre azalırken, homosistein seviyesi önemli oranda yükselir. MTHFR eksikliğinde, homosisteinden metiyonin oluşumundaki bir bozukluk, organizmayı hem metiyonin (ve S-adenozilmetiyonin) azalmasına hem de homosistein birikiminden doğan toksik etkilere maruz bırakır. Jee ve ark.'nın bir çalışmasında Japonya'da kardiyovasküler hastalıkların artışı ile 677 CT polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (133). Yine Morita ve arkadaşlarının 256 inmeli hasta ve 325 kontrol ile yaptığı bir çalışmada, TT genotipi ile strok arasında önemli derecede ilişki olduğu ileri sürülmüştür (135). Bu çalışmada plazma homosistein seviyelerinin, CC veya CT genotipli hastalara göre, TT genotipli hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Akar ve ark., Türkiye'de inmeli 28 pediatrik hastanın sadece ikisinde t-MTHFR homozigot olduğunu ve sıklığın kontrol grubundan farklı olmadığını bulmuşlardır (137). Bu çalışmada serebral infarktla FV 1691 A, PT 20210 A ve MTHFR 677 T mutasyonlarının varlığı ile iyi korelasyon olduğu ve 18 yaş altında inme patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir.



### ***MTHFR geni A1298C Mutasyonu***

MTHFR geninde belirlenen başka bir mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan A (Adenin)'in- C (Sitozin)'e değişimi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in - Alanin'e değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve enzimin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir (131,132). Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C polimorfizminin, plazma homosistein konsantrasyonundaki artışı MTHFR C677T mutasyonu kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu mutasyonun önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır (133-135). Lievers ve ark. 1298A C mutasyonunda MTHFR enzim aktivitesinde azalma olduğunu ancak bu durumun homosistein düzeyinde önemli bir etki yapmadığını göstermişlerdir (135). Homosisteinin kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki öneminin yanında 1298A C mutasyonunun da kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (132-134).

### ***MTHFR A1298C ve C677T Mutasyonlarının Kombinasyonu***

MTHFR A1298C ve C677T mutasyonunun sıklığı popülasyonlara göre ve yaşla birlikte önemli farklılık göstermektedir (134). A1298C ve C677T mutasyonlarının birlikte heterozigot olduğu durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot olduğu durumdaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır. Bu aktivite, C677T mutasyonunun heterozigot bireylerinin enzim aktivitesinden daha düşüktür (132-135). MTHFR 677T/1298C heterozigot durumunun birlikte bulunduğu bireylerde, nöral tüp defektlerinde önemli bir artış olduğu ileri sürülmüştür (134,135). Buna karşılık 677CC/1298AA homozigot normal bireylerde akut lenfoblastik lösemi (ALL) gelişimi fazla iken, 677CT/1298AC heterozigot bireylerde, akut lösemi gelişiminin daha az görüldüğü bildirilmiştir(132,134). 677CC/1298CC genotipine sahip bireylerde 677CC/1298AA genotipli bireylere göre plazma total homosisteininde azalma olduğu açıklanmıştır. Tek başına 677 homozigot mutasyonlu (TT) genotipine sahip bireylerde de plazma homosisteini önemli düzeyde artmaktadır (132,135). Van Der Put ve ark. yaptıkları bir çalışmada, her iki mutasyon bakımından çift heterozigot olan (A1298C/C677T) bireylerde total plazma homosistein konsantrasyonunun önemli derecede arttığını belirtmişlerdir (133,139). Ülkemizden Dikmen ve ark. 203 iskemik inmeli ve 55 sağlıklı kontrol üzerinde yapmış olduğu çalışmada inme oluşumunda MTHFR C677T ve

A1298C mutasyonlarının etkisinin direkt olmadığını ancak inme oluşumunda bir risk faktörü olan homosistein artışına C677T mutasyonunun A1298C mutasyonuna göre etkisinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (137). A1298C mutasyonu, MTHFR enziminin C-uç regülatör bölgesinde meydana gelmesine karşılık, C677T mutasyonu genin N-uç katalitik bölgesinde meydana gelmekte ve bu nedenle A1298C mutasyonlu bireylerde MTHFR enzim aktivitesindeki azalma C677T mutasyonlu bireylerin enzim aktivitesinden daha az olmaktadır (133,139). 1298AC polimorfizminde MTHFR aktivitesinde önemli etkiler görülmesine rağmen ne 1298AC, ne de 1298CC genotipinde artan homosistein düzeylerine rastlanmamıştır. 677CC/1298AC ve 677CC/1298CC genotiplerinde MTHFR aktiviteleri, 677CC/1298AA genotip enzim aktivitesi ile karşılaştırıldığında sırasıyla % 60-92 ve % 52-66 olarak bulunmuştur (134,135). Heterozigot(677CT/1298AC) genotip durumunda MTHFR aktivitesi ise 677CC/1298AA genotipi ile karşılaştırıldığında, % 36-62 olarak bulunmuştur (131,135).

#### ***i) Artmış faktör VIII, IX ve XI düzeyleri***

Venöz tromboz öyküsü olanlar sağlıklı kişilerle kıyaslandıklarında bu koagülasyon faktör düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir. Venöz trombozlu kardeşlerde artmış faktör VIII düzeyi ve bunun sebat ediyor olması faktör VIII'in herediter bir yatkınlık sağladığını ve bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda faktör VIII aktivitesinde her bir 0,1U/L artışta, venöz tromboz riskinin % 10 arttığı bildirilmektedir (188,190). Faktör VIII yüksekliği tromboz risk artışında bağımsız bir faktördür ve rekürrens ile ilişkilidir. Trombozu olan hastalarda Faktör VIII düzeyinin ölçülmesi büyük yarar sağlar. Literatürde ilk VTE atağının Faktör VIII düzeyi %150'den yüksek olanlarda %100'ün altında olanlara göre 4,8 kat fazla olduğu belirtiliyor (190). Bu duruma ilaveten beraberinde OC kullanımının riski daha da artırdığı biliniyor (188). Başka bir çalışmada Faktör VIII düzeyinin %150'den fazla olanlarda venöz tromboz riskinin yaklaşık 5 kat arttığı belirtilmiştir (186). Faktör VIII aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, yüksek saptanması durumunda aralıklı olarak ölçümler tekrarlanmalı (3-6 ay sonra, en az iki ölçüm), anne ve babadan da faktör düzeyleri çalışılmalıdır (187).

Faktör IX, K vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Literatürde Faktör IX düzeyi artışının DVT için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (179). Faktör IX yüksekliğinin nedeni tam belli olmamakla birlikte edinilmiş, genetik veya herikisinin de rol oynayabileceği belirtilmektedir (178). Çeşitli çalışmalarda Faktör IX düzeyinin ilerleyen yaş ve OC kullanımı ile yükseldiği bildirilmektedir (121,138). Hava yoluyla seyahat edenlerde fibrinojen ve Faktör IX düzeyi artışının venöz tromboz riskinin arttığı belirtilmiştir (186).

Faktör XI seviyesinin artışı fibrin formasyonu artışı ve fibrinolizisin azalması ile ilişkilidir. Faktör XI düzeyi artışı tekrarlayan venöz trombozla ilişkili bulunmuştur (115). Faktör XI eksikliğinin de tromboza karşı koruyucu olduğu, iskemik inmeye karşı protektif bir faktör olduğu belirtilmektedir (95).

Halen diğer faktörlerin venöz tromboz gelişimindeki rolü açık değildir .

#### ***j) Diğer***

Fibrinojen hemostatik denge oluşumunda önemli bir rol oynar. Yarılanma ömrü dört gündür, plazma konsantrasyonu 200-400 mg/dl'dir. Fibrin pıhtı şekillenmesi için substrat rolü oynar. Trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonuna destek olur. Yara iyileşmesinde major rolü vardır. Fibrinojen düzeyi düşüklüğü daha çok kazanılmış hastalıklar (karaciğer hastalığı, inflamasyon, neoplazi, DIC vb.) nedeniyle görülürken daha nadir olarak disfibrinojenemi gibi anormal fibrinojen varlığı ile ilişkili formlar görülebilir. Genellikle uzamış trombin zamanı veya plazmada düşük fibrinojen seviyeleri ile şüphe edilir. Klinik olarak sessiz seyrettiklerinden anormal fibrinojenlerin gerçek insidansı bilinmiyor. Disfibrinojenemili hastalarda fibrinojenin fibrine dönüşümünde değişiklikler olması nedeniyle yapısal defektler vardır. Literatürde seksenden fazla yapısal defekt tanımlanmıştır (54,70). En yaygın görülen fibrinopeptidler ve onların yarıklanma alanlarındaki yapısal defektlerdir. Semptomatik hastalarda kanama ve tromboz hemen hemen eşit sayıda oluşur.

Disfibrinogenemi tromboza yatkınlık yaratan nadir görülen bir durum iken plasminojen eksikliği ailesel trombofili olarak hiç tanımlanmamıştır. Heparin kofaktör II eksikliği ve PAI-I yapımında risk faktörleri olarak önemleri henüz kanıtlanmamıştır.

#### **2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular**

Venöz tromboembolilerde klinik tablo tanıya ulaşmada spesifik değildir. Olguların yaklaşık %50 kadarında klinik bulgular siliktir.

##### ***Derin Ven Trombozunda Klinik***

Klasik semptom olarak etkilenen ekstremitede şişlik, ağrı, renk değişikliği görülür. Trombozun yeri ile semptomların lokalizasyonunun birbiri ile korelasyonu olmayabilir. Özellikle proksimal venlerin etkilendiği durumlarda semptomlar baldır bölgesindedir; fakat tüm bacakta da semptomlar olabilir. Klinik incelemede ise etkilenen ven trasesinin palpe edilebilir olması, tek taraflı ödem (gode bırakabilir), sıcaklık artışı, yüzeysel venlerin dilate görünümü olabilir. Hastalarda farklı bölgelerde de tromboz olabileceğinden DVT şüphesi olan hastalarda mutlaka sistemik muayene yapılmalı ve göğüs, kalp, abdominal organ, cilt bulguları aranmalıdır, bu bölgelerde de ağrı ve hassasiyet olabilir.

Bir çalışmada DVT den şüphelenilen hastaların semptomlarının duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu araştırılmıştır. Sırasıyla ödemde; % 97, 33 ve 70, ağrıda; % 86, 19 ve 58, sıcaklık artışında; % 72, 48 ve 62 olarak saptanmıştır (144). Literatürde DVT şüphesi ile başvuran hasta grubunda yapılan iki büyük çalışmada hastaların yalnızca %17 ve 32'sinde gerçekten DVT saptanmıştır (145,146). Semptomların özgüllüğü düşüktür ve bu noktada ayırıcı tanılar önem kazanmaktadır. Venöz yetmezlik ve kas-iskelet sistemi bozuklukları ayırıcı tanıda esas alınması gereken hastalıklardır. Bacak ağrısı ile başvuran ve venografisi normal olan 160 hastalık bir seride % 40 oranında bacağın kas gerilmesi, yırtık ve bükmeye bağlı zedelenmeleri, % 9 paralize bacakta şişlik, % 7 lenfatik obstüksiyon, % 7 venöz yetmezlik, % 5 Baker's kisti, % 3 selülit, % 2 diz anomalileri, % 26 ise bulunamayan nedenler saptanmıştır(147).

##### ***Pulmoner Tromboemboli (PTE)***

Klinik bulgular çoğu olguda siliktir. Dispne en sık görülen semptomdur (149,150). Göğüs ağrısı yaygındır ve genellikle plöretik tarzdadır, ağrı substernal ve sıkışma tarzında olabilir. Hemoptizi ise nadir görülen bir semptomdur (149-151). Masif PTE'de ise tablo genellikle

daha ağır seyrederek. Hastalarda dispne, non-plöretik göğüs ağrısı, takipne, taşikardi, siyanoz, senkop, hipotansiyon görülür. Bu tablo miyokard infarktüsü, dissekan aort anevrizmasından ayrılmalıdır. PTE’de fizik bulgular nonspesifiktir.

Pulmoner emboli tanısı alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; en yaygın görülen semptomlar istirahat veya egzersizle olan dispne (% 73), plöretik ağrı (% 44), öksürük (%34), ortopne (% 28), baldır veya uylukta ağrı (% 44), şişlik (% 41), whezing (% 26) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yaygın görülen bulgular ise takipne (% 54), taşikardi (%24), ral (% 18), azalmış solunum sesleri (% 17), S2 nin belirginleşmesi (%15) ve juguler venöz distansiyon (% 14) olarak belirtilmiştir (148).

VTE’nin DVT ve PTE dışında daha nadir görülen subklaviyen ve aksiller ven trombozu, mezenterik ven trombozu, renal ven trombozu, retinal ven trombozu, portal ven trombozu gibi farklı klinik formlarında ise trombozlar lokalizasyonlarına göre semptom ve bulgu verirler.

### **2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme Yöntemleri**

VTE acil tedavi gerektiren, ancak tanısı zor olabilen bir hastalıktır. Önemli oranda mortalite ile sonuçlanabilen pulmoner embolizmde, önlenebilir ölümlerin çoğu mevcut tedavi yöntemlerinin yetersiz olmasından değil, tanının zamanında konulamamasından kaynaklanmaktadır. Tanıda rutin olarak kullanılan testlerin hiçbiri tek başına yeterince duyarlı ya da özgül değildir.

#### ***D-Dimer***

Trombotik olaylar, plazma D-dimer düzeyinin artışı ile sonuçlanır. D-dimer kitlerinin, VTE tanısındaki duyarlılık ve özgüllükleri farklılıklar göstermektedir. Plazma D-dimer düzeyi VTE dışında, doku travması ile sonuçlanan birçok durumda (akut hastalık, malignensi, infeksiyonlar vb.) yükselebilir.

Koagülasyon sonu fibrin yıkım ürünlerinden D-dimerin kandaki seviyesinin VTE tanısındaki değerini araştıran birçok yaygın bulunmaktadır (152-154). Bu test, tanıyı desteklemekten çok klinik olasılık düşük ve risk faktörü bulunmayanlarda ekarte etme yönünden daha değerlidir.

Klinik olarak orta ve düşük olasılık grubuna giren hastalarda 0,5 µg/dl altındaki değerler pratik olarak VTE tanısını ekarte ettirmektedir (155).

### ***Diğer laboratuvar testleri***

#### ***Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)***

Tanıda EKG bulguları çok yardımcı değildir. Sinüs taşikardisi ve nonspesifik ST-T değişiklikleri saptanabilir. Ağır PTE'ye bağlı olarak p pulmonale, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu, S1 Q3 T3 gibi sağ kalp yüklenme bulguları görülebilir (176).

EKO' da ise; sağ ventrikül dilatasyonu ve hipokinezisi, septumun sola deviasyonu, pulmoner arter genişlemesi, triküspid regürjitasyonu görülebilir (175).

#### ***Ultrasonografi (USG)***

Alt ekstremitte venlerinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi, DVT tanısında sık kullanılan bir testtir. İnvaziv olmayan, güvenilir bir inceleme olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle venöz sistem patolojilerinde kullanılan temel tanı aracıdır (156,157). Bu test PE tanısında da, yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Real time B mod, doppler (duplex) ve renkli doppler DVT tanısında kullanılan USG yöntemleridir. Real time B mod USG damarların iki boyutlu görüntüsünü verir. Bu yöntem DVT tanısında en duyarlı ve özgül USG yöntemidir. Semptomatik proksimal ven trombozunda duyarlılık % 96, özgüllük ise % 98 olarak bildirilmiştir (91,158,159). Görüntülenecek ven USG probu ile nazikçe sıkıştırılır ve kollabe olup olmadığı değerlendirilir (= kompresyon USG). Ven duvarının sınırları kaybolmuştur ve lümen içinde trombüse ait ekojenik materyal de saptanabilir. Venin kollabe olmaması DVT lehinedir.

Doppler USG nin sınırlayıcı yönleri; hastanın koopere olamaması, morbid obezite, ekstremitede aşırı ödem, hassasiyet, kalitesiz cihaz ve kişisel deneyimsizliktir.

### ***Venografi***

Derin ven trombozu tanısında en spesifik test venografidir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Testte elde edilen normal sonuç DVT olasılığını ortadan kaldırmaktadır (147,161). 160 hastalık bir seride venografide DVT saptanmayan ve klinikte ilk başvuruda DVT düşündüren hastaların 6 ay sonraki venografilerinde yalnızca % 1,3 oranında DVT saptanmıştır (147).

Kontrast maddenin yüzeysel venöz sisteme geçmesine karşın derin venöz yapıların doldurulamaması veya dolma defektlerinin görülmesi tromboz olarak kabul edilir. Bu tanısal değerine karşın venografinin de bazı sorunları vardır. Arteriografi ile karşılaştırıldığında venografiyi uygulamak ve değerlendirmek daha güç olabilir. Femoral vene kontrast madde verilmedikçe common iliak ve eksternal iliak venlerin ve vena kava inferior'un görüntülenmesi zordur. Trombüsün yerleşimi, yaygınlığı gibi önemli bilgileri sağlayamaması nedeniyle venografinin uygulanan tedavinin değerlendirilmesindeki rolü sınırlıdır. Kontrast maddenin lümen dışına kaçması ile gelişen perivaskülit, sellülit ve ülserasyon venografi esnasında gelişebilen komplikasyonlardan bazılarıdır (160). DVT tanı yöntemlerinin karşılaştırıldığı 127 hastalık bir çalışmada impedans pletismografi ve USG ya karşı venografinin uygulanabilirliği yaklaşık %20 düşük bulunmuştur, bunun sebebi venografi için çeşitli kontrendikasyonlar ve uygun olmayan teknik faktörler olmuştur (162). Tüm bu dezavantajlar nedeniyle DVT tanısında öncelikle non-invazif yöntemler tercih edilmektedir ancak yeterli bilgi sağlanamadığında veya tanıda şüphe olduğunda kontrast venografi başvurulacak yöntemdir.

### ***MR Venografi***

DVT tanısında kontrast Venografi kadar etkin bir yöntemdir (165,166). DVT şüphesi olan 85 hastayla yapılan bir çalışmada; tüm hastalara hem MR hem kontrast venografi ile değerlendirme yapıldığında, MR venografinin duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 96 olarak bulunmuştur (163).

Bazı araştırmacılar asetabular kırık gibi DVT araştırılacak özel durumlarda MR venografinin üstün olduğunu savunurlar. Bu durumla ilgili çalışmada MR venografi % 22 oranında trombozu daha iyi göstermiştir (164).

MR venografinin diğer bir avantajı kontrast madde alerjisi olan ve konvansiyonel venografi önerilen hastalarda alternatif yöntem olarak kullanılabilmesidir. Bu yöntemin dezavantajları ise pahalı, zaman alıcı ve geç sonuç vermesidir. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda non invaziv bu tetkik gideren artan sıklıkta kullanılmaktadır.

### ***Spiral CT – Pulmoner CT anjiografi***

PTE şüphesi olan hastalarda bu tetkikin kullanımı giderek artmaktadır (170). Kullanım amacındaki en yaygın olumlu sebep hastanın kliniğini açıklayabilecek diğer pulmoner ve ekstrapulmoner patolojileri de saptayabilmesidir (168,169). Daha sık kullanılmaya başlanmasını açıklayabilecek diğer pozitif yönleri ise; özgül, rahat uygulanabilir, güvenli, kısa zaman alması, kısa sürede sonuç vermesi ve gelişmiş bir teknoloji olmasıdır. CTA'nun negatif yönleri ise pahalı, taşınmaz, kontrasta ihtiyaç duyulması, kontrast alerjisi ve böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanılamaması, okuyanın tecrübesine bağlı olması gibi durumlardır (171).

D-dimer ve VP sintigrafisi testlerinden farklı olarak testin pozitifliği daha fazla yönlendiricidir. Pozitif spiral BT sonucu, PE tanısını koydurur. Subsegmental pulmoner arter dallarındaki pıhtıların gözlenmesi mümkün olamayabilmektedir. Dolayısıyla yüksek ya da orta klinik olasılığı olan bir hastada spiral BT sonucunun negatif bulunması halinde ileri testlere ihtiyaç vardır (171).

### ***Ventilasyon Perfüzyon Sintigrafisi***

Ventilasyon-Perfüzyon (VP) sintigrafisi, akciğerlerin kanlanması ve havalanmasının sintigrafik olarak incelenmesi ve kanlanan alanlarla havalanan alanların kıyaslanması esasına dayanır. Segmental ya da daha geniş bir akciğer sahasının kanlanmasında (perfüzyonunda) bozulma olması, buna karşılık bu alanda ventilasyonun bozulmaması tromboembolizm için, yüksek olasılık olarak değerlendirilir. Perfüzyonun bozulduğu ancak ventilasyon



fonksiyonunun korunduğu görünüm ‘mismatch defect’ olarak kabul edilip öncelikle PE lehine değerlendirilir. Hem perfüzyonun hem de ventilasyonun bozulduğu durumlar ise ‘match defect’ olarak kabul edilir ve sıklıkla parankimal akciğer hastalığı olan kişilerde izlenir. Böyle bir sintigrafik bulgusu olan hastaların, %80 kadarında PE mevcuttur. Buna karşılık %20 kadarında, VP sintigrafisini bozan başka bir akciğer hastalığı bulunabilir. Pnömoni, kronik akciğer hasarı veya geçirilmiş pulmoner emboli öyküsü olanlarda, yalancı pozitiflik saptamak mümkündür. Testin negatifliği daha güçlü bir prediktif değer taşır: Normal bir VP sintigrafisi PE tanısını kesin olarak ekarte eder (167).

### ***Pulmoner anjiografi***

Pulmoner tromboemboli tanısında altın standart yöntemdir. Ancak önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Üstelik, damarların görüntülenmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Negatif anjiogram klinik olarak PE düşünülen durumları dışlar.

Güvenilir bir yöntemdir. Hemodinaminin bozulduğu akut ve ciddi pulmoner hipertansiyonda bile iyi tolere edilir.

İşleme bağlı mortalite % 2’den az, morbidite ise yaklaşık olarak % 5 olarak bildirilmiştir. Morbidite kapsamında; kateter ile ilgili durumlar, kontrast madde reaksiyonları, kardiyak aritmi, respiratuar yetmezlik, radyasyona maruziyet gibi durumlar rapor edilmiştir (167,173,174).

### **2.1.6. Tanı, Seyir ve Prognoz**

VTE acil tedavi gerektiren, ancak tanısı zor olabilen bir hastalıktır. Venöz tromboembolizmde tanı; ayrıntılı öykü, kapsamlı bir fizik muayene ve laboratuvar-görüntüleme yöntemleri ile konulur. Tanıda önemli olan hastanın kliniğidir. İyi bir klinik değerlendirme ile kesin tanı konulabilir. Ancak venöz tromboembolizmli hastaların yaklaşık % 50 ‘de klinik bulgular siliktir (1,4). Venöz tromboembolizm gelişen olgular geniş bir perspektifte değerlendirilmeli, edinsel ve kalıtsal risk faktörleri birlikte yorumlanmalıdır. Aile öyküsü mutlaka alınmalı, kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır. Özellikle kalıtsal risk faktörleri değerlendirilirken testlerin titizlikle

seçilmesi, test örneklerinin düzgün alınması ve sonuçların dikkatli değerlendirilmesi hastaların yanlış tanıları almasını engelleyecektir.

PTE'de mortalite embolizasyonun genişliğine ve hastanın önceden var olan kardiovasküler durumuna göre değişir. Kardiyak bozuklukları olan kompanse durumdaki hastalarda belirgin emboliden sonra ölüm ihtimali > % 25'dir (18). Kalp akciğer fonksiyonları normal olup, pulmoner yataktaki tıkanma % 50'yi aşmadıkça ölüm olasılığı zayıftır. Tedavi edilmemiş hastalarda tekrarlayan emboli olma olasılığı % 50, bu tekrarların da yarısı fatal olabilmektedir. Antikoagülan tedavi tekrar riskini % 5'e kadar azaltır. Bunların % 20'si fataldir.

DVT'de ise derin ven trombozunun görüldüğü ekstremitelerde hastalık tablosu değişik şekillerde sonuçlanabilir. Hastalık; sekel bırakmadan iyileşebilir, phlegmasia alba dolens ve phlegmasia cerulea dolens gelişebilir, venöz gangren oluşabilir, pulmoner emboli ortaya çıkabilir veya postflebitik sendrom gelişebilir.

Venöz tromboembolizmin gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik kombinasyonlarda bir arada olması tromboembolik süreci tetikler. Tek başına kalıtsal faktörlerin varlığı tromboz gelişimi için yeterli değildir. Bunun en iyi kanıtı, kalıtsal risk faktörlerini homozigot taşıyan bazı bireylerde hayat boyu hiç trombotik atak olmamasıdır. Kombine kalıtsal defektler veya edinsel risk faktörlerinin eklenmesi, tromboz gelişme riskini belirgin derecede arttırmaktadır. Yanlış tanı hastanın tedavi süresinin uzamasına, gereksiz profilaktik ilaç kullanımına ve kanama riskine neden olacaktır. Öte yandan, kalıtsal risk faktörlerinin belirlenmesi, henüz atak geçirmemiş aile bireylerinin tanınmasına ve riskli durumlarda profilaksi yapılabilmesine olanak sağlayacaktır. Kalıtsal risk faktörü taşıyan ancak henüz atak geçirmemiş bireylerde basit önlemler alınarak (vücut ağırlığının kontrolü, sigara içmeme, oral kontraseptif kullanmama gibi) tromboembolik atakları büyük ölçüde engellemek mümkün olabilmektedir.

### **2.1.7. Tedavi**

Tekrarlayan VTE (PTE ya da DVT) tanılı bir hastada başlıca 4 tedavi hedefi vardır :

- 1) Pulmoner emboliden ölümü engellemek

- 2) DVT'na bağlı dolaşım bozukluğunu ve gangrenleri önlemek
- 3) DVT ve PTE oluşumunu ve buna bağlı morbiditeyi engellemek
- 4) Postflebitik sendromu engellemek ya da bu sendromun şiddetini azaltmak

Bu hedeflere başlıca antikoagölasyon ve seçilmiş bazı hastalarda trombolitik tedavi ile ulaşılır. Bu süreden daha uzun süreli kullanımın gerekli olup olmadığına hastanın tekrarlayan trombozu ve kanama risk durumuna göre karar verilmelidir. Unfraksiyone Heparin (UFH) izleme kolaylığı, düşük fiyatı ve kısa yarı ömrü nedeniyle akut antikoagölasyon gereken yatarak tedavi gören hastalarda seçilen bir tedavi olmaktadır. Heparin; 80U/kg bolus tarzında intravenöz olarak başlanır ve sürekli 18U/kg/h infüzyon olarak devam eder. Tedavi takibinde aPTT kullanılır. Terapötik aPTT değeri, başlangıç aPTT değerinin 1,5- 2,5 katı arasında tutulmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) giderek daha fazla kullanılmaya başlamıştır. Avantajları; heparin ilişkili trombositopenik tromboz (HITT) sendromu ve kemik kaybında azalma, yarı ömrünün kısa olması ve kullanım kolaylığıdır. Tüm DMAH preparatları (deltaparin, enoksaparin, nadroparin, tinzaparin vb.) subkütan olarak verildiğinde DVT profilaksisinde, komplike olmayan DVT tedavisinde ve semptomatik PTE tedavisinde UFH kadar güvenli ve etkili olmaktadır. Takibinde anti-Xa kullanılabilir. Uzun süreli antikoagölasyon ve trombozun erken nüksünün önlenmesi için warfarin tercih edilir. Warfarin VTE ortaya çıktıktan sonra ilk 24 saat içinde heparinle birlikte başlanmalıdır. Terapötik warfarin antikoagölasyonu için günde 7,5-10 mg ile başlayan ve 2-3 gün süren warfarin tedavisi gerekli olmaktadır. Tedaviye yanıt takibinde Protrombin zamanı (PTZ) kullanılır. Warfarin tedavisinin süresi VTE durumuna, tahmini klinik kanama riskine ve nüks potansiyeline bağlı olarak değişebilir. VTE'nin oral antikoagölün ile tedavisi en az 3-6 ay devam etmelidir. Eğer geçici bir risk faktörü ve distal bir vende tromboz varsa 3 ay, aksi halde 6 ay tedavi verilmesi daha uygundur. Aktif kanama veya kanama potansiyeli nedeniyle antikoagölün tedavinin kontendike olduğu ya da antikoagölasyona rağmen tekrarlayan trombotik atak durumunda proksimal DVT hastalarında vena cava inferior filtresi yerleştirilebilmektedir. Trombektomi ya da pulmoner embolektomi ise trombolitik tedavinin endike olduğu, ancak kontrendikasyonlar nedeniyle uygulanamadığı hallerde uygulanabilmektedir. Elastik çoraplar, cerrahi tedaviler ve mikronize flavonoid fraksiyonu

DVT için; pulmoner tromboendarrektomi, epoprostenol ve akciğer transplantasyonu ise kronik tromboembolik durumlara bağlı pulmoner hipertansiyon gelişen hastaların tedavisi için kullanılan yaklaşımlardır.

### **2.1.8. Komplikasyonlar**

Venöz trombozun komplikasyonlarını en aza indirmek ve hastanın toplumdaki sosyoekonomik yerini koruyabilmek için; doğru ve erken tanı, ayırıcı tanıda venöz trombozla karışabilecek hastalıkların iyi bilinmesi, tromboz gelişebilecek anatomik ve fizyopatolojik olayların değerlendirilerek uygulanacak tedavinin sınırlarının bilinmesi ve venöz trombozu önleyici tedbirlerin zamanında alınmasına dikkat etmek gerekir.

#### **Derin Ven Trombozunun Komplikasyonları:**

*A- Erken komplikasyonlar;* Pulmoner emboli, phlegmasia alba dolens (PAD), phlegmasia cerulea dolens (PCD), venöz gangren (VG), bakteriyemi ve renal shut-down dır.

*B- Geç komplikasyonlar (Post trombotik sendrom, Post flebitik sendrom);* Ödem ve bacaklardaki kramplar en önemlileridir. Ödem venöz hastalıklarda kardinal semptomdur. Cilt lezyonları; egzema, endürasyon, atrofi, pigmentasyon, siyanoz ve staz ülserleridir. Vazomotor bozukluk, arteriyel ve lenfatik sistemlerin olaya iştiraki, kronik venöz stazın diz eklemine etkisi, ven taşları (flebolit) ve sekonder varislerdir.

#### **Pulmoner Tromboemboli Komplikasyonları:**

Hastalarda gelişen PTE'nin görülebilen komplikasyonları, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve ölümdür.

### **3.HASTALAR ve YÖNTEMLER**

Ocak 2003 ve Aralık 2008 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran toplam 100.050 kişiden 205 kişide tromboembolizm saptandı. Bu hastalardan dosya kayıtlarında etyolojik risk faktörleri araştırılmış toplam 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya santral sinir sistemi, retinal bölgede trombozu olan hastalar ve kateter ilişkili trombozlu hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, etyolojik risk faktörleri ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak dosyalarından elde edildi. Hasta dosyalarında bulunan eksik bilgiler hastanemiz Avicenna bilgisayar kayıt sisteminden tamamlandı.

#### **3.1 Bakılan Laboratuvar Parametreleri:**

Hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarından tromboembolizm etiyolojisine yönelik elde edilen laboratuvar değerleri kaydedildi.

1. Tam kan sayımı: Hemoglobin, Hematokrit, Lökosit, Trombosit sayısı
2. Pıhtılaşma testleri: PT, aPTT, Trombin zamanı (TT)
3. Hemostazda rol oynayan proteinler: Fibrinojen, AT III, Prot C, Prot S
4. Antikorlar: Antikardiyolipin antikor (AKA) IgG – IgM, Antinükleer antikor (ANA), Lupus antikoagulan (LA)
5. Fibrin yıkımı ile ilişkili proteinler: D-dimer
6. Diğer testler: Homosistein, Lipid profili (LDL, HDL, Trigliserid), C-reaktif protein (CRP), Sedimentasyon, Vitamin B12, Folik asit
7. Genetik mutasyonlar: Faktör V Leiden - APCR, MTHFR, Protrombin gen mutasyonu

### **3.2 Analiz Metodları:**

Tam kan sayımı için kalibrasyonu günlük yapılan otomatik hemositometre (Cell Dyn 3700, Abbott, USA) kullanıldı, EDTA lı kandan Hb, Htc, BK, Plt sayısı ölçüldü. PT, aPTT, Fibrinojen, AT III, Prot C, Prot S, D-dimer parametrelerine Diagnostica Stago (France) uyumlu kitler kullanılarak sitratlı plazmada bakıldı. LA, özel kiti kullanılarak koagülometrik yöntemle (Stago, France) sitratlı plazmada çalışıldı. AKA IgG ve IgM ELISA yöntemiyle, ANA fluorescence microscope ile indirekt immün floresans yöntemiyle serumda çalışıldı. Homosistein, Axsym (Abbott) cihazı ile fluorescence polarization immuno assay (FPIA) yöntemiyle serum veya plazmada bakıldı. Kantitatif kolesterol ve trigliserid düzeyleri Moduler (Roche) cihazı ile enzimatik olarak serumda çalışıldı. Folik asit ve B12 parametreleri Immulite 2000 Systems Analyzers cihazı ile serum veya heparinli plazmadan çalışıldı. STA cihazında APCR, STA-Stacloct APC-R kiti ile trombin zamanı STA-Thrombin kiti ile sitratlı plazmadan çalışıldı. CRP Roche/Hitachi Modular P-D analyzer cihazı ile EDTA'lı plazmadan çalışıldı.

### **3.3 Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi:**

Bakılan CBC değerlerinde Htc düzeyi erkeklerde % 51, kadınlarda %48'in üzerinde olan hastalara polisitemi, Plt sayısı milimetreküpde 400.000 üzerinde olan hastalar trombositoz olarak değerlendirildi. Fibrinojen 400 mg/dl üzerinde olan hastalar hiperfibrinojenemi olarak kabul edildi. Prot C ve Prot S aktivitesi %70 ve %60, AT III %80'nin altında olan hastalarda eksiklik kabul edildi. LA 60 sn, AKA IgM 7 MPLU/L, AKA IgG 10 MPLU/L, homosistein düzeyi için 15 µM/L, trigliserid için 160 mg/dl, LDL için 130 mg/dl, CRP 10 mg/L üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi. ANA ve APCR deki pozitif değerler patolojik olarak kabul edildi. Trombin zamanı 21/sn üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi. Vit B12 değeri 200 pg/mlt altında olması eksiklik olarak kabul edilirken 200 pg/mlt üstündeki değerler kategorize edilerek değerlendirildi.

### **3.4. Moleküler Analiz:**

Her bir hastadan analiz için tanı anında 0,072 ml %7,5 K3-etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu içeren standart tüplere 2 ml tam kan alınarak bu örnekten DNA izolasyonu yapıldı.

Genotiplemede klasik yöntemler kullanıldı. Genotipleme sonucu, Faktör V Leiden, MTHFR 677 ve Protrombin 20210 gen mutasyonlarını heterozigot veya homozigot şekilde taşıyan hastalar kaydedildi.

### **3.5. Tedavi İzlemi:**

Hasta dosya kayıtlarından hastaların tedavi şekilleri kaydedildi. Bunlar içinde; tedavi almayan hastalar ve medikal tedavi verilenler (UFH, DMAH, ASA, warfarin) saptandı.

### **3.6. İstatistiksel Metod:**

Çalışmanın verileri SPSS 17.0 İstatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$ SD, kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden sunulmuştur. Tromboz lokalizasyona göre hemostatik parametreler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmış, fark saptanan durumda, fark yaratan grubun belirlenmesinde Mann-whitney-u testi kullanılmıştır. Tromboz lokalizasyonuna göre Protein C, Protein S ve Antitrombin-III düzeyleri box-plot grafik ile gösterilmiştir. Yaş grupları ve Tromboz lokalizasyonuna göre kalıtsal risk faktörleri ve eşlik eden sistemik hastalık sıklıkları açısından fark olup olmadığı Ki- kare testi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p<0,05$ ” olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Genel istatistikler:

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmaya, hastanemizde venöz tromboembolizm tanısıyla takip edilmiş olan 110 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $54,4 \pm 17,3$  idi. Hastaların 26'sı (%23,6) 40 yaş altı, 41'i (%37,3) 40-59 yaş arası ve 43'ü (%39,1) 60 yaş ve üzeri grupta yer alıyordu. Hastaların 41 (%37,3)'de ekstremitede, 51'de (%46,4) pulmoner bölgede ve 18'de (%16,4) karın içi bölgesinde tromboz mevcuttu. Ekstremitede trombozu olan hastaların 40'da (% 97,5) alt ekstremitede, 1'de (% 2,45) üst ekstremitede tromboz mevcuttu. Alt ekstremitde yer alan trombüsler 37 hastada (% 92,5) derin venlerde, 3 hastada (% 7,5) yüzeysel venlerde lokalize olmuştu. Karın içi trombozu olan hastalardan 10'nunda (% 55,5) portal ven, 6'sında (% 33,3) superior mezenterik venede ve 2'sinde (% 11,1) splenik venede trombüs saptandı. Hastaların 51'nde (% 46,4) sadece PTE, 17'nde (%15,46) PTE ile beraber DVT tanısı mevcuttu.

Hastaların 53'ü (% 48,2) erkek, 57'si (%51,8)'i kadındı. Kadın hastaların 34'ü (% 59,6) postmenapozal, 23'ü (% 40,4) premenapozal dönemde idi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri tablo 4.1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.**Hastaların genel özellikleri

Genel özellikler		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	57	51,8
	Erkek	53	48,2
Yaş grubu	< 40 yaş	26	23,6
	40-59 yaş	41	37,3
	≥ 60 yaş	43	39,1
Tromboz lokalizasyon	Ekstremitde	41	37,3
	PTE	51	46,4
	Karın içi	18	16,4

Toplam 59 hastada (% 53,6) tromboza eşlik eden sistemik hastalık yoktu. Hastaların 27'de (%24,5) en az bir hastalık, 17'de (% 15,5) en az iki hastalık ve 5'de (% 4,5) en az 3 hastalık



mevcuttu. Hastaların 38’de (% 34,5) hipertansiyon (HT), 20’de (% 18,2) hiperlipidemi (HL), 14’de (12,7) diabetes mellitus (DM) ve 12’de (% 10,9) koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Ayrıca hastaların 5’de (% 4,5) ek bağ doku hastalığı ve 3’de (% 2,7) hematolojik hastalık mevcuttu (tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Tromboza eşlik eden sistemik hastalıklar

<b>Sistemik hastalıklar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Hipertansiyon	38	34,5
Hiperlipidemi	20	18,2
Diabetes Mellitus	14	12,7
Koroner arter hastalığı	12	10,9
Bağ doku hastalığı	5	4,5
Hematolojik hastalık	3	2,7

Hastaların 18’de (% 16,4) daha önceden geçirilmiş tromboz öyküsü ve 18’ de (16,4) ailede geçirilmiş tromboz öyküsü mevcuttu. Daha önceden tromboz geçirme öyküsü ve ailede tromboz öyküsü açısından cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) Ailede erken yaşta tromboz ve daha önce tromboz geçirme öyküsü ile genetik mutasyon pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tromboza eşlik eden diğer risk faktörlerine bakıldığında; 10 hastada (% 9,1) immobilizasyon, 13 hastada (% 11,8) geçirilmiş cerrahi, 5 hastada (% 4,5) malignite, 15 hastada (% 13,6) obesite ve 11 hastada (% 19,3) hormon kullanımı öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 8’de (%72,7) OC kalan 3 hastada (%27,3) HRT kullanım öyküsü saptandı. Çalışmadaki hastaların 42’de (% 38,2) sigara kullanımı öyküsü mevcuttu (tablo 4.3).

Tromboza yatkınlık oluşturan hemostatik risk faktörlerine bakıldığında, venöz tromboembolizm geçiren 110 hastanın 84’ünde Faktör V Leiden mutasyonu bakılmış, bunlardan 32’inde (%38,1) heterozigot mutasyon saptanmıştı. Protrombin 20210A mutasyonuna 82 hastada bakılmış ve 16’ında (%19,5) heterozigot mutasyon belirlenmişti.

**Tablo 4.3.**Tromboza eşlik eden ek risk faktörleri

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Obezite	15	13,6
İmmobilizasyon	10	9,1
Cerrahi	13	11,8
Malignite	5	4,5
Hormon kullanımı öyküsü	11	19,3
Sigara	42	38,2

MTHFR mutasyonuna 70 hastada bakılmış; 37'inde (% 52,9) heterozigot, 5'nde (% 7,1) homozigot mutasyon saptanmıştı. Hastaların cinsiyete göre genetik mutasyon pozitifliği karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Protein C düzeyine 82 hastada bakılmış 23 hastada (%28,1) %70'in altında saptanmış, Protein S düzeyine 81 hastada bakılmış 18 hastada (% 22,2) %60'ın altında saptanmış, Antitrombin III 67 hastada bakılmış ve 9 hastada (% 13,4) %80'nin altında saptanmıştı. Lupus antikoagulanına 67 hastada bakılmış ve 13 hastada (%19,4) pozitiflik saptanmış, antikardiyolipin Ig M 74 hastada bakılmış ve 6 hastada (%8,1) pozitif saptanmıştı. Antikardiyolipin Ig G 74 hastada bakılmış ve 4 hastada (% 5,4) pozitif saptanmıştı. Fibrinojen düzeyine 65 hastada bakılmış ve 21 hastada (% 32,3) 400 mg/dl'ün üzerinde saptanmış, homosistein düzeyine 97 hastada bakılmış ve 26 hastada (% 26,8 ) 15  $\mu\text{M/L}$ 'in üzerinde saptanmıştı ANA değeri 85 hastada bakılmış ve 15 (% 17,6) hastada pozitif olarak bulunmuştur. APCR değeri ise 61 hastada bakılmış ve 8 hastada (% 13,1) pozitif olarak belirlenmiştir. Hastalarda APCR (+) liği her zaman Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte bulundu ( $p<0,05$ ). Trombin zamanı (TT) 32 hastada bakılmış ve 2 hastada (% 6,2) 21sn'nin üzerinde bulunmuştu TT yüksek bulunanlar tetkik bakıldığı dönemde herhangi bir antikoagulan tedavi almadıkları tesbit edildi (tablo 4.4).

**Tablo 4.4.**Tromboza neden olan hemostatik risk faktörleri

<b>Hemostatik risk faktörleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Faktör V Leiden		
Heterozigot	32	38,1
Homozigot normal	52	61,9
APCR		
Pozitif	8	13,1
Negatif	53	86,9
Protrombin 20210 A mutasyonu		
Heterozigot	16	19,5
Homozigot normal	66	80,5
MTHFR gen mutasyonu		
Heterozigot	37	52,9
Homozigot normal	28	40,0
Homozigot mutant	5	7,1

Geçirilmiş tromboz öyküsü olanlarda APCR istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif bulundu ( $p<0,05$ ). Genetik mutasyonların tek tek pozitiflikleri ile tromboz öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.2.Yaş gruplarına göre tromboz gelişiminde etiyolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi:**

Hastaların yaş grubuna göre tromboz lokalizasyonu değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.5).

Homosistein ve fibrinojen düzeyleri açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Her iki parametre de 60 yaş üzeri grupta 40 yaş altı gruba göre daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer hemostatik parametreler açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 4.6).

**Tablo 4.5.** Yaş Gruplarına Göre Tromboz Lokalizasyonlarının Yüzde Dağılımı

Yaş grubu	Grup n (%x) (%xx)			Toplam
	Extremite	PTE	Karın içi	
<40 yaş	13 (50,0) (31,7)	10 (38,5) (19,6)	3 (11,5) (16,7)	26 (100,0) (23,6)
40-59 yaş	15 (36,6) (36,6)	19 (46,3) (37,3)	7 (17,1) (38,9)	41 (100,0) (37,3)
≥60 yaş	13 (30,2) (31,7)	22 (51,2) (43,1)	8 (18,6) (44,4)	43 (100,0) (39,1)
Toplam	41 (37,3) (100,0)	51 (46,4) (100,0)	18 (16,4) (100,0)	110 (100,0) (100,0)

%x: satır yüzdesi

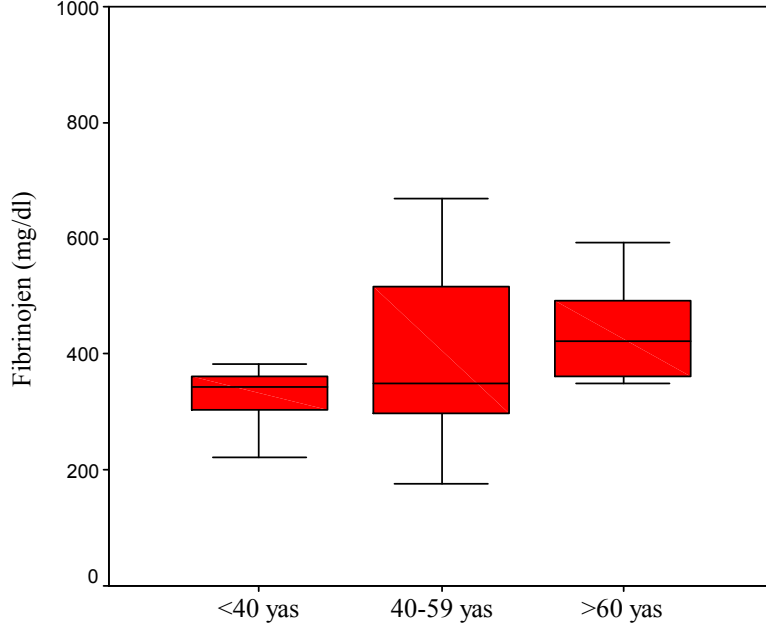
%xx: kolon yüzdesi

**Tablo 4.6.** Yaş gruplarına göre hemostatik parametrelerin ortalama dağılımı

Parametre	ortalama± SD (n)			p*
	<40 yaş	40-59 yaş	≥ 60 yaş	
Fibrinojen	<b>344,47 ± 83,61 (19)</b>	398,54 ± 155,35 (28)	<b>421,89 ± 115,19 (18)</b>	<b>0,025</b>
Homosistein	<b>10,50 ± 3,26 (24)</b>	12,68 ± 4,59 (36)	<b>16,43 ± 9,09 (37)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Protein C	84,72 ± 28,84 (21)	92,04 ± 31,03 (31)	87,56 ± 34,21 (30)	0,630
Protein S	81,10 ± 29,42 (20)	88,06 ± 40,79 (32)	86,38 ± 35,00 (29)	0,857
AT III	107,11 ± 17,47 (18)	105,68 ± 18,73 (25)	95,58 ± 19,81 (24)	0,084
AKL Ig M	3,98 ± 6,42 (19)	2,95 ± 2,43 (27)	3,17 ± 2,80 (28)	0,524
AKL Ig G	6,04 ± 9,22 (20)	3,51 ± 2,56 (26)	3,92 ± 3,09 (28)	0,934
Vitamin B12	412,96 ± 183,35 (26)	431,59 ± 213,53 (41)	411,49 ± 305,51 (43)	0,635

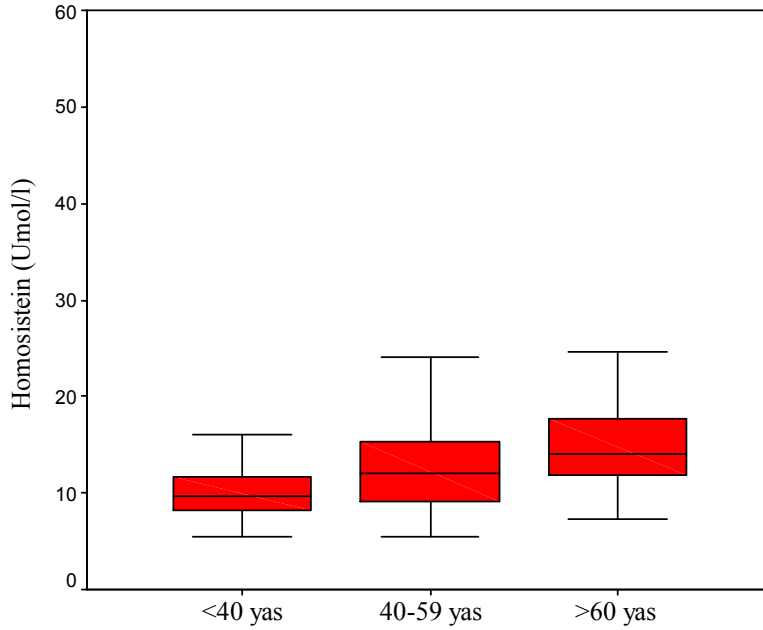
\* kruskal-wallis testi

Fibrinojen düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir.



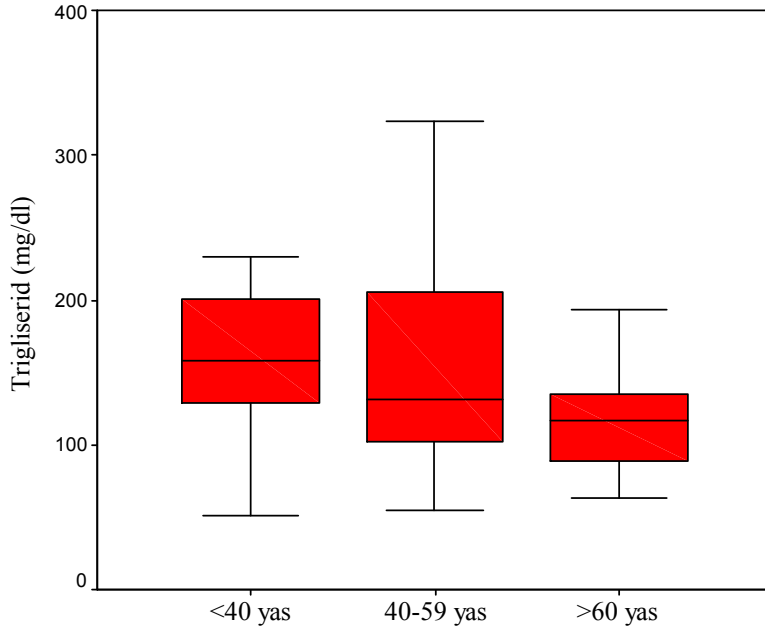
Şekil 4.1.Fibrinojen düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı

Homosistein düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.2’de sunulmuştur.



Şekil 4.2.Homosistein düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların yaş gruplarına göre biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmeleri sonucunda sadece trigliserid düzeyi ortalamaları açısından yaş grupları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). 60 yaş üzeri grupta diğer yaş gruplarına göre trigliserid değeri daha düşük saptanmıştır (şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Trigliserid düzeyi düzeyi ortalamalarının yaş gruplarına göre dağılımı

APCR (+) olanların % 12,5'ü 40 yaş altı grupta yer almaktadır. APCR pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Genetik mutasyonlara bakıldığında; Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot saptananların %28,1'i 40 yaş altı grupta yer almaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu pozitifliği açısından yaş grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) MTHFR gen mutasyonu heterozigot olanların % 32,4'ü, homozigot mutant olanların % 40'ı 60 yaş üzeri grupta yer almaktadır. MTHFR gen mutasyonu pozitifliği açısından yaş grupları arasında fark saptanmamıştır. Protrombin gen mutasyonu heterozigot olanların % 31,3'ü 40-59 yaş arasındaki grupta yer almaktadır. Protrombin gen mutasyonu pozitifliği açısından yaş grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.7).

**Tablo 4.7.**Kalıtsal risk faktörlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Grup n (%x) (%xx)			Toplam
	<40 yaş	40-59 yaş	≥60 yaş	
<b>APCR</b>				
Pozitif	1 (12,5) (6,3)	5 (62,5) (20,0)	2 (25,0) (10,0)	8 (100,0) (13,1)
Negatif	15 (28,3) (93,8)	20 (37,7) (80,0)	18 (34,0) (90,0)	53 (100,0) (86,9)
	$\chi^2 = 1,872$		$p > 0,05$	
<b>Faktör V</b>				
<b>Leiden</b>				
Heterozigot	9 (28,1) (39,1)	12 (37,5) (36,4)	11 (34,4) (39,3)	32 (100,0) (38,1)
Homozigot	14 (26,9) (60,9)	21 (40,4) (63,6)	17 (32,7) (60,7)	52 (100,0) (61,9)
	$\chi^2 = 0,069$		$p > 0,05$	
<b>MTHFR</b>				
Heterozigot	13 (35,1) (68,4)	12 (32,4) (42,9)	12 (32,4) (52,2)	37 (100,0) (52,9)
Homozigot	5 (17,9) (26,3)	14 (50,0) (50,0)	9 (32,1) (39,1)	28 (100,0) (40,0)
Homozigot mut	1 (20,0) (5,3)	2 (40,0) (7,1)	2 (40,0) (8,7)	5 (100,0) (7,1)
	$\chi^2 = 3,168$		$p > 0,05$	
<b>Protrombin</b>				
Heterozigot	3 (18,8) (13,6)	5 (31,3) (16,1)	8 (50,0) (27,6)	16 (100,0) (19,5)
Homozigot	19 (28,8) (86,4)	26 (39,4) (83,9)	21 (31,8) (72,4)	66 (100,0) (80,5)
	$\chi^2 = 1,913$		$p > 0,05$	

%x: satır yüzdesi

%xx: kolon yüzdesi

ANA (+) olanların % 46,7'si 60 yaş üzeri grupta yer almaktadır. ANA pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Yaş grupları arasında DM, HT, HL ve KAH görülme sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Beklendiği üzere, hiperlipidemi 40-59 yaş arasında, diğerleri 60 yaş üzeri grupta daha sık görülmüştür. 40 yaş altı grupta herhangi bir sistemik hastalık saptanmamıştır. Obesite, hematolojik ve bağ doku hastalığı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ )(tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Eşlik eden sistemik hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı

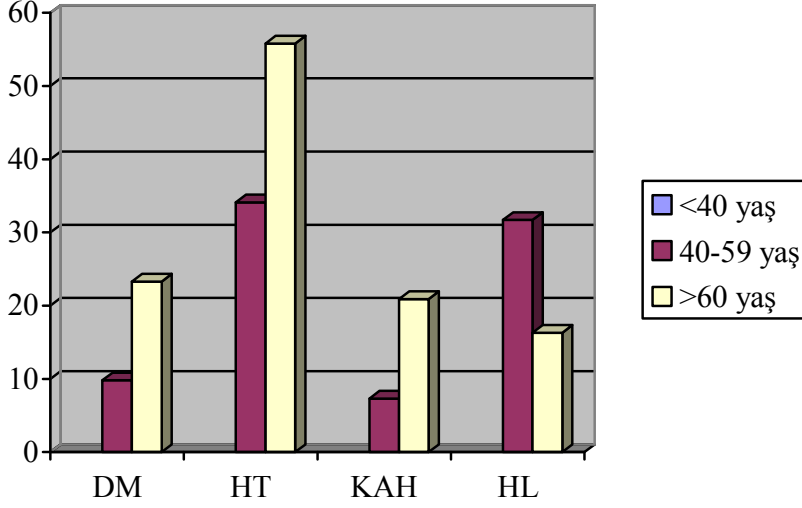
	Grup n (%x) (%xx)			n
	<40 yaş	40-59 yaş	≥60 yaş	
<b>DM</b>				
Var		4 (28,6) (9,8)	10 (71,4) (23,3)	14 (100,0) (12,7)
Yok	26 (27,1) (100,0)	37 (38,5) (90,2)	33 (34,4) (76,7)	96 (100,0) (87,3)
		$\chi^2= 8,409$	$p<0,05$	
<b>HT</b>				
Var		14 (36,8) (34,1)	24 (63,2) (55,8)	38 (100,0) (34,5)
Yok	26 (36,1) (100,0)	27 (37,5) (65,9)	19 (26,4) (44,2)	72 (100,0) (65,5)
		$\chi^2= 22,327$	$p<0,05$	
<b>KAH</b>				
Var		3 (25,0) (7,3)	9 (75,0) (20,9)	12 (100,0) (10,9)
Yok	26 (26,5) (100,0)	38 (38,8) (92,7)	34 (34,7) (79,1)	98 (100,0) (89,1)
		$\chi^2= 8,171$	$p<0,05$	
<b>HL</b>				
Var		13 (65,0) (31,7)	7 (35,0) (16,3)	20 (100,0) (18,2)
Yok	26 (28,8) (100,0)	28 (31,1) (68,3)	36 (40,0) (83,7)	90 (100,0) (81,8)
		$\chi^2= 10,924$	$p<0,05$	
<b>Bağdoku Hast.</b>				
Var	3 (60,0) (11,5)	1 (20,0) (2,4)	1 (20,0) (2,3)	5 (100,0) (4,5)
Yok	23 (21,9) (88,5)	40 (38,1) (97,6)	42 (40,0) (97,7)	105 (100,0) (95,5)
		$\chi^2= 3,838$	$p>0,05$	
<b>Hematolojik Hast.</b>				
Var			3 (100,0) (7,0)	3 (100,0) (2,7)
Yok	26 (24,3) (100,0)	41 (38,3) (100,0)	40 (37,4) (93,0)	107 (100,0) (97,3)
		$\chi^2= 4,805$	$p>0,05$	
<b>Obesite</b>				
Var	1 (6,7) (3,8)	7 (46,7) (17,1)	7 (46,7) (16,3)	15 (100,0) (13,6)
Yok	25 (26,3) (96,2)	34 (35,8) (82,9)	36 (37,9) (83,7)	95 (100,0) (86,4)
		$\chi^2= 2,782$	$p>0,05$	

%x: satır yüzdesi

%xx: kolon yüzdesi



Hastaların eşlik eden sistemik hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı şekil 4.4’de sunulmuştur.



Şekil 4.4.Eşlik eden sistemik hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı

### 4.3.Tromboz lokalizasyonlarına göre etiyolojik risk faktörlerinin değerlendirilmesi:

Tromboz lokalizasyonuna göre hastalar 3 gruba ayrıldı; Extremitte trombozu olanlar, karın içi trombozu ve PTE olan hasta grubu.

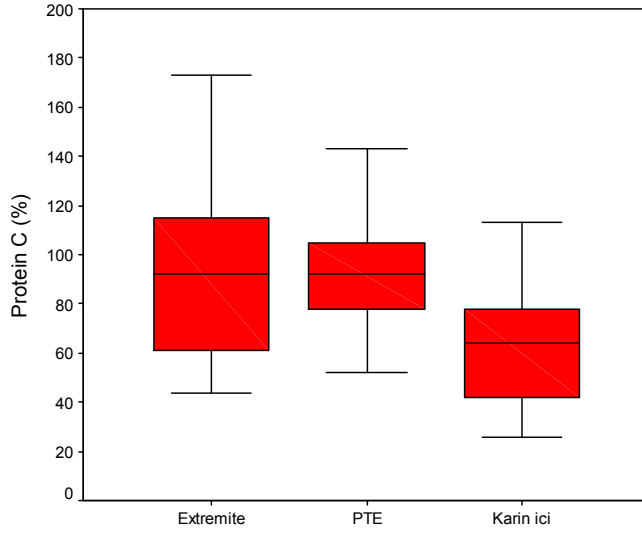
Tromboz lokalizasyonu ile CRP ve trombosit sayılarının ortalamaları arasında karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tromboz lokalizasyonuna göre; Protein C, Protein S ve antitrombin III değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldı. Antitrombin III değeri extremitte trombozu saptanan grupta diğer iki gruba göre daha düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Protein C düzeyi karın içi trombozu olan grupta diğer iki gruba göre düşük; Protein S düzeyi ise pulmoner bölgede trombozu olan grupta diğer iki gruba göre daha düşük olarak bulundu ( $p<0,05$ ) (tablo 4.9).

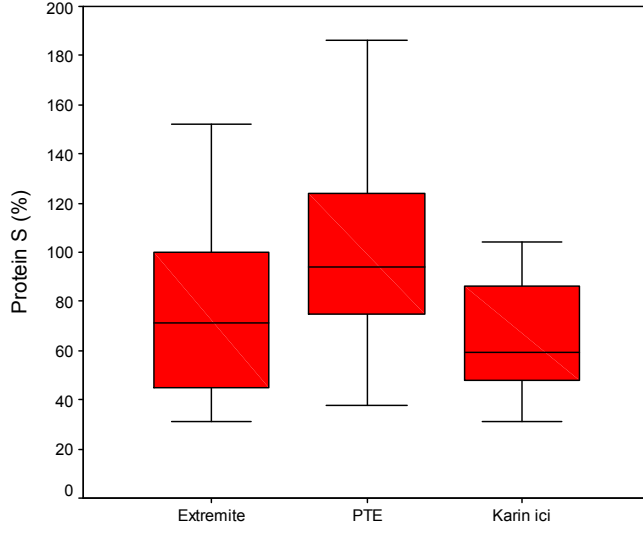
**Tablo 4.9.** Tromboz lokalizasyonuna göre hemostatik parametreler

Parametre	ortalama $\pm$ SD (n)			p*
	Extremite	PTE	Karın içi	
Fibrinojen	364,69 $\pm$ 125,16 (32)	423,73 $\pm$ 138,84 (22)	391,45 $\pm$ 112,57 (11)	0,138
Homosistein	12,17 $\pm$ 4,31(37)	13,91 $\pm$ 6,47 (45)	15,98 $\pm$ 11,45 (15)	0,326
Protein C	93,66 $\pm$ 36,60 (32)	91,97 $\pm$ 21,74 (36)	<b>67,93 <math>\pm</math> 33,86 (14)</b>	<b>0,035</b>
Protein S	76,97 $\pm$ 34,80 (32)	<b>70,25 <math>\pm</math> 37,42 (37)</b>	98,35 $\pm$ 32,82 (12)	<b>0,006</b>
Antitrombin III	<b>91,86 <math>\pm</math> 25,41 (27)</b>	96,42 $\pm$ 18,16 (33)	112,56 $\pm$ 14,22 (7)	<b>0,002</b>
AKA Ig M	3,61 $\pm$ 5,33 (28)	2,71 $\pm$ 2,21 (34)	4,26 $\pm$ 3,89 (12)	0,396
AKA Ig G	5,54 $\pm$ 7,61 (29)	3,27 $\pm$ 2,79 (34)	4,57 $\pm$ 3,98 (11)	0,334
Vitamin B12	396,78 $\pm$ 190,68 (41)	420,53 $\pm$ 294,80 (51)	467,28 $\pm$ 207,55 (18)	0,306

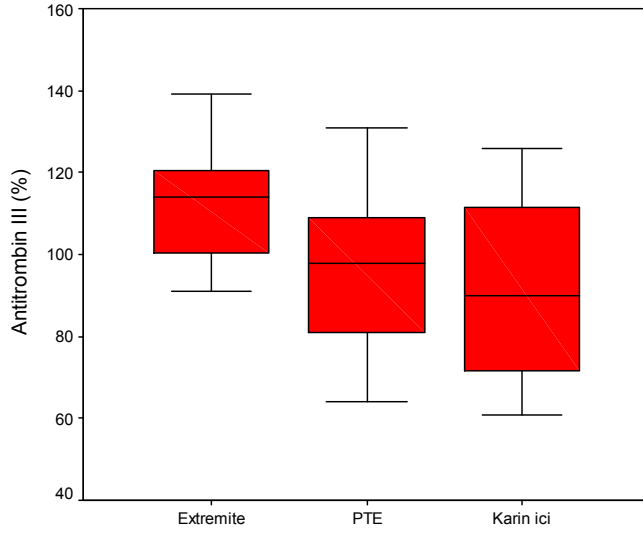
\* kruskal-wallis testi



**Şekil 4.5.** Protein C düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı



**Şekil 4.6.** Protein S düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı



**Şekil 4.7.** Antitrombin III düzeyi ortalamalarının tromboz lokalizasyonuna göre dağılımı

Tromboz lokalizasyonu ile hastaların cinsiyet durumları ve sigara kullanımları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

APCR (+) saptanan hastaların % 50'de ekstremitte trombozu görülmektedir. APCR pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Genetik mutasyonlara bakıldığında; Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot saptananların %12,5'da karın içi tromboz görülmektedir. Faktör V Leiden mutasyon pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). MTHFR gen mutasyonu heterozigot olanların 11'de ekstremitte, 23'de PTE ve 3 hastada karın içinde tromboz; homozigot mutant olanların ise 1'de ekstremitte, 4'de PTE saptandı. MTHFR gen mutasyonu pozitifliği açısından tromboz grupları arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Protrombin gen mutasyonu heterozigot olanların % 43,8'de ekstremitte trombozu görülmektedir. Protrombin gen mutasyonu pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Kalıtsal risk faktörlerinin tromboz lokalizasyonlarına göre dağılımı

	Grup n (%x) (%xx)			N
	Ekstremitte	PTE	Karın içi	
<b>APCR</b>				
Pozitif	4 (50,0) (17,4)	3 (37,5) (10,3)	1 (12,5) (11,1)	8 (100,0) (13,1)
Negatif	19 (35,8) (82,6)	26 (49,1) (89,7)	8 (15,1) (88,9)	53 (100,0) (86,9)
	$\chi^2= 0,596$		$p>0,05$	
<b>Faktör V Leiden</b>				
Heterozigot	18 (56,3) (48,6)	10 (31,3) (28,6)	4 (12,5) (33,3)	32 (100,0) (38,1)
Homozigot	19 (36,5) (51,4)	25 (48,1) (71,4)	8 (15,4) (66,7)	52 (100,0) (61,9)
	$\chi^2= 3,209$		$p>0,05$	
<b>MTHFR</b>				
Heterozigot	11 (29,7) (40,7)	23 (62,2) (63,9)	3 (8,1) (42,9)	37 (100,0) (52,9)
Homozigot	15 (53,6) (55,6)	9 (32,1) (25,0)	4 (14,3) (57,1)	28 (100,0) (40,0)
Homozigot mut	1	4		5 (100,0) (7,1)
	$\chi^2= 7,625$		$p>0,05$	
<b>Protrombin</b>				
Heterozigot	7 (43,8) (20,0)	8 (50,0) (22,9)	1 (6,3) (8,3)	16 (100,0) (19,5)
Homozigot	28 (42,4) (80,0)	27 (40,9) (77,1)	11 (16,7) (91,7)	66 (100,0) (80,5)
	$\chi^2= 1,210$		$p>0,05$	

%x: satır yüzdesi

%xx: kolon yüzdesi

ANA pozitifliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). ANA (+) olanların % 60'da PTE saptanmıştır.

Tromboz lokalizasyonuna göre eşlik eden sistemik hastalıklar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Eşlik eden sistemik hastalıkların tromboz lokalizasyonuna göre durumu

	Grup n (%x) (%xx)			N
	Extremite	PTE	Karın içi	
<b>DM</b>				
Var	2 (14,3) (4,9)	10 (71,4) (19,6)	2 (14,3) (11,1)	14 (100,0) (12,7)
Yok	39 (40,6) (95,1)	41 (42,7) (80,4)	16 (16,7) (88,9)	96 (100,0) (87,3)
	$\chi^2= 4,490$		$p>0,05$	
<b>HT</b>				
Var	12 (31,6) (29,3)	18 (47,4) (35,3)	8 (21,1) (44,4)	38 (100,0) (34,5)
Yok	29 (40,3) (70,7)	33 (45,8) (64,7)	10 (13,9) (55,9)	72 (100,0) (65,5)
	$\chi^2= 1,298$		$p>0,05$	
<b>KAH</b>				
Var	4 (33,3) (9,8)	5 (41,7) (9,8)	3 (25,0) (16,7)	12 (100,0) (10,9)
Yok	37 (37,8) (90,2)	46 (46,9) (90,2)	15 (15,3) (83,3)	98 (100,0) (89,1)
	$\chi^2= 0,734$		$p>0,05$	
<b>HL</b>				
Var	6 (30,0) (14,6)	11 (55,0) (21,6)	3 (15,0) (16,7)	20 (100,0) (18,2)
Yok	35 (38,9) (85,4)	40 (44,4) (78,4)	15 (16,7) (83,3)	90 (100,0) (81,8)
	$\chi^2= 0,768$		$p>0,05$	
<b>BAĞ DH</b>				
Var	2 (40,0) (4,9)	2 (40,0) (3,9)	1 (20,0) (5,6)	5(100,0) (4,5)
Yok	39 (37,1) (95,1)	49 (46,7) (96,1)	17 (16,2) (94,4)	105 (100,0)(95,5)
	$\chi^2= 0,099$		$p>0,05$	
<b>HEM.HAST.</b>				
Var	1 (33,3) (2,4)	2 (66,7) (3,9)		3 (100,0) (2,7)
Yok	40 (37,4) (97,6)	49 (45,8) (96,1)	18 (16,8) (100,0)	107 (100,0)(97,3)
	$\chi^2= 0,792$		$p>0,05$	
<b>OBESİTE</b>				
Var	4 (26,7) (9,8)	8 (53,3) (15,7)	3 (20,0) (16,7)	15 (100,0) (13,6)
Yok	37 (38,9) (90,2)	43 (45,3) (84,3)	15 (15,8) (83,3)	95 (100,0) (86,4)
	$\chi^2= 0,847$		$p>0,05$	

%x: satır yüzdesi

%xx: kolon yüzdesi

DM ve Hiperlipideminin birlikteliği ile tromboz lokalizasyonu karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).Yine benzer olarak DM ve obesitenin bir arada olması ile tromboz lokalizasyonu karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.4.Koruyucu tedavi:**

Hastaların 21'nin (% 19,1) tromboz gelişmeden önce antiagregan tedavi aldığı saptandı. Daha önceden tromboz geçirme öyküsü olan hastaların almakta oldukları aspirin tedavisinin tromboz gelişiminden koruyucu etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.5.Tanı yöntemleri:**

Çalışmaya katılan DVT tanılı tüm hastalara alt extremitte doppler-USG, PTE tanısı olan tüm hastalara akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) ve karın içi trombozu olan tüm hastalara da karın BT yöntemleri ile tanı konulduğu görüldü. D-dimer toplam 40 hastada ( $3,61 \pm 3,57$ ) bakılmıştı. D-dimer düzeyi ortalamalarının yaş grupları ve tromboz lokalizasyonuna göre gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **4.6.Tedavi:**

Çalışmaya dahil edilen 110 trombozlu hastaların 109'una (% 99,1) tedavi verildiği, 1 hastaya tedavi verilmeden izlendiği görüldü. Hastalara tedavi olarak konvansiyonel heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), warfarin ve asetil salisilik asit (ASA) uygulanmıştı. Tedavi verilen hastalarda daha önce geçirilmiş venöz tromboz öyküsü yoksa ve genetik trombofili taramaları negatifse, trombozun lokalizasyonuna göre 3- 6 ay süreyle antikoagülan tedavi verildiği izlendi. Genetik trombofili nedeni saptanan hastalarda ise genellikle alt extremitte DVT'lerinde 3-6 ay, karıniçi veya PTE durumunda uzun süreli antikoagülasyon verildiği görüldü.

Tromboz lokalizasyonuna göre PTE ve karın içi bölgesinde trombozu olan hastaların tümüne tedavi verilirken extremitelerde trombozu olan hastaların 40'ına (%97,6) tedavi verilmiş, 1 hasta da tedavi verilmeden izlenmişti. Tromboz lokalizasyon grupları arasında tedavi verilme durumuna göre fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm; hematolojik hastalıklar arasında sık görülen, pek çok nedene bağlı olarak gelişen ve ölüme yol açabilen ancak önlenmesi mümkün bir hastalıktır (1,4). Farklı lokalizasyonlarda olabilmesi, tekrarlayan ataklarla seyredebilmesi, geç dönem komplikasyonlarıyla hastanın yaşam kalitesini düşürebilmesi, ayrıca yapılan sağlık harcamaları nedeniyle ülke ekonomisine de zarar verebilmesi açısından önem arz etmektedir (2).

Venöz tromboz ve onun embolik komplikasyonları akut iskemik kalp hastalığı ve inmeden sonra en sık izlenen vasküler sistem hastalığıdır (5,6,8-10). Literatürde; ABD 'de her yıl venöz tromboembolizm tanısı alan 200.000 yeni olgunun olduğunu bunların da 106.000 'nin DVT tanısıyla takip edildiği bildirilmiştir (5,6,8-10). Benzer olarak; 6 Avrupa kentinde yapılan bir çalışmada; VTE'nin major bir sağlık sorunu olduğu vurgulanmış; semptomatik VTE'li hastalarda 465.000 DVT, 295.000 PTE ve 370.000 kişide de VTE ile ilişkili ölüm rapor edilmiştir (2). DVT'nin yıllık insidansını Coon ve arkadaşları her 100.000 kişide 122; Anderson ve arkadaşları ise 48 olarak bildirmişlerdir (42,177). Yine benzer olarak Silverstein'nin 1966-1990 yılları arasında yaptığı bir çalışmada DVT insidansı her 100.000 kişide 48 olarak bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da 100.000 kişide 205 olarak saptandı.

VTE'nin özellikle 40 yaşından sonra yaşla birlikte ek risk faktörlerinin eklenmesiyle beraber sıklığında artış olmaktadır (13). Silvester ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; VTE insidansının 55 yaşından itibaren dramatik olarak artmaya başladığı, 80'li yaşlarda her yıl %1 oranında artış olduğu belirtilmiştir (6). Anderson ve arkadaşları DVT'nin çocuklarda nadir bir hastalık olduğunu ancak insidansının 20-80 yaşları arasında katlanarak arttığını bildirmişlerdir (42,177). Yine benzer olarak Kniff'in yaptığı çalışmada DVT'nin yıllık artış hızını 65-69 yaşları arasında %1,8 iken 85-99 yaşları arasında %3,1 olarak bildirmişlerdir (180). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $54,4 \pm 17,3$  olup, 26 hasta (%23,6) 40 yaş altında, 41 hasta (%37,3) 40-59 yaş arasında ve 43 hasta (%39,1) 60 yaş üzeri grupta yer alıyordu.

VTE'nin cinsiyet ile olan ilişkisinde kabul gören görüş olguların benzer sıklıkta olduğudur. Yapılan bir çalışmada etyolojide kadınların daha çok yer aldığı ve VTE gelişiminde bağımsız



bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir (317). Başka bir çalışmada DVT'nin az farkla da olsa kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda doğurganlık döneminde, erkeklerde ise daha çok yaşlı grupta riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Geniş popülasyonlu yaşlılar arasında yapılan başka bir çalışmada; erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda PTE insidansının daha düşük, DVT insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (180). Bizim çalışmamızda çalışmaya katılan hastaların 57'si (%51,8) kadın ve 53'ü (%48,2) erkek idi. Extremitelerde trombozu olan grubun 15'i erkek 26'sı kadın, PTE olan grubun 26'sı erkek 25'i kadın ve karın içinde trombozu olan grubun da 12'si erkek 6'sı kadın idi. 40 yaş altı grubun 11'i erkek 15'kadın, 40-59 yaş arasındaki grubun 20'si erkek 21'i kadın ve 60 yaş üstü grubun da 22'si erkek 21'ini kadınlar oluşturuyordu.

VTE zencilerde daha sık olarak gözlenmektedir. Beyaz ırkta ikinci Asyalılarda ise en az sıklıkta görülmektedir (181,317).

VTE gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunlar edinsel (cerrahi, immobilizasyon, travma, obesite, sigara, ilaçlar, gebelik..vb) ve kalıtsal (Protein C,S, ATIII eksikliği, F V Leiden, Protrombin, MTHFR gen mutasyonları) olarak sınıflandırılırlar (5,6,8-10).

Cerrahi; VTE'nin edinilmiş risk faktörleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Trombotik risk cerrahinin tipine ve eşlik eden diğer risk faktörlerine göre değişmektedir. Özellikle ortopedi, vasküler ve Beyin cerrahisi operasyonlarında risk daha da artmaktadır (185). Bu tip cerrahilerde immobilizasyon, sekonder venöz staz ve endotel hasarı nedeniyle tromboz riski fazla olmaktadır (182). İleri yaş, kişinin obes olması, daha önce geçirilmiş tromboz öyküsü ve malignite varlığı postoperatif tromboz riskini daha da artırmaktadır (29-31). Cerrahi sonrası dönemde de tromboz riski artmaya devam eder (189). Cerrahi sırasında kullanılan anestezi tipi VTE 'de bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (183). Bizim çalışma grubumuzda cerrahi, tromboz etyolojisinde 13 hastada (%11,8) bulundu. Bu hastaların 5'inde kalça operasyonu, 3'ünde diz operasyonu ve 1'er hastada kolesistektomi, koroner arter by-pass greft (CABG), nefrektomi, sezaryan, histerektomi operasyonları öyküsü mevcuttu.

İmmobilite hem ilk atak hem de tekrarlayan VTE'de riski artırmaktadır (191). İmmobilityi destekleyen sosyoekonomik değişikliklerin hayata geçmesi ile daha yaygın hale gelmiştir.

Uzun süreli seyahatlerde (özellikle 4 saati aşan yolculuk), yatalak felçli hastalarda VTE gelişiminde önemli bir etkidir(184). İmmobilizasyon süresi arttıkça VTE gelişme riski de belirgin olarak artmaktadır(38). Uzun süreli seyahat edenlerde beraberinde obezite varlığı, F V Leiden ve Protrombin mutasyon pozitifliği ve kadınlarda OC kullanımı VTE riskini daha da artırmaktadır (319,320). Bizim çalışma grubumuzda immobilizasyon 10 hastada (%9,1) saptanmıştı.

Malignite ve tromboz birlikteliğinde; yaş, cerrahi girişimler, immobilizasyon, ilaçlar ve malign hastalığın yarattığı koagülasyona meyil gibi birçok faktör yer almaktadır(43,44). İdiopatik trombozlu veya sebep gösterilememiş olguların % 10'da birkaç yıl içinde erken veya ilerlemiş kanser ortaya çıkmaktadır. Tüm kanser çeşitlerinde aynı sıklıkta VTE gözlenmemektedir (45-47). VTE riski verilen kemoterapiler ve varolan metastazlarla daha da artmaktadır (29,200). Bizim hastalarımızda 5 hastada (%4,5) malignite öyküsü saptandı. Hastaların 2'de meme ve 1'er hastada da Wilms, serviks, renal hücreli karsinom öyküsü saptanmıştı.

Daha önceden tromboz geçirme öyküsü olanlarda VTE tekrarı riski yüksektir. Spontan DVT sonrası ilk yıl içinde tekrar etme olasılığı %5-15 iken, 4 yıl içinde tekrarlama oranı %25'lere çıkar (34). Benzer olarak başka bir çalışmada VTE tekrarlama kümülatif hızı ilk 5 yılda %25 ilk 10 yıl %30 olarak bildirilmiştir (29,34). Temel olarak tekrarlama riski trombusun proximaldeki bölgede daha sık olarak görülür. Proximal DVT'li hastalar distal DVT'li hastalardan 2 kat daha yüksek tekrarlama riskine sahiptirler (201,202). Tekrarlama riski ile cinsiyet durumunu karşılaştıran bir çalışmada; erkeklerde riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (270). Çalışma grubumuzda 10'u erkek (%18,9), 8'i kadın (%14) toplam 18 hastada (%16,4) daha önceden tromboz geçirme öyküsü mevcuttu. Extremitelerde trombozu olan grubun 10'nunda, PTE'lilerin 7'sinde ve karın içi trombozu olanların 1'nde geçirilmiş tromboz öyküsü vardı. Hem 40 yaş altı hem de 40-59 yaş arası grupta 4 kişide 60 yaş üzeri gruptan 10 kişide önceden tromboz geçirme öyküsü saptandı.

Oral kontraseptif (OC) kullanımı edinilmiş ve herediter risk faktörlerinden bağımsız olarak VTE riskini 4 kat arttırdığı belirtilmiştir (99). Risk OC içerisindeki östrojen içeriğine bağlı olduğundan östrojen dozu 100µgr'dan 50µgr'a düşüldüğünde tromboz riskinin belirgin

olarak azaldığı bildirilmiştir (275). Progesteron içinse 3. jenerasyon OC kullanımında daha yüksek risk saptanmıştır (276). Literatürde Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olan ve OC kullanan hastalardaki DVT riski mutasyonu negatif ve OC kullanmayanlara göre 30 kat fazla risk taşıdığı belirtilmiştir (214-216). Aynı çalışmada riskin protrombin gen mutasyonu pozitifliği için de geçerli olduğu belirtilmiş; östrojen içeriği 30µgr ve daha az olan progesteronu levanorgestanol içeren OC kullanımında riskin 2 kat daha düşük olduğu vurgulanmıştır (99). Benzer olarak Japon kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada OC kullanımının hem tek başına hem de beraberinde sigara, obezite, genetik mutasyon pozitifliği gibi ek risk faktörleri eklenmesiyle tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir (217). OC kullanımı veya gebelik döneminde sonradan kazanılmış APCR gelişebileceği pek çok çalışmada belirtilmiştir (214-216). Bizim çalışmamızda 8 hastada (%72,7) OC kullanım öyküsü mevcuttu. Hasta dosya kayıtlarında ilaç isimleri belirtilmediğinden östrojen ve progesteron içeriği açısından yorum yapılamadı. Hastalarımızın hepsinin trombozlu olması ve kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle hormon tedavisinin tek başına ya da ek risk faktörleri varlığında tromboz etyolojisinde ne kadar rol aldığını belirtmek mümkün olmamıştır.

Benzer şekilde literatürde 0,625mg östrojen ve 2,5mg MPA içeren hormon replasmanı alan kadınlarda plasebo gruba göre 2 kat daha fazla venöz tromboz görülmüştür. HRT alanlarda sinerjik olarak yaş ve vücut kitle indexi arttıkça tromboz riski de artmaktadır (261). Ancak HRT'sini kombine değil de sadece östrojen preparatı alanlarda aynı sinerjizm yoktur (262). Ayrıca çalışmada sadece östrojen ya da kombine HRT alan kadınlarda venöz tromboz riski üzerinde aspirin ya da statinlerin koruyucu etkisi olmadığı da belirtilmiştir (261,262). Kombine HRT alan beraberinde homozigot veya heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlarda östrojenin tetiklediği Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili APCR nedeniyle artmış tromboz riski vardır. Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda kullanılan östrojenin transdermal olarak uygulanması ek venöz tromboz riski oluşturmaz (263). Standart HRT dışındaki tibolon VTE riskini azaltırken SERM kullanımında risk HRT ile benzerdir (264,265). Literatürde östrojenin hangi tip olduğu VTE riskinin önemli bir belirteci olabilir. Konjuge östrojenlerde risk daha yüksektir. VTE riski HRT'nin ilk bir yılı içinde daha fazla görülmektedir (266-269). Bizim hastalarımızdan 3 hastada (%27,3) HRT kullanım öyküsü

mevcuttu. Hasta dosya kayıtlarında HRT tipi belirtilmediğinden tromboz etyolojisindeki yeri konusunda yorum yapılamadı.

Doğurganlık dönemindeki kadınlarda venöz trombozların yarısından fazlası gebelikle ilişkilidir (208). Genel popülasyonda gebelik VTE riskini yakalaşık olarak 5 kat oranında artırmaktadır (205). Ayrıca önceden trombozu olan kadınlarda gebelik döneminde VTE tekrarının 3,5 kat artmış olduğu belirtilmiştir (206). Çoğu gelişmiş ülkelerde maternal mortalitenin %15 nedeni PTE'den dolayı olan ölümlerdir (207). Literatürde gebelikle ilişkili venöz tromboz insidansı 1000 kadın yılında 3,24 olarak bildirilmiş, bunların da 2,45'i DVT geri kalanının PTE olduğu belirtilmiştir (211,212). Ayrıca VTE riskinin en çok gebeliğin 3.trimesterinde ve postpartum ilk 6 hafta içinde olduğu da vurgulanmıştır (209). Gebelikle beraber genetik mutasyon pozitifliği beklendiği üzere venöz tromboz riskini daha da artırmaktadır (210). Çalışma grubumuzdaki 57 kadın hastanın 23'ü (%40,4) premenopozal ve 34'ü (%59,6) postmenopozal dönemdedi. Hastaların hiçbirinde gebelik saptanmadı.

Diabetes Mellitus; bozulmuş fibrinolizis, trombosit ve endotel hücre disfonksiyonu nedeniyle protrombotik bir durumdur. Literatürde VTE için risk faktörü olarak belirtilmiştir (97-100,282-286). DM'de kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık riski 2-4 kat artmıştır (321). DM ile beraber VTE riski artışında ilerleyen yaş, obezite, eşlik eden diğer sistemik hastalık durumu sinerjistik etki göstermektedir (97,279-281). Diabetik hastalarda artmış VTE riski beraberinde komorbid durumların fazla görülmesi major cerrahi ya da akut hastalık nedeni hastaneye yatış öykülerinin fazla olmasıyla açıklanabilir (183,287). DM venöz olduğu kadar arteriyel tromboz oluşumunda da etkilidir (97-100,277,282-286). Diabete sekonder komplikasyonlardan DKA'da ortaya çıkan dehidratasyon venöz stazın artmasına yol açarak DVT oluşumunu kolaylaştırabilir (321). Metabolik sendromun idiyomatik VTE oluşumuyla ilişkili olduğunu bildiren pek çok yayın vardır. Yayınlarda özellikle abdominal obezite ve trigliserid yüksekliğinin idiyomatik DVT ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (191,289-291). Bizim çalışmamızda hastaların 14'de (%12,7) DM saptanmıştı. DM hem tek başına hem de eşlik eden diğer ek sistemik hastalıkların beraberliğinde değerlendirildiğinde gruplar arasında tromboz gelişimi açısından bir fark

saptanmamıştır. Ancak diabetik hasta sayısının az olmasının bu farkın olmamasında rol oynayabileceği düşünüldü.

Vaskülitlerde; inflamasyon damar endotel yapısında hasar oluşumu tromboz oluşumuna zemin hazırlar. ANCA(+) vaskülitlerde tedavi tipiyle ilişkisiz tromboz insidansının arttığı bildirilmiştir (292,293). Tromboz riskinin hastalığın özellikle aktif olduğu dönemde daha fazla olduğu vurgulanmıştır (294). Bir çalışmada Wegener’li hastalarda antifosfolipid antikor birlikteliğinin artmış olduğu; ancak normal popülasyondan farklı olmadığı bulunmuştur. Benzer şekilde genetik mutasyon varlığının da normal popülasyondan farklı olmadığı belirtilmiştir (295). Behçet hastalığında serebral sinus, hepatik ven gibi daha nadir görülen yerlerde trombüs gelişebilmektedir (296-300). Behçet hastalığına bağlı gelişen trombozda mevcut tedavideki immunsupresiflere ilaveten antikoagulan eklenmesinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (301). Literatürde polimyaljia romatikada antikardiyolipin ve lupus antikoagulanın artmış olmasının VTE ile ilişkili bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. PAN’da riskin ANCA(+) vaskülitlerden daha az olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Kawasaki, HSP’de de VTE riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. RA’de antikardiyolipin antikorlarının bulunması ve protein S seviyelerinin azalmasına sekonder tromboz riskinin artabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (302-310). Bizim çalışmamızda toplam 5 hastada (%4,5) bağ doku hastalığı mevcuttu. Hastaların 1’inde romatoid artrit, diğerleri mixt bağ dokusu hastalığı tanıları yer almaktaydı. Hasta sayılarının az olması nedeniyle bağ doku hastalığının tromboz etyolojisindeki rolü için kesin yorum yapılamamıştır.

Obesite tek başına olduğu kadar beraberinde sigara kullanımı, ileri yaş, immobilizasyon, OC kullanımı ve hemostatik bir risk faktörü varlığında VTE gelişim riskini artırmaktadır. Obesite, DM ve metabolik sendrom arteriyel tromboz riskini de artırmaktadır (98,100,191). Literatürde kadınlar arasında yapılan prospektif bir çalışmada obesite, sigara ve hipertansiyonun VTE’de bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Amerika’da yapılan bir çalışmada obesitenin her iki cinsten de DVT riski ile güçlü ilişkili olduğu belirtilmiştir (271). Hastaların vücut kitle indeksine (kg/m<sup>2</sup>) göre obesite değerlendirildi. 30 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki değerler obes kabul edildi. Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların 15’de (%13,6) obesite saptandı. Obesiteye eşlik eden ek sistemik hastalık ya da başka risk faktörü

varlığında hem tromboz lokalizasyon grupları hem de yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştı. Bu durum hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Sigara, yüksek kan basıncı ve kolesterol seviyeleri kardiyovasküler hastalık için klasik birer risk faktörüdürler (194). Pomp ve arkadaşları sigaranın VTE riskini göreceli olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada sigaranın doz bağımlı olarak riski artırdığı ve geriye dönüşebilir bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (194,195). Başka bir çalışmada sigara kullanımının CRP, fibrinojen ve homosistein değerlerini artırarak VTE gelişiminde risk oluşturduğu belirtilmiştir (248). Bizim çalışmamızda hastaların 42'sinde (%38,2) sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Hiperlipidemi için literatürde bir çalışmada tromboz riskinin kesin olmadığı ancak tedavide kullanılan statinlerin venöz tromboz riskini belirgin azalttığı belirtilmiştir (196,197). Doggen ve arkadaşları yüksek serum TG değerlerinin postmenapozal kadınlarda venöz tromboz riskini ikiye katladığını bildirmişlerdir (271). Hastalarımızın 20'sinde (%18,2) hiperlipidemi saptanmıştı. Trigliserid değerleri 40-59 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olarak bulundu.

Hemostatik risk faktörlerinden ATIII eksikliği; VTE ve gebelik kayıplarında artmış risk oluşturur. Arteriyel trombozla ilişkisi daha zayıftır. ATIII eksikliğine bağlı tromboz gelişim riski ailesel öyküye, yaşa ve diğer trombofililerin olup olmadığına bağlıdır (249,251). Literatürde ATIII eksikliğinin 20'li yaşlardan sonra özellikle 50'li yaşlarda tromboz riskini daha da artırdığı belirtilmiştir (250-252). ATIII eksikliği olan kadınlarda gebelikle ilişkili VTE riski antikoagulan profilaksi verilmezse yüksektir (210,254). Önceden trombus öyküsü olmayan kadınlarda gebelik sırasında %31 oranında VTE gelişebileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada VTE epizodlarının yarısından çoğunun postpartum dönemde gelişebileceği vurgulanmıştır. (210,254) Başka bir çalışmada ATIII eksikliği olan kadınlarda fetal kayıp riskinin arttığı bunun da daha çok 28. haftadan sonra olduğu bildirilmiştir (238). Benzer olarak ölü doğum riskinin 5 kat arttığı da belirtilmiştir (238). Yayınlarda ATIII eksikliği olanların tedavisinde heparin direnci riski ve trombus ilerlemesi belirtilmiştir (256). Bir çalışmada ATIII eksikliği olan ve ailede tromboz öyküsü olan kişilerde VTE insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada trombozun %58 oranında spontan geliştiği

%42'de ek bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (257). OC kullanan 2500 kadını içeren bir çalışmada bakılan AT seviyesinde anlamlı bir azalma saptandığı belirtilmiştir (237). Avrupa'da yapılan bir çalışmada ATIII eksikliği Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu varlığı ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (258). Venöz trombozlu hastalarda prevalansı %1-3 olarak belirtilmiştir (259). Başka bir çalışmada da ATIII eksikliğinin Protein C ve S ile birlikte VTE'de %5-15 oranında rol oynadığı belirtilmiştir (260). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ATIII eksikliği 9 hastada (%13,4) saptanmıştır. Tromboz lokalizasyonlarına göre ATIII düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı. AT III düzeyi ekstremite trombozu olan grupta daha düşük saptanmıştır.

Protein S eksikliği tekrarlayan VTE ve fetal kayıplarda rol oynayabilir. Prevalansını bildiren pek çok çalışma vardır (239-243). Klinikte hastaların genellikle yarıdan fazlasında geçici bir risk faktörü olmadan spontan olarak trombüs oluşumu görülür (239). Her iki cinsiyette de daha çok ileri yaşlarda özellikle de 55'li yaşlarda semptomatik hale gelir (244). Protein S eksikliğinin arteriyel tromboza neden olduğuna dair inandırıcı çalışmalar yoktur (239,322). Protein S eksikliği ile beraber 3. jenerasyon OC kullanımını belirgin şekilde tromboz riskini artırır (239). Gebelikte de VTE riskini 3.trimesterde daha çok olmak üzere artırır, fetal kayıp oranını da yükseltir (212,240-243,246). Çalışmamızdaki hastalarda Protein S düzeyi 18 hastada (%22,2) % 60'ın altında bulunmuştu. Protein S eksikliği açısından yaş gruplarına göre gruplar arasında fark saptanmamıştı. Tromboz lokalizasyonuna göre; PTE grubunda Protein S değeri diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştı.

Protein C eksikliği ATIII eksikliğine oldukça benzerdir. Oluşan trombozlar %70 spontan, %30 ek risk faktörleri varlığında görülür. Genç yaşlarda asemptomatik seyrederken özellikle 50'li yaşlara doğru tromboz riski artmaktadır. Tekrarlayan trombozu olanların %60'da PTE görülenlerin % 40'da rapor edilmiştir (323). Yaygın olarak bacak derin venleri, iliofemoral venler ve mesenterik venlerde lokalize olan trombozlarla seyredir. OC gibi diğer kazanılmış bir risk faktörü varlığında nadir yerlerde de tromboz oluşumuna neden olabilir (324-326). Literatürde arteriyel trombozda etkili olduğuna dair geniş çaplı çalışmalar vardır ancak güvenilirlikleri tartışmalıdır (327-329). Fetal kayıp üzerine etkisi Protein S ve ATIII eksikliğindeki gibidir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda Protein C düzeyi 23 hastada (%28,1)

%70'in altında saptanmıştı. Protein C eksikliği açısından yaş gruplarına göre gruplar arasında fark saptanmamıştı. Protein S düzeyi karın içi trombozu olan hastalarda diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştı.

Homosistein hem edinilmiş hem de herediter nedenlerle yükselebilir. En yaygın görülen genetik defekt MTHFR gen mutasyonu pozitifliği (247). Plazma homosistein düzeyi B6, B12 ve folik asit eksikliğinde artabilir. Homosistein yüksekliği hem aterosklerotik vasküler hastalık hem de VTE için bağımsız bir risk faktörüdür (234). Literatürde venöz tromboz etyolojisinde %10-25 oranında yer aldığı bildirilmektedir (272,273). Başka bir çalışmada 40 yaş altı DVT'li hastaların %19'da hiperhomosisteinemi saptanmıştır (274). Herediter nedenlere bağlı homosisteinemi rekurren, genç yaşta, atipik lokalizasyonlu ve idiopatik provokatif nedenden sonra oluşan tromboza neden olur (235). Literatürde homosistein seviyesinin 60 yaş öncesinde venöz tromboz gelişen hastaların %25'de daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (236). 70 yaş altı ilk kez VTE geçiren hastaların yer aldığı çalışmada hiperhomosisteineminin Protein C, S ve APCR gibi iyi bilinen risk faktörlerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek homosistein seviyeleri ile tromboz ilişkisinin kadınlarda erkeklere göre daha güçlü olduğu belirtilmiştir (234). Literatürde uzun dönem OC kullanımı folat eksikliğinin neden olduğundan hiperhomosisteinemi tetikleyebileceği belirtilmiştir. Ayrıca pernisiyöz anemi, KBY, SVO, kalp yetmezliği ve İBH gibi ek hastalıklara bağlı olarak da homosistein yükselebilir (235). Çalışmadaki hastalarda homosistein düzeyi 26 hastada (%26,8) 15 µM/L'den yüksek bulunmuştu. Bu hastaların 11'de beraberinde MTHFR gen mutasyonu 8'nde heterozigot ve 3'nde homozigot mutant olarak saptanmıştı.

Antifosfolipid antikor sendromu (AFS) ile ilgili 1000 kişilik bir çalışmada DVT %32, PTE %9, trombositopeni %22 oranında görüldüğü bildirilmiştir (198). Literatürde venöz veya arteriyel tromboz ve/veya tromboemboli riskinin lupus antikoagulanı (LA) pozitifliği veya orta-yüksek titrelerde antikardiyolipin (AKL) düzeyi olanlarda arttığı belirtilmiştir (199). Antifosfolipid antikor yüksekliğine bağlı venöz tromboz arteriyel trombozdan daha sıktır. En yaygın DVT olmak üzere renal, axiller, hepatik, serebral venlerde de tromboza neden olabilir (330,331). Literatürde tromboz yeri ile AKL antikor tipini ilişkilendiren birkaç çalışma



vardır. 637 hastalık retrospektif bir çalışmada; DVT ve PTE LA'nı pozitif olan hastalarda koroner, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı da artmış AKL antikorlu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (330,331). AKL antikorlar DVT'li hastaların yaklaşık %5-21'de saptanabilir (331,332). DVT insidansı AKL seviyesi ile korele olabilir. DVT'li hastalarda yapılan bir çalışmada AKL seviyeleri %44 hastada yüksek, %28 hastada düşük ve %10 hastada negatif saptandığı bildirilmiştir (11,333,334). Ayrıca literatürde AKL antikorları varlığının tekrarlayan tromboz için risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (288,318). Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda AKL IgM 6 hastada, AKL IgG 4 hastada pozitif saptanmıştı. Hasta izlemlerinde parametrelerin tekrarına bakılmadığı ve bu laboratuvar değerlerini destekleyecek başka bulgu saptanmadığından değerlerin yüksekliği açısından bir yorum yapılamadı.

Tromboza neden olan herediter trombofililer arasında en yaygın görüleni Faktör V Leiden mutasyonudur. Bir çalışmada DVT'li hastalarda %20 oranında görüldüğü belirtilmiştir (5). Bu mutasyon pozitifliği klinikte daha çok DVT ve/veya PTE daha nadir olarak da serebral, mesenterik, portal venlerde tromboza neden olur (285). Mutasyon varlığının VTE tekrar riskini arttırdığına dair pek çok yayın vardır (203,204). Beraberinde OC kullanımı gibi başka protrombotik faktörlerin varlığında risk belirgin derecede artar (25). Mutasyona eşlik eden SVO, AMI gibi ek hastalıkların varlığında tromboz riski daha da artar (218). Çalışmamızdaki hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu 32 hastada (%38,1) saptanmıştı. Hem yaş grubu hem de tromboz lokalizasyonlarına göre mutasyon pozitifliği açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

APCR pozitif hastaların en az %90'ında Faktör V Leiden mutasyonu vardır. Gebelik, OC kullanımı, SLE, AFAS ve serebral iskemik hastalıklara sekonder olarak da APCR görülebilir (222). Her yıl doğu ülkelerinde 1000'de 1 Avrupa'da ise 300.000'de 1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. DVT etyolojisinde %20-60 oranında rol aldığı belirtilmiştir (141,230,231,233). Faktör V Leiden pozitifliği olanlarda trombotik riskin olmayanlara göre 5-10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (89). Literatürde tüm yaş gruplarında APCR veya Faktör V Leiden pozitifliği olanlarda DVT'nin PTE'ye göre daha çok görüldüğü saptanmıştır (227,228). APCR'nın diğer herediter risk faktörlerinden en çok ATIII eksikliği ile beraber olduğu

görülmektedir (222). Erken gebelik ve postpartum dönemde daha çok izlenir. Özellikle 2. trimester fetal kayıplarda rol alır (225,226). APCR olanlarda beraberinde OC kullanımında tromboz riski daha da artacağından APCR olan hastaların OC kullanmaları önerilmemektedir (222). Günümüzde postoperatif tromboz riski cerrahi profilaksinin yaygın olarak kullanılmasıyla eskiye nazaran daha az görülmektedir. Yayınlarda APCR olanlarda verilen profilaksi nedeniyle venografi ile tanı alan DVT'li hastaların yaklaşık olarak %50'de tromboz riskinin azaldığı belirtilmiştir (222). Literatürde APCR pozitifliğinin AMI ve SVO gibi hastalıkları artırmadığına dair pek çok prospektif ve retrospektif çalışma vardır (222). Ancak APCR pozitifliğinin yenidoğan ve küçük çocuklarda hem arteriyel hem de venöz trombozda önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar da vardır (223,224). Çalışma grubumuzdaki hastalarda APCR 8 hastada (%13,1) pozitif saptanmıştı. APCR pozitifliği her zaman Faktör V Leiden mutasyonuna eşlik etmekteydi. APCR pozitifliği açısından tromboz lokalizasyonu ve yaş grupları arasında fark saptanmamıştı. Yaş ile APCR sıklığının arttığı bilinmekle birlikte (222) bizim hasta grubunda sayı azlığı nedeniyle bu bulgu gösterilememiş olabilir.

Literatürde Protrombin gen mutasyonu ile ilgili olarak sağlıklı kişilerde %2, tromboz hastalarında %6-7 oranında görüldüğü tromboz etiyojisinde orta derecede bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (25). Benzer olarak başka bir çalışmada sağlıklı populasyonda %1-4 oranında görüldüğü güney Avrupa'da daha yaygın olduğu saptanmıştır. Ayrıca mutasyon pozitifliğinin venöz trombozda 3 kat artışa neden olduğu belirtilmiştir (221). Başka bir çalışmada cinsiyet ve yaşları farksız olan grupta DVT riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (143). Başka bir çalışmada da idiyopatik portal ven trombozlu hastaların %40'da mutasyon pozitifliği saptanmıştır (278). Diğer bir çalışmada protrombin ve Faktör V Leiden pozitifliğinin VTE riskini %20 oranında artırdığı bildirilmiştir (284). Benzer durum Protein C ve S, AT III eksikliği için de geçerlidir. Aynı çalışmada VTE tekrarının da arttığı bildirilmiştir (255). Özellikle OC kullanan hastalarda serebral ven tromboz riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (245,253). Protrombin gen mutasyonu yaşlı hastalarda serebrovasküler iskemik hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmiyor (193). Benzer olarak iskemik inme ve geçici iskemik atak (TİA) atağı olan hastalarda, gen mutasyonu prevalansı kontrol grubundan farklı saptanmamıştır (253). Ancak, genç hastalarda özellikle

50 – 60 yaş altı iskemik inme ve TIA'lı hastalarda kontrol grubuna göre gen mutasyonu daha fazla saptanmıştır (192,232). Çalışmamızdaki hastalarda Protrombin gen mutasyonu 16 hastada (%19,5) saptanmıştı. Hem yaş grupları hem tromboz lokalizasyonlarına göre gruplar arasında fark bulunmadı.

Prospektif bir çalışmada MTHFR gen mutasyonu pozitif olanlarda plazma homosistein seviyesi %25 oranında yüksek olarak bulunmuş ve intrakranial hastalık ve VTE riskini artırmadığı görülmüştür (312). Gen mutasyonu pozitifliğinin normal populasyonda %5-14 oranında görüldüğünü bildiren yayınlar vardır (220,229). Sadece erkeklerde yapılan retrospektif bir çalışmada mutasyon pozitifliği %11,5 oranında bulunmuştur (213). Çalışmamızda MTHFR gen mutasyonu 37 hastada (%52,9) heterozigot ve 5 hastada (%7,1) homozigot olarak bulundu. MTHFR heterozigot mutasyonu ile homosistein düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı. MTHFR homozigot mutant olanlar ile homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum MTHFR homozigot mutant olan hastaların sayıca az olması ile açıklanabilir.

Çalışma hastalarında mevcut tanıya veya verilen tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon hasta dosya kayıtlarında belirtilmemiştir.

Tromboz tedavisinde amaç etkilenen organın beslenmesinin sağlanması trombüs büyümesinin ve yayılmasının önlenmesidir. VTE'de tedavinin dayanak noktası antikoagulasyondur. Akut VTE tedavisinde intravenöz unfraksiyone heparin (UFH) veya ciltaltı düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH). İntravenöz UFH başlangıçta yükleme dozuna ek olarak APTT'ye göre takip eden dozlarda uygulanır. LMWH ve UFH'nin DVT ve masif olmayan PTE akut tedavisinde etkinliklerinin eşit olduğu; her ikisi için de erken tekrar riskini yaklaşık olarak %3 oranında azalttıkları bildirilmiştir (313). LMWH kullanımı; uygulamasının kolay olması, ayaktan hasta grubunda uygulanabilmesi, takibinde herhangi bir laboratuvar testine ihtiyaç duyulmaması ve rekürrens önlenmesinde iki kat daha üstün olması nedeniyle tavsiye edilmektedir (314). LMWH major kanama ya da VTE tekrarı açısından fark olmaksızın günde bir veya iki kez uygulanabilir. Sadece renal yetmezlik, obesite, gebelik veya aktif malignensili hastalarda günde bir kez kullanımı yeterli olmayabilir (313). Fondaparinux bir FXa inhibitörü olup; günde bir kez uygulanan, yarı ömrü uzun ve antikoagulan etkinin geri

döndürülebilmesi için herhangi bir antidotu olmayan bir ajandır. Literatürde VTE tekrarı önlenmesinde ve kanama-mortalite açısından UFH ya da LMWH'e eşit olduğunu gösteren pek çok yayın vardır (313,315,316). Warfarin de başlangıçta akut VTE tedavisinde heparinle birlikte başlanıp, INR 2'ye yükseldikten sonra tek başına oral antikoagülasyonla devam edilir. Warfarin doz ayarlamasında vücut ağırlığı, ırk, nutrisyonel durum, aldığı medikasyonlar ve tiroid fonksiyonları gibi faktörler etkili olmaktadır. Tedavide INR takibiyle doz ayarlaması yapılmaktadır. Masif PTE'de seçilmiş hastalarda trombolitik tedavi de uygulanabilir (313). Tedavi süresi; major (cerrahi, travma, immobilizasyon vb) ya da minor (gebelik, OC kullanımı vb.) geçici bir risk faktörü varlığında en az 3 ay olmalıdır. Kolaylaştırıcı risk faktörü olmayan trombozlarda ise 6-12 ay süreyle antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir. Benzer olarak genetik trombofili saptanması durumunda da eşlik eden genetik trombofiliye göre 12 ay-uzun süreli antikoagülasyon planlanmaktadır. Tekrarlayan VTE'lerde de ömür boyu tedavi verilmesi gerektiği belirtiliyor (314). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların 109'na literatürde belirtildiği şekilde tedavi verildiği saptandı. Hastalarda parenteral olarak UFH ve DMAH tedavileri ile başlanıp, idame tedavide warfarin verilmişti. Tedavi verilmeyerek izlenen 1 hastanın ileri yaşı ve geçirilmiş gastrointestinal kanama öyküsü nedeniyle antikoagüle edilmediği görüldü.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada 2003-2008 yılları arasında VTE tanısı almış toplam 110 hastanın epidemiyolojik ve hastalıkla ilgili etiyolojik nedenler değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar ve bu sonuçlar doğrultusunda önerilerde bulunulmuştur.

1. Hastalarda en sık PTE, sonra sırasıyla DVT ve karın içi bölgesinde tromboz saptandı.
3. Hastalara; PTE tanısı akciğer tomografisi, DVT tanısı doppler-USG ve karın içi tromboz tanısı karın tomografisi ile konulmuştu.
4. Tromboza eşlik eden ek sistemik hastalıklar arasında en sık HT, daha sonra hiperlipidemi görüldü. Hiperlipidemi 40-59 yaşta diğer hastalıklar 60 yaş üzerinde daha sık olarak gözlemlendi.
5. Tromboza eşlik eden diğer ek risk faktörlerinden en sıklıkla obezite, cerrahi, immobilizasyon ve sigara kullanımı yer almaktaydı.
6. Çalışmadaki hastalarda eşit oranda ailede tromboz öyküsü ve önceden tromboz geçirme öyküsü vardı.
7. Çalışmamızda genetik mutasyonların bulunma sıklığı; sırasına göre MTHFR mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin gen mutasyonu olarak saptandı.
8. Yaş grupları ile fibrinojen ve homosistein düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Her iki parametre 60 yaş üzeri grupta 40 yaş altı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
9. Tromboz lokalizasyonlarına göre Protein C, Protein S ve Antitrombin III düzeyleri açısından anlamlı ilişki bulundu. PTE grubunda Protein S, ekstremitelerde Antitrombin III ve karın içi trombozlu grupta Protein C düşük olarak saptandı.
10. Çalışmada daha önceden antiagregan tedavi almış olmakla, hastalarda tekrarlayan tromboz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
11. Hastalara akut dönemde DMAH veya UFH idame olarak da warfarin ve ASA tedavileri verilmişti.
12. VTE, hastanelerde farklı bilim dalları tarafından yönetilen ve nedene yönelik araştırmaların çoğunlukla yapılmadığı bir hastalık grubudur. Bu hastaların takibi ile ilgili çalışmalar yapmak üzere hastanelerde bir çalışma grubu oluşturulabilir. Takip eden

bölümlerin kullanımına açık bir veritabanı oluşturularak, verilerin eksiksiz kaydedilmesi sağlanabilir.

**13.** Venöz tromboemboli sistemik bir hastalık olduğundan etiyolojik risk faktörlerinin belirlenmesi açısından daha fazla hasta sayısı ile uzun süre takipli ve kontrollü çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

**14.** Bizim çalışmamızın olumsuz yönü, trombozlu hastalarda nedene yönelik araştırma yapılmasında eksiklik olması nedeniyle verileri tam olan hasta sayısının az olmasıydı. Bu geriye dönük olarak yapılan çalışma, Başkent Üniversitesinde VTE konusunda yapılacak ileri dönük ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ışık tutabilir.

## **7.KAYNAKLAR**

1. Periard D, Haesler E, Ducrey N, vonder Weid N, Mazzolai L. Venous thromboembolic disease in adolescents Rev Med Suisse, 2006 Feb 1;2(51):318-322.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007 Oct;98(4):756-764
3. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood 87: 3531, 1996
4. Deitelzweig S, Jaff MR. Medical management of venous thromboembolic disease. Tech Vasc Interv Radiol. 2004 Jun;7(2):63-67
5. Christopher M. Ulger, Chad Jacobs, Nilesh H. Patel. Epidemiology of acute deep vein thrombosis Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol 7, No 2 (June), 2004:50-54
6. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585
7. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. Thromb Haemost. 2006 Jan;95(1): 56-64.
8. Kroegel C, Reissing A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: Epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. Respiration. 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003; 107:I-4-I-8.
10. Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007;44:62-69.
11. Wahl DG; Guillemin F; de Maistre E; Perret-Guillaume C; Lecompte T; Thibaut G Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. Lupus 1998;7(1):15-22.
12. Doç. Dr. Yavuz BAYKAL. Prof. Dr. Selahattin ERİKÇİ Ven Hastalıkları.
13. Roy L, Silverstein, Kenneth A, Bauer, Mary Cushman, Charles T. Esmon, William B. Ershler and Russell P. Tracy Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers Blood, 2007 110: 3097-3101
14. Kumar V, Cotran R: S, Robbins S. L Thrombosis – Embolism, Basic Pathology, 1995 (fifth edition): 65-75.
15. Freiman D: The structure of thrombi. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1987
16. Prins MH, Hirsh J: A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. Arch Intern Med 151:1721, 1991
17. Virchow R: Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medtzin. Frankfurt, Medinger Sohn & Company, 1856
18. William L. Nichols and E. J. Walter Bowie Thromboembolism, Chapter 20, A History of Blood Coagulation, 2001: 165-189

19. Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM, Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:652-655
20. Düzgün N, Ates A, Aydintuğ OT, et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:65-68
21. Sarica-Kucukoğlu R, Akdağ-Kose A, Kayabal IM, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int. J Dermatol* 2006; 45:919-921
22. Weidner S, Hafezi – Rachtı S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55:146-149
23. von Scheven E, Lu TT, Emery HM, et al. Thrombosis and pediatric Wegener's Granulomatosis: Acquired and genetic risk factors for hypercoagulability. *Arthritis Rheum* 2003; 49:862-865
24. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factors for disease: an overview. *Clin Chem Lab Med* 2001; 49:666-674
25. Zöllner B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica*. 1999 Jan;84(1):59-70
26. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med*. 1997 Apr 15;126(8):638-644
27. Mustafa Emmiler, Cevdet Uğur, Koçoğulları, Ercument Ayva, Ahmet Çekirdekçi Cost, Death And Morbidity Averted With Venous Thromboembolism Prophylaxis *J Surg Arts*, 2008;1(2):1-10.
28. G.Mommertz,F.Sıgala,T.R.Glowka et al. Differences of venous thromboembolic risks in vascular general and trauma surgery patients *J Cardiovasc Surg* 2007 ;48:727-733
29. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-768.
30. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343:1758-1764.
31. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
32. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1465-1471.
33. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
34. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
35. Hughes RJ, Hopkins RJ, Hill S, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travelers: the New Zealand Air Traveler's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet*. 2003;362:2039-2044.
36. Schwarz T, Siegert G, Oettler W, et al. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Intern Med*. 2003;163:2759-2764.



37. Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ*. 2003;327:1072.
38. Gibbs NM: Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed rest. *Br J Surg* 45:209-236, 1957
39. Kierkegaard A; Norgren L; Olsson CG; Castenfors J; Persson G; Persson S Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987;222(5):409-414
40. Heit JA; Kobbervig CE; James AH; Petterson TM; Bailey KR; Melton LJ 3rd Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):697-706.
41. Meissner MH, Strandness DE: The epidemiology and natural history of acute deep venous thrombosis, in Gloviczki P, Yao JST (eds): *The handbook on venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum* (ed 2). London, Arnold Publishers, 2001, pp 36-48
42. Anderson FA Jr; Wheeler HB; Goldberg RJ; Hosmer DW; Patwardhan NA; Jovanovic B; Forcier A; Dalen JE A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 May;151(5):933-938.
43. Zurborn KH, Duscha H, Gram J, et al Investigations of the coagulation system and fibrinolysis in patients with disseminated adenocarcinomas and non-Hodgkin lymphomas. *Oncology* 45:608-612, 1990
44. Bick RL Coagulation abnormalities in malignancy: A review *Semin Thromb Hemost* 18:353-369, 1992
45. Nordstrom M, Lindblad B, Berqvist D, et al A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 232:155-160, 1992
46. Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al Occult cancer in patient with deep venous thrombosis: A systemic approach *Cancer* 67:541-545, 1991
47. Rickler FR, Edwards RL, Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited *Blood* 62 :14-31, 1983
48. Kennedy, Margaret 1; Andreescu, Astrid C. M. 1; Greenblatt, Marc S. 1; Jiang, Hongyu 2; Thomas, Christian A. 1,3; Chassereau, Laurie 1; Wong, Cheung 4; Durda, Peter 5; Cushman, Mary 1,5 Factor V Leiden, prothrombin 20210A and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *British Journal of Haematology*. 128(3):386-388, February 2005.
49. Koster T, Small R-A, Rosendaal FR, et al Oral contraceptives and venous thromboembolism: A quantitative discussion of the uncertainties *J Intern Med* 238:31-37, 1995
50. Francesco Dentali, Mark Crowther and Walter Ageno Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis *Blood* Prepublished online Jan 5, 2006; 2006 107: 2766-2773
51. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, et al Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Population based case-control study. *BMJ* 314:796-800, 1997
52. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jun;180(6 Pt 2):S357-63
53. Pomp ER; le Cessie S; Rosendaal FR; Doggen CJ Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations *Br J Haematol*. 2007 Oct;139(2):289-896.

54. Schorer AE; Singh J; Basara ML Dysfibrinogenemia: a case with thrombosis (fibrinogen Richfield) and an overview of the clinical and laboratory spectrum. *Am J Hematol* 1995 Nov;50(3):200-208.
55. Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In: Tuddenham EGD (Ed): *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK, Bailliere Tindall, 1989; p: 961
56. Bjork I, Danielsson A, Fenton JW, Jornwall H. The site in human antithrombin for functional proleolytic cleavage by human thrombin. *FEBS Lett* 1981; 126: 257
57. Laffan M, Tuddenham E. Inherited thrombophilias. *Q J Med* 1997; 90: 375-378
58. Tait RC, Walker ID, Perry DC, Islam SIAM, Daly ME, McCall F. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-112
59. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58:1094-1099
60. Macik B, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 1995; 16: 375-387
61. Kisiel W. Human plasma protein C. Isolation, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J Clin Invest* 1979; 64: 761-767
62. Epstein DJ, Bergum W, Bajaj SP, Rapaport SI. Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol* 1984;82:573-7
63. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995;77: 1
64. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-52
65. 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: 330-337
66. Kikkawa Y. Laboratory work-up of patients with heritable thrombotic disorders. *West J Med* 1997; 167: 34-45
67. Cavenagh J, Colvin B. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J* 1995; 72: 87-94
68. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370
69. Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In Bertina RM (ed). *Protein C and Related Proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone; 1988; p 203
70. Martinez J Congenital dysfibrinogenemia. *Curr Opin Hematol* 1997 Sep;4(5):357-365.
71. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008
72. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338:1042,1998.
73. D'Angelo A, Selhub J: Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 90: 1,1997.
74. Key NS, McGlennen RC: Hyperhomocysteinemia and thrombophilia *Arch Pathol Lab Med* 126:1367, 2002.
75. Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 346:752-763, 2002.
76. Hanly JG: Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 168:1675-1982,2003.

77. Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353:1348-1353, 1999.
78. Goodnight SH: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Op Hematol* 1:354-361, 1994.
79. Santoro SA: Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: Underlying pathogenetic mechanisms. *Blood* 83:2389-2391, 1994.
80. Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I: Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 109:704-715, 2000.
81. Greaves M: Autoimmune thrombophilic syndromes. *Haematologica* 84 : 32-35,1999
82. Petri M : Epidemiology of antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 15:145-151, 2000.
83. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al : Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 86:3685-3691, 1995.
84. Simioni P, Prandoni P, Zanon E et al: Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 76:187-189, 1996.
85. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al: Anticardiolipin antibodies and the risk of ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 117:997-1002,1992.
86. Nojima J, Suehisa E, Akita N et al: Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants. *Br J Haematol* 96:447-450, 1997.
87. Vaarala O, Manttari M, Manninen V et al : Anti-cardiolipin antibodies and the risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 91:23-27,1995.
88. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, Havstad S: Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 23 (Supp 1):29-32,1992.
89. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64,1994.
90. McGlennen RC, Key NS: Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med* 126:1319, 2002.
91. Lensing AW; Prandoni P; Brandjes D; Huisman PM; Vigo M; Tomasella G; Krekt J; Wouter Ten Cate J; Huisman MV; Buller HR Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989 Feb 9;320(6):342-345
92. Lowe, G.D.O Update on the cardiovascular risk of hormone replacement therapy. *Women's Health*, 3, 87-97, 2007
93. Grodstein F; Stampfer MJ; Goldhaber SZ; Manson JE; Colditz GA; Speizer FE; Willett WC; Hennekens CH Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996 Oct 12;348(9033):983-987.
94. Miller J; Chan BK; Nelson HD Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 May 7;136(9):680-690.
95. Ophira Salomon, David M. Steinberg, Nira Koren-Morag, David Tanne and Uri Seligsohn Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency *Blood*. 2008;111:4113-4117
96. Hulley S; Furberg C; Barrett-Connor E; Cauley J; Grady D; Haskell W; Knopp R; Lowery M; Satterfield S; Schrott H; Vittinghoff E; Hunninghake D Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 Jul 3;288(1):58-66.

- 97.** Tsai AW; Cushman M; Rosamond WD; Heckbert SR; Polak JF; Folsom AR Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002 May 27;162(10):1182-1189.
- 98.** Ageno W; Becattini C; Brighton T; Selby R; Kamphuisen PW Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102. Epub 2007 Dec 17.
- 99.** Helmerhorst FM; Bloemenkamp KW; Rosendaal FR; Vandenbroucke JP Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 Jul;78(1):327-333.
- 100.** Goldhaber SZ; Grodstein F; Stampfer MJ; Manson JE; Colditz GA; Speizer FE; Willett WC; Hennekens CH A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997 Feb 26;277(8):642-645.
- 101.** Farmer RD; Lawrenson RA; Todd JC; Williams TJ; MacRae KD; Tyrer F; Leydon GM A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Jun;49(6):580-590.
- 102.** Pomp ER; Rosendaal FR; Doggen CJ Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):97-102.
- 103.** Pomp, E.R., Rosendaal, F.R. & Doggen, C.J.M. Smoking Increases the Risk of Venous Thrombosis. 2007 International Society on Thrombosis and Haemostasis Abstracts (P-T-546). XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Available at <http://isth2007.abstractsondemand.com/> (December 2007)
- 104.** Stein PD; Beemath A; Olson RE Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):978-980
- 105.** Goldhaber SZ; Savage DD; Garrison RJ; Castelli WP; Kannel WB; McNamara PM; Gherardi G; Feinleib Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983 Jun;74(6):1023-1028.
- 106.** Hansson PO; Eriksson H; Welin L; Svardsudd K; Wilhelmsen L Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999 Sep 13;159(16):1886-1890
- 107.** Kucher N; Tapson VF; Goldhaber SZ Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005 Mar;93(3):494-498
- 108.** Mayhan WG; Sharpe GM Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: effect of superoxide dismutase. *J Appl Physiol* 1999 Apr;86(4):1126-1134
- 109.** Li Z; Barrios V; Buchholz JN; Glenn TC; Duckles SP Chronic nicotine administration does not affect peripheral vascular reactivity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Dec;271(3):1135-1142
- 110.** Nowak J; Murray JJ; Oates JA; FitzGerald GA Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987 Jul;76(1):6-14
- 111.** Barua RS; Ambrose JA; Srivastava S; DeVoe MC; Eales-Reynolds LJ Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003 May 13;107(18):2342-2347. Epub 2003 Apr 21

- 112.** Newby DE; Wright RA; Labinjoh C; Ludlam CA; Fox KA; Boon NA; Webb DJ Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999 Mar 23;99(11):1411-1415
- 113.** Kannel WB; D'Agostino RB; Belanger AJ Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987 Apr;113(4):1006-1010
- 114.** Matetzky S; Tani S; Kangavari S; Dimayuga P; Yano J; Xu H; Chyu KY; Fishbein MC; Shah PK; Cercek B Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000 Aug 8;102(6):602-604
- 115.** Carine J. M. Doggen High coagulant factors & venous thrombosis *Blood*, Oct 2009; 114: 2854 - 2855.
- 116.** Mazzone A; Cusa C; Mazzucchelli I; Vezzoli M; Ottini E; Ghio S; Tossini G; Pacifici R; Zuccaro P Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clin Chem Lab Med* 2001 Sep;39(9):822-826
- 117.** Narkiewicz K; van de Borne PJ; Hausberg M; Cooley RL; Winniford MD; Davison DE; Somers VK Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998 Aug 11;98(6):528-534
- 118.** Cryer PE; Haymond MW; Santiago JV; Shah SD Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976 Sep 9;295(11):573-577
- 119.** Facchini FS; Hollenbeck CB; Jeppesen J; Chen YD; Reaven GM Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992 May 9;339(8802):1128-1130
- 120.** Craig WY; Palomaki GE; Haddow JE Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989 Mar 25;298(6676):784-788
- 121.** Smith NL, Hindorff LA, Heckbert SR, et al. Association of genetic variations with nonfatal venous thrombosis in postmenopausal women. *JAMA*. 2007;297(5):489-498.
- 122.** Grines CL; Topol EJ; O'Neill WW; George BS; Kereiakes D; Phillips HR; Leimberger JD; Woodlief LH; Califf RM Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995 Jan 15;91(2):298-303
- 123.** Levine RL; McCollum D; Hursting MJ How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*. 2006 Sep;130(3):681-687.
- 124.** Hughes M; Hayward CP; Warkentin TE; Horsewood P; Chorneyko KA; Kelton JG Morphological analysis of microparticle generation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000 Jul 1;96(1):188-194
- 125.** Visentin GP; Ford SE; Scott JP; Aster RH Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994 Jan;93(1):81-88
- 126.** Cines DB; Tomaski A; Tannenbaum S Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1987 Mar 5;316(10):581-589
- 127.** Landolfi R; Marchioli R; Patrono C Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost* 1997 Jul;78(1):617-621
- 128.** Rossi D; Cresta S; Destro T; Vendramin C; Bocchetta S; De Paoli L; Cerri M; Lunghi M; Gaidano G JAK2V617F in idiopathic venous thromboembolism occurring in the absence of

inherited or acquired thrombophilia. *Br J Haematol.* 2007 Sep;138(6):813-814. Epub 2007 Jul 23

**129.** Hillmen P; Lewis SM; Bessler M; Luzzatto L; Dacie JV Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995 Nov 9;333(19):1253-1258

**130.** H Tomizuka, K Hatake, S Kitagawa, et al Portal vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Acta Haematol.* 1999; 101:149-152.

**131.** Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, Sugiyama T, Hamada C, Kurihara Y, Shindo T, Ohhashi Y, Kitamura K, Yazaki Y. Methylenetetrahydrofolat Reductase Gene Polymorphism and Ischemic Stroke in Japanese. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 18;1465-1469. 1998

**132.** Li Z, Sun Li, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, Zhu Z, Zhao J, Ma A, Han Y, Wang Y, Shi Y, Ye J, Hui R. Elevated Plasma Homocysteine Was Associated With Hemorrhagic and Ischemic Stroke, but Methylenetetrahydrofolat Reductase Gene C677T Polymorphism Was a Risk Factor for Thrombotic Stroke. *Stroke.* 34(9);2085-2090, 2003

**133.** Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the Methylenetetrahydrofolat Reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 28;1739-1743, 1997

**134.** Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in Methylenetetrahydrofolat Reductase. *Nat Genet.* 10;111-3.1995

**135.** Choi BO, Kim NK, Kim SH, Kang MS, Lee S, Ahn JY, Kim OJ, Kim S, Oh D. Homozygous C677T mutation in the MTHFR gene as an independent risk factor for multiple small-artery occlusions. *Thrombosis Research.* 111;39-44, 2003

**136.** Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, Kuczynska-Zardzewialy A, Szlagowska D, Windyga J, Schroder W, Hermann FH, Jedzejowska H. Faktor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and Methylenetetrahydrofolat Reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 7;346-350, 2001

**137.** Akar N, Yilmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T. Faktor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis.* 2000; 30(3): 118 - 122.

**138.** Assmann SF, Hosmer DW, Lemeshow S, Mundt KA. Confidence intervals for measures of interaction. *Epidemiology.* 1996;7(3):286-290.

**139.** Wolfgang L, Aull S, Serles W. C677T MTHFR mutation and faktor V Leiden mutation in patients with TIA/Minor stroke: A case-control study. *Thrombosis research.* 93;61-9, 1999

**140.** Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of faktor V Leiden. *Lancet* 346: 1133-1134, 1995.

**141.** Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342: 1503-1506, 1993.

**142.** Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for faktor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85: 1504-1508, 1995.

**143.** Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698-3703, 1996.

- 144.** Sandler DA; Martin JF; Duncan JS; Blake GM; Ward P; Ramsay LE; Lamont AC; Ross B; Sherriff S; Walton L Diagnosis of deep-vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984 Sep 29;2(8405):716-719
- 145.** Birdwell BG; Raskob GE; Whitsett TL; Durica SS; Comp PC; George JN; Tyle TL; McKee PA The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998 Jan 1;128(1):1-7
- 146.** Huisman MV; Buller HR; ten Cate JW; Vreeken J Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986 Mar 27;314(13):823-828
- 147.** Hull R; Hirsh J; Sackett DL; Taylor DW; Carter C; Turpie AG; Powers P; Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Gent MCirculation* 1981 Sep;64(3):622-625.
- 148.** Stein PD; Beemath A; Matta F; Weg JG; Yusen RD; Hales CA; Hull RD; Leeper KV Jr; Sostman HD; Tapon VF; Buckley JD; Gottschalk A; Goodman LR; Wakefield TW; Woodard PK Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10):871-879
- 149.** Bell WR, Simon TL, DeMets DL The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli *Am J Med* 62:355,1977
- 150.** Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism *Chest* 88:819,1985
- 151.** Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan *Ann Intern Med* 98:891,1983
- 152.** Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993;270:2819-2822.
- 153.** Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, et al. Ddimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1996;156:939-946.
- 154.** Oger E, Lebroyer C, Bressollette L, et al. Evaluation of a new, rapid and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
- 155.** Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M, et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001;161:447-453.
- 156.** Comerota AJ. Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. In: Rutherford RW, editor. *Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1937-1941.
- 157.** Sprayregen S, Koenigsberg M, Haimovici H. Contrast venography and venous ultrasound imaging. In: Haimovici H, editor. *Haimovici's vascular surgery*. 4th ed. New York: Blackwell Science; 1996. p. 1166-1686.
- 158.** Mattos MA; Londrey GL; Leutz DW; Hodgson KJ; Ramsey DE; Barkmeier LD; Stauffer ES; Spadone DP; Sumner DS Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1992 Feb;15(2):366-375; discussion 375-376

- 159.** Monreal M; Montserrat E; Salvador R; Bechini J; Donoso L; MaCallejas J; Foz M Real-time ultrasound for diagnosis of symptomatic venous thrombosis and for screening of patients at risk: correlation with ascending conventional venography. *Angiology* 1989 Jun;40(6):527-533
- 160.** Alaçayır İ, Tüzüner A. Akut derin ven trombozu. *T Klin J Surgery* 2000; 5:69-77.
- 161.** Lensing AW; Buller HR; Prandoni P; Batchelor D; Molenaar AH; Cogo A; Vigo M; Huisman PM; ten Cate JW Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992 Jan 23;67(1):8-12.
- 162.** Heijboer H; Cogo A; Buller HR; Prandoni P; ten Cate JW Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992 Sep;152(9):1901-1903
- 163.** Carpenter JP; Holland GA; Baum RA; Owen RS; Carpenter JT; Cope C Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993 Nov;18(5):734-741
- 164.** Montgomery KD; Potter HG; Helfet DL Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1995 Nov;77(11):1639-1649
- 165.** Moody AR; Pollock JG; O'Connor AR; Bagnall M Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 1998 Nov;209(2):349-355
- 166.** Fraser DG; Moody AR; Davidson IR; Martel AL; Morgan PS Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. *Radiology* 2003 Mar;226(3):812-820. Epub 2003 Jan 24
- 167.** Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990 May 23-30;263(20):2753-2759
- 168.** Kim KI; Muller NL; Mayo JR Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology* 1999 Mar;210(3):693-697
- 169.** Garg K; Sieler H; Welsh CH; Johnston RJ; Russ PD Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Jun;172(6):1627-1631
- 170.** Schoepf UJ; Goldhaber SZ; Costello P Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004 May 11;109(18):2160-2167
- 171.** Washington L; Goodman LR; Gonyo MB CT for thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 2002 Jul;40(4):751-771
- 172.** Eng J; Krishnan JA; Segal JB; Bolger DT; Tamariz LJ; Streiff MB; Jenckes MW; Bass EB Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Dec;183(6):1819-1827
- 173.** Hofmann LV; Lee DS; Gupta A; Arepally A; Sood S; Girgis R; Eng J Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Sep;183(3):779-786.
- 174.** Stein PD; Athanasoulis C; Alavi A; Greenspan RH; Hales CA; Saltzman HA; Vreim CE; Terrin ML; Weg JG Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992 Feb;85(2):462-468.



- 175.** Gibson NS; Sohne M; Buller HR Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005 Sep;11(5):380-384.
- 176.** Panos RJ; Barish RA; Whye DW Jr; Groleau G The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 1988 Jul-Aug;6(4):301-307
- 177.** Coon, W. W., P. W. Willis Iii, et al. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 48(4): 839. (1973).
- 178.** Mary Cushman, Ellen S. O'Meara, Aaron R. Folsom and Susan R. Heckbert Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venousthrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology *Blood* 2009 114: 2878-2883
- 179.** Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am JMed.* 2002;113(8):636-642.
- 180.** Kniffin Jr, W. D., J. A. Baron, et al. (1994). The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archives of internal medicine* 154(8): 861.
- 181.** White RH, Zhou H, Romano PS: Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Int Med* 128:737-740, 1998
- 182.** Van Boven, H. H., J. P. Vandenbroucke, et al. (1999). Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 94(8): 2590.
- 183.** Heit, J. A., M. D. Silverstein, et al. (2000). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine* 160(6): 809.
- 184.** Ferrari, E., T. Chevallier, et al. (1999). Travel as a Risk Factor for Venous Thromboembolic Disease. *Chest* 115(2): 440.
- 185.** White, R. H., H. Zhou, et al. (2003). Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and haemostasis* 90(3): 446.
- 186.** Saskia Kuipers, Suzanne C. Cannegieter, Carine J. M. Doggen and Frits R. Rosendaal Effect of elevated levels of coagulation factors on the risk of venous thrombosis in long-distance travelers *Blood* 2009 113: 2064-2069
- 187.** Van Cott EM. Laboratory evaluation of hypercoaguable states. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 2002
- 188.** Bloemenkamp KW; Helmerhorst FM; Rosendaal FR; Vandenbroucke JP Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999 Sep;82(3):1024-1027.
- 189.** Douketis, J. D., J. W. Eikelboom, et al. (2002). Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Archives of internal medicine* 162(13): 1465.
- 190.** Koster T; Blann AD; Briet E; Vandenbroucke JP; Rosendaal FR Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995 Jan 21;345(8943):152-155.
- 191.** Ageno, W., P. Prandoni, et al. (2006). The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4(9): 1914-1918.

- 192.** De Stefano V; Chiusolo P; Paciaroni K; Casorelli I; Rossi E; Molinari M; Servidei S; Tonali PA; Leone G Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998 May 15;91(10):3562-5
- 193.** Smiles AM; Jenny NS; Tang Z; Arnold A; Cushman M; Tracy RP No association of plasma prothrombin concentration or the G20210A mutation with incident cardiovascular disease: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 2002 Apr;87(4):614-621.
- 194.** Gordon, T. and W. B. Kannel (1972). Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs: the Framingham study. *Jama* 221(7): 661.
- 195.** Pomp, E. R., F. R. Rosendaal, et al. Smoking Increases the Risk of Venous Thrombosis. 2007 International Society on Thrombosis and Haemostasis Abstracts (PT-546).
- 196.** Ray, J. G. (2003). Dyslipidemia, statins, and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Current opinion in pulmonary medicine* 9(5): 378.
- 197.** Squizzato, A., E. Romualdi, et al. (2006). Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4(9): 1925-1927.
- 198.** Cervera R; Piette JC; Font J; Khamashta MA; Shoenfeld Y et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002 Apr;46(4):1019-1027.
- 199.** Amengual O; Atsumi T; Koike T Specificities, properties, and clinical significance of antiprothrombin antibodies. *Arthritis Rheum* 2003 Apr;48(4):886-995
- 200.** Prandoni, P., A. W. A. Lensing, et al. (2002). Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 100(10): 3484.
- 201.** Schulman, S., A. S. Rhedin, et al. (1995). A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 332(25): 1661.
- 202.** Hansson, P. O., J. Sorbo, et al. (2000). Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Archives of internal medicine* 160(6): 769.
- 203.** Ho, W. K., G. J. Hankey, et al. (2006). Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Archives of internal medicine* 166(7): 729.
- 204.** Marchiori, A., L. Mosena, et al. (2007). The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 92(8): 1107.
- 205.** National Institutes of Health Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*. 1986;256:744
- 206.** Pabinger, I., H. Grafenhofer, et al. (2002). Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 100(3): 1060.
- 207.** Khan, K. S., D. Wojdyla, et al. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet* 367(9516): 1066-1074.
- 208.** McColl, M. D. (1999). Venous thrombosis and womens health: identification of risk factors and long term effects. MD Thesis.
- 209.** McColl, M. D., J. E. Ramsay, et al. (1997). Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 78(4): 1183-1188.

- 210.** Robertson, L., O. Wu, et al. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology* 132(2): 171-196.
- 211.** James, A. H., V. F. Tapson, et al. (2005). Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *American journal of obstetrics and gynecology* 193(1): 216-219.
- 212.** Ray, J. G. and W. S. Chan (1999). Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstetrical & gynecological survey* 54(4): 265.
- 213.** Harmon DL; Woodside JV; Yarnell JW; McMaster D; Young IS; McCrum EE; Gey KF; Whitehead AS; Evans AE The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM* 1996 Aug;89(8):571-577.
- 214.** Vandenbroucke, J. P., T. Koster, et al. (1995). Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Obstetrical & gynecological survey* 50(7): 531.
- 215.** Henkens, C. M. A., V. J. J. Bom, et al. (1995). Sensitivity to activated protein C; influence of oral contraceptives and sex. *Thrombosis and haemostasis* 73(3): 402-404.
- 216.** Olivieri, O., S. Friso, et al. (1996). Resistance to activated protein C, associated with oral contraceptives use; Effect of formulations, duration of assumption, and doses of oestrogen-progestins. *Contraception* 54(3): 149-152.
- 217.** Adachi, T. and S. Sakamoto (2005). Thromboembolism during Hormone Therapy in Japanese Women. *Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology*. 2005;31,3:272-280
- 218.** Ridker, P. M., C. H. Hennekens, et al. (1995). Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *The New England journal of medicine* 332(14): 912.
- 219.** Bloemenkamp, K. W., F. R. Rosendaal, et al. (1995). Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 346(8990): 1593.
- 220.** Guttormsen AB; Ueland PM; Nesthus I; Nygard O; Schneede J; Vollset SE; Refsum H Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia ( or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996 Nov 1;98(9):2174-2183
- 221.** Rosendal FR, Doggen Cj, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemostas* 1998; 79:706-708
- 222.** Rosen, S. B. and A. Sturk (1997). Activated protein C resistance--a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35(7):501-516
- 223.** Ganesan, V., H. Kelsey, et al. (1996). Activated protein C resistance in childhood stroke. *The Lancet* 347(8996): 260.
- 224.** Nowak-Gottl, U., H. G. Koch, et al. (1996). Resistance to activated protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *British Journal of Haematology* 92(4): 992-998.
- 225.** Rai, R., L. Regan, et al. (1996). Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *British Journal of Haematology* 92(2): 489-490.
- 226.** Grisaru, D., G. Fait, et al. (1996). Activated protein C resistance and pregnancy complications. *American journal of obstetrics and gynecology* 174(2): 801-802.

- 227.** Desmarais, S., P. De Moerloose, et al. (1996). Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *The Lancet* 347(9012): 1374-1375.
- 228.** Manten, B., R. G. J. Westendorp, et al. (1996). Risk factor profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism: a focus on the factor V Leiden mutation. *Thrombosis and haemostasis* 76(4): 510-513.
- 229.** Gallagher PM; Meleady R; Shields DC; Tan KS; McMaster D; Rozen R; Evans A; Graham IM; Whitehead AS Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996 Nov 1;94(9):2154-2158.
- 230.** Svensson, P. J. and B. Dahlback (1994). Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 330(8): 517.
- 231.** Griffin, J. H., B. Evatt, et al. (1993). Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients [see comments]. *Blood* 82(7): 1989-1993.
- 232.** Lalouschek W; Schillinger M; Hsieh K; Endler G; Tentschert S; Lang W; Cheng S; Mannhalter C 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 Jul;36(7):1405-1409. Epub 2005 Jun 9.
- 233.** Halbmayer, W. M., A. Haushofer, et al. (1994). The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 5(1): 51.
- 234.** Den Heijer, M., T. Koster, et al. (1996). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 334(12): 759.
- 235.** D'Angelo, A., G. Mazzola, et al. (1997). Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 82(2): 211.
- 236.** Bienvenue T, Ankri A, Chadefauz B, et al. (1993). Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis;relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 70:123-129
- 237.** Tait, R. C., I. D. Walker, et al. (1993). Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *British Journal of Haematology* 84(3): 476-480.
- 238.** Preston, F. E., F. R. Rosendaal, et al. (1997). Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Obstetrical & gynecological survey* 52(3): 155.
- 239.** Ten Kate, M. K. and J. van der Meer (2008). Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 14(6): 1222-1228.
- 240.** Dykes, A. C., I. D. Walker, et al. (2001). 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* 113: 636.
- 241.** Beauchamp, N. J., A. C. Dykes, et al. (2004). The prevalence of, and molecular defects underlying, inherited protein S deficiency in the general population. *British Journal of Haematology* 125(5): 647-654.
- 242.** Lane, D. A., P. M. Mannucci, et al. (1996). Inherited thrombophilia: part I. *Thromb Haemost* 76(5): 651-662.
- 243.** Seligsohn, U. and A. Lubetsky (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine* 344(16): 1222-1231.

- 244.** Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III: results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *Br J Haematol* 2005;128:703-710
- 245.** Martinelli I; Sacchi E; Landi G; Taioli E; Duca F; Mannucci PM High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998 Jun 18;338(25):1793-1797.
- 246.** Folkeringa, N., J. L. Brouwer, et al. (2007). Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *British Journal of Haematology* 136(4): 656-661.
- 247.** Geisel, J., U. Hübner, et al. (2003). The role of genetic factors in the development of hyperhomocysteinemia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 41(11): 1427-1434.
- 248.** Bazzano, L. A., J. He, et al. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Annals of Internal Medicine* 138(11): 891.
- 249.** Patnaik, M. M. and S. Moll (2008). Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 14(6): 1229-1239.
- 250.** Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138: 128-134.
- 251.** Martinelli, I., P. M. Mannucci, et al. (1998). Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92(7): 2353.
- 252.** Bucciarelli, P., F. R. Rosendaal, et al. (1999). Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19(4): 1026.
- 253.** Reuner KH; Ruf A; Grau A; Rickmann H;Stolz E;Juttler E;Druschky KF; Patscheke H Prothrombin gene G20210-->A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998 Sep;29(9):1765-1769.
- 254.** Vicente, V., C. Rodriguez, et al. (1994). Risk of thrombosis during pregnancy and postpartum in hereditary thrombophilia. *American journal of hematology* 46(2): 151.
- 255.** De Stefano V; Martinelli I; Mannucci PM; Paciaroni K; Chiusolo P; Casorelli I; Rossi E; Leone G The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999 Sep 9;341(11):801-806.
- 256.** Schulman, S. and L. Tengborn (1992). Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thrombosis and haemostasis* 68(6): 634-636.
- 257.** Vossen, C. Y., J. Conard, et al. (2005). Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia(EPCOT). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3(3): 459-464.
- 258.** Roberts, L. N., R. K. Patel, et al. (2009). Venous thromboembolism and ethnicity. *British Journal of Haematology* 146(4): 369-383.
- 259.** Franco, R. F. and P. H. Reitsma (2001). Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human genetics* 109(4): 369-384.

- 260.** Eid, S. S. (2002). Hereditary deficiencies of antithrombin III, protein S, and the protein C pathway in Jordanian thrombosis patients. *Clinical Laboratory* 15(4).
- 261.** Cushman, M., L. H. Kuller, et al. (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama* 292(13): 1573.
- 262.** Curb, J. D., R. L. Prentice, et al. (2006). Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Archives of internal medicine* 166(7): 772.
- 263.** Straczek, C., E. Oger, et al. (2005). "Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration." *Circulation* 112(22): 3495.
- 264.** Winkler, U. H., R. Altkemper, et al. (2000). Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study 1. *Fertility and sterility* 74(1): 10-19.
- 265.** Cummings, S. R., S. Eckert, et al. (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Jama* 281(23): 2189.
- 266.** Canonico, M., C. Straczek, et al. (2006). Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings. *Maturitas* 54(4): 372-379.
- 267.** Rymer, J., R. Wilson, et al. (2003). Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 326(7384): 322.
- 268.** Anderson, G. L., M. Limacher, et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Family Medicine*.
- 269.** Lowe, G. D. O. (2007). Update on the cardiovascular risks of hormone replacement therapy. *Women's Health* 3(1): 87-97.
- 270.** Kyrle, P. A., E. Minar, et al. (2004). The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *New England Journal of Medicine* 350(25): 2558.
- 271.** Franchini, M. and P. M. Mannucci (2008). Venous and arterial thrombosis: Different sides of the same coin? *European Journal of Internal Medicine* 19(7): 476-481.
- 272.** den Heijer, M., H. J. Blom, et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-885
- 273.** Rees, M. M. and G. M. Rodgers (1993). Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis research* 71(5): 337-359.
- 274.** Falcon, C. R., M. Cattaneo, et al. (1994). High prevalence of hyperhomocyst(e) inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 14(7): 1080.
- 275.** Gerstman, B. B., J. M. Piper, et al. (1991). Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *American journal of epidemiology* 133(1): 32.
- 276.** World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.* 1995;346:1575-1582
- 277.** Grant, P. J. (2007). Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of internal medicine* 262(2): 157.

- 278.** Chamouard P; Pencreach E; Maloisel F; Grunebaum L; Ardizzone JF; Meyer A; Gaub MP; Goetz J; Baumann R; Uring-Lambert B; Levy S; Dufour P; Hauptmann G; Oudet P Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999 Jan;116(1):144-148.
- 279.** Movahed, M. R., M. Hashemzadeh, et al. (2005). The Prevalence of Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Chest* 128(5): 3568.
- 280.** Stein, P. D., R. D. Hull, et al. (2004). Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Archives of internal medicine* 164(20): 2260.
- 281.** Simon, T., D. E. Jonage-Canonico, et al. (2006). Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4(1): 71-76.
- 282.** Petrauskiene, V., M. Falk, et al. (2005). The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 48(5): 1017-1021.
- 283.** Lowe, G. (2008). Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *British Journal of Haematology* 140(5): 488.
- 284.** Middeldorp S; Meinardi JR; Koopman MM; van Pampus EC; Hamulyak K; van Der Meer J; Prins MH; Buller HR A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001 Sep 4;135(5):322-327.
- 285.** Stolz E; Kemkes-Matthes B; Potzsch B; Hahn M; Kraus J; Wirbartz A; Kaps M Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 2000 Jul;102(1):31-36.
- 286.** Grady, D., N. K. Wenger, et al. (2000). Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of Internal Medicine* 132(9): 689.
- 287.** Heit, J. A., L. J. Melton, et al. (2001). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents, *Mayo Clinic Proc.*76:1102-1110
- 288.** Turiel M; Sarzi-Puttini P; Peretti R; Rossi E; Atzeni F; Parsons W; Doria A Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke* 2005 Jul;36(7):1490-1494. Epub 2005 Jun 9.
- 289.** Detection, E. P. O. (2001). Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama* 285(19): 2486-2497.
- 290.** Syndrome, M. (2005). AHA/NHLBI Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-2752.
- 291.** Ay, C., T. Tengler, et al. (2007). Venous thromboembolism a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 92(3): 374.
- 292.** Tomasson, G., P. A. Monach, et al. (2009). Thromboembolic disease in vasculitis. *Current opinion in rheumatology* 21(1): 41.
- 293.** Merkel, P. A., G. H. Lo, et al. (2005). Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Annals of Internal Medicine* 142(8): 620.
- 294.** Stone, J. H., M. L. Uhlfelder, et al. (2002). Design of the Wegener s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 23: 450.

- 295.** Sebastian, J., B. Voetsch, et al. (2007). The frequency of anticardiolipin antibodies and genetic mutations associated with hypercoagulability among patients with Wegener's granulomatosis with and without history of a thrombotic event. *Journal of rheumatology* 34(12): 2446-2450.
- 296.** Al-Dalaan, A., S. Al-Balaa, et al. (1990). Behcet's disease in Saudi Arabia. *International Ophthalmology Clinics* 30(2): 145.
- 297.** Koc, Y., I. Güllü, et al. (1992). Vascular involvement in Behçet's disease. *Journal of rheumatology* 19(3): 402-410.
- 298.** Bayraktar, Y., F. Balkanci, et al. (1997). Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *The American journal of gastroenterology* 92(5): 858.
- 299.** Mogulkoc, N., M. I. Burgess, et al. (2000). Intracardiac Thrombus in Behcet's. *Chest* 118: 479-487.
- 300.** Tunc, R., S. Saip, et al. (2004). Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. *British Medical Journal* 63(12): 1693.
- 301.** Tunaci, M., B. Ozkorkmaz, et al. (1999). CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. *American Journal of Roentgenology* 172(3): 729.
- 302.** Serio, B., M. Cutolo, et al. (1998). Risk factors for thrombotic events in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 37(11): 1251.
- 303.** Dasgupta, B., M. K. Almond, et al. (1997). Polyarteritis nodosa and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 36(11): 1210.
- 304.** Han, B. K., K. Inaganti, et al. (2004). Polyarteritis nodosa complicated by catastrophic antiphospholipid syndrome. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 10(4): 210.
- 305.** Yamasaki, S., M. Tominaga, et al. (2001). Polyarteritis nodosa complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Medical Journal* 60(5): 541.
- 306.** Kato, H., E. Ichinose, et al. (1982). Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study. *The American journal of cardiology* 49(7): 1758.
- 307.** Wang, C. L., Y. T. Wu, et al. (2003). Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* 111(2): e140.
- 308.** Maeno, N., S. Takei, et al. (1998). Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatric research* 44(4): 596.
- 309.** Abend, N. S., D. J. Licht, et al. (2007). Lupus anticoagulant and thrombosis following Henoch-Schonlein purpura. *Pediatric neurology* 36(5): 345-347.
- 310.** Serio, B., S. Accardo, et al. (1999). Anticardiolipin antibodies, free protein S levels and thrombosis: a survey in a selected population of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 38(7): 675.
- 311.** Martinelli, I., P. M. Mannucci, et al. (1998). Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92(7): 2353.
- 312.** Frederiksen, J., K. Juul, et al. (2004). Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 104(10): 3046.
- 313.** Minichiello, T. and P. F. Fogarty (2008). Diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med Clin N Am* 92: 443-465.



- 314.** Büller, H. R., G. Agnelli, et al. (2004). Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 126(3 suppl): 401S.
- 315.** Büller, H. R., B. L. Davidson, et al. (2003). Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 349(18): 1695.
- 316.** Gould, M. K., A. D. Dembitzer, et al. (1999). Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 130(10): 800.
- 317.** Montagnana, M., E. J. Favaloro, et al. (2009). The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. June 18
- 318.** Finazzi G; Brancaccio V; Moia M; Ciavarella N; Mazzucconi MG; Schinco PC; Ruggeri M; Pogliani EM; Gamba G; Rossi E; Baudo F; Manotti C; D'Angelo A; Palareti G; De Stefano V; Berrettini M; Barbui T Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996 May;100(5):530-536.
- 319.** Martinelli, I., E. Taioli, et al. (2003). Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Archives of internal medicine* 163(22): 2771.
- 320.** Kuipers, S., S. C. Cannegieter, et al. (2007). The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 4(9): e290.
- 321.** Kebapci, Akay, Efe, Son (2007). Tip 1 Diabetes Mellitus, Protrombin Gen Mutasyonu ve Mesial Temporal Skleroz Endokrinolojide Diyalog. 1: 14-17
- 322.** Allaart CF; Aronson DC; Ruys T; Rosendaal FR; van Bockel JH; Bertina RM; Briet E Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990 Oct 22;64(2):206-210.
- 323.** Broekmans, AW, Bertina, RM. Protein C. In: *Recent Advances in Blood Coagulation*, volume four, Poller, L (Ed), Churchill Livingstone, New York, 1985, p. 117
- 324.** Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families. Broekmans AW; Veltkamp JJ; Bertina RM *N Engl J Med* 1983 Aug 11;309(6):340-344.
- 325.** Wintzen AR; Broekmans AW; Bertina RM; Briet E; Briet PE; Zecha A; Vielvoye GJ; Bots GT Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Feb 2;290(6465):350-352.
- 326.** de Bruijn SF; Stam J; Koopman MM; Vandenbroucke JP Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998 Feb 21;316(7131):589-592
- 327.** Kohler J; Kasper J; Witt I; von Reutern GM Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990 Jul;21(7):1077-1080.
- 328.** Camerlingo M; Finazzi G; Casto L; Laffranchi C; Barbui T; Mamoli A Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 1991 Sep;41(9):1371-1373

- 329.** Douay X; Lucas C; Caron C; Goudemand J; Leys D Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998 Aug;98(2):124-127.
- 330.** Asherson RA; Khamashta MA; Ordi-Ros J; Derksen RH; Machin SJ; Barquinero J; Outt HH; Harris EN; Vilardell-Torres M; Hughes GR The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989 Nov;68(6):366-374.
- 331.** Gromnica-Ihle E; Schossler W Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2000 Sep;123(1):67-76.
- 332.** Brandt JT; Barna LK; Triplett DA Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Dec;74(6):1597-1603.
- 333.** Ginsburg KS; Liang MH; Newcomer L; Goldhaber SZ; Schur PH; Hennekens CH; Stampfer MJ Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992 Dec 15;117(12):997-1002.
- 334.** Runchey SS; Folsom AR; Tsai MY; Cushman M; McGovern PD Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br J Haematol* 2002 Dec;119(4):1005-1010