

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KALP VE  
DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI'NDA  
VENÖZ TROMBOEMBOLİ OLGULARININ  
KLİNİK NİTELİK, RİSK FAKTÖRLERİ VE  
GENETİK MUTASYON AÇISINDAN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMRAH ŞİŞLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2010**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KALP VE  
DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI'NDA  
VENÖZ TROMBOEMBOLİ OLGULARININ  
KLİNİK NİTELİK, RİSK FAKTÖRLERİ VE  
GENETİK MUTASYON AÇISINDAN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EMRAH ŞİŞLİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM GÖREVLİSİ**

**PROF. DR. ÖZTEKİN OTO**

---

## ÖNSÖZ

We are like dwarfs seated on the  
shoulders of giants. If we see more and further  
than they, it is not due to our own  
clear eyes or tall bodies, but because we are  
raised on high and upborne by  
their gigantic bigness.

Bernard of Chartes Chancellor, 1119.

Var olmamı ve varlığımın devamını sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, fikir ve deneyimleri ile hayatı ön gösteren, hekimliği ve ağıri dindirmenin tanrısallığını benliğime kazıyan devlerime, annem Uzm. Dr. Sevim ŞİŞLİ ve babam Op. Dr. Hasan ŞİŞLİ'ye,

Aynı çatı altında üç vazunun tek gülü olan, edebi düşüncesi ve desteğı ile hayatımı renklendiren, çok sevdiğim ablam Berna ŞİŞLİ'ye,

Tıp fakültesinden yeni mezun çiçeğı burnunda beni, Kalp ve Damar Cerrahisi değirmeninde bıkmadan ve usanmadan yoğuran, şekillendiren, bilgi ve deneyimleri ile bana sadece Kalp ve Damar Cerrahisi'nde değil, aynı zamanda kişilikleri ile de örnek olan ve beni hayata hazırlayan hocalarım Prof. Dr. Öztekin OTO, Prof. Dr. Eyüp HAZAN, Prof. Dr. Baran UĞURLU, Prof. Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU, Prof. Dr. Hüdei ÇATALYÜREK, Doç. Dr. Erdem SİLİSTRELİ, Doç. Dr. Özalp KARABAY ve Doç. Dr. Cenk ERDAL'a,

Tezimin yapımına bilgi, deneyim ve özverileri ile katkıda bulunan Doç. Dr. Türkan GÜNAY, Prof. Dr. Ayşe KURUÜZÜM, Prof. Dr. Nejat AKAR ve Uzm. Dr. Dilek SOLMAZ'a,

Varlığı ve sevgisi ile hayatıma anlam kazandıran, her koşulda yanımda olan ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, geleceğimi aydınlatan biricik nişanlım Safiye DURANOĞLU'na,

Eğitimim süresinde elimden tutan saygıdeğer abilerim Uzm. Dr. Koray AYKUT, Uzm. Dr. Gökhan ALBAYRAK ve Uzm. Dr. İsmail YÜREKLİ'ye,

Asistanlığım boyunca dostluk ve fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Aycan KAVALA, Dr. Yusuf KUSERLİ ve Murat AKDUMAN'a,

Bu uzun ve yorucu maratonda omuz omuza çarpıştığımız tüm değerli asistan arkadaşlarıma, servis, yoğun bakım, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personellerine,

Teşekkürü bir borç bilir, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	i
İçindekiler .....	ii
Tablo Dizini .....	iii
Grafik Dizini .....	iv
Şekil Dizini .....	v
Kısaltmalar .....	vi
Özet .....	1
Abstract .....	3
1 GENEL BİLGİLER .....	5
1.1 Hemostaz Fizyolojisi ve Patofizyolojisi .....	5
1.1.1 Hemostaz Fizyolojisi .....	5
1.1.2 Hemostaz Patofizyolojisi .....	9
1.2 Epidemiyoloji .....	14
1.2.1 Etnik yapı ve Coğrafi Dağılım .....	14
1.2.2 Yaş .....	15
1.2.3 Cinsiyet .....	15
1.3 Tromboproflaksi .....	17
1.4 Risk faktörleri .....	20
1.5 Birincil/Sebebi bilinmeyen Venöz Tromboemboli .....	22
1.6 Genetik Faktörler .....	24
1.7 Post-trombotik Sendrom .....	27
1.8 Tekrarlayan Venöz Tromboemboli .....	28
1.9 Klinik ve Tanı .....	31
1.10 Antikoagulan Tedavi Süresi .....	32
2 AMAÇ .....	36
3 MATERYAL ve YÖNTEM .....	37
3.1 Araştırmanın Tipi .....	37
3.2 Araştırmanın Yeri ve Grubu .....	37
3.3 Veri Toplama .....	37
3.4 Çalışmadan çıkarılma ölçütleri .....	38
3.5 Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi .....	38
3.6 Etik Kurul Onamı .....	38
4 BULGULAR .....	39
5 TARTIŞMA .....	67
6 KAYNAKLAR .....	77

---

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Hastanede yatan olgularda DVT prevalansı .....	17
<b>Tablo 2.</b> DVT riski ve tromboprolaktik yöntem ile sağlanan risk azalması .....	18
<b>Tablo 3.</b> Venöz tromboemboli risk faktörleri .....	21
<b>Tablo 4.</b> Birincil/Sebebi bilinmeyen venöz tromboemboli ölçütleri .....	22
<b>Tablo 5.</b> Türkiye’de VTE ve kontrol gruplarında çalışılan genetik mutasyon ve sıklığı .....	26
<b>Tablo 6.</b> Türkiye genelinde genetik mutasyon yüzdeleri .....	26
<b>Tablo 7.</b> VTE olgularında önerilen tedavi süreleri .....	34
<b>Tablo 8.</b> FVL taşıyıcısı olan olgularda önerilen tedavi yaklaşımları .....	35
<b>Tablo 9.</b> Venöz tromboemboli olgularının demografik ve klinik nitelikleri .....	39
<b>Tablo 10.</b> Venöz tromboemboli olgularında taranan risk faktörlerinin dağılımı .....	40
<b>Tablo 11.</b> Venöz tromboemboli olgularının trombofili nitelikleri .....	44
<b>Tablo 12.</b> Operasyon öyküsü olan VTE olgularının operasyon nitelikleri .....	48
<b>Tablo 13.</b> Mutasyon sayısı grupları arasında ortalama ilk atak yaşının karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 14.</b> Mutasyon tiplerinin ilk atak yaşı açısından karşılaştırılması .....	53
<b>Tablo 15.</b> Hastane içi ve hastane dışı olgularda risk faktörlerinin dağılımı .....	57
<b>Tablo 16.</b> Birincil VTE olgularının klinik nitelikleri .....	60
<b>Tablo 17.</b> Tekrarlayan VTE oluşumuna etki eden faktörler .....	62
<b>Tablo 18.</b> Genetik mutasyon sayısı grupları arasında tekrarlayan VTE oranlarının karşılaştırılması .....	63
<b>Tablo 19.</b> Mutasyon tipi veya birlikteliğinin tekrarlayan VTE üzerine etkisi .....	65
<b>Tablo 20.</b> Lojistik regresyon modeli 1’de kullanılan değişkenler ve referans değerleri .....	65
<b>Tablo 21.</b> Tekrarlayan VTE bağımlı değişken için lojistik regresyon model 1 çözümlemesi .....	65
<b>Tablo 22.</b> Lojistik regresyon modeli 2’de kullanılan değişkenler ve referans değerleri .....	66
<b>Tablo 23.</b> Tekrarlayan VTE bağımlı değişken için lojistik regresyon model 2 çözümlemesi .....	66

---

## GRAFİK DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> VTE'nin cinsiyet ve yaş'a özgü insidans oranları .....	15
<b>Grafik 2.</b> Trombofili varlığına göre tekrarlayan trombotik olay kümülatif insidansı .....	28
<b>Grafik 3.</b> İdiyopatik ve ikincil VTE olgularında kümülatif tekrarlayan VTE insidansı .....	30
<b>Grafik 4.</b> Yaş gruplarına göre olgu sayısının cinsiyete göre dağılımı .....	45
<b>Grafik 5.</b> Cinsiyetlere göre ilk atak yaş ortalamaları .....	45
<b>Grafik 6.</b> İlk atak yerine göre olguların ilk atak yaş ortalamaları .....	46
<b>Grafik 7.</b> İlk atak yerine göre cinsiyet dağılımı .....	47
<b>Grafik 8.</b> Birincil VTE'si olan ve olmayan olgularının ilk atak yaş ortalamaları .....	47
<b>Grafik 9.</b> Operasyon öyküsü olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları .....	48
<b>Grafik 10.</b> İç hastalığı olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları .....	49
<b>Grafik 11.</b> Cinsiyetler arası toplam risk grubu dağılımı .....	50
<b>Grafik 12.</b> Yaş gruplarına göre tekrarlayan VTE oranları .....	50
<b>Grafik 13.</b> Genetik mutasyonu olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları .....	51
<b>Grafik 14.</b> Mutasyon sayısı gruplarında cinsiyet dağılımı .....	52
<b>Grafik 15.</b> Mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı .....	53
<b>Grafik 16.</b> Homozigot ve heterozigot mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı .....	54
<b>Grafik 17.</b> Birincil VTE varlığına göre olguların ilk atak yeri dağılımı .....	55
<b>Grafik 18.</b> İlk atak yerine göre operasyon öyküsü dağılımı .....	55
<b>Grafik 19.</b> İç hastalığı varlığına göre olguların ilk atak yeri dağılımı .....	56
<b>Grafik 20.</b> İlk atak yerinin tekrarlayan VTE üzerine etkisi .....	56
<b>Grafik 21.</b> Toplam risk sayısına göre olguların ilk atak yeri dağılımı .....	57
<b>Grafik 22.</b> Genetik mutasyon varlığının toplam risk sayısı ortalamasına etkisi .....	58
<b>Grafik 23.</b> Trombofili'nin risk faktörü olarak sayılması ile risk gruplarındaki değişim .....	58
<b>Grafik 24.</b> Risk sayısı ile tekrarlayan VTE arasındaki ilişki .....	59
<b>Grafik 25.</b> Birincil VTE'si olan olgularda mutasyon tiplerinin dağılımı .....	60
<b>Grafik 26.</b> Birincil VTE varlığına göre genetik mutasyon varlığı yüzdeleri .....	61
<b>Grafik 27.</b> Birincil VTE varlığına göre olgu başına mutasyon sayısı dağılımı .....	61
<b>Grafik 28.</b> Birincil VTE varlığına göre mutasyon tiplerinin dağılımı .....	61
<b>Grafik 29.</b> Mutasyon sayısı ile tekrarlayan VTE arasındaki ilişki .....	62
<b>Grafik 30.</b> Tekrarlayan VTE'si olan olgularda mutasyon tiplerinin dağılımı .....	64
<b>Grafik 31.</b> Mutasyon tipleri ve birlikteliğinin dağılımı .....	64

---

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Koagülasyonun tetiklenmesi .....	5
Şekil 2. Protein C'nin Trombomodulin tarafından etkinleşmesi .....	7
Şekil 3. APC tarafından aFV ve aFVIII'in yıkımı .....	8
Şekil 4. Koagülasyonun ve Antikoagülan Protein C sisteminin şematik sunumu .....	8
Şekil 5. Trombüs oluşumu ve ilerlemesi .....	9
Şekil 6. Venöz pıhtılaşmanın doğal seyri .....	10
Şekil 7. Normal Faktör V ve Faktör V Leiden'in etkinleşmesi ve yıkımı .....	11
Şekil 8. Protrombin geninde G20210A mutasyonu .....	12
Şekil 9. Metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin Homosistein ve Folat metabolizmasındaki rolü .....	12
Şekil 10. VTE gelişiminde risk faktörlerinin etkileşimi .....	31
Şekil 11. Tüm venöz tromboemboli olgularında trombozun venöz sistemde dağılımı .....	41
Şekil 12. Erkek olgularda trombozun venöz sistemde dağılımı .....	42
Şekil 13. Kadın olgularda trombozun venöz sistemde dağılımı .....	43

---

## KISALTMALAR

- ACCP:** American College of Chest Physicians.
- AT:** Antitrombin.
- APC:** Aktive protein C.
- APK:** Aralıklı pnömotik kompresyon.
- AT:** Antitrombin.
- bVTE:** Birincil venöz tromboemboli.
- BTS:** British Thoracic Society.
- EB:** Elastik bandaj.
- EPCR:** Endotel kaynaklı protein C reseptörü.
- FVL:** Faktör V Leiden.
- DDUH:** Düşük doz unfraksiyone heparin.
- DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin.
- DVT:** Derin ven trombozu.
- LITE:** Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology.
- MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz.
- PE:** Pulmoner emboli.
- PCI:** Protein C inhibitörü.
- PT:** Protrombin.
- pTK:** Protrombinaz kompleksi.
- TK:** Tenaz kompleksi.
- TF:** Doku faktörü.
- TFPI:** Doku faktörü yolak inhibitörü.
- TM:** Trombomodulin.
- VTE:** Venöz tromboemboli.
- VWF:** Von Willebrand faktör.



---

## ÖZET

Venöz tromboemboli (VTE), tüm dünyada morbidite ve mortalite'nin en önemli nedenidir ve tüm toplumlarda ciddi iş gücü kaybına ve kaynak tüketimine sebep olmaktadır. VTE'nin tekrarlaması üzerine etkin faktörlerin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Genetik mutasyon varlığının ise VTE atağının tekrarlaması üzerine etkisi konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Bu etkinlik konusundaki farklı görüşler, genetik mutasyon taramasının zamanlaması ve genetik mutasyonu olan olgularda antikoagülan tedavi süresi konusunda fikir ayrılıklarına sebep olmaktadır.

VTE olgularında demografik ve klinik niteliklerin, risk faktörlerinin, eşlik eden genetik mutasyon varlığının, genetik mutasyon tipinin ve birlikteliğinin ortaya çıkarılması ile birlikte bütün bu niteliklerin, tekrarlayan VTE üzerine etkisinin araştırılması, bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

2008-2009 yılları arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında tanı alan, tedavi gören ve takibi devam eden VTE olgularında genetik mutasyon analizi yapılmış toplam 109 olgu, çalışma grubunu oluşturmaktadır. Çalışma, geriye dönük ve kesitsel olarak yapılmıştır. Hastane arşivinden geriye dönük olarak genetik mutasyon taraması yapılmış olgular çıkarılmış ve önceden hazırlanan veri kayıt formu, belirlenen veriler ışığında doldurulmuştur.

Toplam 109 olgudan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması, 42,6±14 (17-65) yaş olarak hesaplanmıştır. 33 (%30,3) olguda birincil VTE (bVTE) saptanmıştır. Elli dokuz (%54,1) olgu erkek, 50 (%45,9) olgu kadındır. İlk VTE atağını olguların 29'u (%26,6) hastane içinde geçirirken 80'i (%73,4) hastane dışında geçirmiştir. En yüksek oranda saptanan ilk iki risk faktörü, genetik mutasyon varlığı (%90,8) ve VTE öyküsüdür (%42,2). Genetik mutasyon varlığı hem hastane içinde (%96,6) hem de hastane dışında (%88,8) en sık saptanan risk faktörüdür. Taranan genetik mutasyon testlerinden FVL 36 (%33), PT G20210A 16 (%14,7), MTHFR C677T 65 (%59,6), MTHFR A1298C 47 (%43,1) olguda saptanmıştır. Birincil VTE'si olan olguların %93,9'unda genetik mutasyon saptanırken bVTE'si olmayan olguların %89,5'inde genetik mutasyon saptanmıştır. Tekrarlayan VTE üzerine etkili faktörler; 40 ve üzeri yaş ( $X^2=5,57$ ,  $p=0,018$ ), toplam risk sayısı ( $X^2=64,27$ ,  $p<0,001$ ), operasyon öyküsü ( $X^2=7,52$ ,  $p=0,006$ ), iç hastalığı varlığı ( $X^2=8,8$ ,  $p=0,003$ ), malignite

varlığı ( $X^2=4,67$ ,  $p=0,031$ ), ilk atağını hastane içinde geçirmek ( $X^2=8,8$ ,  $p=0,003$ ), genetik mutasyon varlığı ( $X^2=4,68$ ,  $p=0,042$ ), mutasyon sayısı artışı ( $X^2=21$ ,  $p<0,001$ ), FVL mutasyonu ( $X^2=13,2$ ,  $p<0,001$ ) ve FVL ile MTHFR mutasyonu birlikteliği ( $X^2=23,43$ ,  $p=0,003$ ) olarak saptanmıştır. VTE'nin tekrarlama riski, tek genetik mutasyon varlığında 3,34 kat, çift genetik mutasyon varlığında 11,12 kat, 3 ve üzeri genetik mutasyon varlığında 49,5 kat artmaktadır. Mutasyon sayısının alt grup sınamasında; genetik mutasyonu olmayan olgular ile tek genetik mutasyonu olan olgular arasında tekrarlayan VTE anlamlı fark göstermezken diğer mutasyon sayısı grupları arasında, mutasyon sayısı arttıkça anlamlılığı güçlenen fark saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde; 40 ve üzeri yaşın [OD:9,1 (%95 CI:1,7-48,4),  $p=0,01$ ], her bir risk sayısı artışının [OD:18,36 (%95 CI:5,4-62,6),  $p<0,001$ ], her bir mutasyon sayısı artışının [OD:6,7 (%95 CI:2-21,7),  $p=0,001$ ], operasyon öyküsü varlığının [OD:7,7 (%95 CI:2,1-28,3),  $p=0,002$ ], iç hastalığı varlığının [OD:8,3 (%95 CI:2,3-29,8),  $p=0,001$ ] ve malignite varlığının [OD:8,7 (%95 CI:1,5-49,5),  $p=0,015$ ] anlamlılığını sürdürdüğü saptanmıştır.

Bu çalışma, genetik mutasyon varlığının VTE atağının tekrarlama üzerine etkin bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Mutasyon sayısı ve toplam risk faktörü sayısının artışı ile VTE atağının tekrarlama riskinin artması ile birlikte genetik mutasyonun değiştirilemeyen bir risk faktörü olması, tüm VTE olgularında genetik tarama yapılması sorusunu gündeme getirmektedir. Her ne kadar genetik mutasyon taraması, bVTE ölçütlerini karşılayan olgulara yapılması önerilse de, bVTE ölçütlerini karşılamayan olguların %89,5'inde genetik mutasyon saptanması, bu görüşümüzü desteklemektedir. Genetik mutasyon varlığının tekrarlayan VTE riskini arttırması, tekrarlayan VTE'nin ise ciddi iş gücü kaybına ve kaynak tüketimine sebep olması ile birlikte morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri dolayısıyla ilk VTE atağında genetik mutasyon taraması yapılmasını, MTHFR C677T-MTHFR A1298C birlikteliği dışındaki mutasyon birlikteliklerinde ömür boyu antikoagülan tedavi verilmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: venöz tromboemboli, tekrarlayan venöz tromboemboli, genetik trombofilik mutasyon.

---

## ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is the leading cause of considerable morbidity and mortality worldwide. It also results in loss of employment-power and consumption with large economic burden. There are many papers in the literature regarding the effective factors for recurrence of VTE. The existence of genetic mutation as a subject of influencing factor on recurrence is under debate. Furthermore, these different point of views cause different opinions about the timing of genetic mutation analysis and the anticoagulant treatment duration in cases with genetic mutation.

The aim of this study is to reveal the demographic and clinical characteristics, risk factors, associated genetic mutations with type and inter-cooperations in VTE cases along with the effect of these features on recurrence of VTE.

Between 2008 and 2009, 109 case diagnosed, treated or followed up and have already been evaluated for genetic mutation at Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery department constitutes the study group. The study was performed retrospectively and cross-sectionally. Cases, already evaluated for genetic mutation were selected retrospectively from hospital archive and the forms filled up in the direction of designated datas.

The mean age of study group was  $42,6 \pm 14$  (17-65) years. 33 case (30,3%) had primary VTE (pVTE). While 59 case (54,1%) were male, 50 (45,9) were female. While the first episode of VTE occurred in hospital in 29 cases (26,6%), 80 case (73,4%) complained outside of hospital. The most common two risk factors were found to be genetic mutation (90,8%) and history of VTE (42,2%). The existence of genetic mutation was also found to be the most common risk factor among both in-hospital (96,6%) and outside of hospital (88,8%). Factor V Leiden (FVL) was found in 36 (33%), Prothrombin G20210A in 16 (14,7%), Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in 65 (59,6%) and MTHFR A1298C in 47 (43,1%) cases. While genetic mutation was present in 93,9% of cases with primary VTE, it was found in 89,5% of cases whose VTE was not primary. The significant factors on the recurrence of VTE was; age of 40 years and more ( $\chi^2=5,57$ ,  $p=0,018$ ), sum of the risk factors per case ( $\chi^2=64,27$ ,  $p<0,001$ ), history of surgery ( $\chi^2=7,52$ ,  $p=0,006$ ), existence of a medical illness ( $\chi^2=8,8$ ,  $p=0,003$ ), malignant neoplasm ( $\chi^2=4,67$ ,  $p=0,031$ ), the occurrence of

the first episode in hospital ( $\chi^2=8,8$ ,  $p=0,003$ ), genetic mutation ( $\chi^2=4,68$ ,  $p=0,042$ ), increase in sum of the genetic mutation per case ( $\chi^2=21$ ,  $p<0,001$ ), FVL mutation ( $\chi^2=13,2$ ,  $p<0,001$ ) and cooperation of FVL and MTHFR mutation ( $\chi^2=23,43$ ,  $p=0,003$ ). The risk of the recurrence of VTE was 3,34 times more in cases with one genetic mutation, 11,12 times more in cases with two and 49,5 times more in cases with three and more genetic mutations. In further analysis, while there were no significant difference in recurrence rate between cases without genetic mutation and in cases with one genetic mutation, it was found that the significance of the difference was empowered along with the increasing number of genetic mutations per case. In binary logistic regression analysis, it was determined that the significance in age of 40 years and more [OD:9,1 (95% CI:1,7-48,4),  $p=0,01$ ], every one unit increases in total risk factors [OD:18,36 (95% CI:5,4-62,6),  $p<0,001$ ], every one unit increases in total genetic mutation [OD:6,7 (95% CI:2-21,7),  $p=0,001$ ], the history of surgery [OD:7,7 (95% CI:2,1-28,3),  $p=0,002$ ], the existence of medical illness [OD:8,3 (95% CI:2,3-29,8),  $p=0,001$ ] and the existence of malignant neoplasm [OD:8,7 (95% CI:1,5-49,5),  $p=0,015$ ] were continuing.

This study reveals the existence of genetic mutation as an important factor on recurrence of VTE. The increased risk of recurrence in increasing total number of genetic mutations and risk factors, along with the genetic mutation as an unmodifiable condition, becomes a current issue, the question of conducting genetic mutation analysis in all cases with VTE. Although the genetic mutation analysis is recommended in cases with pVTE, the determination of genetic mutation in 89,5% of cases without pVTE supports our opinion that all cases with VTE ought to be analysed at their first episode of VTE. Because the existence of genetic mutation increases the risk of recurrence and the consequences of recurrent events on loss of employment-power, economic burden along with morbidity and mortality, we recommend to perform genetic mutation analysis at the first event and to anticoagulate individuals with combined genetic mutations, except MTHFR C677T-MTHFR A1298C, lifelong.

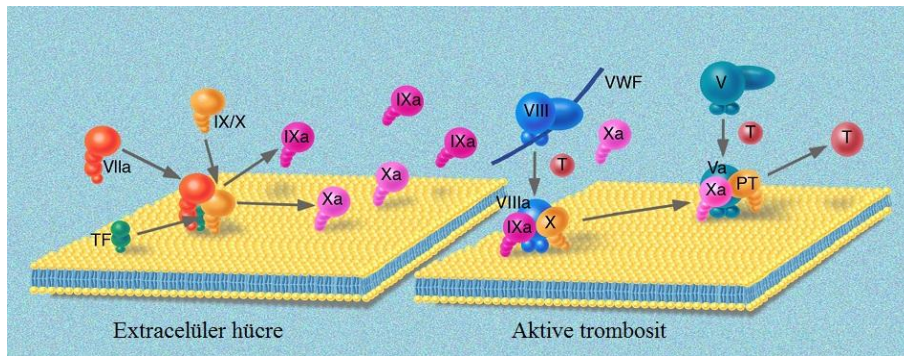
Keywords: venous thromboembolism, recurrence, genetic thrombophilic mutations.

# 1 GENEL BİLGİLER

## 1.1 Hemostaz Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

### 1.1.1 Hemostaz Fizyolojisi

Damar hasarı odaklarında koagülasyonun etkinleşmesiyle birlikte yüksek konsantrasyonlarda trombosit ve koagülasyon kaskatını aktive eden *Trombin* oluşmaktadır, **Şekil 1**. Etkili bir koagülasyon sistemi, pıhtılaşmanın bölgesel sınırlanması amacıyla birçok antikoagülan mekanizma ile kontrol altında tutulmaktadır. Koagülasyon, kanın *Doku faktörü* (TF) ile karşılaşması sonrası Faktör VII'in etkinleşmesi ile başlamaktadır<sup>1-3</sup>. TF, Faktör VII için kofaktör görevi görmektedir ve oluşan TF-aFVII kompleksi, Faktör IX ve X'u etkinleştirmektedir. Sonrasında meydana gelen tepkimeler, etkin trombositlerin toplandığı, üzerinde koagülasyon proteinlerinin bağlanarak enzimatik olarak etkin komplekslere dönüştüğü negatif yüklü fosfolipid hücre zarı yüzeylerinde gerçekleşmektedir. Böylece aFIX, kofaktörü olan aFVIII ile *Tenaz kompleksi*'ni (TK) (aFIX-aFVIII) oluşturmaktadır.



**Şekil 1. Koagülasyonun tetiklenmesi.** Koagülasyon tepkimeleri, enzim ve kofaktörlerin oluşturduğu komplekslerin etkili bir biçimde öncül enzimleri etkin enzimlere dönüştürdüğü, hücre zarlarının yüzeyinde gerçekleşmektedir. Tepkimeler zinciri, doku faktörünün kan ile teması sonucu FVII'nin etkinleşmesi ile başlamakta, bunu FIX ve FX'un etkinleşmesi izlemektedir. Takiben, çoğunlukla trombositler tarafından sağlanan negatif yüklü fosfolipid hücre zarı yüzeyinde *Tenaz* (aFIX-aFVIII) ve *Protrombinaz* (aFX-aFV) komplekslerinin oluşumu, Trombin oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Oluşan Trombin, pozitif geri-dönüşlü etkileşim ile *von Willebrand faktör* ile dolaşan FVIII ve FV'i etkinleştirmektedir.

Kısaltmalar: TF: doku faktörü, VWF: von Willebrand faktör, PT: protrombin, T: trombin.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. Dahlback ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.

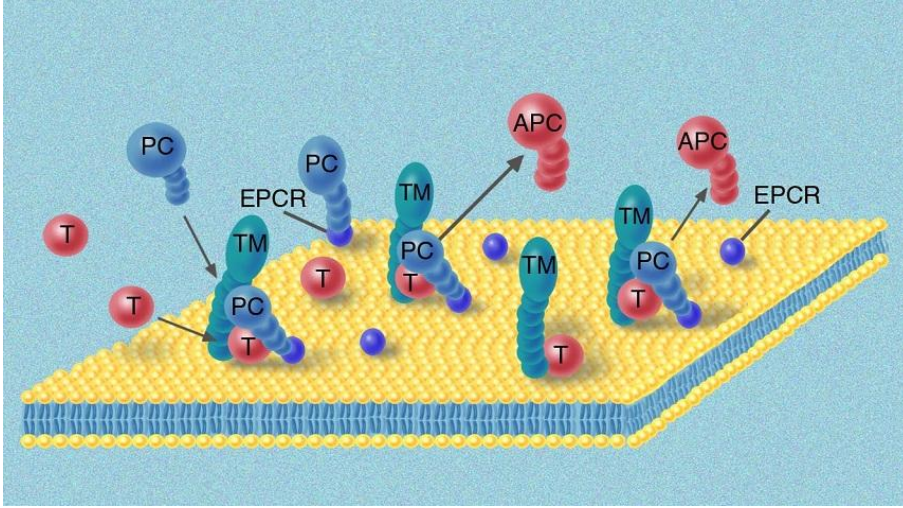
*Tenaz kompleksi*, FX'u etkinleştirmekte; aFX, aFV ile *Protrombinaz kompleksi*'ni (pTK) (aFX-aFV) oluşturmaktadır. pTK, PT'i Trombin'e dönüştürmektedir. Oluşan Trombin, pozitif geri-dönüşlü etkileşim ile FV ve FVIII'i etkin haline dönüştürerek koagülasyon

sisteminin etkinliğini ve tepkime hızını arttırmaktadır. Trombin, *fibrinojen*'in peptid bağlarını yıkarak *Fibrinopeptid A* ve *B* salınımına neden olmakta; bu iki molekül de Fibrinojen moleküllerini polimerize ederek *Fibrin* oluşumunu sağlamaktadır.

Koagülasyonun kontrolü, birçok antikoagülan mekanizma ile sağlanmakta ve koagülasyon sisteminin her basamağında kontrol edilmektedir. *Doku faktörü yolak inhibitörü* (TFPI), yeni oluşan ve TF-aFVII kompleksi'nin yapısına katılacak olan aFX'a bağlanarak aFX'u baskılamakta ve koagülasyonun aşırı etkinleşmesini kontrol etmektedir. *Antitrombin* (AT), koagülasyonun en güçlü baskılayıcısıdır. Kofaktörleri ile birleşmedikleri sürece etkin tüm koagülasyon enzimlerinin etkinliği, bir *serin protease inhibitörü* olan AT tarafından engellenmektedir.

Bir başka kontrol mekanizması ise, aFV ve aFVIII'in Protein C antikoagülan sistemi tarafından düzenlenmesi ile sağlanmaktadır. 1976 yılında *Stenflo ve ark.*'ları tarafından izole edilen Protein C'nin, vitamin-K bağımlı bir protein olduğu<sup>4</sup> ve Trombin'in etkinleşmesi ile antikoagülan özelliği gösterilmiştir<sup>5-6</sup>. Trombin'in kendisi, Protein C'nin zayıf bir tetikleyicisidir<sup>7</sup>. Trombomodulin'in (TM) tepkimedeki kofaktör görevinin anlaşılması koagülasyon sisteminin anlaşılmasında önemli bir ilerleme sağlamıştır<sup>8-9</sup>. TM, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunmakta ve bütünlüğü korunmuş komşu endotel tabakasında oluşan Trombin, yüksek yatkinlıkla TM'e bağlanmaktadır. Bu durum, Trombin'in prokoagülan etkinliğinin kaybını ve Protein C'yi etkinleştirebilme yeteneğini kazanmasını sağlamaktadır, **Şekil 2**. Protein C'nin etkinleşmesinde *Endotel-kaynaklı protein C reseptörleri*'nin (EPCR) önemli rol aldığı gösterilmiştir<sup>10</sup>. EPCR, Protein C'ye bağlanmakta, böylelikle Protein C'nin Trombin-TM kompleksine sunumu kolaylaşmaktadır. Oluşan etkin Protein C'nin (APC) dolaşımında yaklaşık 20 dakika kadar yarılanma ömrü mevcuttur ve sonrasında etkinliği ya *Protein C inhibitor*'ü (PCI) ya da  *$\alpha$ -1 antitripsin* tarafından git gide baskılanmaktadır. APC, koagülasyon sistemini, önemli iki kofaktör olan aFVIII ve aFV'teki özgül peptid bağlarını kırarak etkisizleştirir<sup>8, 11-12</sup>.

Protein C'nin tanımlanmasından kısa zaman sonra bir başka vitamin-K bağımlı protein tanımlandı, *Protein S*<sup>13</sup>. Birkaç yıl sonra da *Walker ve ark.*'ları, Protein S'nin APC'nin kofaktörü olarak görev aldığını tanımladı<sup>14</sup>. Protein S, plazmada iki şekilde bulunmakta; *Serbest* ve *Bağlı Protein S*. *Serbest Protein S* APC'nin kofaktörü olarak görev yaparken *Bağlı*



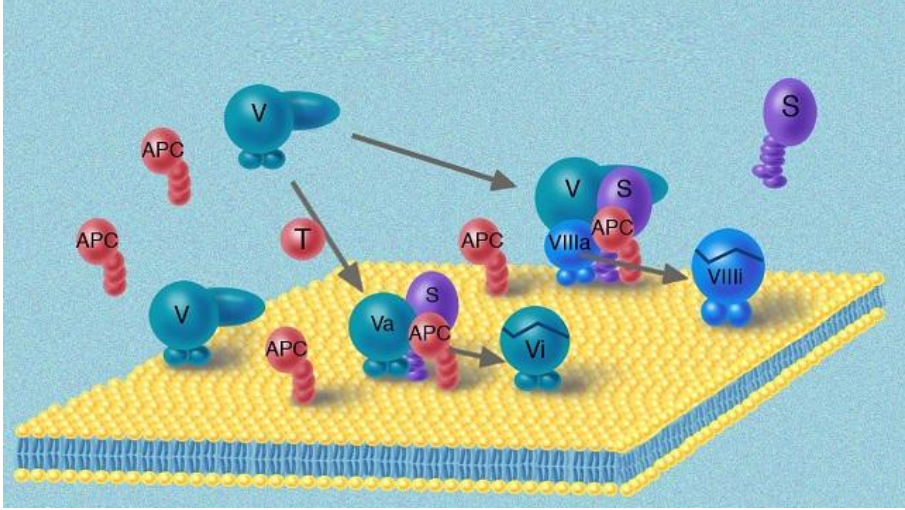
**Şekil 2. Protein C'nin Trombomodulin tarafından etkinleşmesi.** TM, tüm endotel hücre yüzeyinde bulunmakta ve *Protein C*'nin etkinleşmesinde Trombin'e kofaktör olarak görev almaktadır. Endotel tabakası aynı zamanda, Protein C'ye bağlanarak Protein C'nin Trombin-TM kompleksine sunumunu kolaylaştıran EPCR içermektedir. APC daha sonra koagülasyon tepkimelerini kontrol etmek için dolaşıma katılmaktadır.

Kısaltmalar: T: trombin, TM: trombomodulin, EPCR: endotel-kaynaklı protein C reseptörü, APC: etkin protein C, PC: protein C.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. *Dahlback ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.

*Protein S*, kompleman düzenleyici olan *C4b-binding protein (C4BP)* kompleksi'nin yapısına katılmaktadır. *Bağlı Protein S*, apoptotik hücre yüzeylerinde açığa çıkan gibi negatif yüklü fosfolipid hücre zarlarında C4BP kompleksini tespit eder, böylelikle kompleman sisteminin etkinliğinin bölgesel kontrolünü sağlar.

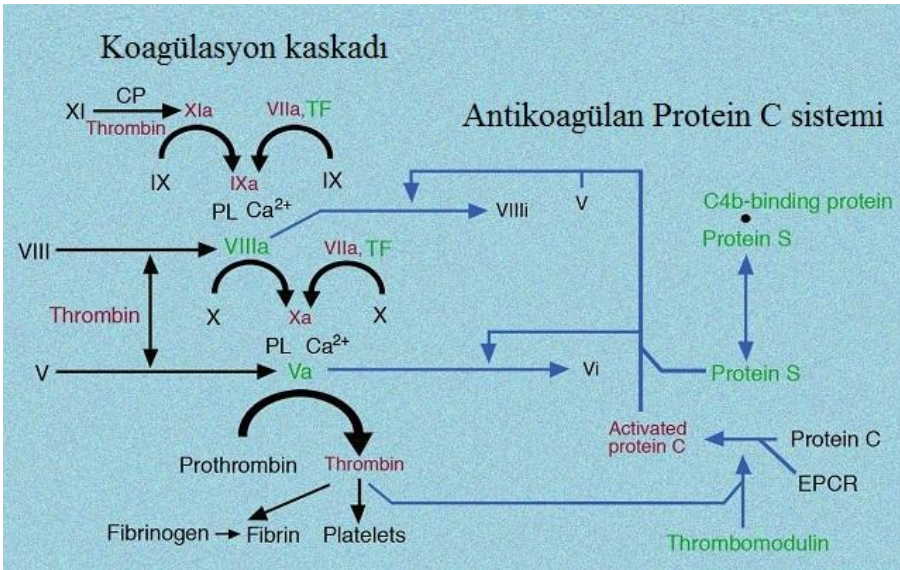
aFVIII ve aFV'in APC tarafından baskılanması, negatif yüklü fosfolipid hücre zarı yüzeyinde gerçekleşmektedir, **Şekil 3.** aFVIII ve aFV'in, içsel olarak APC'ye yüksek hassasiyeti vardır ancak ortamda TK ve pTK varlığı durumunda aFVIII ve aFV, APC'den kısmi olarak korunmaktadır. aFVIII (R336, R562) ve aFV (R306, R506, R679) üzerinde APC'ye hassas birçok bölge bulunmaktadır. APC tarafından bölünme aFVIII ve aFV moleküllerinin parçalanmasına sebep olmaktadır<sup>12, 15</sup>. APC'nin etkinliği, Protein S tarafından tetiklenmektedir. APC tarafından TK'nın düzenlenmesi sırasında APC-Protein S etkileşimi eş zamanlı olarak FV tarafından da tetiklenmektedir ve bu bize, FV'in hem prokoagülan hem de antikoagülan özelliğe sahip olduğunu göstermektedir<sup>12</sup>. Koagülasyonun etkinleşmesi ile birlikte ortamda, pTK'ya kıyasla çok az miktarda TK bulunmaktadır. Sonuç olarak TK'nın düzenlenmesi için APC kofaktörü olan Protein S ve FV gerekirken pTK'nın düzenlenmesi için Protein S gerekmektedir, **Şekil 4.**



**Şekil 3. APC tarafından aFV ve aFVIII'in yıkımı.** aFV ve aFVIII'in yıkımı, kofaktörleri ile birlikte APC tarafından olmaktadır. Hücre zarı üzerinde Protein S ve APC etkileşmekte ve bu etkileşim, aFV'yi etkisiz kılmak için yeterli iken aFVIII'in düzenlenmesi, APC kofaktörü olan FV'yi gerektirmektedir.

Kısaltmalar: APC: etkin protein C, T: trombin, S: protein S.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. Dahlback ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.



**Şekil 4. Koagülasyonun ve Antikoagülan Protein C sisteminin şematik sunumu.** Bu şemada Şekil 1-3'te sunulan tepkimeler özetlenmiştir. TF-aFVII kompleksi'nin tetiklediği koagülasyona ek olarak şekil, FXI'in temas sistemi ile veya Trombin ile etkinleşmesini de göstermektedir. Şekil aynı zamanda Trombin'in çift yönlü etkisini (prokoagülan ve antikoagülan) vurgulamaktadır.

Kısaltmalar: TF: doku faktörü, CP: temas sistemi, PL: fosfolipid, EPCR: endotel-kaynaklı protein C reseptörü.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. Dahlback ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.

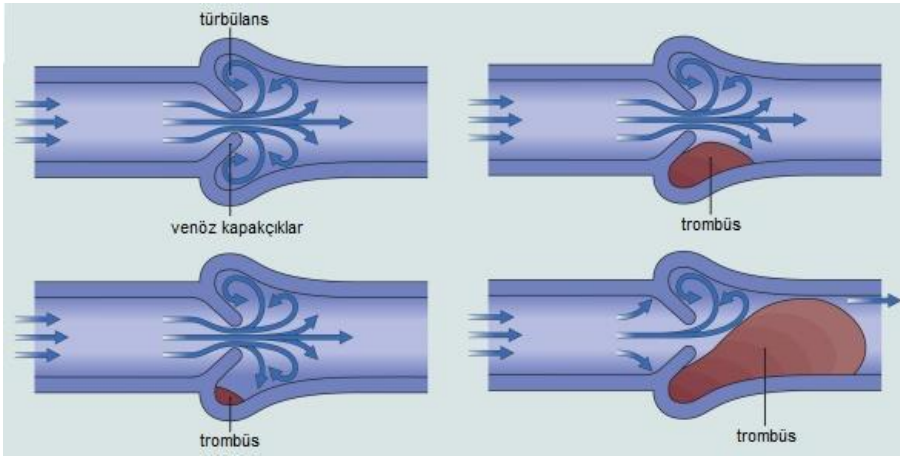


### 1.1.2 Hemostaz Patofizyolojisi

Derin Ven Trombozu (DVT), derin venöz sistemde trombüs oluşumu ile karakterize klinik bir durumdur. Patofizyolojisinde, 1800'lü yılların ortalarında Rudolf Virchow tarafından tanımlanan triad; *anormal venöz akım, kanın yapısal anormalliği ve vasküler hasar* yer almaktadır. Bu triad'ı oluşturan faktörler günümüzde; *staz, venöz endoteliyal hasar ve hiperkoagülabilité* olarak tanımlanmaktadır.

Venöz staz, trombüs oluşumunda etkin bir faktördür. Venöz sistemde normal kan akımı yeterli kalp atım hacmi, düşük venöz direnç ve kas kontraksiyonları ile venöz kan akımının desteklenmesi gibi etkenlere bağlıdır. Trombüs oluşumu genellikle venöz kapakçıkların etrafında başlamaktadır. Fibrin ve trombositlerin yeni oluşan pıhtıya katılması, pıhtının ilerlemesine sebep olmaktadır, **Şekil 5**.

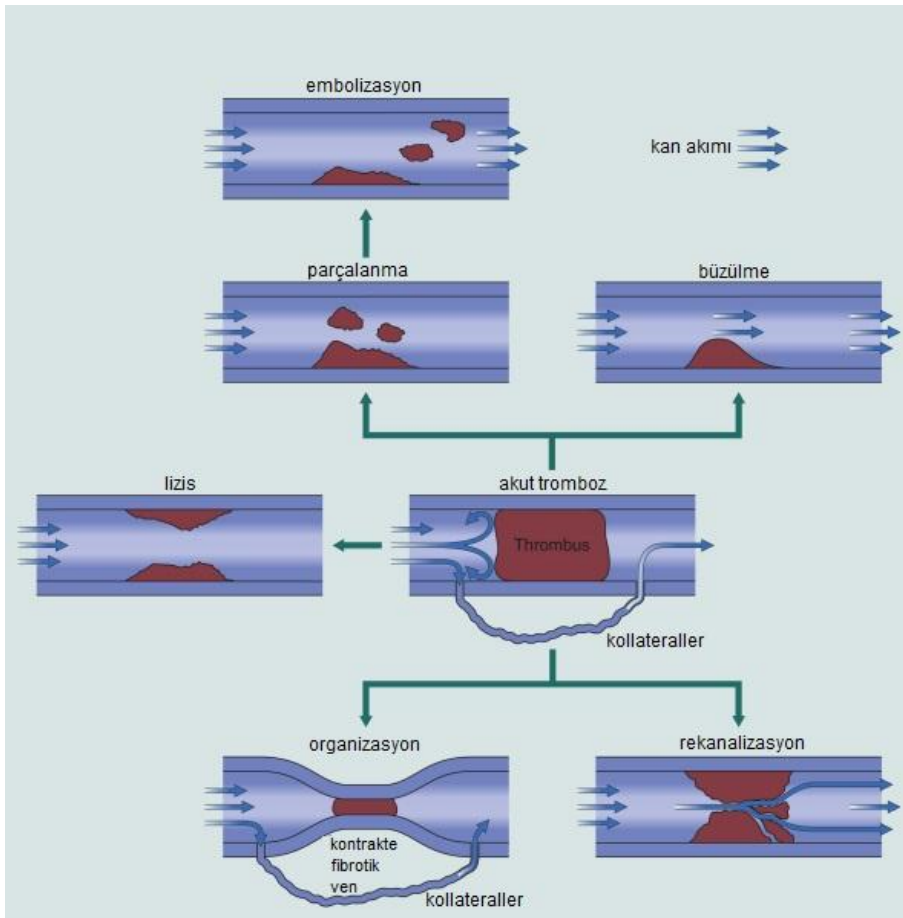
Endotel tabakası, normal laminar kan akımının devamını sağlamak amacıyla düzgün ve trombojenik olmayan bir yüzey sağlamaktadır. Endotel hasarı sıklıkla direkt damar hasarı, operasyonlarda damar asılması veya venöz kateterizasyon gibi etmenler sonucu oluşmaktadır.



**Şekil 5. Trombüs oluşumu ve ilerlemesi.** Trombüs, staz'a bağlı venöz kapakçıkların sinüslerinde oluşmaktadır. Fibrin ve trombositlerin yeni oluşan pıhtıya katılması ile trombüs'te ilerleme oluşmaktadır. *Thompson ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>16</sup>.

Normal koagülasyon sürecinin bir parçası olarak bölgesel vazokonstrüksiyon ve trombüs oluşumu, damar lümeninde daralma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum kan akımında direnç oluşumuna ve kollateral damarların oluşumuna sebep olmaktadır. Hemostaz sağlandığı zaman erime, parçalanma, embolizasyon, olgunlaşma veya bunların birlik etkisi ile trombüs yıkıma uğramaktadır. Fibrinolitik sistem ile parçalanmayan veya embolizasyona uğramayan

trombüs, zamanla büzüşmekte ve endotel tabakasına daha sıkı tutunmaktadır. Olgunlaşma olarak adlandırılan bu süreç damar duvarında bölgesel yangıyı başlatmakta, granülasyon dokusunun gelişmesini tetiklemekte ve bölgesel bir skar dokusunun oluşumuna sebep olmaktadır. Sonuç olarak fibrinolitik sistem lümen içi açıklığı, kan akım hızını ve miktarını etkilemektedir. Erime’de aksama, venöz bölümün kalıcı olarak tıkalı kalmasına sebep olmaktadır. Bütün bu olanlara ek olarak venöz kapakçık komşuluğunda gelişen trombüs, bölgesel yangısal tepkimelere sebep olarak venöz tıkanıklık, geriye kaçak (reflü) ve göllenme ile karakterize *Post-trombotik sendrom* ile sonuçlanabilmektedir, **Şekil 6.**

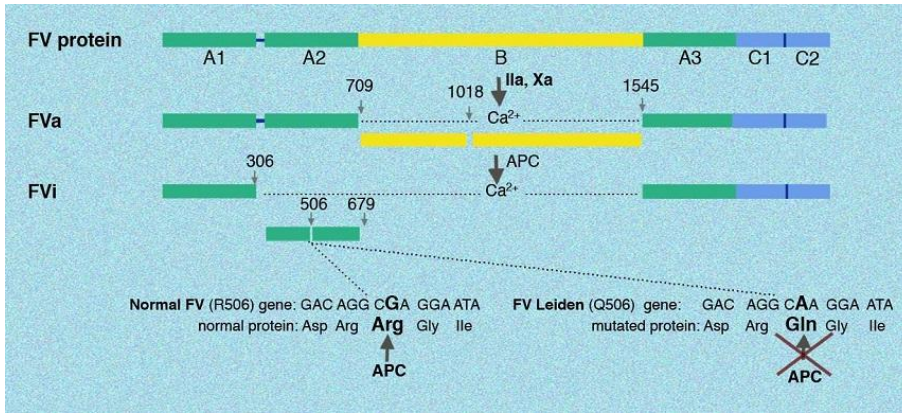


**Şekil 6. Venöz pıhtılaşmanın doğal seyri.** Ven’in pıhtı oluşan bölümü tam tıkanabilir ve venöz dönüş kollaterallerle sağlanabilir. Rekanalizasyon durumunda genellikle kapakçıklar harap olmakta ve venöz yetmezlik oluşmaktadır.

*Thompson ve ark.*’larından alıntı yapılmıştır<sup>16</sup>.

Venöz tromboz, venöz sistemde en sık derin baldır venlerinde oluşmaktadır. Kalıcı santral venöz kateter kullanımının artışı ile üst ekstremité DVT prevalansı zamanla artış göstermektedir<sup>17-18</sup>.

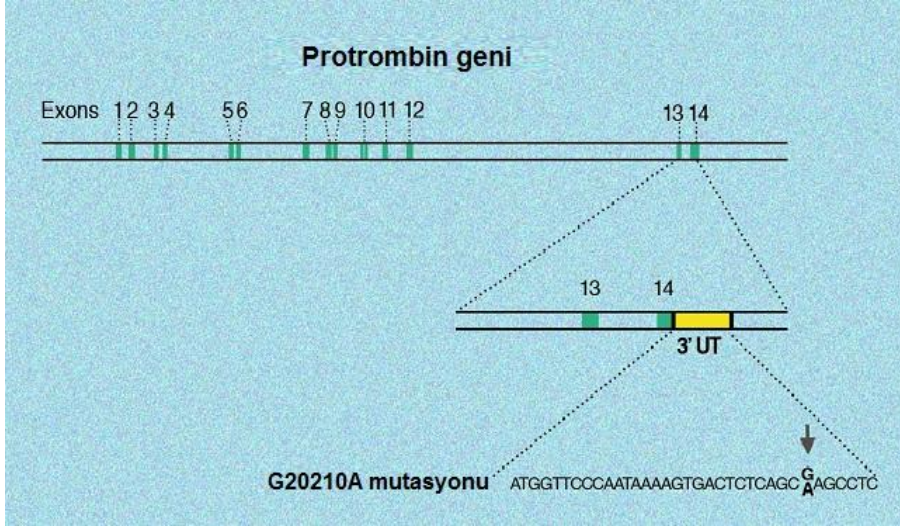
1994 yılında Hollanda'nın Leiden şehrinde *Bertina ve ark.*'ları tarafından APC direncinin Faktör V genindeki mutasyondan kaynaklandığının tanımlanmasıyla<sup>19</sup> birlikte bağımsız birçok laboratuarda bu genin mutasyonu üzerinde çalışılmış ve APC bölgesinde *Arginin-506* aminoasidinin *Glisin* ile değiştiği tek nokta mutasyonunun APC direncine sebep olduğu doğrulanmıştır<sup>20-23</sup> (**Şekil 7**). aFV, PT'yi Trombin'e dönüştürmektedir. Mutant aFV, APC'nin proteolitik etkisine direnç göstererek baskılanamayan Trombin oluşumuna neden olmakta, böylelikle trombüs oluşumuna yatkınlık yaratmaktadır.



**Şekil 7. Normal Faktör V ve Faktör V Leiden'in etkinleşmesi ve yıkımı.** Faktör V, dolaşımda tek-zincir, yüksek molekül ağırlıklı protein olarak bulunmaktadır. Trombin, bir çok peptid bağıni bölerek B bölgesinin ayrılmasını ve Faktör V'in etkinleşmesini sağlamaktadır. aFV'teki üç peptid bağı (Arg-306, Arg-506 ve Arg-679) etkin protein C tarafından ayrılarak aFV'in etkisizleşmesi sağlanmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu, etkin protein C'nin ayrılma bölgelerinden birinin ayrılmasını engelleyerek aFV'in yıkımını engellemektedir. Kısaltmalar: APC: etkin protein C, Arg: arginin, Gln: glisin.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. Dahlback ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.

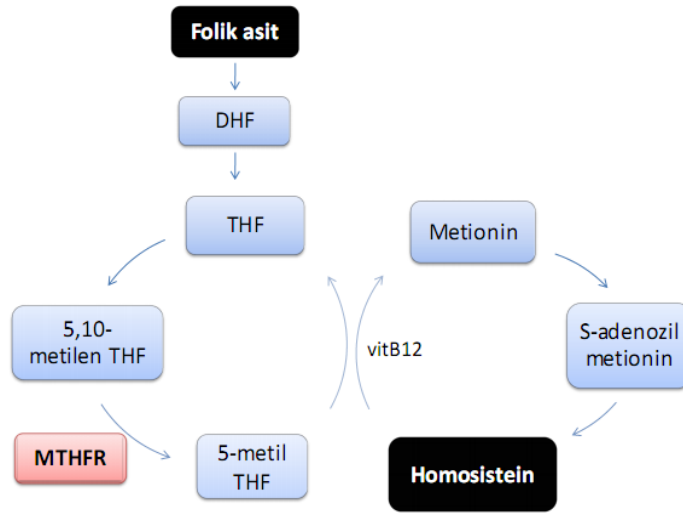
FVL mutasyonunun tanımlanmasından birkaç yıl sonra *Poort ve ark.*'ları, venöz tromboz için risk yaratan bir başka nokta mutasyonu tanımladılar<sup>24</sup>. Mutasyonun, PT geni 3' dönüşümsüz bölgesinde, 20210. nükleotid pozisyonunda Guanin'nin Adenin ile yer değiştirmesi sonucu oluştuğu ancak PT geninin yapısını değiştirmedeği bulunmuştur **Şekil 8**. Mutasyon, plazma PT düzeylerinde yükselmeye sebep olmaktadır. PT G20210A taşıyıcısı olan olguların neredeyse tümünde protrombin düzeyi %115'in üzerindedir<sup>25</sup>. Protrombin düzeyindeki yüksekliğin trombotik riski nasıl arttırdığı henüz kesin çözümlenmemiştir ancak APC bağımlı faktör V'in etkisizleştirilmesinin engellenmesine sebep olduğu düşünülmektedir<sup>26</sup>.



**Şekil 8. Protrombin geninde G20210A mutasyonu.** 20210. pozisyonunda, tek noktada Guanin'in Adenin'e dönüşümü PT geninde 3' değişmeyen bölgeyi etkilemektedir. Sonuç olarak PT geninin protein kodlama sırası bu mutasyondan etkilenmemektedir.

Kısaltmalar: 3'UT: 3' dönüşümsüz bölge, G: guanin, A: adenin.

Şekil Marie Dauenheimer tarafından çizilmiştir. Dahlback ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>1</sup>.



**Şekil 9. Metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin Homosistein ve Folat metabolizmasındaki rolü.**

Kısaltmalar: MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, DHF: dihidrofolat, THF: tetrahidrofolat.

Şekil Roskoski ve ark.'larından uyarlanmıştır<sup>27</sup>.

*Metilentetrahidrofolat redüktaz* (MTHFR), Folat ve Homosistein metabolizmasında anahtar enzim görevi görmektedir, **Şekil 9**. MTHFR C677T mutasyonu, MTHFR geninde en sık görülen mutasyon olmakla birlikte 677. pozisyonunda Sitozin'in Timin ile değişimi ile enzimde Alanin yerine Valin aminoasidinin geçmesine sebep olmaktadır. Böylelikle MTHFR'nin ısıya dayanıklılığı azalmakta (termolabilite'si artmakta) ve yıkım etkinliği

homozigotlarda %70, heterozigotlarda %40 azalmaktadır<sup>28</sup>. MTHFR A1298C mutasyonu, MTHFR geninde 1298. pozisyonda Adenin'in Sitozin ile değişimine ve C677T ile kıyaslandığında daha az da olsa enzim aktivitesinin azalmasına sebep olmaktadır<sup>29-30</sup>. Homozigot MTHFR mutasyonu olan olgularda belirgin düzeyde, plazma homosistein düzeylerinde artış olmaktadır<sup>31</sup>. Bu iki nokta mutasyonu kanda Folat düzeylerinde azalmaya, plazma Homosistein düzeylerinde artışa sebep olarak tromboza yatkınlığı ve venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır<sup>32</sup>.

---

## 1.2 Epidemiyoloji

Belirti ve bulgularının hastalığa özgül olmaması sonucu semptomsuz olguların gözden kaçması ve tanı alamaması dolayısı ile gerçek insidansı yakalamak pek mümkün olmamaktadır. Çalışılan grubun etnik yapısı, tarama testlerinin uygulanmasındaki yaygınlık ve uygulanan tanısal testlerin etkinliği insidans'ı etkilemektedir. Sonuç olarak tüm bu etmenler, literatürde vurgulanan insidans değerlerinde farklılıklara, gerçek insidans değerlerinin altında değerlerin açıklanmasına sebep olmaktadır.

347 olgunun 30 yıl takibi ve otopsi ile VTE oranı %35 olarak belirtilmiş, olguların %75'inde pulmoner emboli (PE), %68'inde DVT saptanmıştır<sup>33</sup>. Toplum tabanlı çalışmasında *Nordstrom ve ark.*'ları, kontrast venografi ile tanılarını doğruladığı semptomu olan DVT olgularında DVT insidansını 1.6/1000 olgu/yıl olarak saptamıştır<sup>34</sup>.

*Silverstein ve ark.*'ları, 2218 olgunun 25 yıl takibinde, düzeltilmiş yaş ve cinsiyete göre tüm VTE insidansını 117/100.000 olgu/yıl olarak saptamıştır. Aynı çalışmada DVT insidansı 48/100.000 olgu/yıl, PE insidansı 69/100.000 olgu/yıl olarak belirtilmiştir<sup>35</sup>.

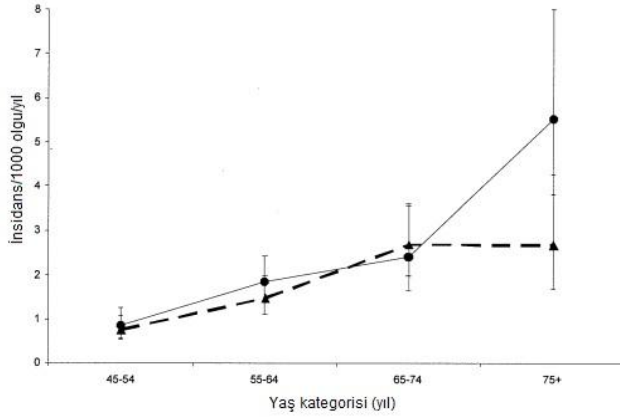
Sonuç olarak literatürde belirtilen insidans değerleri 0,7-1,9/1000 olgu/yıl arasında değişmekte<sup>34-39</sup> ve kısıtlı coğrafi bölgeleri yansıtmakla birlikte VTE'nin kesin insidans değeri halen belirsizliğini korumaktadır; ancak şüphe yoktur ki VTE, tüm dünyada morbidite ve mortalite'nin en önemli nedenidir ve tüm toplumlarda ciddi iş gücü kaybına ve kaynak tüketimine sebep olmaktadır<sup>40-43</sup>.

### 1.2.1 Etnik yapı ve Coğrafi Dağılım

VTE insidansı, farklı etnik gruplarda büyük değişkenlik göstermesine karşın genel olarak tüm dünyada, Siyah ırkta en yüksek, Kafkas ırkında orta ve Asya ırkında en düşük görülmektedir<sup>44-46</sup>. *White ve ark.*'ları ile *Keenan ve ark.*'ları, farklı etnik gruplarda yıllık VTE insidansını Afrika kökenli Amerikalılarda 29/100.000, Kafkas ırkında 23/100.000, Hispaniklerde 14/100.000, Pasifik ve Asya ırkında 14/100.000 olarak bildirmiştir<sup>47-48</sup>. Başka çalışmalarda Kafkas ırkında farklı VTE insidans değerleri (70-113/100.000 olgu/yıl) verilmektedir<sup>38, 49</sup>.

## 1.2.2 Yaş

Artan yaş ile VTE insidans ve prevelans değerlerindeki artış güçlü birliktelik içerisindedir<sup>38</sup>. 40 yaş altında 1/10.000 olgu/yıl olarak belirtilen VTE insidansı 45 yaş sonrası hızla artmakta ve 80 yaşlarında 5-6/1000 olgu/yıl'a yükselmektedir<sup>35</sup>. *Montagnana ve ark.*'ları, 80 yaş üstünde (450-600/100.000 olgu/yıl), 15 yaş altı (<5/100.000 olgu/yıl) ile karşılaştırıldığında VTE insidans ve prevelansı'nın 90 kat arttığını göstermiştir<sup>44</sup>. Bir başka çalışmada ilk VTE atak insidansı yaşla birlikte artmakta ve 65 yaşında, 50 yaşına kıyasla 3 kat daha fazla görülmektedir<sup>37</sup>, **Grafik 1**.



**Grafik 1.** VTE'nin cinsiyet ve yaş'a özgü insidans oranları.

Düz çizgi ve yuvarlak işaretler erkek olguları, kesik çizgi ve üçgenler kadın olguları temsil etmektedir.

*Cushman ve ark.*'larından alıntı yapılmıştır<sup>37</sup>.

## 1.2.3 Cinsiyet

Cinsiyetler arası VTE'nin göreceli sıklığı ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar cinsiyetin, ilk VTE atağı için bağımsız bir risk faktörü olmadığını vurgularken<sup>34, 38-39</sup> başka çalışmalar kadın cinsiyetin koruyucu bir değişken olduğunu öne sürmektedir<sup>50</sup>. Erkek-kadın oranı 1,2:1 olarak belirtilirken VTE insidansı erkek olgularda 114/100.00 olgu/yıl, kadın olgularda 105/100.000 olgu/yıl olarak saptanmıştır<sup>35</sup>.

Fransa'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada gösterilmiştir ki; yıllık toplam VTE insidansı, erkeklerde belirgin olarak daha düşüktür (1,52-2,03/1000 olgu/yıl) ve insidans yaşla birlikte değişmeksizin yükselmektedir<sup>36</sup>.

*Romero ve ark.*'larının bir tarama yazısında vurguladıkları nokta; cinsiyetin VTE için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, mutlak riskin sıklıkla gebelik (1,23/1000 olgu/yıl), puerperal dönem (3,2/1000 olgu/yıl), trombofilik gebelik (40/1000 olgu/yıl), VTE öyküsü olan gebelik (110/1000 olgu/yıl) gibi kadınlara özgü durumlar ile ilişkili olduğudur<sup>51</sup>. VTE insidansı gebelerde 199,7/100.000 olgu/yıl olarak belirtilirken postpartum dönemde insidans 5 kat daha fazla (511,2 - 95,8/100.000 olgu/yıl) saptanmıştır<sup>52</sup>.



### 1.3 Tromboproflaksi

Tromboproflaksi uygulanmaksızın akut iç hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda VTE insidansı %14,9 olarak saptanırken<sup>53</sup> yine tromboproflaksi uygulanmayan, hastanede yatan olgularda DVT insidansı, iç hastalığı olan olgularda %10-20, genel cerrahi olgularında %15-40, majör ortopedik cerrahi olgularında %40-60 olarak belirtilmektedir<sup>54</sup>. Hastanede yatan ve tromboproflaksi uygulanmayan olgularda DVT prevelansı **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tromboproflaktik yöntemlerin uygulanması ile son birkaç on yılda, VTE insidansında anlamlı düşüş sağlanmıştır. *Cohen ve ark.*'lerinin 1965-1990 yıllarını kapsayan bir otopsi serisinde PE insidansının %6,1'den %2,1'e düştüğü gösterilmiştir<sup>55</sup>. Günümüzde VTE, hastane içi ölümlerin önlenabilir en sık nedenleri arasında yer almaktadır. DVT sonrası %6, PE sonrası %10 olgu, atak sonrası 1 ay içerisinde hayatını kaybetmektedir. VTE nedeniyle hastane içi ölüm oranı %12 olarak bildirilirken hastaneden çıkarılma sonrası uzun dönem ölüm oranları sırasıyla bir, iki ve üç yıl için %19, %25 ve %30'dur<sup>39</sup>. Uygulanan tromboproflaktik yöntem ile DVT riskinde düşüş oranları **Tablo 2**'de verilmiştir<sup>56</sup>.

**Tablo 1. Hastanede yatan olgularda DVT prevelansı.**

Hasta grubu	DVT prevelansı (%)*
İç hastalığı	10-20
Genel cerrahi	15-40
Majör jinekolojik cerrahi	15-40
Majör ürolojik cerrahi	15-40
Nöroşirürji	15-40
Stroke	20-50
Kalça veya diz cerrahisi, kalça kırığı cerrahisi	40-60
Majör travma	40-80
Spinal cord hasarı	60-80
Yoğun bakım	10-80

Oranlar, tromboproflaksi uygulanmayan semptomsuz DVT olgularında kesin tanısal taramaya dayandırılmaktadır.

*Geerts ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>54</sup>.

**Tablo 2. DVT riski ve tromboproflaktik yöntem ile sağlanan risk azalması.**

Klinik durum	DVT riski (%)	Proflaksi tipi	Risk azalması (%)
Genel Cerrahi	25	EB	44
		DDUH	68
		DMAH	76
		APK	88
Total kalça replasmanı	54	DMAH	70
		Warfarin	59
Total diz replasmanı	64	DMAH	52
		APK	73
Nöroşirürji	28	DMAH	38
		DDUH	72
Travma	30-60	DMAH	30
İskemik stroke	55	DDUH	56
		DMAH	58
İç hastalıkları	16	DMAH	76
		DDUH	61

Kısaltmalar: EB: elastik bandaj, DDUH: düşük doz unfraksiyone heparin, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin, APK: aralıklı pnömotik kompresyon. *Kleinbart ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>56</sup>.

Hastanede yatan ve hastaneden çıkarılan olgularda VTE gelişim riski ile birlikte koruyucu yöntemlerin güvenilirlik ve etkinliği iyi bilinmesine karşın önlem, genellikle ya yetersiz ya da uygunsuz uygulanmaktadır<sup>56-61</sup>.

Operasyon sonrası hastaneden çıkarılan yaklaşık 14.009 olgunun değerlendirildiği bir çalışma göstermektedir ki; abdominal cerrahi geçiren olguların %27,9'unda hastane içinde antikoagülan önlem alınırken hastaneden çıkarılma sonrası yalnız %1,2'sinde antikoagülan önlem 30 güne tamamlamaktadır. Ortopedik cerrahi geçiren olgularda ise hastane içinde %91,1'inde antikoagülan önlem alınmasına karşın yalnızca %54,4'ünde antikoagülan önlemin 30 güne tamamladığı görülmektedir<sup>57</sup>.

Kanser, kalp yetmezliği, ağır akciğer hastalığı veya enfeksiyon hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 9675 olgunun sadece %36,1'inde hastane içinde antikoagülan önlem alındığı saptanırken hastaneden çıkarılma sonrası sadece %1,8'inde antikoagülan önlemin 30 güne tamamlandığı belirlenmiştir<sup>58</sup>.

Antikoagülan önleme engel teşkili bulunmayan, hatta endikasyonu olan, en az 6 gün hastanede yatmış 40 yaş ve üzeri toplam 72.337 kanser olgusu (30.124 cerrahi, 42.213 iç hastalığı) VTE'ye yönelik önlem alınması (mekanik kompresyon, kemoproflaksi, antikoagülan dozu ve tedavi süresi) konusunda değerlendirilmiştir. Olguların %53,6'sında bir

şeklilde önlem alındığı, ancak sadece %27'sinde uygun önlemin alındığı saptanmıştır. Uygun önlemin alınmamasının en sık nedeni ise, %46 ile antikoagülan önlem endikasyonu olmasına rağmen antikoagülan önlemin alınmamasıdır<sup>60</sup>. Bu konuda tromboproflaksiyi uygulayacak olan hekimin eğitilmesi büyük önem taşımaktadır<sup>56, 61</sup>.

Yüksek riskli cerrahi veya iç hastalığı olan olguların hastaneden çıkarılma sonrası VTE riskinin devam ettiği ve antikoagülan önlemin 30-45 güne uzatılması ile VTE riskinin, standart antikoagülan tedavi yaklaşımına kıyasla anlamlı oranında azaldığı gösterilmiştir<sup>62-64</sup>.

---

## 1.4 Risk faktörleri

VTE insidansı, risk faktörlerinin sayısı ile doğru orantılıdır. Hastane dışında DVT geçiren olguların %47'si bir veya daha fazla risk faktörü taşıırken<sup>65</sup> herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan olguların tamamı VTE açısından en az bir, yaklaşık %40'ı ise üç veya daha fazla risk faktörü taşımaktadır<sup>66-68</sup>. VTE için belirlenen risk faktörleri **Tablo 3**'te verilmektedir<sup>54, 69</sup>. Hastane içi ve hastane dışı VTE olguları arasında ortak en belirgin risk faktörleri; geçirilmiş VTE, operasyon ve malignensi'dir<sup>65, 70-71</sup>.

Yüzeysel tromboflebit, DVT için bağımsız bir risk faktörüdür. Kendiliğinden yüzeysel tromboflebit gelişen olgularda, 6 ay içerisinde DVT gelişme riski 10 kat artmakla birlikte yüzeysel tromboflebit sonrası mutlak risk %2,7 olarak belirtilmektedir<sup>72-74</sup>. İleriye dönük yapılan bir başka kohort çalışmada, yüzeysel tromboflebit sonrası 3 ay içerisinde olguların %2'sinde DVT geliştiği saptanmıştır<sup>75</sup>. Yüzeysel tromboflebiti olan olguların, DVT gelişimi açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve 562 olguyu içeren bir çalışmada, olguların %3,5'inde DVT geliştiği gösterilirken, antikoagülan tedavi yaklaşımları arasında DVT gelişimi açısından fark saptanmamıştır<sup>76</sup>. Yine 5 çalışmanın derlendiği bir makalede, tedavi veya koruyucu dozda DMAH'nin tromboflebitin ilerlemesini ve tekrarlamasını azalttığı, ancak DVT gelişimine etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>77</sup>.

Cerrahi sonrası tromboproflaksi uygulanmayan olgularda VTE riski ve uygulanan tromboproflaktik yöntem ile azalan risk yüzdeleri **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de belirtilmişti. Hastane dışında DVT geçiren olguların değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %23,1'inde son 3 ay içerisinde operasyon öyküsü olduğu gösterilmiştir. Bu cerrahi olgularda hastaneden çıkarılma sonrası atak zamanlaması değerlendirildiğinde, VTE atağını olguların %66,4'ü ilk 1 ay, %18,3'ü 1-2 ay, %15,2'si ise 2-3 ay içerisinde geçirdiği gösterilmiştir<sup>71</sup>.

**Tablo 3. Venöz tromboemboli risk faktörleri<sup>54, 69</sup>.**

---

• Cerrahi	• Östrojen içeren oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi
• Travma	• Akut iç hastalığı
• İmmobilite, alt ekstremitte parezisi	• İnflamatuvar barsak hastalığı
• Kanser	• Nefrotik sendrom
• Kanser tedavisi (hormonal, kemoterapi, angiogenesis inhibitörleri, radyoterapi)	• Myeloproliferatif hastalıklar
• Venöz kompresyon (tümör, hematoma, arteriyel anormallik)	• Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
• Geçirilmiş venöz tromboemboli	• Obesite
• İleri yaş	• Santral venöz kateterizasyon
• Gebelik ve postpartum dönem	• Doğumsal veya kazanılmış trombofili
• Variköz ven	• Konjestif kalp yetmezliği
• 6 saatin üzerinde yolculuk	• Transvenöz pacemaker
	• Herediter trombofilik faktörler

---

## 1.5 Birincil/Sebebi bilinmeyen Venöz Tromboemboli

*Van Cott ve ark.*'lerinin tanımladığı ölçütlere göre olgular birincil veya sebebi bilinmeyen (idiyopatik) VTE tanımına girmektedir ve bu olgulara, doğumsal veya kazanılmış trombofili araştırması önerilmektedir<sup>78</sup>. Bahsi geçen ölçütler **Tablo 4**'te belirtilmiştir.

Bu ölçütleri karşılayan olgularda FVL, PT G20210A mutasyon analizi önerilmekteyken; (1) 50 yaş üstünde, ilk VTE atağını kışkırtmaya ikincil geçiren ve eş zamanlı etkin kanseri olan veya damar içi aygıtı olan erişkinlerde ve (2) ilk VTE atağını seçici östrojen reseptör düzenleyicisine ikincil geçirenlerde önerilmemektedir. Hiperhomosisteinemi ile VTE arasında bir birliktelik olduğu konusunda farklı görüşlerin olması dolayısıyla, homosistein düzeyi ile birlikte MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyon analizinin VTE olgularında düşünülebileceği önerilmektedir<sup>26, 79-82</sup>.

**Tablo 4. Birincil/Sebebi bilinmeyen venöz tromboemboli ölçütleri.**

- Tekrarlayan VTE öyküsü
- 50 yaş altında VTE atağı
- Provokasyon olmaksızın her hangi bir yaşta VTE atağı
- Olağan dışı bölgelerde VTE (serebral, mezenterik, portal, hepatik)
- Aile öyküsüne sahip VTE olguları
- Gebelik, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisine ikincil VTE atağı

Kısaltmalar: VTE: venöz tromboemboli.

*Van Cott ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>79</sup>.

Maliyet ve testten elde edilen bilginin faydalı olmaması dolayısıyla hangi olgulara trombofili taraması yapılması gerektiği konusunda fikir ayrılıkları vardır. Daha az yaygın olan görüş; provake olmasına, olgunun yaşına, aile öyküsüne, tromboz yatkınlığını arttıran eş zamanlı hastalık varlığına bakılmaksızın tüm olgulara trombofili taraması yapılması gerektiği yönündedir. Daha yaygın olan diğer görüş ise trombofili taramasının, klinisyenin birincil koruma, tedavi şekli ve ikincil korumaya yönelik karar vermesine yardımcı olması durumunda yapılması gerektiği yönündedir<sup>26, 78-91</sup>.

*Baglin ve ark.*'ları, ilk VTE atağında genetik mutasyon taraması yapılmasının, antikoagülan tedavinin kesilmesi sonrasındaki 2 yıl içerisinde atak tekrarının bir göstergesi olmadığını, bu durumda klinik risk faktörlerinin daha belirleyici olduğunu ve ilk VTE atağında tüm olgularda genetik mutasyon taramasına gerek olmadığını ileri sürmektedir<sup>83</sup>.

*Mazzolai ve ark.*'ları ise genetik trombofili varlığının tekrarlayan VTE riski üzerine etkisinin belirsizliğinden dolayı genetik mutasyon taramasının, sadece tedavi şeklini veya süresini etkileyeceği düşünülen olgulara uygulanması gerektiğini belirtmektedir<sup>85</sup>. Aynı şekilde *Christiansen ve ark.*'ları, genetik trombofili varlığının tekrarlayan trombotik atak riskine etkisi olmaması nedeniyle ilk VTE atağında trombofilik taramanın olguya klinik fayda sağlamadığını vurgulamaktadır<sup>84</sup>.

Trombofili tarama sonuçları, VTE ile ilişkili akut faz reaksiyonlarından ve antikoagulan tedaviden (heparin ve warfarin) etkilenmesi nedeniyle taramanın zamanlaması önem taşımaktadır. Warfarin tedavisinin kesilmesi ile birlikte protein C ve S gibi vitamin-K bağımlı proteinler üzerindeki warfarin etkisinin tamamen kaybolmasının beklenmesi (2-3 hafta) önem taşımaktadır ancak genetik mutasyon taramaları, yukarıda bahsi geçen klinik durumlardan etkilenmemektedir<sup>87,92</sup>.

---

## 1.6 Genetik Faktörler

Son 50 yıl içerisinde koagülasyon ve antikoagülan yolların moleküler temeli açığa çıkartılmış ve venöz tromboz için birçok genetik risk faktörü tanımlanmıştır. Bu genetik risk faktörleri, doğal antikoagülan mekanizmaları etkileyerek prokoagülan ve antikoagülan dengesini bozmakta, nihayetinde koagülasyona yatkınlığı arttıran bir durum oluşturmaktadır.

Faktör V Leiden (FVL) ile birlikte PT G20210A mutasyonu, ilk venöz tromboemboli atağına yatkınlık yarattığı bilinen en sık genetik mutasyonlardır<sup>24, 93-97</sup>. MTHFR C677T ve A1298C mutasyonunun da venöz tromboz riskini arttırdığı lehinde çalışmalar olsa da literatürde karşıt çalışmalar da bulunmaktadır<sup>25, 32, 95, 98-102</sup>. On çalışmanın birleştirildiği, toplam 1200'er hasta ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir derlemede, hiperhomosisteinemi'nin tromboz ile birliktelik gösterdiği ve tromboz riskini 2-13 kat arttırdığı vurgulanmaktadır<sup>103</sup>. Tek başına FVL veya PT G20210A mutasyon varlığında VTE riski artarken bu iki mutasyonun birliktelik gösterdiği olgularda risk, belirgin olarak daha da artmaktadır<sup>97</sup>.

APC direnci olan olguların yaklaşık %95'inden FVL mutasyonu sorumludur<sup>19, 104</sup>. VTE riski, FVL mutasyonu açısından heterozigot olgularda 3-8 kat, homozigot olgularda ise 50-80 kat daha yüksektir. PT G20210A mutasyonu ve hiperhomosisteinemi'si olan olgularda ise risk 2-4 artmaktadır<sup>105</sup>.

On çalışmanın birleştirildiği ve toplam 3104 olgunun derlendiği bir makalede, ilk VTE atağında FVL mutasyonu %21,4, PT G20210A mutasyonu %9,7 oranında saptanmıştır<sup>93</sup>.

Hiperhomosisteinemi ve MTHFR mutasyonunun VTE için risk faktörü olduğu yönünde çalışmalar olsa da<sup>32, 98, 106-109</sup> literatürde karşıt çalışmalar mevcuttur<sup>110-111</sup>. Başka bir açıdan, MTHFR mutasyonu tek başına VTE riski oluşturmaz iken FVL mutasyonuna eşlik etmesi ile VTE riskinin arttığı yönünde çalışmalar da vardır<sup>112-113</sup>.

VTE tanısı doğrulanmış 366 olgunun kontrol grubu ile değerlendirildiği bir çalışmada; homozigot MTHFR C677T mutasyonu %21,8, heterozigot MTHFR C677T %34,5 oranında saptanmıştır<sup>95</sup>.

VTE ile MTHFR C677T mutasyonunun 53 çalışmada birlikteliğinin değerlendirildiği derleme bir makalede, homozigot MTHFR C677T mutasyonunun VTE riskini %20 arttırdığı,



diğer yandan heterozigot C677T mutasyonunun, VTE riski açısından kontrol grubu ile anlamlı fark oluşturmadığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada hiperhomosisteinemi'nin de VTE riskini arttırdığı vurgulanmaktadır. Homosistein düzeyinde 5  $\mu\text{mol L}^{-1}$  artışın, ileriye dönük çalışmalarda %27, geriye dönük çalışmalarda ise %60 VTE riskini arttırdığı belirtilmektedir<sup>98</sup>.

FVL ve PT G20210A mutasyonu Kafkas ırkında çok sık (%3-7) iken Japonya<sup>114</sup>, Çin<sup>115</sup>, Tayvan<sup>116</sup> ve Kore<sup>117</sup> ülkelerinde çok nadirdir. FVL, Kafkas ırkında en sık görülen herediter trombofilidir (%2,5-13)<sup>118-119</sup>. Avrupada (%4,4) ise FVL açısından en yüksek prevalans Yunanistan (%7)<sup>120</sup> ve İsveç (%11)<sup>121</sup> ülkelerinde iken İtalya<sup>122</sup> ve Hollanda<sup>123</sup> en düşük prevalans değerlerine sahiptir. Sağlıklı Sırp toplumunda FVL prevalansı %5,8<sup>124</sup> iken bu değer Avusturalyalılarda %4-5<sup>125</sup> arasındadır.

MTHFR C677T mutasyonu kuzey Avrupa'da %10-12 oranında homozigosite göstermektedir. Homozigot olguların plazma homosistein düzeyi, heterozigot olgulara kıyasla %25 oranında daha yüksek saptanmıştır<sup>98</sup>.

VTE'si olan Kafkas toplumlarında PT G20210A mutasyon prevalansı %1-4 arasındadır<sup>44, 126</sup>. Sağlıklı İtalyan toplumunda PT G20210A heterozigosite prevalansı %3,4'lere ulaşmakta iken güney Avrupa'da, kuzey Avrupa'ya kıyasla yaklaşık iki kat fazla prevalans değerleri bildirilmektedir. FVL mutasyonu gibi PT G20210A mutasyonu da Uzak Doğu Asya toplumunda, Afrika'da, Avustralya ve Amerika yerlilerinde seyrek görülmektedir. Günümüzde VTE'si olan Batı toplumlarının %6-8'inde PT G20210A mutasyonu vardır<sup>127</sup>.

Türkiye'de, VTE'de genetik mutasyon analizinin çalışıldığı birçok çalışma mevcuttur. Çalışmaların özeti **Tablo 5**'te verilmiştir. 29 çalışmanın bir araya getirildiği, 4276 olguyu içeren derleme bir makalede FVL sıklığının, çalışmaların olgu sayısına ve jeografik bölgesine bağlı olarak %3,5-15 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yayımlanan tüm kontrol gruplarındaki oranlar toplandığında FVL taşıyıcılığı %7,9 olarak belirtilmiştir<sup>128</sup>.

Türkiye genelinde VTE'si olan ve sağlıklı olan olgularda FVL, PT G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyon yüzdelerinin değerlendirildiği, toplam 17 çalışmada saptanan her bir genetik mutasyon yüzde değeri **Tablo 6**'da verilmiştir.

**Tablo 5. Türkiye’de VTE ve kontrol gruplarında çalışılan genetik mutasyon ve sıklığı.**

Referans	Genetik tarama	Olgu sayısı (n)	VTE grubu (%)	Sağlıklı grup (%)
Akar, N. <sup>129</sup>	FVL	134	23,5	6
	MTHFR C677T		48,5	28,8
	MTHFR A1298C		50	43,9
Aliyeva, U. <sup>130</sup>	MTHFR C677T	50	-	40
	MTHFR A1298C		-	62
Atasay, B. <sup>131</sup>	FVL	137	-	11,9
	PT		-	4,8
Avcu, F. <sup>132</sup>	FVL	95	5,1	5
Baytan, B. <sup>133</sup>	FVL	250	-	10,4
	MTHFR C677T		-	45
Eroğlu, A. <sup>134*</sup>	FVL	98	30	5,8
	PT		0	2,9
Dölek, B. <sup>135</sup>	FVL	384	28,3	3,5
	PT		8,6	1,8
	MTHFR C677T		49,8	39,5
	MTHFR A1298C		63,2	56,1
Eroğlu, A. <sup>136</sup>	FVL	200	18	8
	PT		3	4
Eroğlu, A. <sup>137*</sup>	FVL	187	31,7	1,6
	PT		1,6	3,2
	MTHFR C677T		52,4	49,2
Gürgey, A. <sup>138</sup>	FVL	146	30,8	-
	PT		6,8	-
Kalkanlı, S. <sup>139</sup>	FVL	61	24,6	-
Koçyiğit, İ. <sup>140*</sup>	FVL	292	31	25
	PT		7,6	3
	MTHFR C677T		40	27
Okumuş, G. <sup>141</sup>	FVL	382	23	8,9
	PT		6,8	3,1
Özarda, Y. <sup>142</sup>	MTHFR C677T	402	-	50,7
	MTHFR A1298C		-	54,7
Özülgen, İ.K. <sup>143/</sup>	FVL	324	21	7,7
	PT		7,7	3,9
Yokuş, O. <sup>144</sup>	FVL	115	20	-
	PT		3,5	-
	MTHFR		20,9	-

\*Çalışılan grup kanseri olan olgulardan oluşmaktadır.

**Tablo 6. Türkiye genelinde genetik mutasyon yüzdeleri.**

Genetik mutasyon	VTE grubu (%)	Sağlıklı grup (%)
Faktör V Leiden	5,1 - 31,7	1,6 - 11,9
Protrombin G20210A	1,6 - 8,6	1,8 - 4,8
MTHFR C677T	40 - 52,4	27 - 50,7
MTHFR A1298C	50 - 63,2	43,9 - 62

---

## 1.7 Post-trombotik Sendrom

DVT'si olan olguların neredeyse üçte ikisinde gelişen post-trombotik sendrom venöz tıkanıklık, venöz yetmezlik ve venöz göllenme sonucu ağrı, şişlik, cilt değişiklikleri ve ülserasyon ile karakterizedir<sup>145</sup>. DVT'si venografik olarak doğrulanmış 224 olgunun 5 yıllık takibinde post-trombotik sendrom'un, proksimal DVT'si olan olguların %29,6'sında, distal DVT'si olan olguların %30'unda geliştiği gösterilmiştir<sup>146</sup>. İlk VTE atağı sonrası 10 yıl içerisinde %30'dan fazla oranda post-trombotik sendrom prevalansı bildirilmektedir<sup>147</sup>.

FVL ve PT G20210A mutasyonu olan olgularda post-trombotik sendrom sıklığı konusunda belirsizlik vardır<sup>148, 145, 149</sup>. Eş zamanlı trombofilisi, ipsilateral tekrarlayan VTE'si olan ve yetersiz antikoagülan tedavi alan olgularda prevalans değerleri daha yüksektir<sup>150-151</sup>.

Post-trombotik sendrom gelişen olguların %37'sinde FVL mutasyonu mevcuttur<sup>152</sup>. *Katy ve ark.*'ları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik venöz ülseri olan olgularda tekli ve çoğul trombofilisi prevalansının belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir<sup>149</sup>.

VTE atakları sonrası gelişen post-trombotik sendrom, fiziksel kısıtlılığa neden olarak yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır ve ciddi anlamda iş gücü kaybına neden olmaktadır<sup>153-158</sup>.

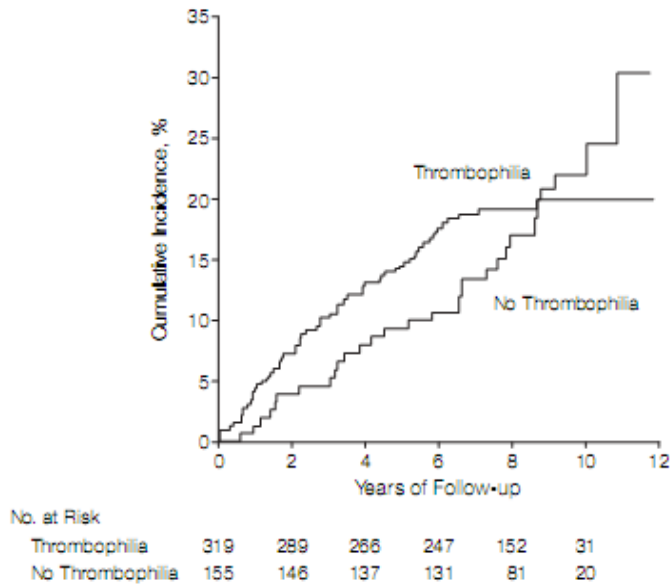
## 1.8 Tekrarlayan Venöz Tromboemboli

Bilindiği üzere tekrarlayan VTE için en belirgin risk faktörü, VTE öyküsüdür. VTE öyküsü olan olgularda tekrarlama riski 6 kat daha yüksektir<sup>146</sup>. İlk VTE atağı sonrası 10 yıl içerisinde olguların %30'unda atak tekrarlamaktadır<sup>159</sup>. VTE atağı sonrası standart antikoagülan tedavi alan 1.021 olguda, ilk 3 ay içerisinde VTE'nin tekrarladığını, çoğunluğun da ilk 2-3 hafta içerisinde gerçekleştiği gösterilmiştir<sup>160</sup>. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde tekrarlayan VTE'nin erkeklerde daha sık geliştiği saptanmıştır<sup>84, 161-162</sup>.

Tekrarlayan trombotik olay insidansı, 25,9/1000/yıl olgu olarak belirtilmektedir. Tekrarlayan VTE oranı 5 yıllık takipte %12,4, 7 yıllık takipte %16,5 olarak belirtilirken zamanla insidansın azaldığı gösterilmiştir. İnsidans oranının en yüksek olduğu dönemin, antikoagülan tedavinin kesilmesi sonrası ilk 2 yıl olduğu belirtilmektedir<sup>84</sup>, **Grafik 2**.

Geri dönüşümsüz trombotik risk faktörü ile birlikte idiyopatik DVT'si olan olgularda insidans değerleri daha yüksektir. Tekrarlayan VTE'de birçok risk faktörü rol alsa da genetik mutasyon varlığının tekrarlayan VTE ile birliktelik gösterdiği dikkati çekmektedir<sup>93-94, 102, 105, 163-164</sup>. Ancak yine de genetik mutasyon varlığı ile tekrarlayan VTE'nin ilişkili olmadığını vurgulayan çalışmalar mevcuttur<sup>83-85, 165-167</sup>.

**Grafik 2. Trombofili varlığına göre tekrarlayan trombotik olay kümülatif insidansı.**



\* *Christiansen ve ark.*'larından alıntı yapılmıştır<sup>84</sup>.

FVL ve PT G20210A mutasyonları, tekrarlayan VTE ile yakın birliktelik göstermektedir<sup>93-94, 163-164, 168-172</sup>. 11 çalışmayı içine alan bir derlemede, heterozigot FVL ve PT G20210A taşıyıcılarında tekrarlayan VTE oranı, FVL grubunda %20,5, PT G20210A grubunda %17,9 olarak saptanmıştır<sup>94</sup>. FVL için heterozigot olan olguların 8 yıllık takibinde tekrarlayan VTE'nin kümülâtif insidansı (%40), mutasyonu olmayan olgulara kıyasla 2,4 kat daha fazla saptanmıştır<sup>169</sup>. *Tirado ve ark.*'ları, FVL-PT G20210A mutasyon birlikteliğinde VTE riskinin tek genetik mutasyonu olan olgulara kıyasla daha çok arttığını göstermiştir<sup>97</sup>.

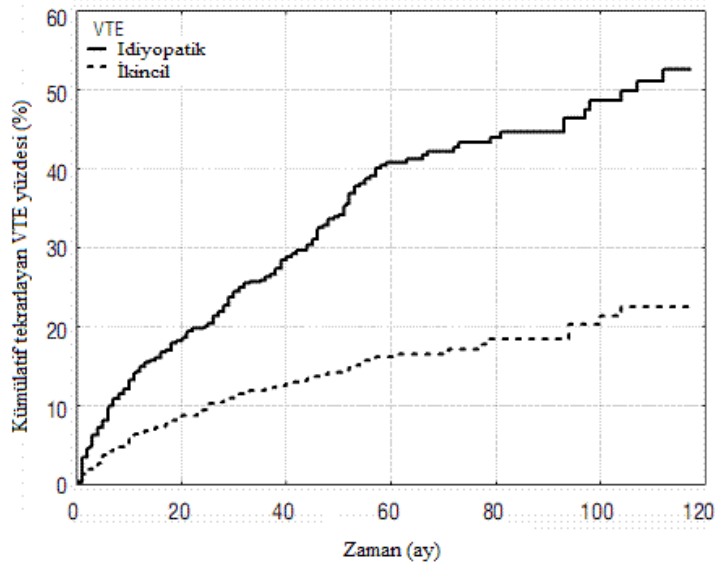
FVL mutasyon varlığının tekrarlayan VTE riski üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada *Kovac ve ark.*'ları, antikoagülan tedavinin kesimesinden sonra 1 yıl içerisinde FVL mutasyonu olan olguların %60'ının, mutasyonu olmayan olguların ise %13'ünün VTE atağını tekrarladığını göstermiştir<sup>171</sup>.

*Miles ve ark.*'ları, PT G20210A mutasyonunun tekrarlayan VTE riskini 5 kat arttırdığını, tek başına FVL veya PT G20210A mutasyonu olan olgularda benzer oranlarda tekrarlayan VTE geliştiğini (%19,2 - %18,2) ve eş zamanlı FVL ve PT G20210A mutasyonu olan olguların tamamında VTE atağının tekrarladığını vurgulamaktadır<sup>172</sup>.

Hiperhomosisteinemi ve MTHFR mutasyonunun tekrarlayan VTE riskini arttırdığı yönünde çalışmalar olsa da karşıt çalışmalar da literatürde yer almaktadır<sup>99, 108</sup>. Yüzseksenbeş VTE olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada hiperhomosisteinemi'nin tekrarlayan venöz tromboemboli riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir<sup>102</sup>.

*Prandoni ve ark.*'larının 1626 olgudaki ileriye yönelik kohort çalışmasında, antikoagülan tedavinin kesilmesi ile ikincil VTE olgularına kıyasla bVTE olgularında zamanla tekrarlayan VTE oranının daha yüksek olduğunu belirtmektedir (**Grafik 3**). Aynı çalışmada bu farkın trombofili varlığı, artan yaş ve antikoagülan tedavi süresinin kısa olmasından kaynaklandığı üzerinde durulmaktadır<sup>163</sup>.

**Grafik 3. İdiyopatik ve ikincil VTE olgularında kümülatif tekrarlayan VTE insidansı.**

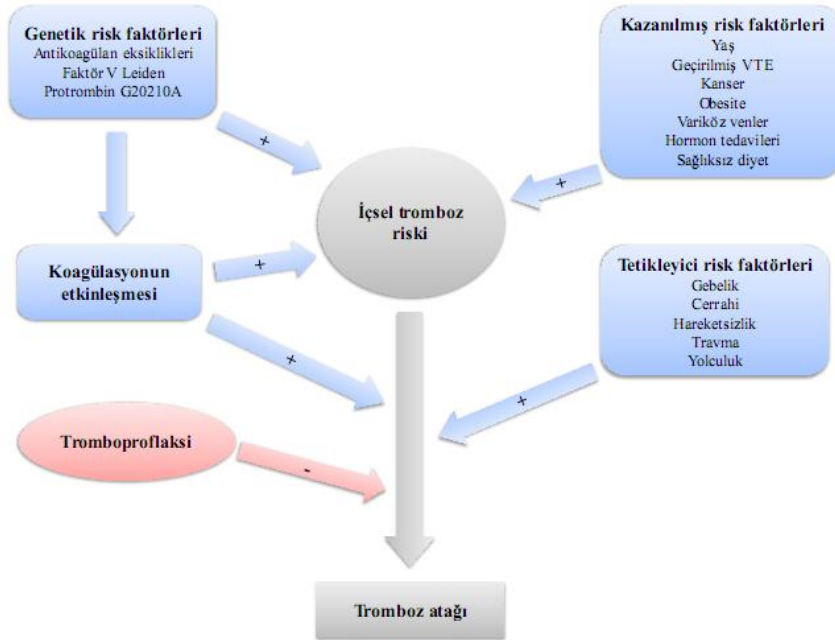


\* Prandoni ve ark.'larından alıntı yapılmıştır<sup>163</sup>.

## 1.9 Klinik ve Tanı

VTE gelişiminde yaygın olarak kabul gören düşünce, VTE atağının tetiklenmesinde tek başına bir risk faktörünün sorumlu olamayacağı; içsel, genetik ve çevresel birçok risk faktörünün bir araya gelerek VTE atağını tetiklediği yönündedir<sup>173</sup>, **Şekil 10**.

Venöz tromboemboli, klinik olarak semptomsuz olabileceği gibi alt ekstremitelerde çap artışı, ısı artışı ve hassasiyet gibi belirtiler verebilir veya PE sonucu ani ölüm şeklinde kendini gösterebilir. DVT tanısında kontrast venografi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen belirlenmiş endikasyonlar dışında zahmetli olması, pahalı olması ve belirgin bir şekilde hasta konforunu bozması dolayısı ile günümüzde tanı amacıyla, girişimsel olmayan dupleks ve renkli doppler ultrasonografi tercih edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>174-178</sup>. PE tanısında ise pulmoner anjiyografi altın standart olarak kabul edilmesine rağmen zahmetli olması, deneyim gerektirmesi, radyasyona maruz kalınması ve zaman kaybına sebep olması dolayısıyla günümüzde sıklıkla, belirli işlemler ışığında pulmoner ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilmektedir<sup>179-182</sup>.



**Şekil 10. VTE gelişiminde risk faktörlerinin etkileşimi.**  
*Cushman ve ark.'larından esinlenilmiştir*<sup>173</sup>.

---

## 1.10 Antikoagülan Tedavi Süresi

Akut VTE saptanan trombofilik olgunun tedavisi, diğer tüm VTE atağı ile başvuran olgulardan farksızdır. İlk VTE atağında antikoagülan tedavi süresi genellikle 3 ay olmakla birlikte bu süre kanser, trombofilik mutasyon varlığı, venöz sistemde alışılmadık bölgelerde tromboz gelişmesi ve güçlü aile öyküsü gibi altta yatan sebebe ve olgunun değiştirilemeyen risk faktörlerine bağlı olarak 6-12 aya uzatılabilmektedir<sup>81, 84, 183-184</sup>. Antikoagülan tedavi süresi, birbiri arasındaki dengeye bağlı olan iki faktöre belirgin olarak bağlanmaktadır; tedavi altında ve tedavisiz VTE’de tekrarlama riski ile tedavinin tetiklediği kanama riski. Bu iki faktör arasındaki denge ile ilgili kanıtlar şu şekildedir;

- a. 25 çalışmanın derlendiği bir makalede, antikoagülan tedavi altında VTE %8,8 oranında tekrarlamakta ve %0,4 oranında ölüm gerçekleşmektedir<sup>185</sup>.
- b. Tekrarlama genellikle tedavinin başlamasından sonraki 3 ay içerisinde, özellikle kanser, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı varlığında gerçekleşmektedir<sup>160</sup>.
- c. Antikoagülan tedavi belirgin olarak kanama riski taşımaktadır; heparin ile %0,8/gün ve oral antikoagülanlar ile %0,4/ay<sup>186-187</sup>.
- d. Tekrarlayan VTE oranı, 3-6 ay ile karşılaştırıldığında 6-12 ay antikoagülan tedavi alan olgularda, kanama riskinde belirgin bir fark olmaksızın %40 daha az saptanmıştır<sup>188</sup>.
- e. Cerrahi veya travma gibi geçici risk faktörlerine bağlı gelişen VTE’de tekrarlama oranı belirgin olarak düşüktür<sup>189</sup>.
- f. Sebebi bilinmeyen proksimal DVT’si olan olguların 2 yıllık takibinde tekrarlama oranı, 6 hafta antikoagülan tedavi ile %18,1 iken 6 ay antikoagülan tedavide %9,5 olarak saptanmıştır<sup>190</sup>.
- g. Sebebi bilinmeyen DVT’si olan ve yüksek riskli olgularda VTE’nin tekrarlama oranı, 3 ay oral antikoagülan alan grupta %27,4 iken ömür boyu antikoagülan tedavi



alan grupta %1,3 olarak saptanmıştır. 3 ay tedavi alan grupta kanama görülmezken ömür boyu tedavi alan grupta %3,8 oranında kanama görülmüştür<sup>191</sup>.

- h. Sebebi bilinmeyen proksimal DVT'si olan olguların 2 yıllık takibinde tekrarlama oranı, 1 yıl tedavi alan grupta %15,7 iken 3 ay tedavi alan grupta %15,8 oranında görülmüştür<sup>192</sup>.
- i. Sebebi bilinmeyen proksimal DVT'si olan olgularda 3 ay ile 6 ay antikoagülan tedavinin karşılaştırıldığı iki çalışmada tekrarlayan VTE oranları (%8) benzer saptanmıştır<sup>193-194</sup>.
- j. İkincil VTE atağından sonra 4 yıllık kümülatif tekrarlama oranı, 6 ay antikoagülan tedavi alan grupta %20,7 iken ömür boyu tedavi alan grupta %2,7 olarak saptanmıştır. Kanama oranları ise 6 ay tedavi alan grupta %2,7 iken ömür boyu tedavi alan grupta %8,6 oranında saptanmıştır<sup>195</sup>.

**Tablo 7**'de VTE olgularında önerilen tedavi süreleri verilmektedir. "American Venous Forum" üyeleri de akut DVT olan trombofilik olgularına, "2.1.5" numaralı önerileri ile uzatılmış antikoagülan tedavi önermektedir (öneri düzeyi 1A)<sup>196</sup>.

FVL taşıyıcılarında VTE tedavi önerileri **Tablo 8**'de verilmiştir. Buna göre FVL taşıyıcısı olan akut VTE olgularında tedavi şeklinin (tedavi süresi ve tedavi dozu) farklı olması gerektiğini destekleyen veri bulunmamaktadır. Antikoagülan tedavi süresi, olguya özgü tekrarlama riskini arttıran faktörleri ve antikoagülanla bağlı kanama riski göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Ek trombofilik anormalliğin eşlik etmediği heterozigot FVL taşıyıcılığının tekrarlayan VTE riski ile birlikteliği, karşıt çalışmaların olmasına karşın çok belirgin bir şekilde gösterilememiştir<sup>83-85, 93-94, 163-170, 191, 197</sup>.

MTHFR mutasyonu varlığının VTE riskini arttırdığını konusunda fikir ayrılıkları olması nedeniyle VTE atağında MTHFR mutasyon taraması, sadece etyolojiye yönelik bilgi verebilmektedir. Bu olgularda B vitamini ve folat replasmanı dışında antikoagülan tedavi süresi ile ilgili öneri bulunmamaktadır<sup>79-80, 99, 170</sup>.

**Tablo 7. VTE olgularında önerilen tedavi süreleri.**

<b>Olgu özelliği</b>	<b>8. ACCP Kılavuzu<sup>198</sup></b>	<b>BTS kılavuzu<sup>189</sup></b>
• Değişken risk faktörüne ikincil gelişen ilk VTE atağı <sup>I</sup>	3 ay	4-6 hafta
• Hiperkoagülabilitate yaratan anormallik saptanmasına bakılmaksızın sebebi bilinmeyen ilk VTE atağı	En az 3 ay. 3. ayın sonunda, uzun dönem tedavinin yarar-zarar oranını değerlendir. Kabul edilebilir bir yarar-zarar oranında uzun dönem tedavi.	3 ay
• İkinci VTE atağı veya tekrarlayan VTE <sup>II</sup>	Uzun dönem	En az 6 ay

Kısaltmalar: VTE: venöz tromboemboli, ACCP: American College of Chest Physicians, BTS: British Thoracic Society.

<sup>I</sup> Geçici risk faktörleri, cerrahi, travma, immobilizasyon ve östrojen kullanımını içermektedir.

<sup>II</sup> Homozigot FVL, homosisteinemi veya çoklu trombofili varlığında ve geri dönüşlü risk faktörleri olan tekrarlayan VTE olgularında uygun tedavi süresi belirsizdir. Uzun dönem antikoagulan tedavi, yüksek riskli trombofili olgularında önerilmektedir.

**Tablo 8. FVL taşıyıcısı olan olgularda önerilen tedavi yaklaşımları.**

- İlk VTE atağı sonrası, özellikle olay cerrahi, oral kontraseptif kullanımı, gebelik veya puerperal dönem gibi geçici risk faktörleri ile birliktelik gösteriyorsa genellikle 3-6 ay oral antikoagülan önerilmektedir. (Öneri düzeyi 1)
- FVL taşıyıcılarında ilk VTE atağı sonrası süresiz antikoagülan tedavi şu olgularda önerilmelidir:
  - Sebebi bilinmeyen veya hayatı tehdit eden VTE atağı sonrası (Öneri düzeyi 2)
  - FVL ile birlikte birden fazla trombofilisi olan veya bir homozigot herediter trombofilisi olan olgular (Öneri düzeyi 2)
  - FVL taşıyıcılığı ile birlikte kanser veya antifosfolipid antikoru gibi süregelen risk faktörü varlığı (Öneri düzeyi 2)
  - Herediter trombofilisi olan ve herhangi bir olguda provokasyon olmaksızın tekrarlayan VTE varlığı (Öneri düzeyi 1)
- FVL taşıyıcısı olup provokasyonsuz VTE öyküsü olan kadınlar, gebelikleri süresince ve postpartum dönemde en az 6 hafta olmak üzere heparin veya DMAH ile tromboproflaksi verilmelidir. (Öneri düzeyi 2)
- Ortopedik cerrahi sonrası olası yüksek VTE riski nedeniyle VTE öyküsü olan FVL taşıyıcılarında, özellikle VTE öyküsü sebebi bilinmeyen VTE ise veya kanser, hareketsizlik veya obezite gibi süregelen risk faktörleri taşıyorsa daha yüksek dozda veya daha uzun süre VTE proflaksisi uygulanmalıdır. (Öneri düzeyi 2)
- Semptomu olmayan FVL taşıyıcılarında uzun dönem birincil antitrombotik tedavi önerilmemektedir (Öneri düzeyi 3)
- VTE öyküsü varlığına bakılmaksızın FVL taşıyıcılarına, VTE risk faktörleri ile karşılaşacakları zaman uygun proflaksi verilmelidir (Öneri düzeyi 1)
- VTE öyküsü olmayan FVL taşıyıcısı gebelere rutin proflaktik antikoagülasyon önerilmemektedir. (Öneri düzeyi 2)

Kısaltmalar: VTE: venöz tromboemboli, FVL: faktör V Leiden, DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin. *Press ve ark.*'lerinden alıntı yapılmıştır<sup>81</sup>.

---

## 2 AMAÇ

2008-2009 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında tanı alan, tedavi gören ve takibi devam eden VTE olgularında;

- a. Demografik ve klinik niteliklerin,
- b. Risk faktörlerinin,
- c. Eşlik eden genetik mutasyon varlığının,
- d. Genetik mutasyon tipinin ve birlikteliğinin, ortaya çıkarılması.
- e. Bütün bu niteliklerin tekrarlayan VTE üzerine etkisinin araştırılması, çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

---

### **3 MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma geriye dönük, kesitsel, analitik bir araştırmadır.

#### **3.2 Araştırmanın Yeri ve Grubu**

Dokuz Eylül Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda, 2008-2009 yılları arasında, poliklinik veya yataklı birimlerde, derin ven trombozu tanısı üst veya alt ekstremitte venöz doppler ile; pulmoner emboli tanısı kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile; renal ven trombozu, serebral ven trombozu, mezenter ven trombozu, hepatik ven trombozu tanısı kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya doppler ultrasonografi ile konan veya mevcut tanı ile poliklinik takibinde olan ve beraberinde trombofilik genetik tarama yapılmış toplam 109 olgu, araştırma grubunu oluşturmaktadır.

#### **3.3 Veri Toplama**

Genesis Hastane Yönetim Sistemi istatistiksel raporlama modülünde, 2008-2009 yılları arasında üst/alt ekstremitte venöz doppler veya kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılan poliklinik ve yatan hastaların dosya numaralarına ulaşılmıştır. Her olgu için bir veri kayıt formu hazırlanmıştır. Olgular, geriye dönük olarak, değişkenler açısından dosya numarası ile Genesis Hastane Yönetim Sistemi'nden ve arşivlenmiş hasta dosyasından taranmıştır. Olgular veya olgu artık hayatta değil ise olgu yakını telefon ile aranmış, araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve sözel olarak onamları alınmıştır. Eksik kalan veri olması durumunda, olgu veya olgu artık hayatta değil ise olgu yakını, eksik kalan verilere arşivden ulaşamadığı ve bu verilere, kendilerine sorular sorularak ulaşılmaya çalışıldığı belirtilmiş ve soruları cevaplamak isteyip istememeleri sorulmuştur. Soruları cevaplama istemleri konusunda olgunun kendisi veya yakınından sözel onam alındıktan sonra olguya veya yakınına, eksik kalan veriler doğrultusunda sorular yöneltilmiş ve eksik veriler elde edilmiştir.

### 3.4 Çalışmadan çıkarılma ölçütleri

- a. Olgunun veya olgu artık hayatta değil ise olgu yakınının araştırmaya katılma konusunda onam vermemesi,
- b. Hastane bilgi işlem sisteminden veya arşiv dosyalarının taranması sonucu eksik verileri olan olguların kendilerine veya olgu artık hayatta değil ise olgu yakınına telefon ile ulaşılması ve olgu veya olgu yakınının onam vermesi ancak yöneltilen soruları, emin olmaksızın ve eksik yanıtlaması, çalışmadan çıkarılma ölçütlerini oluşturmaktadır.

### 3.5 Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Araştırmanın verileri SPSS 15.0 ile değerlendirilmiştir. Dağılımlar yüzde dağılım ve ortalamalar olarak verilmiştir. Tek değişkenli çözümlenelerde gruplanmış verilerde *Ki-kare*; ölçümle belirlenen, parametrik test koşullarını sağlayanlarda, ikili grupların karşılaştırmasında *t* sınama yöntemleri; parametrik test koşullarını sağlamayanlarda, ikili grupların karşılaştırmasında *Mann-Whithney U*; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır*. Çok değişkenli çözümlenmede *Lojistik regresyon analizi* kullanılmıştır. İstatistiksel verilerin sunumunda, “*American Psychological Association*” formatı kullanılmıştır<sup>199</sup>.

### 3.6 Etik Kurul Onamı

Bu araştırmanın etik kurul onamı, 28.06.2010 tarihinde, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel olmayan klinik araştırmalar değerlendirme komisyonu tarafından alınmıştır.

## 4 BULGULAR

Toplam 109 olgudan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması 42,6±14 (17-65) yaş, ortanca değeri 44 yaş olarak hesaplanmıştır. Tüm olguların demografik ve klinik nitelikleri **Tablo 9**'da verilmiştir.

**Tablo 9. Venöz tromboemboli olgularının demografik ve klinik nitelikleri.**

Nitelik	n	%
Yaş ortalaması (yıl±SS)		42.6±14
İlk atak yaş grubu (yıl)		
<40	45	41,3
≥40	64	58,7
Cinsiyet		
Erkek	59	54,1
Kadın	50	45,9
İlk atak yeri		
Hastane-içi	29	26,6
Hastane-dışı	80	73,4
VTE		
DVT	85	78
PE	9	8,3
DVT+PE	15	13,8
Birincil VTE varlığı <sup>1</sup>	33	30,3
Toplam risk sayısı		
≤3	67	61,5
≥4	42	38,5
<b>Toplam</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Kısaltmalar: VTE, venöz tromboemboli; DVT, derin ven trombozu; PE, pulmoner emboli; SS, standart sapma.

<sup>1</sup> Olgular, *van Cott ve ark.*'lerinin tanımladığı ölçütlere göre birincil VTE grubuna ayrılmıştır<sup>79</sup>.

Çalışma grubunda taranan risk faktörleri ve yüzdeleri, sıklık sırasına göre **Tablo 10**'da verilmiştir. Tüm olgularda en sık görülen üç risk faktörü; *genetik mutasyon varlığı* (%90,8), *VTE öyküsü* (%42,2) ve *ekstremitte enfeksiyonları* (%27,5) olarak saptanmıştır.

Çalışılan grupta VTE şekli; %78 olguda DVT, %8,3 olguda PE ve %13,8 olguda DVT ve PE birlikteliği şeklinde saptanmıştır. Venöz trombozun, venöz sistemde dağılımı, **Şekil 11**'de gösterilmektedir. Buna göre VTE en sık %91,8 oranla DVT şeklinde görülmektedir. Alt ve üst ekstremitte ayırımı yapmaksızın DVT sol tarafta (%43,1), sağ tarafa (%35,8) göre daha yüksek oranda saptanmıştır. En yüksek oranda görüldüğü üç bölge, sol popliteal ven (%35,8), sağ popliteal ven (%33) ve sol femoral ven'dir (%33). Üst ekstremitteye (%5,5) kıyasla alt ekstremitte (%79,8) daha yüksek oranda saptanmıştır.

**Tablo 10. Venöz tromboemboli olgularında taranan risk faktörlerinin dağılımı.**

Risk faktörleri	n	%
Genetik mutasyon <sup>I</sup>	99	90,8
VTE öyküsü	46	42,2
Ekstremitte enfeksiyonları <sup>II</sup>	30	27,5
Varis	27	24,8
İç hastalığı <sup>I</sup>	27	24,8
Operasyon öyküsü <sup>III</sup>	26	23,9
Travma öyküsü <sup>IV</sup>	17	15,6
Oral kontraseptif kullanımı	15	13,8
Aile öyküsü	14	12,8
Malignensi <sup>I</sup>	11	10,1
Alt ekstremitenin parezisi/plejisi	9	8,3
Gebelik	8	7,3
Santral ven kateterizasyonu	7	6,4
>6 saat yolculuk	7	6,4
Transvenöz pacemaker	2	1,8

Kısaltmalar: VTE, venöz tromboemboli.

<sup>I</sup> İç hastalığı olan olgular, malignitesi olan olguları da içerirken genetik mutasyonu olan olguları içermemektedir.

<sup>II</sup> Ekstremitte enfeksiyonları; tinea pedis, dermatit, selülit ve yüzeysel tromboflebit tanılarını içermekle birlikte ataktan 2 ay öncesine kadar olan enfeksiyon varlığı, pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Bu 30 olgunun 19'unu yüzeysel tromboflebit, 5'ini selülit, 3'ünü tinea pedis ve kalan 3'ünü dermatit oluşturmaktadır.

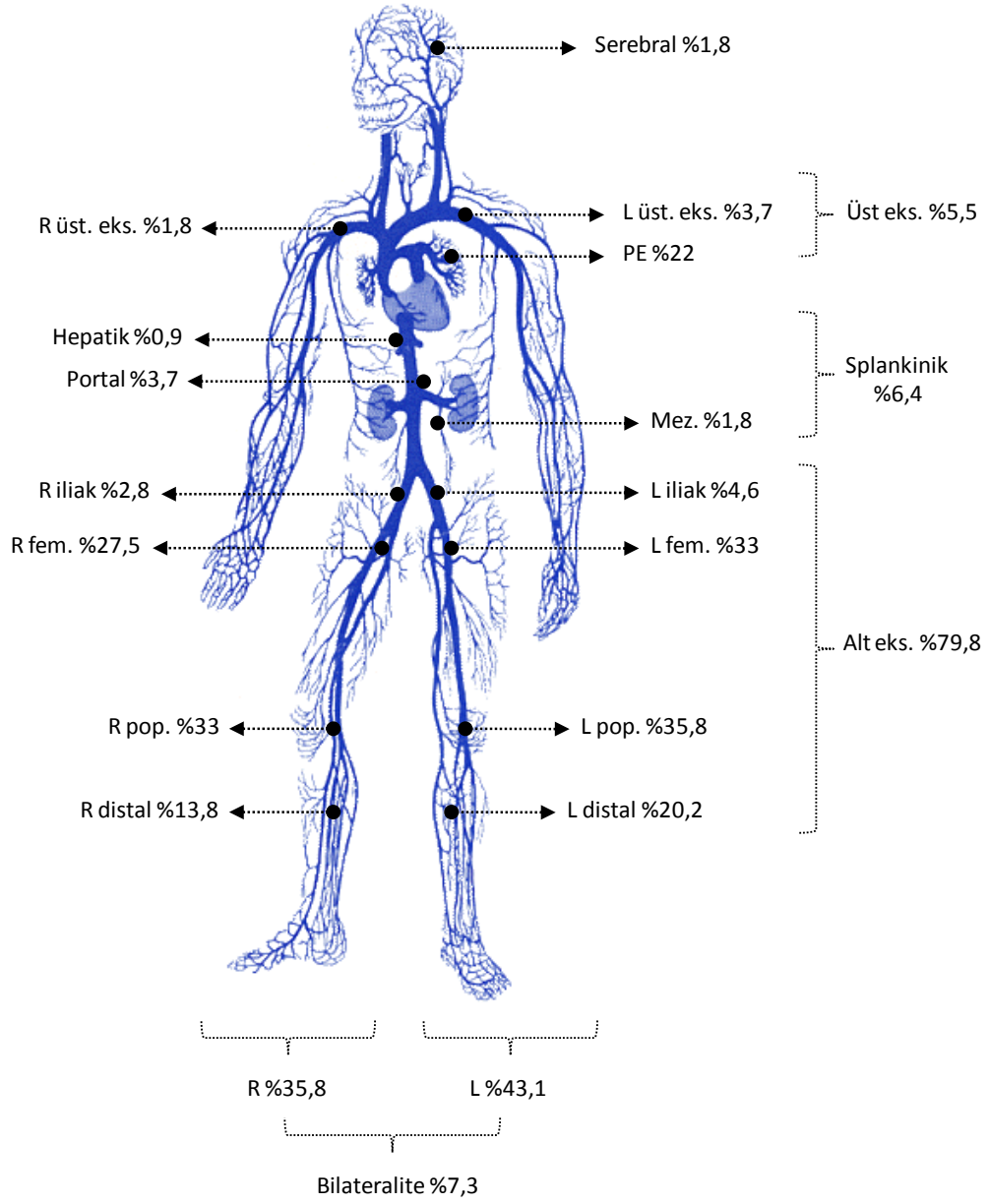
<sup>III</sup> Operasyon öyküsü olan olgular, VTE'nin hastane içi veya hastane dışı gelişmesine bakılmaksızın son 3 ay içerisinde operasyon öyküsü olan olguları içermektedir.

<sup>IV</sup> Travma öyküsü olan olgular, son 3 ay içerisinde minör travmaya maruz kalmış, cerrahi girişim gerektirmeyen ancak atel veya alçı gibi immobilizasyona sebebiyet veren durumları içermektedir.

Çalışılan grupta venöz trombozun cinsiyetler arası venöz sistemde dağılımı, **Şekil 12** ve **13**'te gösterilmiştir. Buna göre üst ekstremitte'nin DVT'si açısından cinsiyetler arası istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,044$ ;  $p=0,83$ ]. Cinsiyetler arası alt ekstremitenin DVT'si açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,19$ ;  $p=0,66$ ]. Cinsiyetler arası sağ ve sol DVT açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,36$ ;  $p=0,54$ ].

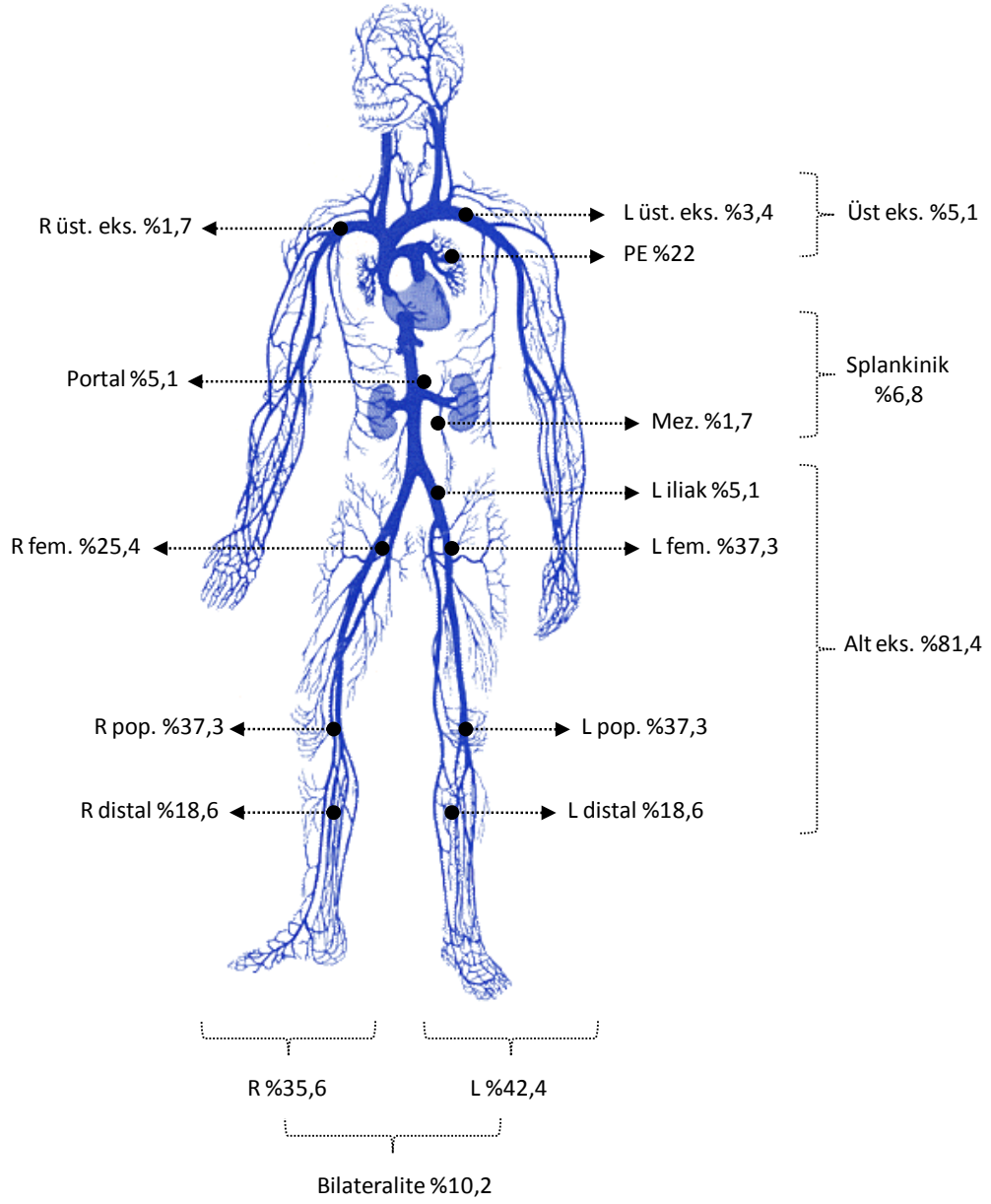


Şekil 11. Tüm venöz tromboemboli olgularında trombozun venöz sistemde dağılımı. (n=109)



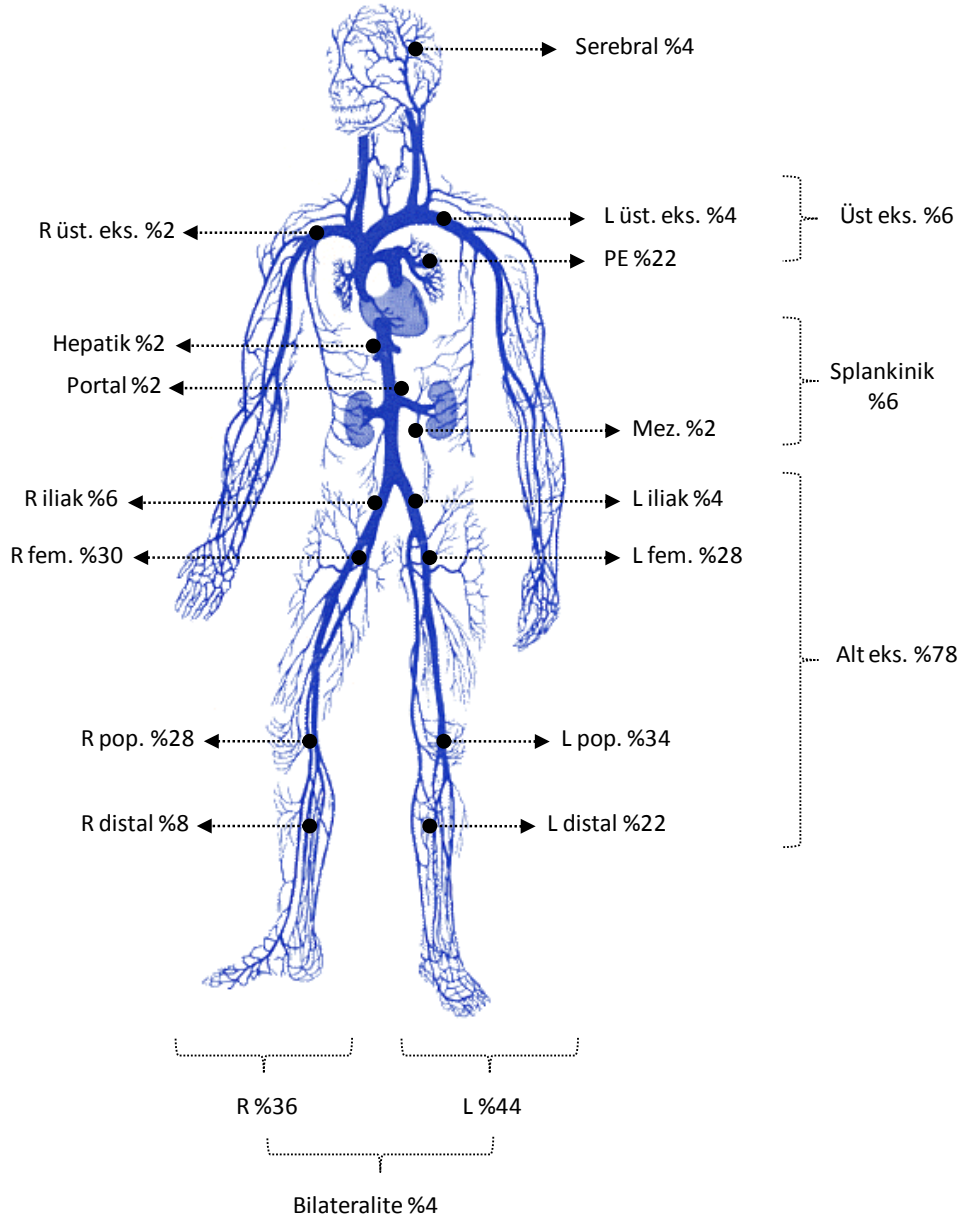
Kısaltmalar: PE: pulmoner emboli, eks: ekstremitte, R: sağ, L: sol,  
Mez: mezenterik, fem: femoral, pop: popliteal

Şekil 12. Erkek olgularda trombozun venöz sistemde dağılımı. (n=59)



Kısaltmalar: PE: pulmoner emboli, eks: ekstremitte, R: sağ, L: sol,  
Mez: mezenterik, fem: femoral, pop: popliteal

Şekil 13. Kadın olgularda trombozun venöz sistemde dağılımı. (n=50)



Kısaltmalar: PE: pulmoner emboli, eks: ekstremitte, R: sağ, L: sol,  
Mez: mezenterik, fem: femoral, pop: popliteal

Çalışma grubunda saptanan genetik mutasyon tipleri ve yüzdeleri ile birlikte olgu başına mutasyon sayısı yüzdeleri, **Tablo 11**'de belirtilmiştir. Buna göre en sık saptanan herediter trombofili, *heterozigot MTHFR C677T* iken en az saptanan, *homozigot Protrombin G20210A* mutasyonudur. MTHFR haricinde ise en sık saptanan mutasyon, *heterozigot FVL* mutasyonudur.

**Tablo 11. Venöz tromboemboli olgularının trombofili nitelikleri.**

Özellik	n	%
FVL	36	33
Homozigot	9	8,3
Heterozigot	27	24,8
PT	16	14,7
Homozigot	3	2,8
Heterozigot	13	11,9
MTHFR <sup>1</sup>	89	81,7
C677T	65	59,6
Homozigot	16	14,7
Heterozigot	49	45
A1298C	47	43,1
Homozigot	7	6,4
Heterozigot	40	36,7
Olgu başına mutasyon sayısı		
0	10	9,2
1	48	44
2	38	34,9
3	12	11
4	1	0,9
<b>Toplam<sup>1</sup></b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Kısaltmalar: FVL, faktör V Leiden; PT, protrombin G20210A; MTHFR, metilen tetrahidrofolat redüktaz.

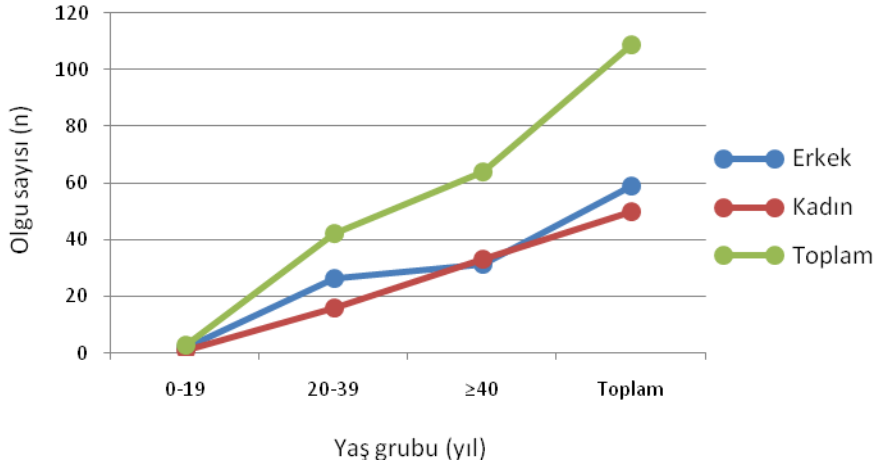
<sup>1</sup> Olgu sayısı ve yüzdeleri, genetik birliktelik dolayısıyla toplamı vermemektedir.

Çalışma grubunda VTE şekli değerlendirildiğinde, DVT %78, PE %8,3 ve DVT ile PE birlikteliği %13,8 oranında saptanmıştır. Cinsiyetler arasında DVT ile PE birlikteliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,24; p=0,62$ ]. DVT-PE birlikteliği ilk atak yerine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,4; p=0,52$ ]. DVT-PE birlikteliği, bVTE varlığına göre anlamlı fark göstermemektedir; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,78; p=0,37$ ].

Artan yaş ile birlikte olgu sayısının da arttığı dikkati çekmektedir, **Grafik 4**. Kırk yaş altı olguların (n=45) üçü (%2,8) 0-19 yaş arasındayken 42'si (%38,5), 20-39 yaş arasındadır.

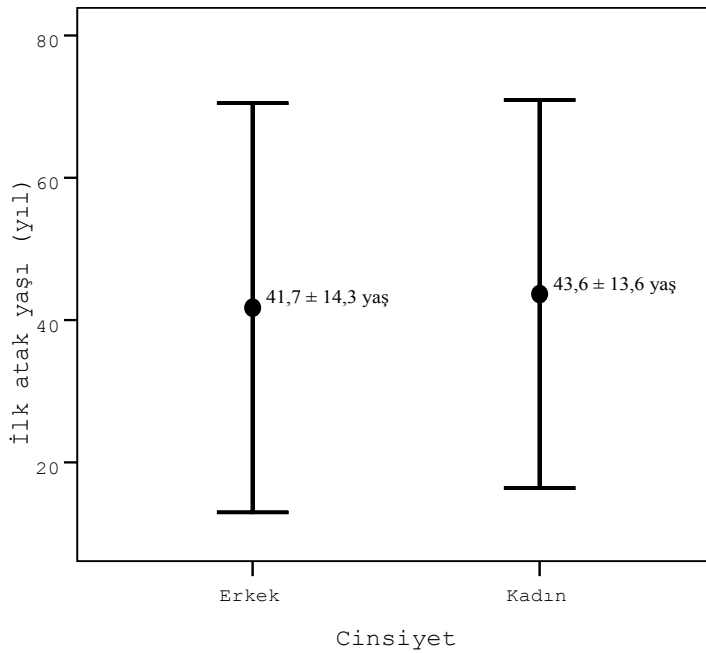
40 yaş ve üzeri olguların (n=64) 25'i (%22,9) 40-49 yaş, 25'i (%22,9) 50-59 yaş arasındayken 60 yaş ve üzeri toplam 14 olgu (%12,8) bulunmaktadır.

**Grafik 4. Yaş gruplarına göre olgu sayısının cinsiyete göre dağılımı.**



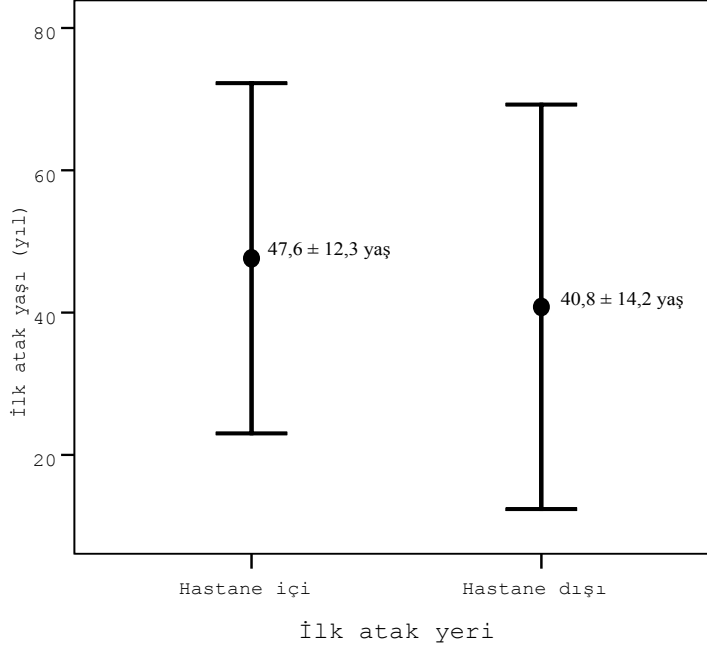
Yaşlar; 0-19 yaş, 20-39 yaş ve 40 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldığında yaş grupları ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(2, N=109) = 2,05; p=0,36$ ]. Erkek olguların ilk atak yaş ortalaması  $41,7 \pm 14,3$  yaş iken kadın olguların ilk atak yaş ortalaması  $43,6 \pm 13,6$  yaş olarak hesaplanmıştır, **Grafik 5**. Cinsiyetler arası ilk atak yaşı ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır; [ $t(107) = -0,71; p=0,47$ ].

**Grafik 5. Cinsiyetlere göre ilk atak yaş ortalamaları.**



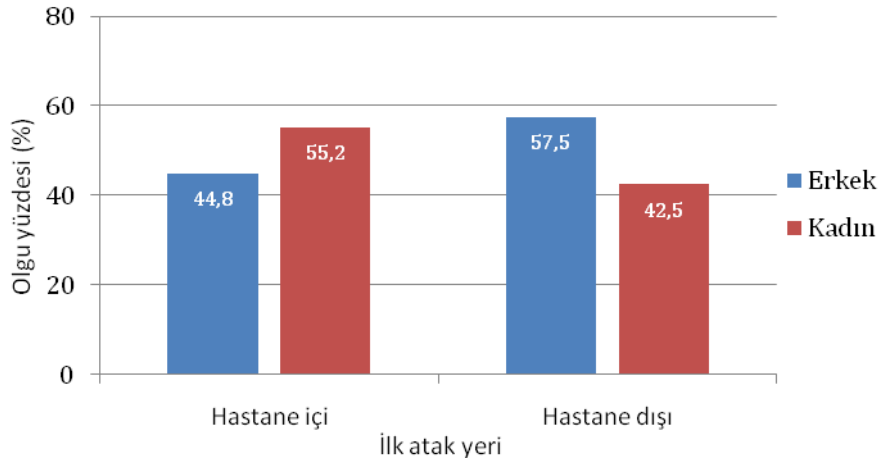
İlk atak geçirme yerine göre ilk atak yaş ortalaması değerlendirildiğinde, ilk atağını hastane içinde geçiren olguların ilk atak yaş ortalaması  $47,6 \pm 12,3$  yaş iken, hastane dışında geçiren olguların ilk atak yaş ortalaması  $40,8 \pm 14,2$  yaş olarak hesaplanmıştır, **Grafik 6**. İlk atağını hastane dışında geçiren olguların anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu saptanmıştır; [ $t(107) = 2,29$ ;  $p=0,024$ ].

**Grafik 6. İlk atak yerine göre olguların ilk atak yaş ortalamaları.**



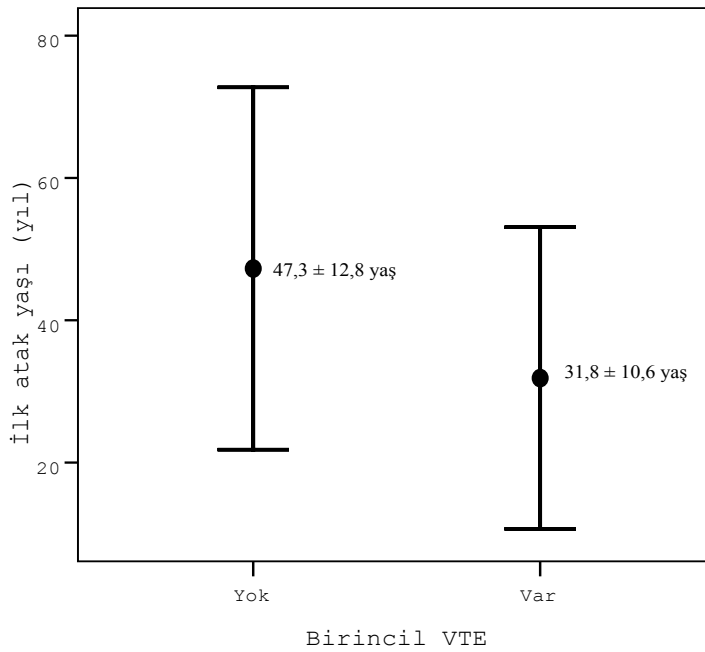
İlk atak yerine göre cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde; ilk atağını hastane içinde geçiren olguların %44,8'i erkek, %55,2'si kadın iken, hastane dışında geçiren olguların %57,5'i erkek, %42,5'i kadın olarak saptanmıştır. İlk atağını hastane içinde ve dışında geçiren olguların cinsiyet dağılımı benzer olarak bulunmuştur; [ $\chi^2(1, N=109) = 1,38$ ;  $p=0,24$ ], **Grafik 7**.

**Grafik 7. İlk atak yerine göre cinsiyet dağılımı.**



Birincil VTE'si olan olgularının ortalama ilk atak yaşı  $31,8 \pm 10,6$  yaş iken bVTE'si olmayan olgularının ortalama ilk atak yaşı,  $47,3 \pm 12,8$  yaş olarak hesaplanmıştır, **Grafik 8**. Birincil VTE'si olan olguların ilk atağını anlamlı olarak daha genç yaşta geçirdiği saptanmıştır; [ $t(107) = 6,09$ ;  $p < 0,001$ ].

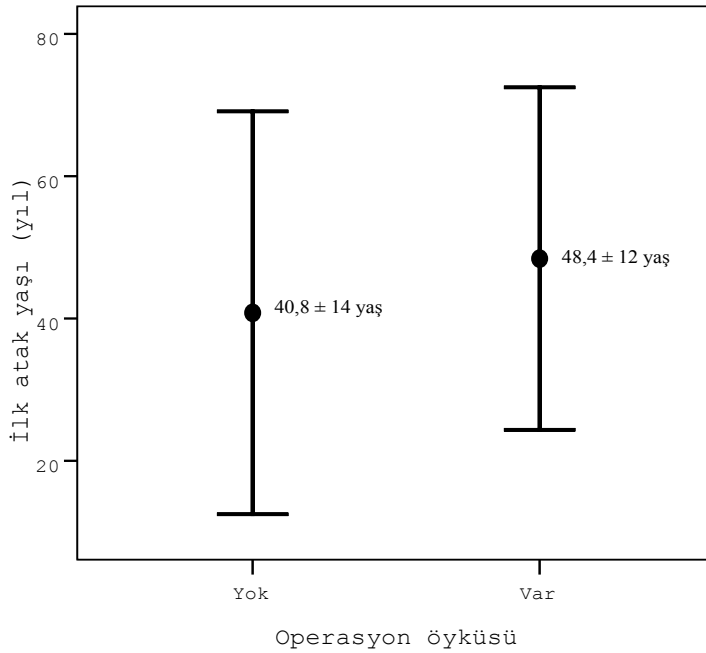
**Grafik 8. Birincil VTE'si olan ve olmayan olgularının ilk atak yaş ortalamaları.**



Birincil VTE'nin cinsiyetler arası dağılımı değerlendirildiğinde; bVTE'si olan olguların %45,5'i erkek, %54,5'i kadın olarak saptanmıştır. Birincil VTE'si olan ve olmayan grubun cinsiyet dağılımı benzer olarak bulunmuştur; [ $\chi^2(1, N=109) = 1,43$ ;  $p=0,23$ ].

Operasyon öyküsü olan olguların ilk atak yaş ortalaması  $48,4 \pm 12$  yaş iken, operasyon öyküsü olmayan olguların ilk atak yaş ortalaması  $40,8 \pm 14$  yaş olarak hesaplanmıştır, **Grafik 9**. Operasyon öyküsü olan olguların ilk atak yaşları, olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha ileri saptanmıştır; [ $z = -2,40$ ;  $p = 0,016$ ].

**Grafik 9. Operasyon öyküsü olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları.**



Operasyon öyküsü olan olguların operasyon nitelikleri, **Tablo 12**'de verilmiştir. Buna göre VTE en sık, *abdominopelvik* operasyonlardan (%42,3) sonra görülürken, abdominopelvik operasyonlar arasında da en sık *kolesistektomi* (%11,5) saptanmıştır. Bunun yanı sıra VTE'nin en sık, alt ekstremitenin variköz venlerinin *stripping* ve *flebektomi* operasyonu (%26,9) sonrası geliştiği saptanmıştır.

**Tablo 12. Operasyon öyküsü olan VTE olgularının operasyon nitelikleri.**

Operasyon özelliği	n	%
Operasyon tipi		
Abdominopelvik	11	42,3
Vasküler <sup>I</sup>	7	26,9
Ortopedik <sup>II</sup>	5	19,2
Torakal	2	7,7
Serebral	1	3,8
Spinal	0	0
<b>Toplam</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

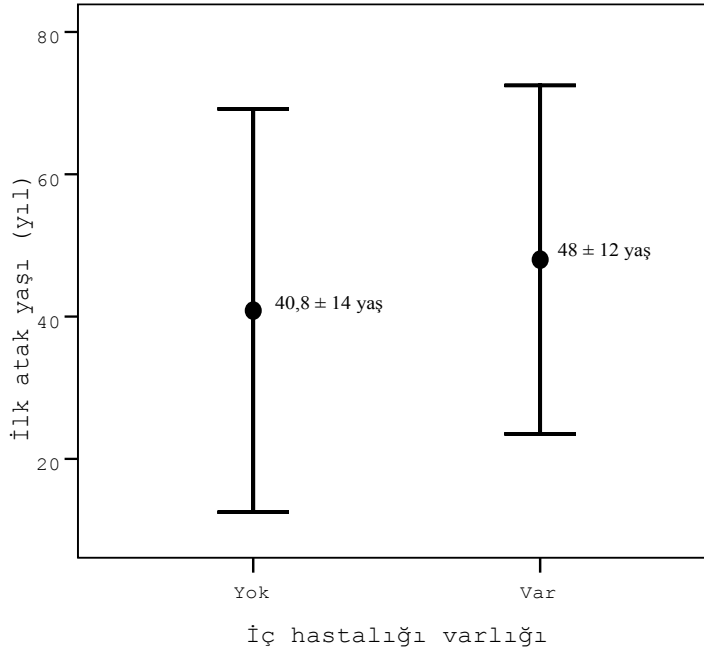
<sup>I</sup> Vasküler operasyonların hepsini, vena safena magna'nın stripping'i ve flebektomi oluşturmaktadır.

<sup>II</sup> Ortopedik operasyonlar, iki total kalça protezi, iki distal femur fraktürü ve bir tibia fraktürü'nden oluşmaktadır.



İç hastalığı olan olguların ortalama ilk atak yaşı  $48 \pm 12$  yaş iken iç hastalığı olmayan olguların ortalama ilk atak yaşı,  $40,8 \pm 14$  yaş olarak hesaplanmıştır (**Grafik 10**) ve bu iki gruptan iç hastalığı bulunanlarda ilk atak yaşı anlamlı olarak daha ileri saptanmıştır; [ $z = -2,18$ ;  $p=0,029$ ].

**Grafik 10. İç hastalığı olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları.**

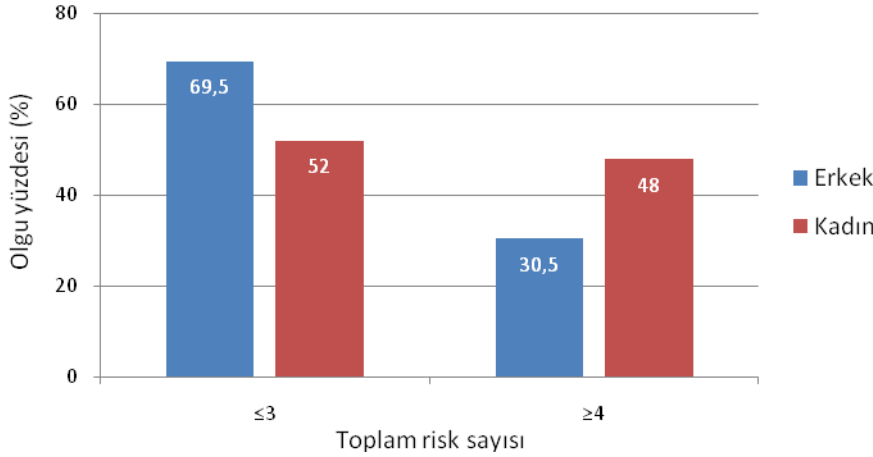


İç hastalığı olan toplam 27 olgunun on birinde malignite (%40,7), beşinde konjestif kalp yetmezliği (%18,5), beşinde inme (%18,5), üçünde nefrotik sendrom (%11,1), birinde myeloproliferatif hastalık (%3,7), birinde Behçet hastalığı (%3,7), birinde dermatomyozit (%3,7), birinde multiple myeloma (%3,7), birinde multiple skleroz (%3,7), birinde sistemik lupus eritematozus (%3,7) saptanmıştır.

Toplam risk sayısı 3 ve altı olan olguların ilk atak yaşı  $41,5 \pm 15,5$  yaş iken, 4 ve üzeri olan olguların ilk atak yaşı,  $44,4 \pm 11,3$  yaş olarak hesaplanmıştır. Dört ve üzeri riskli olan olguların ilk atak yaşları daha yüksek olmasına karşın, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır; [ $t(107) = -1,06$ ;  $p=0,29$ ]. Toplam risk sayısı 3 ve altı olan olguların %46,3'ü 0-39 yaş arasındayken %53,7'si 40 yaş ve üzerindedir. Toplam risk sayısı 4 ve üzeri olan olguların ise %33,3'ü 0-39 yaş arasındayken %66,7'si 40 yaş ve üzerindedir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 1,79$ ;  $p=0,19$ ].

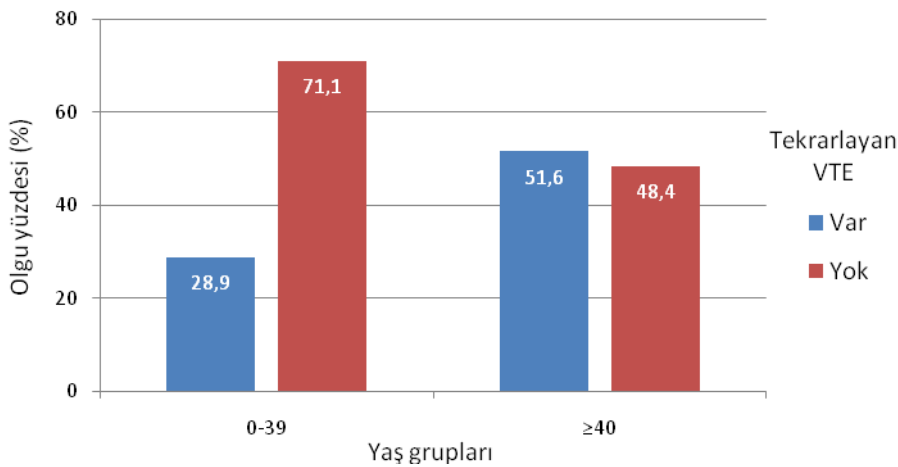
Erkek olguların ortalama risk sayısı  $2,8 \pm 1,2$  iken, kadın olgularda bu değer  $3,3 \pm 1,3$  olarak hesaplanmıştır ve cinsiyetler arası toplam risk sayısı farklılık göstermemektedir; [ $t(107) = -1,82$ ;  $p=0,07$ ]. Üç ve altı risk sayısı erkeklerde daha yüksek oranda iken, 4 ve üzeri risk sayısı kadınlarda daha yüksek oranda saptanmıştır ancak anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır, **Grafik 11**; [ $\chi^2(1, N=109) = 3,5$ ;  $p=0,06$ ].

**Grafik 11. Cinsiyetler arası toplam risk grubu dağılımı.**



Olguların ilk atak yaşları, 0-39 yaş ile 40 ve üzeri yaş olarak ikiye gruplandırıldığında tekrarlayan VTE, 0-39 yaş grubunda %28,9, 40 ve üzeri yaş grubunda %51,6 oranında saptanmıştır, **Grafik 12**. Buna göre ilk atak yaşı, 40 yaş ve üzerinde olan grupta tekrarlayan VTE, anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptanmıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 5,57$ ;  $p=0,018$ ].

**Grafik 12. Yaş gruplarına göre tekrarlayan VTE oranları.**

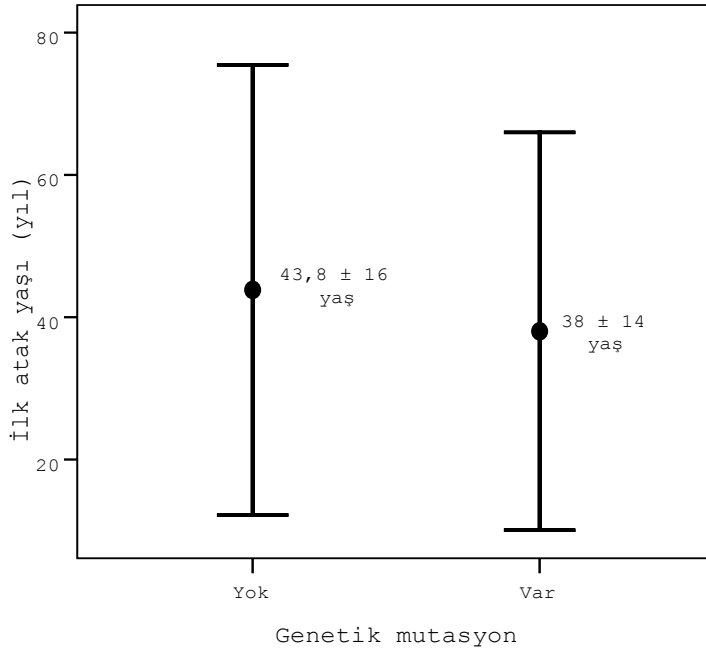


Cinsiyetin tekrarlayan VTE'ye etkisi değerlendirildiğinde, tekrarlayan VTE oranının, erkeklere (%45,7) kıyasla kadınlarda (%54,3) daha yüksek olduğu görülmektedir ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir; [ $\chi^2(1, N=109) = 2,3; p=0,13$ ].

Genetik mutasyonu olan olguların ilk atak yaş ortalaması  $42,5 \pm 14$  yaş iken genetik mutasyonu olmayan olguların ilk atak yaş ortalaması,  $43,7 \pm 15$  yaş olarak hesaplanmıştır ve bu iki grup arasında ilk atak yaş ortalaması açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $z = -0,27; p=0,78$ ].

Operasyon ve iç hastalığı öyküsü olan olguların ilk atak yaşı anlamlı olarak daha yüksek olması dolayısıyla, genetik mutasyonu olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalaması ile ilgili sınama, operasyon öyküsü ve iç hastalığı öyküsü olan olgular dışlandıktan sonra tekrarlanmıştır, **Grafik 13**. Buna göre genetik mutasyonu olmayan olguların ilk atak yaş ortalaması ( $43,8 \pm 16$  yaş) ile karşılaştırıldığında, genetik mutasyonu olan olguların ilk atak yaş ortalaması ( $38 \pm 14$  yaş) daha düşüktür ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; [ $z= 0,99; p=0,32$ ].

**Grafik 13. Genetik mutasyonu olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları.**



Genetik mutasyon varlığında cinsiyet dağılımına bakıldığında, genetik mutasyonu olan olguların %51,5'inin erkek, %48,5'inin kadınlardan oluştuğu saptanmıştır ancak, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 2,97; p=0,085$ ].

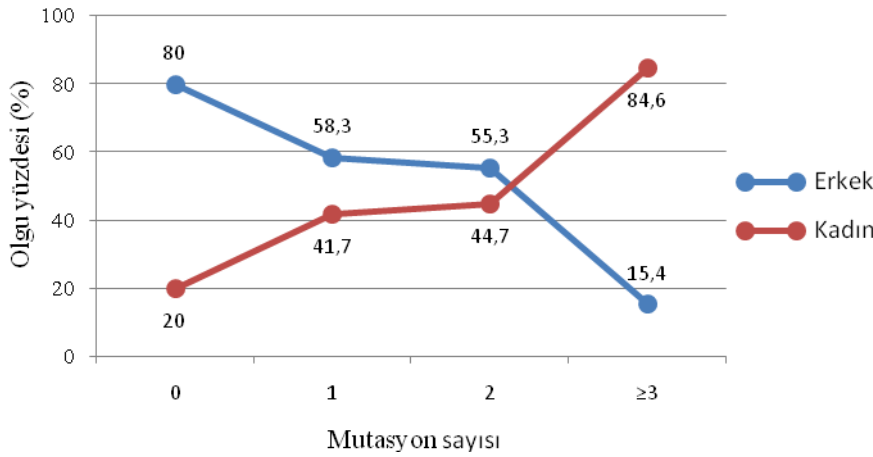
Genetik mutasyonu olmayan olguların ilk atak yaş ortalaması  $43,7 \pm 15$  yaş, genetik mutasyon sayısı bir olan olguların  $42,5 \pm 15$  yaş, iki olan olguların  $43 \pm 13,5$ , 3 ve üzeri olan olguların  $41 \pm 12$  yaş olarak hesaplanmıştır. Ancak genetik mutasyon sayısı gruplarının ilk atak yaşları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(3, N=109) = 0,28; p=0,96$ ]. Genetik mutasyon sayısı gruplarının kendi içinde karşılaştırıldığı alt grup analizinde de ilk atak yaşı, anlamlı farklılık göstermemektedir, **Tablo 13**.

**Tablo 13. Mutasyon sayısı grupları arasında ortalama ilk atak yaşının karşılaştırılması.**

Mutasyon sayısı	t	n	p
0 - 1	0,23	58	0,82
0 - 2	0,14	48	0,89
0 - $\geq 3$	0,47	23	0,63
1 - 2	-0,17	86	0,86
1 - $\geq 3$	0,33	61	0,74

Mutasyon sayısının cinsiyetler arası dağılımı değerlendirildiğinde (**Grafik 14**), kadınlarda erkeklere göre 3 ve üzeri mutasyon sayısı anlamlı olarak daha fazladır. [ $\chi^2(3, N=109) = 10,92; p=0,012$ ].

**Grafik 14. Mutasyon sayısı gruplarında cinsiyet dağılımı.**



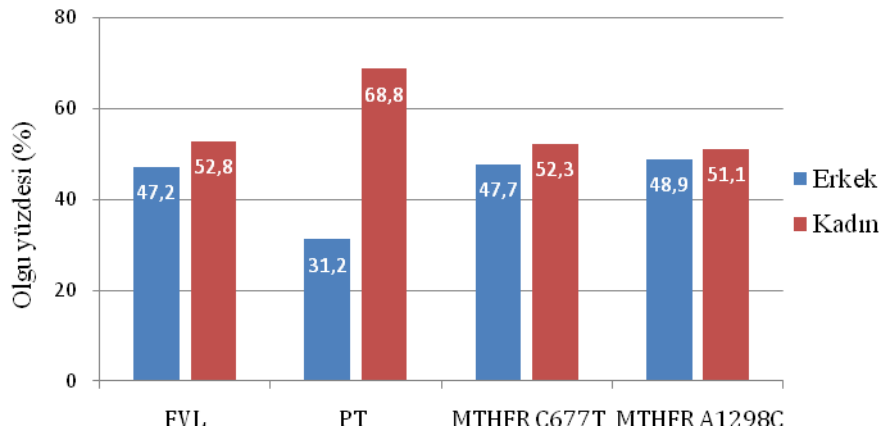
FVL mutasyonu olan olguların ortalama ilk atak yaşı  $41 \pm 14,4$  yaş, PT G20210A mutasyonu olan olguların  $45,6 \pm 19,5$  yaş, MTHFR C677T mutasyonu olan olguların  $41,4 \pm 14,7$  yaş ve MTHFR A1298C mutasyonu olan olguların  $44,4 \pm 16,4$  yaş olarak hesaplanmıştır. Mutasyon tiplerinin ilk atak yaşlarının karşılaştırıldığı alt grup sınamasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır, **Tablo 14**.

**Tablo 14. Mutasyon tiplerinin ilk atak yaşı açısından karşılaştırılması.**

Mutasyon tipleri	t	n	p
FVL - PT	-0,41	9	0,7
FVL - C677T	-0,6	31	0,9
FVL - A1298C	-0,44	20	0,6
PT - C677T	0,46	28	0,6
PT - A1298C	0,11	17	0,9
C677T - A1298C	-0,59	39	0,5

Mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı, **Grafik 15**'te görülmektedir. Buna göre, FVL [ $\chi^2(1, N=109) = 0,89; p=0,34$ ], MTHFR C677T [ $\chi^2(1, N=109) = 0,89; p=0,34$ ] ve MTHFR A1298C mutasyonu [ $\chi^2(1, N=109) = 0,89; p=0,34$ ] cinsiyetler arasında eşit dağılım gösterirken PT G20210A [ $\chi^2(1, N=109) = 3,95; p=0,047$ ] mutasyonu, kadınlarda daha yüksek oranda saptanmıştır.

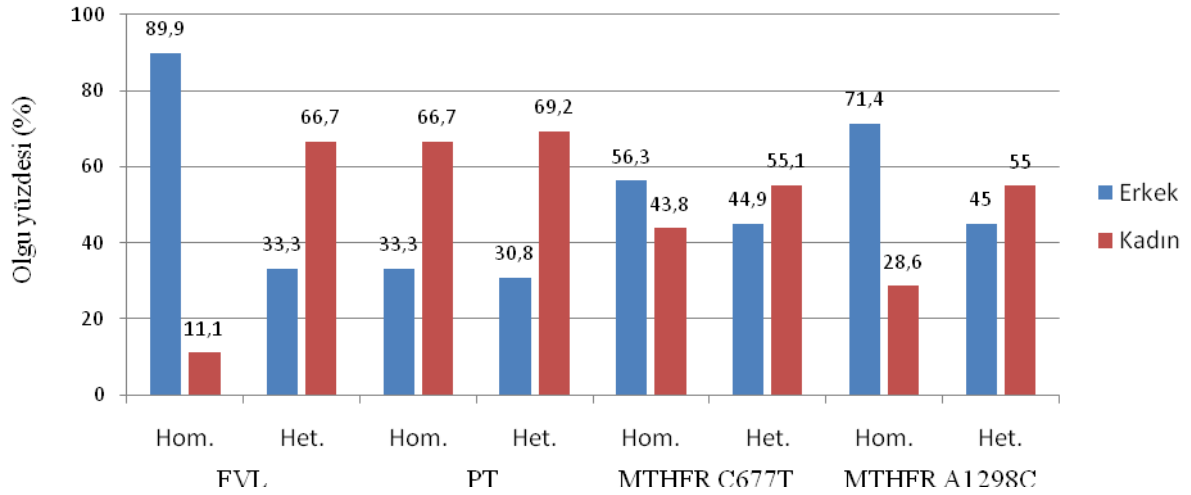
**Grafik 15. Mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı**



FVL mutasyonu homozigot ( $40,4 \pm 14,4$  yaş) olan olgular ile heterozigot ( $41,7 \pm 12,6$  yaş) olan olguların ilk atak yaşları, anlamlı istatistiksel fark oluşturmamaktadır; [ $z = -0,25; p=0,79$ ]. PT G20210A mutasyonu homozigot ( $43,6 \pm 18,5$  yaş) olan olgular ile heterozigot ( $41,1 \pm 15,6$  yaş) olan olguların ilk atak yaşları arasında fark saptanmamıştır; [ $z = 0,067; p=0,94$ ]. MTHFR C677T mutasyonu homozigot ( $41,5 \pm 12,6$  yaş) ve heterozigot ( $43 \pm 13,2$  yaş) olan olguların ilk atak yaşları anlamlı fark göstermemektedir; [ $z = -0,47; p=0,63$ ]. MTHFR A1298C mutasyonu homozigot ve heterozigot olan olguların da ilk atak yaşları anlamlı istatistiksel fark göstermemektedir; [ $z = 0,56; p=0,57$ ].

Homozigot ve heterozigot mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı, **Grafik 16**'da görülmektedir. Bunlar içerisinde sadece FVL mutasyonu tipi, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Buna göre homozigot FVL mutasyonu erkeklerde daha yüksek oranda bulunurken heterozigot FVL mutasyonu, kadınlarda daha yüksek oranda saptanmıştır [ $\chi^2(1, N=36) = 8,36; p=0,004$ ].

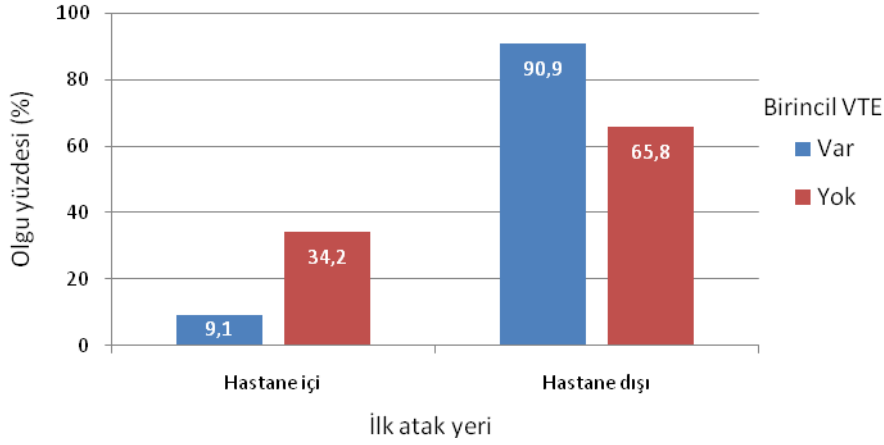
**Grafik 16. Homozigot ve heterozigot mutasyon tiplerinde cinsiyet dağılımı.**



\* Kısaltmalar: Hom; homozigot, Het; heterozigot.

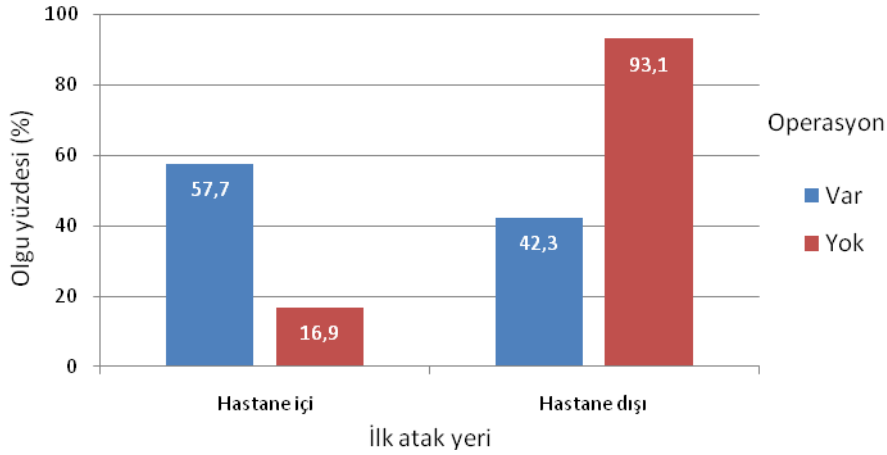
Birincil VTE varlığının ilk atak yerine etkisi değerlendirildiğinde, bVTE'si olan olguların %9,1'i ilk atağını hastane içinde geçirirken %90,9'u, ilk atağını hastane dışında geçirmektedir, **Grafik 17**. Buna göre bVTE'si olan olgular, ilk atağını anlamlı istatistiksel düzeyde ve daha yüksek oranda hastane dışında geçirmektedir; [ $\chi^2(1, N=109) = 7,43; p=0,006$ ].

**Grafik 17. Birincil VTE varlığına göre olguların ilk atak yeri dağılımı.**



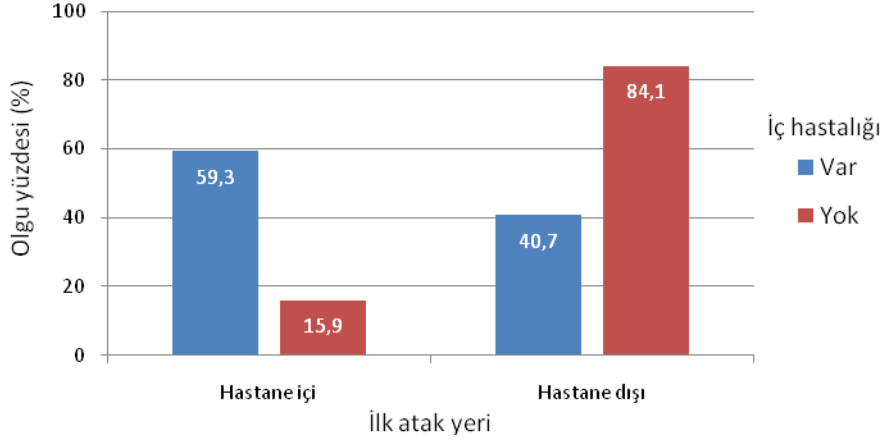
Operasyon öyküsünün ilk atak yerine etkisi değerlendirildiğinde (**Grafik 18**), operasyon öyküsü olan olgular VTE atağını, hastane dışına (%42,3) kıyasla hastane içinde (%57,5), istatistiksel olarak daha yüksek oranda geçirmektedir; [ $\chi^2(1, N=109) = 16,9; p<0,001$ ].

**Grafik 18. İlk atak yerine göre operasyon öyküsü dağılımı.**



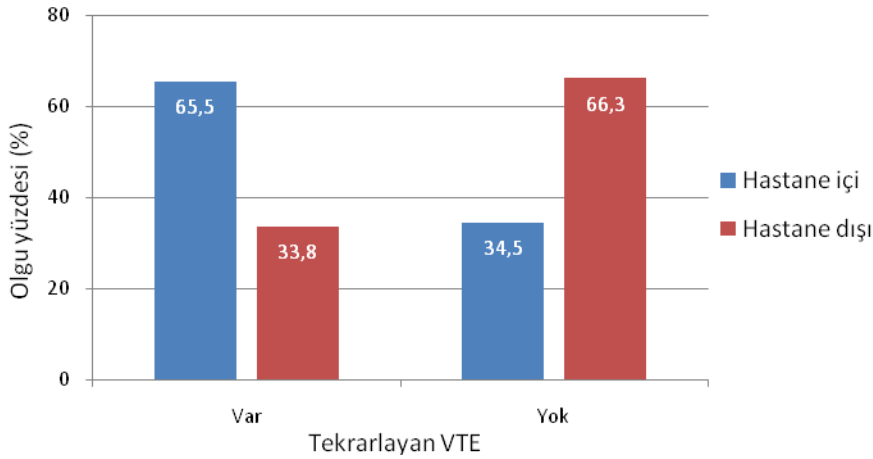
İç hastalığı varlığının ilk atak yerine etkisi değerlendirildiğinde (**Grafik 19**), iç hastalığı olan olguların ilk VTE atağını daha yüksek oranda hastane içinde geçirdiği görülmektedir; [ $\chi^2(1, N=109) = 19,6; p<0,001$ ].

**Grafik 19. İç hastalığı varlığına göre olguların ilk atak yeri dağılımı.**



İlk atak yerinin tekrarlayan VTE üzerine etkisi değerlendirildiğinde, ilk atağını hastane içinde geçiren olgularda tekrarlayan VTE oranı %65,5 iken hastane dışında geçiren olgularda tekrarlayan VTE oranı %33,8 olarak saptanmıştır (**Grafik 20**). Sonuç olarak ilk atağını hastane içinde geçiren olgularda tekrarlayan VTE oranı, anlamlı düzeyde daha yüksektir; [ $\chi^2(1, N=109) = 8,8; p=0,003$ ].

**Grafik 20. İlk atak yerinin tekrarlayan VTE üzerine etkisi.**



İlk atak yerine göre risk faktörlerinin dağılımı, **Tablo 15**'te verilmiştir. Buna göre hem hastane içi, hem de hastane dışında en sık saptanan risk faktörü, genetik mutasyon varlığıdır. Genetik mutasyon varlığı risk faktörleri dışında tutulursa, hastane içinde saptanan en sık 3 risk faktörü VTE öyküsü (%65,5), iç hastalığı varlığı (%55,2) ve operasyon öyküsü (%51,7) iken hastane dışında saptanan en sık 3 risk faktörü VTE öyküsü (%33,8), ekstremitte enfeksiyonları (%32,5) ve %26,3 ile varis'tir.

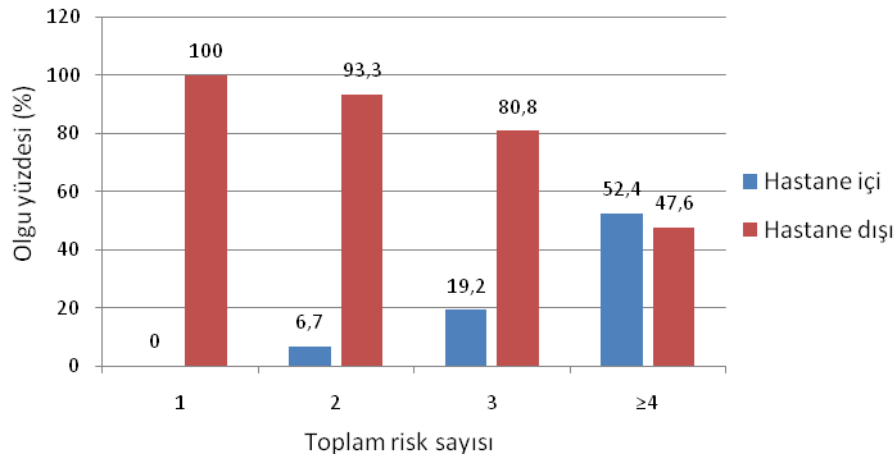


**Tablo 15. Hastane içi ve hastane dışı olgularda risk faktörlerinin dağılımı.**

Risk faktörü	Hastane içi (%)	Hastane dışı (%)
Genetik mutasyon varlığı	96,6	88,8
VTE öyküsü	65,5	33,8
Operasyon öyküsü	51,7	13,8
İç hastalığı varlığı	55,2	13,8
Ekstremitte enfeksiyonu	13,8	32,5
Malignensi	24,1	5
Ekstremitenin parezi/plejisi	27,6	1,3
Varis	20,7	26,3
Aile öyküsü	3,4	16,3
Gebelik	10,3	6,3
Travma	13,8	16,3
Oral kontraseptif kullanımı	10,3	15
Santral ven kataterizasyonu	20,7	1,3
6 saat üzerinde yolculuk	0	8,8
Transvenöz pacemaker varlığı	6,9	0

Toplam risk sayısının ilk atak yerine etkisi değerlendirildiğinde, VTE atağını hastane içinde geçiren olguların ortalama toplam risk sayısı  $4\pm 1$  iken hastane dışında geçiren olguların ortalama toplam risk sayısı,  $2,7\pm 1$  olarak hesaplanmıştır; [ $t(107) = 4,9$ ;  $p < 0,001$ ]. Toplam risk sayısı arttıkça, hastane içinde VTE atağı geçirme oranı anlamlı düzeyde artmaktadır, **Grafik 21**; [ $\chi^2(3, N=109) = 25,1$ ;  $p < 0,001$ ].

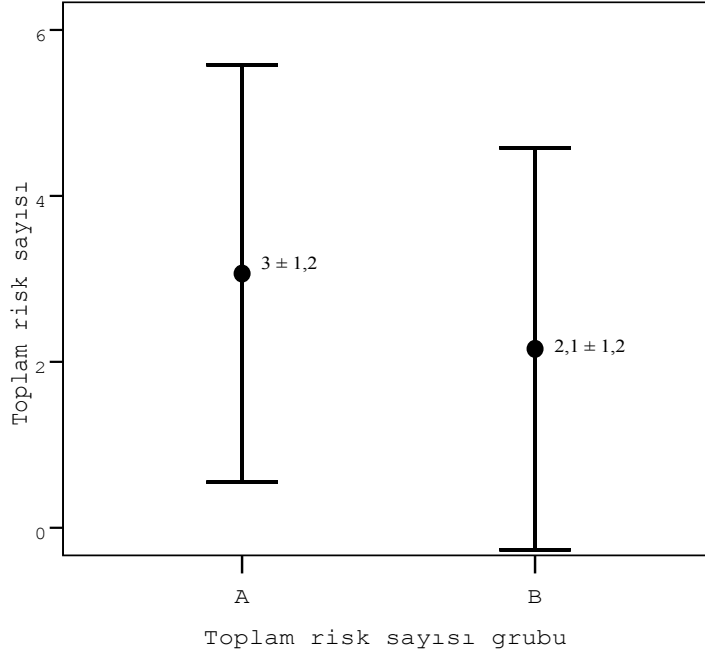
**Grafik 21. Toplam risk sayısına göre olguların ilk atak yeri dağılımı**



Genetik mutasyon varlığını toplam risk sayısına eklemek ile eklememek sonucu oluşan iki grup arasındaki ortalama risk sayısı değişimi, **Grafik 22**'de görülmektedir. Genetik mutasyon varlığının toplam risk sayısına eklenmesi ile 26 olgu, toplam risk sayısı 3 ve altı grubundan 4 ve üzeri grubuna geçmekte, böylelikle toplam risk sayısı 4 ve üzeri olan olgu

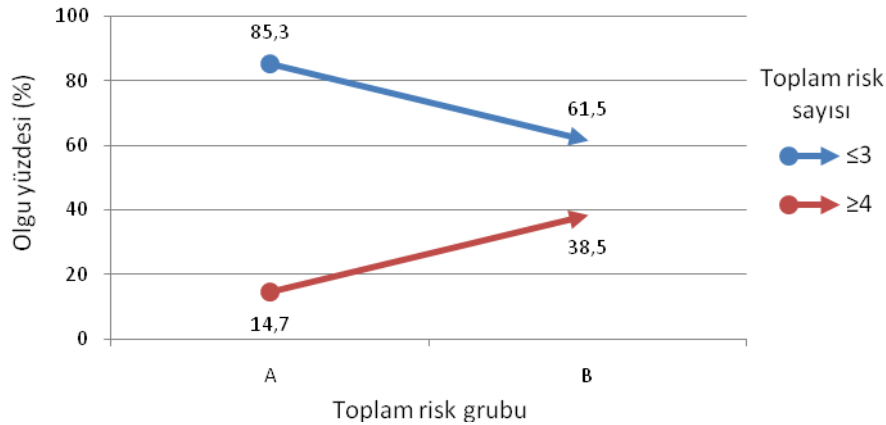
yüzdesi %14,7'den %38,5'e yükselmektedir (**Grafik 23**) ve bu değişim, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; [N=109, p<0,001].

**Grafik 22. Genetik mutasyon varlığının toplam risk sayısı ortalamasına etkisi.**



\* Toplam risk sayısı grubu A'da, genetik mutasyon varlığı toplam risk sayısına eklenmiş iken B'de eklenmemiştir.

**Grafik 23. Trombofili'nin risk faktörü olarak sayılması ile risk gruplarındaki değişim.**

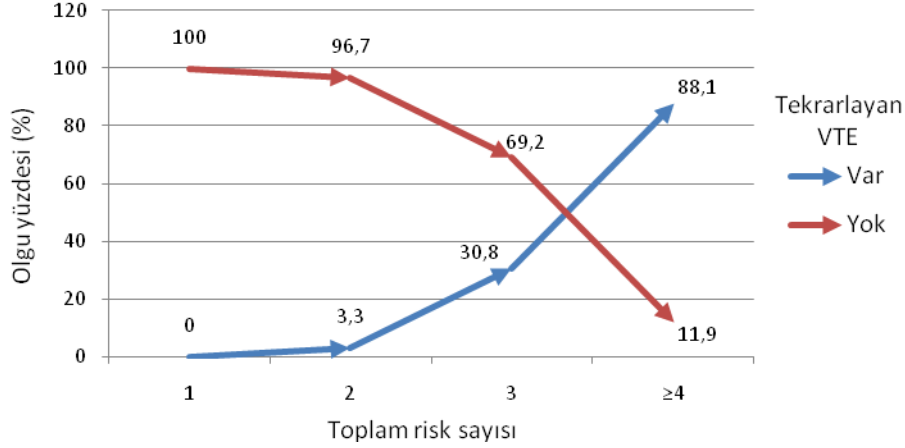


\* A grubu, trombofili'nin risk faktörü olarak sayıldığı grubu temsil ederken B grubu, trombofilinin risk faktörü olarak sayılmadığı grubu temsil etmektedir.

Olgu başına toplam risk sayısının VTE'nin tekrarlaması üzerine etkisine bakıldığında, olgu başına toplam risk sayısının artışı ile birlikte tekrarlayan VTE oranlarında da artış dikkati

çekmektedir (**Grafik 24**) ve bu artış, istatistiksel olarak anlamlıdır; [ $\chi^2(3, N=109) = 64,27$ ;  $p<0,001$ ].

**Grafik 24. Risk sayısı ile tekrarlayan VTE arasındaki ilişki.**



Genetik mutasyon, tekrarlayan VTE'si olan olguların %97,8'inde varken tekrarlayan VTE'si olmayan olguların ise %85,7'sinde vardır, [ $\chi^2(1, N=109) = 4,68$ ;  $p=0,042$ ]. Genetik mutasyon varlığı, bVTE'si olan olguların %93,9'una eşlik ederken bVTE'si olmayan olguların %89,5'ine eşlik etmektedir ve bu birliktelik, anlamlı istatistiksel fark oluşturmamaktadır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,55$ ;  $p=0,46$ ]. Birincil VTE'si olan olguların klinik nitelikleri **Tablo 16**'da, mutasyon tipleri **Grafik 25**'te verilmiştir. Birincil VTE'si olan ve olmayan olgulardaki mutasyon varlığı yüzdeleri **Grafik 26**'da, olgu başına mutasyon sayısı yüzdeleri **Grafik 27**'de ve mutasyon tiplerinin dağılım yüzdeleri **Grafik 28**'de belirtilmiştir. Buna göre mutasyon sayısı arttıkça, bVTE oranı eş zamanlı, anlamlı düzeyde artmamaktadır; [ $\chi^2(3, N=109) = 1,42$ ;  $p=0,7$ ].

FVL ve PT G20210A mutasyonu varlığı, bVTE'si olan ve olmayan olgularda eşit oranda görülmekte ve herhangi bir anlamlı istatistiksel fark oluşturmamaktadır; [ $\chi^2(1, N=109) = 3,3$ ;  $p=0,07$ ], [ $\chi^2(1, N=109) = 0,46$ ;  $p=0,5$ ]. MTHFR C677T ve A1298C mutasyonu varlığı da, bVTE'si olan ve olmayan olgularda eşit oranda görülmekte ve herhangi bir anlamlı istatistiksel fark oluşturmamaktadır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,02$ ;  $p=0,89$ ], [ $\chi^2(1, N=109) = 0,01$ ;  $p=0,92$ ].

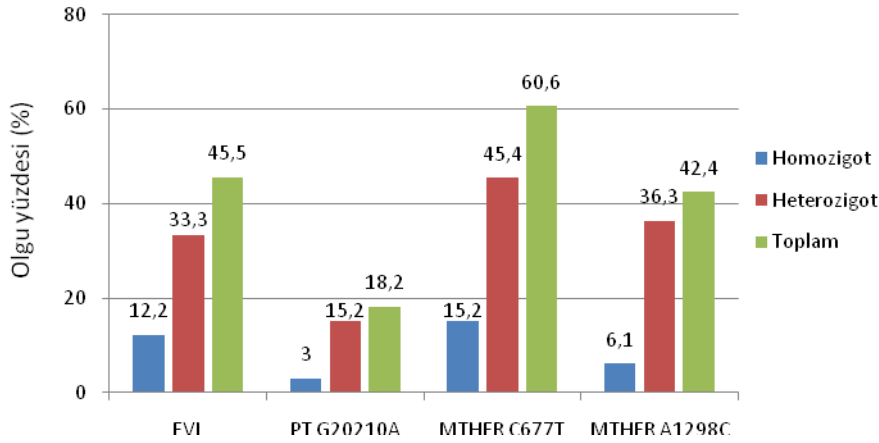
**Tablo 16. Birincil VTE<sup>1</sup> olgularının klinik nitelikleri.**

Klinik Nitelik	n	%
Yaş ortalaması (yıl±SS)	31,8±10,6	
İlk atak yaşı (yıl)		
<50	32	97
≥50	1	3
Cinsiyet		
Erkek	15	45,5
Kadın	18	54,5
İlk atak yeri		
Hastane içi	3	9,1
Hastane dışı	30	90,9
VTE		
DVT	27	81,8
PE	-	-
DVT+PE	6	18,2
VTE öyküsü varlığı	13	39,4
Toplam risk sayısı		
≤3	22	66,7
≥4	11	33,3
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

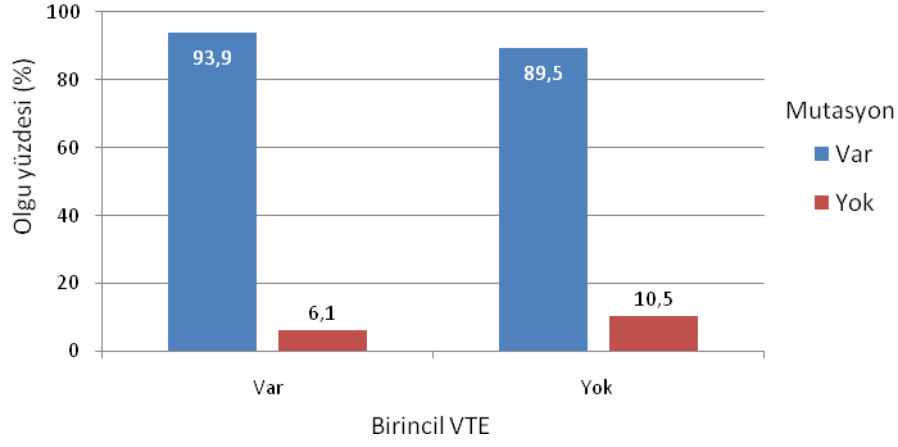
Kısaltmalar: VTE, venöz tromboemboli; DVT, derin ven trombozu; PE, pulmoner emboli; SS, standart sapma.

<sup>1</sup> Olgular, *van Cott ve ark.*'lerinin tanımladığı birincil VTE ölçütlerine göre gruplandırılmıştır<sup>79</sup>.

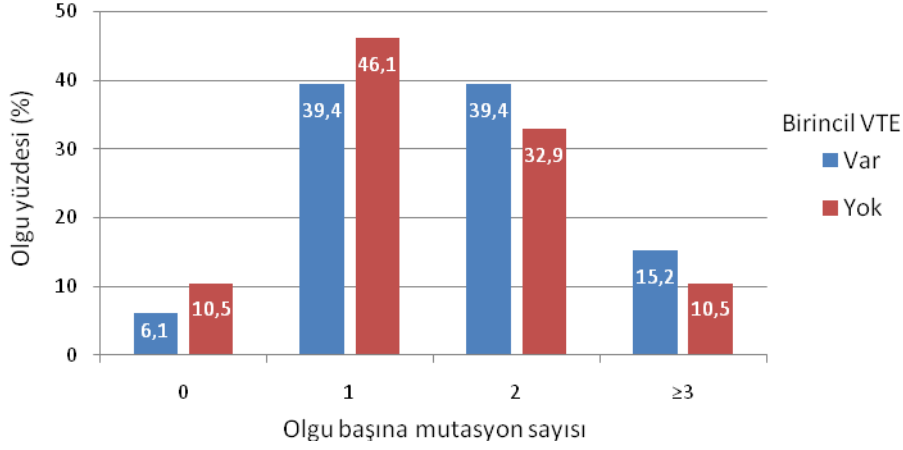
**Grafik 25. Birincil VTE'si olan olgularda mutasyon tiplerinin dağılımı.**



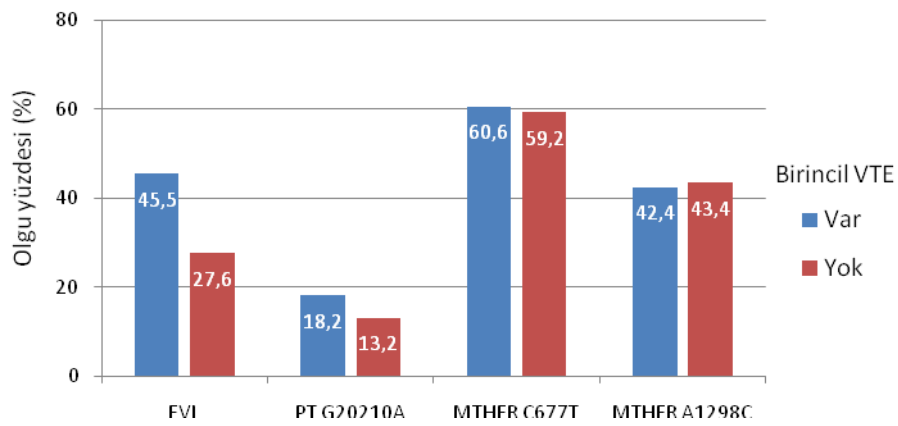
**Grafik 26. Birincil VTE varlığına göre genetik mutasyon varlığı yüzdeleri.**



**Grafik 27. Birincil VTE varlığına göre olgu başına mutasyon sayısı dağılımı.**



**Grafik 28. Birincil VTE varlığına göre mutasyon tiplerinin dağılımı.**



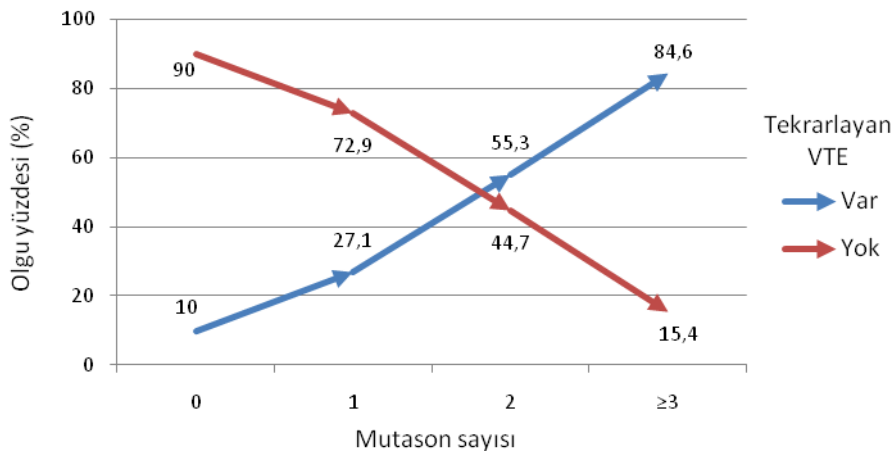
Birincil VTE'si olan ve olmayan olgular, tekrarlayan VTE varlığı açısından karşılaştırıldığında, bVTE'si olan olguların %39,4'ünde tekrarlayan VTE varken %60,6'sında, tekrarlayan VTE yoktur ancak, iki grup arasında, anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır; [ $\chi^2(1, N=109) = 0,15; p=0,69$ ]. Tekrarlayan VTE üzerine etkili faktörler, **Tablo 17**'de özetlenmiştir.

**Tablo 17. Tekrarlayan VTE oluşumuna etki eden faktörler.**

Etkin faktör	$\chi^2$	p
40 ve üzeri yaş	5,57	0,018
Toplam risk sayısı artışı	64,27	<0,001
Operasyon öyküsü varlığı	7,52	0,006
İç hastalığı varlığı	8,8	0,003
Malignite varlığı	4,67	0,031
Hastane içi	8,8	0,003
Genetik mutasyon varlığı	4,68	0,042
Mutasyon sayısı artışı	21	<0,001
FVL mutasyonu varlığı	13,2	<0,001
FVL+MTHFR birlikteliği	23,43	0,003

Olgu başına mutasyon sayısındaki artışın tekrarlayan VTE üzerine etkisi değerlendirildiğinde, mutasyon sayısının artışı ile birlikte tekrarlayan VTE oranlarında paralel artış saptanmıştır (**Grafik 29**) ve bu artış, istatistiksel olarak anlamlıdır; [ $\chi^2(3, N=109) = 21; p<0,001$ ]. Genetik mutasyon olmaması tekrarlayan VTE riskini bir kat arttırdığı varsayılırsa, tek genetik mutasyon sayısında risk 3,34 kat, çift genetik mutasyon sayısında 11,12 kat, 3 ve üzeri genetik mutasyon varlığında risk 49,5 kat artmaktadır.

**Grafik 29. Mutasyon sayısı ile tekrarlayan VTE arasındaki ilişki.**



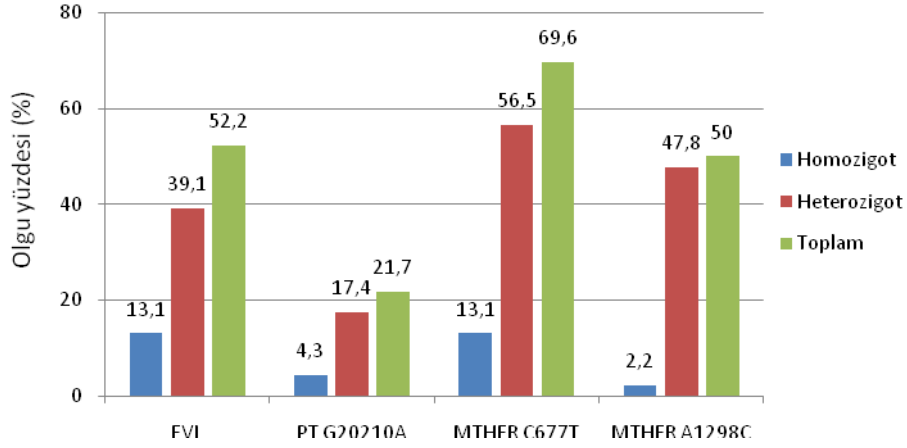
Mutasyon sayısı grupları arasında tekrarlayan VTE oranlarının karşılaştırıldığı alt grup sınımasında, genetik mutasyonu olmayan olgular ile tek genetik mutasyonu olan olgular arasındaki sınıma dışında diğer tüm karşılaştırmalarda anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır, **Tablo 18**. Vurgulanması gereken bir nokta ise, tek ve çift genetik mutasyonu olan olgular arasında da tekrarlayan VTE oranları açısından anlamlı düzeyde fark saptanması ve bu farkın, tek ve üç genetik mutasyonu olan olgular arasında daha güçlü anlam kazanmasıdır.

**Tablo 18. Genetik mutasyon sayısı grupları arasında tekrarlayan VTE oranlarının karşılaştırılması.**

Mutasyon sayısı	$\chi^2$	n	p
0 - 1	1,32	58	0,25
0 - 2	6,53	48	<b>0,01</b>
0 - $\geq 3$	12,61	32	<b>&lt;0,001</b>
1 - 2	7,05	86	<b>0,008</b>
1 - $\geq 3$	14,19	61	<b>&lt;0,001</b>

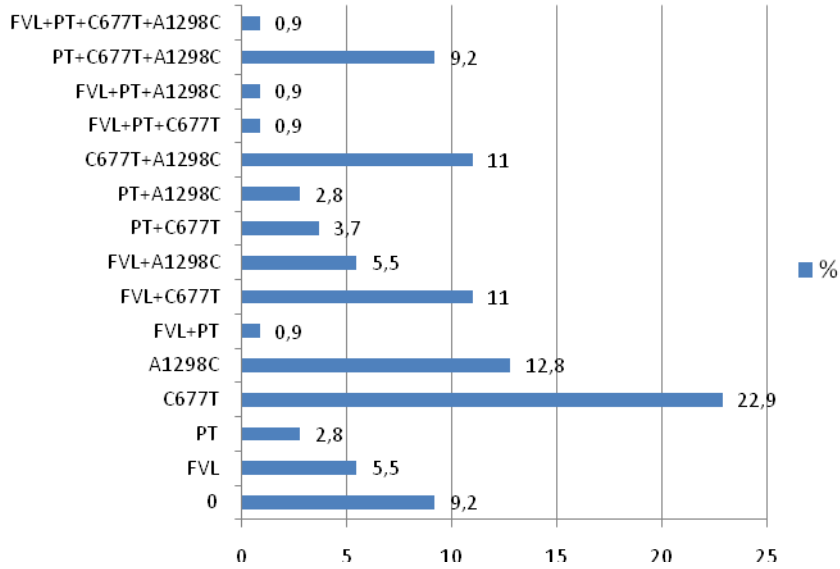
Tekrarlayan VTE'si olan olgularda mutasyon tiplerinin dağılımı, **Grafik 30**'da gösterilmiştir. Buna göre, FVL mutasyonu varlığında tekrarlayan VTE oranı, anlamlı düzeyde daha yüksektir; [ $\chi^2(1, N=109) = 13,2; p<0,001$ ]. PT G20210A mutasyonu, tekrarlayan VTE'si olan olgularda daha yüksek oranda görülmekte ancak, herhangi bir anlamlı fark oluşturmamaktadır; [ $\chi^2(1, N=109) = 3,17; p=0,075$ ]. MTHFR C677T mutasyonu varlığı da, tekrarlayan VTE'si olan olgularda daha yüksek oranda görülmekte ancak, herhangi bir anlamlı fark oluşturmamaktadır; [ $\chi^2(1, N=109) = 3,26; p=0,07$ ]. MTHFR A1298C mutasyonu ise, tekrarlayan VTE'si olan ve olmayan olgularda eşit oranda dağılmakta, anlamlı istatistiksel bir fark göstermemektedir; [ $\chi^2(1, N=109) = 1,53; p=0,21$ ]. Tekrarlayan VTE oranı, mutasyon tiplerinin kendi içerisinde homozigot ve heterozigot olgular arasında karşılaştırılması şeklindeki alt grup analizi, olgu sayısı yeterli olmadığı için yapılamamıştır.

**Grafik 30. Tekrarlayan VTE'si olan olgularda mutasyon tiplerinin dağılımı.**



Çalışılan grupta mutasyon birlikteliğinin dağılımı, **Grafik 31**'de görülmektedir. Buna göre en sık saptanan genetik mutasyon, MTHFR C677T iken en sık saptanan genetik mutasyon birlikteliği şekli, *FVL+MTHFR C677T* ve *MTHFR C677T+MTHFR A1298C* olarak saptanmıştır. En sık saptanan üç genetik mutasyon birlikteliği şekli ise, *PT G20210A+MTHFR C677T+MTHFR A1298C*'dir.

**Grafik 31. Mutasyon tipleri ve birlikteliğinin dağılımı.**



Mutasyon birlikteliklerinde tekrarlayan VTE oranları anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir; [ $\chi^2(8, N=107) = 23,43; p=0,003$ ]. Buna göre farklı mutasyon tiplerinde ve birlikteliklerinde tekrarlayan VTE oranları, genetik mutasyonu olmayan olgular ile karşılaştırılmıştır, **Tablo 19**. Aynı olguda eş zamanlı FVL-PT, FVL-PT-MTHFR veya FVL-



PT-C677T-A1298C mutasyonunun birliktelik gösterdiği olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle sınama yapılmamıştır.

**Tablo 19. Mutasyon tipi veya birlikteliğinin tekrarlayan VTE üzerine etkisi.**

Mutasyon tipi/ Birlikteliği	$\chi^2$	n	p
0 - FVL	3,2	16	0,1
0 - PT	0,96	13	0,4
0 - C677T	1,31	35	0,4
0 - A1298C	0,1	24	1
0 - FVL+MTHFR <sup>1</sup>	5,6	28	<b>0,04</b>
0 - FVL+C677T	5,5	22	<b>0,03</b>
0 - FVL+A1298C	3,2	16	0,12
0 - PT+MTHFR	6,8	17	<b>0,03</b>
0 - PT+C677T	2,7	14	0,17
0 - PT+A1298C	8,77	13	<b>0,01</b>
0 - C677T+A1298C	2,75	22	0,16
0 - PT+C677T+A1298C	12,8	20	<b>&lt;0,001</b>

\* FVL+PT, FVL+PT+MTHFR ve FVL+PT+C677T+A1298C mutasyon birlikteliği olan olgu sayısının yetersiz olması dolayısı ile bu gruplar, sınama kapsamı dışında bırakılmıştır.

<sup>1</sup> MTHFR, C677T veya A1298C mutasyonlarında herhangi birini içermektedir.

Tekrarlayan VTE'ye anlamlı derecede etki eden risk faktörlerinin eş zamanlı etkinliği, lojistik regresyon analizi ile sınanmıştır ancak, operasyon öyküsü, iç hastalığı varlığı, malignite varlığı gibi risk faktörleri, toplam risk sayısı ile ilişki gösterdiği için eş zamanlı lojistik regresyon modeline katılmamıştır. Birincil VTE varlığı, tekrarlayan VTE oranları açısından anlamlı fark göstermediği için lojistik regresyon analizine katılmamıştır. **Tablo 20-23**'te modelde kullanılan değişkenler, referans değerler ve çözümleme sonuçları verilmiştir.

**Tablo 20. Lojistik regresyon modeli 1'de kullanılan değişkenler ve referans değerleri.**

Cinsiyet	Kadın <sup>1</sup> - Erkek (kategorize)
Yaş kategorisi	0-39 yaş arası <sup>1</sup> - 40 ve üzeri yaş (kategorize)
Toplam risk sayısı*	0 - 5 (sürekli)
Mutasyon sayısı	0 - 4 (sürekli)

\* Toplam risk sayısına genetik mutasyon varlığı eklenmemiştir.

<sup>1</sup> Kategorize değişkenlerde referans alınan değişken.

**Tablo 21. Tekrarlayan VTE bağımlı değişken için lojistik regresyon model 1 çözümlemesi.**

Değişken	$\beta$ (SH)	Odd değeri	p	%95 GA
Cinsiyet	0,98 (0,76)	2,67	0,2	0,6 - 11,9
Yaş kategorisi	2,21 (0,85)	9,1	<b>0,01</b>	1,7 - 48,4
Toplam risk sayısı *	2,9 (0,62)	18,36	<b>&lt;0,001</b>	5,4 - 62,6
Mutasyon sayısı	1,9 (0,59)	6,7	<b>0,001</b>	2 - 21,7

Kısaltmalar: SH; standart hata, GA; güvenlik aralığı.

\* Toplam risk sayısına genetik mutasyon varlığı eklenmemiştir.

Model 1'de, çok değişkenli çözümlemede cinsiyetin herhangi bir etkisi saptanmazken yaş kategorisi, toplam risk sayısı ve mutasyon sayısının tekrarlayan VTE varlığına etkisi devam etmektedir. Tekrarlayan VTE riski, 40 yaş ve üzerinde 9 kat artarken her bir risk artışında 18 kat, her birim mutasyon sayısı artışında 6,7 kat artış gösterdiği saptanmıştır.

**Tablo 22. Lojistik regresyon modeli 2'de kullanılan değişkenler ve referans değerleri.**

Yaş kategorisi	0-39 yaş arası <sup>1</sup> - 40 ve üzeri yaş (kategorize)
Operasyon öyküsü	Yok <sup>1</sup> - Var (kategorize)
İç hastalığı varlığı	Yok <sup>1</sup> - Var (kategorize)
Malignite varlığı	Yok <sup>1</sup> - Var (kategorize)
Mutasyon sayısı	0 - 4 (sürekli)

<sup>1</sup> Kategorize değişkenlerde referans alınan değişken.

**Tablo 23. Tekrarlayan VTE bağımlı değişken için lojistik regresyon model 2 çözümlemesi.**

Değişken	$\beta$ (SH)	Odd değeri	<i>p</i>	%95 GA
Yaş kategorisi	0,49 (0,54)	1,64	0,36	0,56 - 4,76
Operasyon öyküsü	2,05 (0,66)	7,7	<b>0,002</b>	2,1 - 28,3
İç hastalığı varlığı *	2,12 (0,65)	8,3	<b>0,001</b>	2,3 - 29,8
Malignite varlığı	2,16 (0,88)	8,7	<b>0,015</b>	1,5 - 49,5
Mutasyon sayısı	1,7 (0,4)	5,5	<b>&lt;0,001</b>	2,5 - 12,1

Kısaltmalar: SH; standart hata, GA; güvenlik aralığı.

\* İç hastalığı varlığı kategorisine malignite varlığı eklenmemiştir.

Model 2'de, çok değişkenli çözümlemede yaş kategorisinin etkisi kaybolurken operasyon öyküsü, iç hastalığı varlığı, malignite varlığı ve mutasyon sayısının tekrarlayan VTE üzerine etkisi devam etmektedir. Buna göre tekrarlayan VTE riskinin, operasyon öyküsü varlığında 7,7 kat, iç hastalığı olan olgularda 8,3 kat, malignitesi olan olgularda 8,7 kat ve her bir mutasyon sayısı artışında 5,5 kat arttığı saptanmıştır.

## 5 TARTIŞMA

Avrupa genelinde sağlıklı toplumda %4,4 oranında görülen FVL ve PT G20210A prevelansı Türkiye’de FVL için %1,6-11,9, PT G20210A için %1,8-4,8 arasında olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Yunanistan (%7) ve İsveç (%11), avrupada en yüksek FVL prevelans değerleri gösterirken İtalya ve Hollanda en düşük prevelans değerine sahiptir<sup>120-121, 123, 200</sup>. *Ho ve ark.*’ları, VTE’si olan toplam 3104 olguda FVL mutasyonunu %21,4, PT G20210A mutasyonunu ise %9,7 oranında bildirmektedir<sup>93</sup>. VTE tanısı doğrulanmış 366 olguda ise *Couturaud ve ark.*’ları, %21,8-34,5 olguda MTHFR C677T mutasyon varlığını göstermiştir<sup>95</sup>. VTE’si olan Kafkas toplumunda PT G20210A prevelansı %1-4 arasındadır<sup>44, 126</sup>. Günümüzde VTE’si olan batı toplumunun %6-8’inde PT G20210A mutasyonu vardır<sup>127</sup>. VTE’si olan olgularda ise sonuç olarak Türkiye’de FVL %5,1-31,7, PT G20210A %1,6-8,6 MTHFR C677T %40-52,4, MTHFR A1298C %50-63,2 oranında görülmektedir. Sonuç olarak Türkiye’de, sağlıklı ve VTE’si olan bireylerde genetik mutasyon oranını yansıtan veriler **Tablo 5** ve **6**’da sunulmuştur.

Türkiye genelini yansıtan ve **Tablo 5-6**’da da verilen mutasyon tiplerinin oran aralıkları bizim çalışmamızdaki mutasyon tiplerinin oranları (**Tablo 11**) ile karşılaştırıldığında, MTHFR A1298C mutasyon oranı daha düşük oranda bulunmuş iken diğer mutasyon tipleri, daha yüksek oranda saptanmıştır. İncelendiğinde sağlıklı olgularda, Türkiye genelinde FVL mutasyon oranını %1,6-11,9 arasındayken bizim olgu grubumuzda %33 gibi yüksek bir değer saptanmıştır. FVL mutasyonu açısından çalışmalardaki en yüksek orana göre (%11,9) bizim olgularımızda %33 gibi daha yüksek bir değer saptanmasının anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalardaki olgu seçiminde farklılıklar olması dolayısıyla istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Toplam 109 olgudan oluşan çalışma grubumuzun tamamında VTE mevcuttur. Destekleyen kurum veya kuruluş olmaması dolayısı ile çalışmada VTE’si olmayan kontrol grubunun oluşturulamaması sonucu genetik mutasyon varlığının ilk VTE atağına etkisinin değerlendirilememesi, mevcut çalışmanın eksik kalan yönü olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak diğer ülkelere nazaran sağlıklı Türk toplumunda, FVL mutasyonu ılımlı olarak daha yüksek görünmekte iken PT G20210A mutasyonu, benzer oranlarda prevelans değeri göstermektedir. Ancak VTE’si olan olgularda ise mutasyon sıklığı, Türk toplumunda

daha yüksek oranda görülmektedir. Bunun bir nedeni, Türkiye'nin coğrafi konumu dolayısıyla her üç kıtadan, yüzyıllar boyunca göç alması ve sonuçta oluşan karışık etnik köken, bu yüksek prevalans değerlerini açıklamaktadır<sup>201</sup>.

Literatürde cinsiyetin, VTE gelişimi için risk oluşturmadığını vurgulayan çalışmalar olmakla birlikte kadınlarda daha yüksek oranda olma sebebinin, kadın cinsiyetine özgü durumların varlığı (gebelik, postpartum dönem, oral kontraseptif kullanımı) ile açıklayan makaleler bulunmaktadır<sup>34-35, 38-39, 51-52</sup>. Bizim çalışma grubumuzda, **Grafik 4**'te de görüldüğü üzere cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamaktadır. Toplam 50 kadın olgunun 15'inde oral kontraseptif kullanımı ve 8'inde gebelik ile ilişkili VTE gibi kadına özgü risk faktörlerinin olmasına rağmen cinsiyetler arası anlamlı fark olmaması, *Romero ve ark.*'leri<sup>51</sup> ile çelişmekte ve bu durum bize, ilk VTE atağında cinsiyetler arası anlamlı fark olmadığını göstermektedir<sup>34-35, 38-39</sup>. Ancak erkeklere (2,8±1,2) göre kadınlarda (3,3±1,3) toplam risk sayısı, anlamlı olmasa da daha yüksek saptanmış (Grafik 9) olup bu farkın, *Romero ve ark.*'lerinin belirttiği, kadına özgü risk faktörlerinin varlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz<sup>51</sup>.

Artan yaş ile birlikte VTE insidansı'nın da arttığı bilinmektedir<sup>35, 37-38, 44</sup>. *Cushman ve ark.*'lerinin çalışmasında 45-74 yaş arasında VTE prevalans değeri artmakta ancak cinsiyet açısından fark göstermemektedir. Yetmişbeş yaş sonrası ise kadınlardaki prevalans değeri anlamlı olarak erkeklere göre artmaktadır<sup>37</sup>. Bizim çalışma grubumuzda da *Cushman ve ark.*'lerinin sonucuna benzer biçimde yaş artışı ile olgu sayısı artmakta ve cinsiyetler arasında fark görülmemektedir (**Grafik 4**). Bizim çalışma grubumuzda 65 yaş üzeri olgu olmaması nedeniyle cinsiyet farkı konusunda karşılaştırma yapılamamaktadır.

İlk atak yaş ortalamasına bakıldığında cinsiyetler arasında ve genetik mutasyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmazken operasyon öyküsü ile iç hastalığı varlığında, birincil, tekrarlayan VTE'si olan ve ilk VTE atağını hastane içinde geçiren olgularda anlamlı fark saptanmıştır (**Grafik 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13**). İlk atak yaş ortalaması operasyon öyküsü, iç hastalığı varlığı ve buna bağlı olduğunu düşündüğümüz hastane içinde VTE geçiren olgularda daha yüksek iken bVTE'si olan olgular, daha genç yaşta (31,8±10,6 yaş) ilk VTE atağını geçirmektedir. Beklenenin aksine ilginç olan nokta, genetik mutasyonu olan olguların ilk VTE atağını anlamlı derecede daha genç yaşta geçirmemiş olması (p=0,34), mutasyon sayısının artışı ile ilk atak yaş ortalamasının düşüş göstermemesi (**Tablo 13**),

(p=0,96) ve toplam risk sayısının artışı ile birlikte yaş ortalamasının anlamlı derecede yükselmemesidir (p=0,19).

VTE atağının tetiklenmesinde çevresel ve içsel birçok faktörün bir araya gelmesi sorumlu tutulmakta ve risk faktörü sayısının artışı ile VTE riskinin de arttığı, tüm dünyaca kabul görmektedir<sup>65-71</sup>. *Cogo ve ark.*'ları, herhangi bir sebeple hastaneye yatan olguların tamamının en az bir, %40'ının ise 3 veya daha fazla risk faktörü taşıdığına dikkat çekmektedir<sup>65</sup>. *Cogo ve ark.*'ları ile örtüşen bizim bulgularımız değerlendirildiğinde görülmektedir ki (**Grafik 21**), risk sayısı arttıkça hastane içinde VTE atağı görülme oranı artmaktadır (p<0,001). Sonuç olarak, olguların daha ileri yaşlarda herhangi bir iç hastalığına yakalanması veya operasyon geçirmesine bağlı olarak hastaneye yatışları ile var olan risk faktörü sayısındaki artışın, VTE atağını tetikleyen ciddi bir durum oluşturduğu belirgindir. Dolayısıyla tekrarlayan VTE üzerine etkin faktörleri (**Tablo 17**) taşıyan, malignite, iç hastalığı ve operasyon nedeniyle hastaneye yatırılan ve, 4 ve üzeri risk faktörü taşıyan olgularda VTE'ye karşı uygun önlemlerinin alınmasında daha duyarlı olunması esastır. Ek olarak, tromboproflaksi endikasyonu olan bu olgularda uygun yöntemin uygun sürede uygulanmasından geri kalınmaması şarttır<sup>57-60</sup>.

VTE insidansı'nın risk faktörü sayısı ile doğru orantılı olarak arttığı, VTE atağını hastane dışına kıyasla hastane içinde geçiren olguların daha fazla sayıda risk faktörü taşıdığı bilinmektedir<sup>65-68</sup>. **Grafik 21**'de görüldüğü üzere bizim çalışma grubumuzda da literatürde belirtilene benzer biçimde, risk sayısı arttıkça hastane içerisinde VTE atağı geçiren olgu yüzdesi doğru orantılı biçimde artmaktadır<sup>54, 66-68, 159, 202</sup>. Hem tüm olgularda hem de hastane içi ve hastane dışı gruplarında en sık görülen risk faktörü (**Tablo 10, 15**), genetik mutasyon varlığıdır. Genetik mutasyon varlığının risk faktörü olarak sayılması ile (**Grafik 22, 23**) anlamlı düzeyde olgu yüzdesi (26 olgu), 3 ve altı risk faktörü grubundan 4 ve üzeri risk grubuna kaymakta (p<0,001), olgu başına toplam risk sayısı ortalaması 2,1'den 3'e yükselmektedir (p<0,001). Trombofili varlığı ve artan yaşın değiştirilemeyen bir risk faktörü olarak tekrarlayan VTE riskini arttırdığı gösterilmiştir<sup>93-94, 163-164, 167-170, 203</sup>. Genel olarak kabul gören görüş (*Baglin ve ark.*'ları, *Mazzolai ve ark.*'ları, *Christiansen ve ark.*'ları gibi), sadece klinisyenin birincil koruma, tedavi şekli ve ikincil korumaya yönelik karar vermesine yardımcı olacaksa trombofili taraması yapılması gerektiği yönündedir<sup>83-85</sup>. Ancak bu üç çalışmada da genetik mutasyon varlığının tekrarlayan VTE riskine etkisi olmadığı<sup>83, 85, 165, 167</sup>

kabul edilerek öneride bulunulmuştur. *Baglin ve ark.*'lerinin çalışmasında toplam 570 olgunun %85'ine genetik mutasyon analizi yapılabilmiş, 86 olguda genetik tarama yapılamamıştır. Ayrıca tekrarlayan VTE üzerine etkin olan malignitesi ve antifosfolipid antikoru olan olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Genetik mutasyon taramasının önerildiği ve tekrarlayan VTE üzerine etkin olan ve birincil VTE ölçütlerinden olan mezenter ven ve serebral ven trombozu olan olgular da çalışmaya alınmamıştır. Bunların dışında tekrarlayan VTE olarak kabul edilen olgular, yazıdan anlaşıldığı üzere semptomu olan olgulardır. Kendi bölgelerindeki FVL mutasyonu (%15,1) ve PT G20210A mutasyonu (%5) sıklığı<sup>204</sup> ile kendi oranlarının (FVL %15,8, PT G20210A %4,2) benzer olduğunu belirtmektedirler. VTE atağının, birçok faktörün bir araya gelerek geliştiği, hiçbir risk faktörünün tek başına atağa neden olmadığı bilinmektedir<sup>85</sup>. Sonuç olarak çalışmanın, genetik mutasyon sıklığının çok az olduğu kuzey Avrupa ülkesinde yapılmış olması sonucu mutasyon varlığı oranının düşük olması, tekrarlayan VTE üzerine etkin faktörleri taşıyan olguların çalışmadan çıkarılması ve olguların %15'ine genetik tarama yapılamaması sonucu atak tekrarını etkileyebilecek olan genetik mutasyon varlığının etkin bir şekilde sınamadığını düşünmekteyiz.

Tüm VTE olgularında sağlıklı bir risk değerlendirmesi için biz, 2008 yılından bu yana klinik prensip olarak bu olgulara rutin genetik mutasyon analizi yapmaktayız ve bunun gerekliliğine inanmaktayız. Sonuç olarak ilk ataklarında tüm VTE olgularının risk faktörü varlığı açısından değerlendirilmesi sırasında, özellikle de değiştirilemeyen bir risk faktörü olması ve tekrarlayan VTE riskini arttırıcı yönde etkisi olması<sup>93-94, 97, 102, 163-164, 168-172, 202</sup> nedeniyle genetik mutasyon analizinin mutlaka yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca verilerimize dayanarak, Türkiye'de VTE atağı geçiren olgularda %33 gibi yüksek bir oranda FVL mutasyonu varlığı düşünülürse, ülkemizdeki mesleki uygulamamızda genetik mutasyon testinin neden mutlaka yapılması gerektiğini görmekteyiz.

VTE için belirlenen ortak en belirgin risk faktörleri; VTE öyküsü, operasyon öyküsü ve kanser varlığı<sup>65, 70-71</sup> iken bizim çalışma grubumuzda en belirgin risk faktörleri sırasıyla; genetik mutasyon varlığı (%90,8), VTE öyküsü (%42,2) ve ekstremitte enfeksiyonları (%27,5) olarak saptanmıştır. Bu noktada vurgulamak istediğimiz nokta; bu gibi risk faktörü analizi yapılan çalışmalarda, olguların genetik mutasyon varlığı açısından taranmaması veya taransa da genetik mutasyon varlığının ilk 3 sırada yer almamasıdır<sup>66, 68</sup>. Ancak, bizim çalışmamızda genetik mutasyon varlığının VTE olgularında en yüksek oranda görülen risk faktörü olması

dikkat çekicidir. Bu nedenle biz, her VTE olgusunda genetik mutasyon taraması yapılmasını önermekteyiz. Bu testin yapılamaması durumunda ise hastayı izlerken, genetik mutasyon analizi yapılamana dek antikoagülan tedavi vermek gerektiğini düşünmekteyiz.

Genetik mutasyon varlığı dışında hastane içinde saptanan en sık 3 risk faktörü, VTE öyküsü (%65,5), iç hastalığı varlığı (%55,2) ve operasyon öyküsü (%51,7) iken hastane dışında saptanan en sık 3 risk faktörü VTE öyküsü (%33,8), ekstremitte enfeksiyonları (%32,5) ve %26,3 ile varis'tir. Görüldüğü üzere bizim bulgularımızda da, genetik mutasyon varlığının risk faktörü olarak sayılmaması ile göze çarpan ve hem hastane içinde hem de hastane dışında kendini gösteren en önemli risk faktörü, VTE öyküsüdür ve bu bulgu, literatür ile uyumludur<sup>65, 70-71, 205</sup>.

Genetik mutasyon taraması pahalı testlerden oluşması dolayısıyla her VTE atağı geçiren olguya genetik tarama yapılması ile Sosyal Güvenlik Kuruluna ek maliyet yükleneceği ön görülmektedir. Ancak bilinmektedir ki VTE, tekrarlama riski olan bir hastalıktır. VTE, tüm dünyada morbidite ve mortalite'nin en sık nedenleri arasındadır ve tekrarlayan ataklar ile post-trombotik sendrom ile birlikte ciddi iş gücü kaybına ve kaynak tüketimine sebep olmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Ancak, ilk VTE atağında genetik tarama yaparak olgunun ömür boyu antikoagülan tedavi almasının sağlanması ve atak tekrarının en aza indirilmesi ile engellenen iş gücü kaybı konusunda kar-zarar araştırmasına ve ayrıntılı maliyet verilerine ihtiyaç vardır<sup>40-43, 147, 153-158</sup>.

Tekrarlayan VTE'si bulunan olguların %97,8'inde, olmayan olguların ise %85,7'sinde genetik mutasyon saptanmıştır ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır (**Tablo 17**), (p=0,042). Mutasyon tipi olarak sadece FVL mutasyonu varlığı, atak tekrarını anlamlı derecede yükseltmektedir (p<0,001). PT G20210A (p=0,075) ve MTHFR C677T mutasyonu (p=0,07) varlığında tekrarlayan VTE oranı daha yüksek saptanmıştır ancak anlamlı fark saptanmamıştır. VTE öyküsü olan olgularda genetik mutasyon, anlamlı istatistiksel düzeyde daha yüksek oranda görülmesine rağmen VTE öyküsü olmayan olguların da %85,7'sinde genetik mutasyon varlığı göz ardı edilmemelidir. Bulgularımız doğrultusunda genetik mutasyon varlığının tekrarlayan VTE oranını anlamlı düzeyde arttırdığı (p=0,042) göz önüne alınacak olursa, tekrarlayan VTE'si olmayan olguların da yüksek oranda yeni bir VTE atağı riski taşıdıkları belirgindir. Buna göre ilk VTE atağında genetik tarama yaparak, %85,7 oranında görülen ve tek VTE atağı geçirmiş olan bu olgularda hem atak tekrarı riskini daha

sağlıklı bir biçimde değerlendirme olanağı sağlanmış olacak hem de olguların, olası risk faktörleri değişimi ve alınacak önlemler konusunda daha hazırlıklı olunması sağlanmış olacaktır.

Yüzeysel tromboflebitin VTE için bağımsız bir risk oluşturduğu bilinmektedir ancak literatürde, yüzeysel tromboflebit sonrası %2-4 arasında belirtilen<sup>72-76</sup> DVT gelişme oranı, bizim çalışma grubumuzda %17,4 (19 olgu) ile belirgin farklılık göstermektedir. Bu noktada, yüzeysel tromboflebit sonrası 2 ay, olguların DVT açısından yakın takip altında olması gerektiğine inanmaktayız. Literatürde antikoagülan tedavinin, yüzeysel tromboflebit olgularında DVT gelişimini engellemediğini gösteren çalışmalar vardır<sup>76-77</sup>. Bu noktada çalışılan grup, DVT'si olmayan yüzeysel tromboflebit olgularından yoksun olduğu için, koruyucu dozda antikoagülan tedavinin DVT gelişimini ne ölçüde engellediği veya DVT gelişimi üzerine etkisi konusunda yorum yapılamamaktadır.

Ayırım yapılmaksızın her VTE olgusuna genetik tarama yapılması gerekliliği şeklindeki düşüncemizi **Tablo 16**, **Grafik 25-28**'de vurgulanan, bVTE varlığı açısından olgu niteliklerinin karşılaştırıldığı veriler de desteklemektedir. Birincil VTE'si olan ve olmayan olgular arasında genetik mutasyon varlığı açısından fark saptanmamıştır (p=0,46). *Prandoni ve ark.*'lerinin belirttiklerinin aksine (**Grafik 3**)<sup>163</sup>, birincil VTE olgularında tekrarlayan atak oranı daha yüksek saptanmamıştır (p=0,69). FVL (p=0,07), PT G20210A (p=0,5), MTHFR C677T (p=0,89) ve MTHFR A1298C (p=0,92) mutasyon oranları (FVL mutasyonu, bVTE'si olan olgularda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildir), bVTE'si olan olgularda daha yüksek oranda saptanmamıştır.

FVL ve PT G20210A mutasyon taraması genel olarak, birincil veya sebebi bilinmeyen, az risk faktörü taşıyan, tekrarlayan VTE atağı olan genç olgulara önerilmektedir<sup>26, 79, 81, 85-86, 206</sup>. MTHFR gen mutasyonunun VTE riski yarattığı konusunda fikir ayrılıkları ve farklı çalışmalarda birbirine karşıt verilerin olması<sup>25, 32, 95, 98-101, 103, 106-109</sup> dolayısıyla, VTE olgularında MTHFR mutasyon analizi, “düşünülebilir” şeklinde önerilmektedir<sup>26, 78-81</sup>. Ancak bizim çalışma grubumuzda görülmektedir ki, bVTE'si olan ve olmayan olgular arasında genetik mutasyon varlığı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamış (p=0,46) ve her iki grupta oran (%93,9 - %89,5) yüksek bulunmuştur. Dahası, genetik mutasyon taramasının daha çok genç olgulara yapılması şeklindeki öneriye karşı bizim çalışma grubumuzda, genetik mutasyonu olan ve olmayan olguların ilk atak yaş ortalamaları (42,5±14 yaş - 43,7±15 yaş)



arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p=0,8$ ). Birincil VTE'si olan ve olmayan olgular arasında olgu başına mutasyon sayısı ve mutasyon tiplerinin dağılımında da anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Birincil VTE'si olan olgular ile ilgili literatür ile uyumlu olan verilerimiz, bu olguların ilk ataklarını daha genç yaşta ( $31,8\pm 10,6$  yaş) geçiriyor olmaları<sup>78</sup> ve daha yüksek oranda hastane dışında ( $\%90,9$ ) geçiriyor olmalarıdır<sup>78-79</sup>. Bulgularımız ışığında sonuç olarak, bVTE'si olan ve olmayan tüm VTE olgularına, ilk ataklarında genetik mutasyon analizi yapılmasını önermekteyiz, çünkü hem genetik mutasyonu olan olgular ilk VTE ataklarını daha genç yaşta geçirmemekteler, hem de bVTE'si olan ve olmayan olgular arasında genetik mutasyon varlığı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.

Bilindiği üzere ACCP önerileri doğrultusunda operasyon planlanan olgular, yaşa göre VTE risk grubuna ayrılmaktadır<sup>207</sup>. Bizim operasyon öyküsü olan olgularımız da anlamlı olarak daha ileri yaştadır ( $48,4\pm 12$  yaş,  $40,8\pm 14$  yaş). Buna göre bizim sonuçlarımız da, operasyon planlanan olgularda artan yaş ile birlikte operasyon sonrası VTE riskinde artışı destekler niteliktedir. Bu durumda olgu, ACCP'nin yaş ile ilgili risk grubuna giriyor ise olguya operasyon sonrası VTE'ye yönelik koruyucu yöntemin eksiksiz uygulanması gerekmektedir. Yüksek ve çok yüksek risk grubuna giren olgulara ise daha uzatılmış antikoagülan tedavinin faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

*Spencer ve ark.*'ları, hastane dışında VTE atağı geçiren olguların  $\%23,1$ 'inde, 3 ay öncesine kadar operasyon öyküsü olduğunu ve bu olguların  $\%66,4$ 'ünün VTE atağını, hastaneden çıkarılma sonrası ilk 1 ay içerisinde geçirdiğini göstermiştir<sup>71</sup>. Cerrahi olgularda, hastane içinde ve hastaneden çıkarılma sonrası VTE riski ile birlikte koruyucu yöntemlerin etkinliği iyi bilinmesine karşın önlem, genellikle ya yetersiz sürede ve/veya dozda ya da uygunsuz yöntem şeklinde uygulanmaktadır<sup>56-61</sup>. Uygun sürede ve uygun dozda antikoagülan tedavinin yanı sıra yüksek riskli olgularda antikoagülan tedavi süresinin uzatılması, operasyon sonrası VTE riskini anlamlı düzeyde azalmaktadır<sup>54, 56</sup>. Operasyon öyküsü olan olgularımız değerlendirildiğinde görülmektedir ki; operasyon öyküsü olan olguların  $\%57,7$ 'si ilk VTE atağını hastane içerisinde geçirirken  $\%42,3$ 'ü ilk atağını, operasyon sonrası hastaneden çıkarıldıktan sonra 30 gün içerisinde geçirmektedir (**Grafik 18**). Operasyon öyküsü olan olguların  $\%42,3$ 'ünün VTE atağını hastaneden çıkarılma sonrası geçirmesi azımsanmayacak düzeyde bir orandır. Dolayısıyla cerrahların, VTE'ye yönelik koruma amaçlı uygun tedavi

yöntemini ve yeterli antikoagülan tedavi dozunu, olgunun dahil olduğu VTE risk grubuna göre uygun sürede, hatta yüksek risk faktörü varlığında antikoagülan süresini uzatarak uygulamak durumundadır<sup>54, 62, 208</sup>.

Literatürde operasyon tipi olarak ele alındığında görülmektedir ki, VTE en sık ortopedi operasyonları sonrası gelişmektedir<sup>54, 56-61</sup>. Bizim çalışmamızda VTE en sık, abdominopelvik operasyonlardan sonra (%42,3) saptanmıştır. Operasyon olarak bakıldığında ise VTE'nin en sık, alt ekstremitenin variköz venlerine yönelik stripping ve flebektomisi operasyonu sonrası geliştiği görülmüştür. Variköz ven cerrahisi sonrası böylesine yüksek oranda VTE oranı yakalanma sebebinin, olguların her an Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanının takibi altında olması olduğunu düşünmekteyiz. Buna göre, en sık diz ve kalça cerrahisi gibi ortopedik operasyonlar sonrası VTE atağı beklenirken<sup>54, 56</sup> bizim operasyon öyküsü olan olgularımızı, birinci sırada abdominopelvik operasyonlar, ikinci sırada vasküler operasyonlar oluşturmaktadır. Ayrıca operasyon öyküsü olan olguların VTE'ye yönelik önlemin alınıp alınmadığı, alındıysa hangi önlemin alındığı bilinmemektedir. Bu bize göstermektedir ki; ortopedik operasyon geçiren olgular, öneriler doğrultusunda uygun antikoagülan tedavilerini tam almakta ve düşük VTE insidansı göstermektedir. Ya da ortopedik operasyon sonrası gerçekten DVT gelişen olgular, atağını semptomsuz geçirmekte veya belirti ve bulguları tanınmamakta ve sonuçta DVT olguları gözden kaçmaktadır. Bir başka ifadeyle, DVT belirtileri çıkan ortopedi olguları Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanına yönlendirilmemektedir. Bir çalışmada *Amin ve ark.*'ları göstermiştir ki, abdominal cerrahi geçiren olguların yalnız %27,9'unda hastane içinde antikoagülan önlem alınırken hastaneden çıkarılma sonrası önlem, %1,2'sinde 30 güne tamamlanmaktadır. Ortopedik cerrahi geçiren olgularda ise hastane içinde %91,1'inde antikoagülan önlem alınmasına karşın yalnızca %54,4'ünde antikoagülan önlem, hastaneden çıkarılma sonrası 30 güne tamamlanmaktadır<sup>57</sup>. Ülkemizde ise ortopedi olgularında bu konu ile ilgili bir başka çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak, ülkemizde cerrahi olguların operasyon öncesi VTE riskinin değerlendirilip risk grubuna göre uygun ve etkin koruyucu önlemin ne oranda alındığını gösteren çalışmalara gereksinim vardır.

İç hastalığı olup hastane dışında VTE atağı geçiren olguların risk faktörleri üzerine yapılan epidemiyolojik bir çalışmada olguların, olgu başına toplam risk sayısı belirgin olarak daha fazla saptanmıştır<sup>205</sup>. Bizim çalışma grubumuzda iç hastalığı öyküsü olan olgular, ilk atağını daha ileri yaşta (48±12 yaş) geçirmekte (p=0,021) ve daha yüksek oranda ilk VTE

atağını hastane içinde (%59,3) geçirmektedir ( $p<0,001$ ). İç hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan olguların, hastane içinde ve hastaneden çıkarılma sonrası endikasyonu olmasına rağmen yetersiz antikoagülan önlem alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Antikoagülan önlem alınmamasının en sık nedeni, “endikasyonu olmasına rağmen antikoagülan önlemin alınmaması” olarak saptanmıştır<sup>58, 60</sup>. Bizim çalışma grubumuzda iç hastalığı nedeniyle hastanede yatış öyküsü olan ve hastaneden çıkarılma sonrası 30 gün içerisinde VTE atağı geçiren olgu oranının %40,7 olması (**Grafik 19**) dolayısıyla bu olgularda da, VTE açısından öngörülen risk grubuna göre uygun koruyucu önlemin alınması, hatta yüksek risk grubunda antikoagülan tedavi süresinin uzatılması gerektiğine inanmaktayız.

Sonuç olarak, antikoagülan önlemi verecek olan hekimin bu konuda eğitiminin büyük önem taşıdığını<sup>56, 61</sup>, operasyon sonrası VTE gelişimi açısından en küçük şüphe dahi gelişen tüm olguların, Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanı tarafından değerlendirilmesi, takip ve tedavisinin yine Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanı tarafından yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu noktada, abdominopelvik ve ortopedik operasyon öncesi yüksek risk taşıyan olguların belirlenmesi ve operasyon öncesi Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanı tarafından değerlendirilerek izleme alınmasını önermekteyiz.

Çalışma grubumuzda tekrarlayan VTE’yi anlamlı düzeyde etkileyen faktörler, **Tablo 17-19, 21-23**’te verilmiştir. Tekrarlayan VTE, 0-39 yaş grubunda %28,9 oranında iken 40 yaş ve üzeri grubunda %51,6’ya yükselmektedir (**Grafik 12**). Görülmektedir ki, 40 yaş altında tekrarlayan VTE oranı daha düşüktür ( $p=0,018$ ) ve bu olgularda, **Tablo 17**’de belirtilen etkin faktörlerden birinin, olgunun klinik niteliğine eklenmesi durumunda bu olguların VTE atağının tekrarlayacağı yüksek oranda ön görülmektedir. Dolayısıyla bu olguların ileride, belirtilen etkin faktörlerin klinik niteliğe eklenmesi konusunda yakın takip altında olması gerekmektedir. Bu etkin faktörlerin klinik niteliğe eklenmesi durumunda da uygun tromboprolaktik yöntemi uygun sürede veya 4 ve üzeri risk faktörü varlığının devamında uzatarak, hatta ömür boyu vermekten geri kalınmamalıdır.

Literatürde genetik mutasyon birlikteliklerinde VTE riskinin, tek genetik mutasyonu olan olgulara kıyasla daha çok arttığını gösteren çalışmalar vardır<sup>97, 110-111, 172</sup>. Çalışma grubumuzda **Grafik 29**’da görüldüğü üzere, olgu başına mutasyon sayısının artışı ile birlikte tekrarlayan VTE oranında anlamlı bir artış mevcuttur, ( $p<0,001$ ). **Tablo 18**’de görüldüğü üzere, genetik mutasyonu olmayan olgular ile tek genetik mutasyonu olan olgular arasında,

tekrarlayan VTE oranı açısından anlamlı bir fark saptanmazken ( $p=0,25$ ), genetik mutasyonu sayısı 2 ( $p=0,01$ ) ile 3 ve üzeri ( $p<0,001$ ) olan olgular arasında anlamlı fark saptanmıştır. Tek genetik mutasyonu olan olguların, genetik mutasyon sayısı 2 ( $p=0,008$ ) ile 3 ve üzeri ( $p<0,001$ ) olan olgular ile karşılaştırıldığı alt grup sınavında anlamlı fark saptanması üzerinde durulması gereken bir nokta olduğu kanısındayız (**Tablo 18**).

Sonuç olarak biz, ilk VTE atağında tek başına FVL veya PT G20210A mutasyonu olan olgularda, toplam risk faktörü sayısı 4 ve üzerinde ise, bu sayı 3 ve altına çekilene dek yakın risk faktörü takibi altında uzatılmış, toplam değiştirilemez risk faktörü sayısı 4 ve üzeri ise ömür boyu antikoagülan tedavi önermekteyiz. Tek başına MTHFR C677T mutasyonu olan olgularda ise toplam değiştirilemez risk faktörü sayısı 4 ve üzerinde ise uzatılmış antikoagülan tedavi önermekteyiz. Tek başına MTHFR A1298C mutasyonu olan olgularda ise, MTHFR A1298C mutasyonu varlığının tek başına tekrarlayan VTE üzerine çok az etkisi olduğunu düşünmemiz dolayısı ile antikoagülan tedavi süresinin, değiştirilemeyen risk faktörlerine göre belirlenmesini önermekteyiz.

Antikoagülan tedavi süresinin risk faktörlerine bağlı olarak uzatılması, hatta ömür boyu verilmesinin tekrarlayan VTE oranını anlamlı derecede azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>81, 83-84, 183-186, 190-191, 198, 209-211</sup>. Sonuç olarak, ilk VTE atağında iki ve üzeri genetik mutasyon saptanan olguların ömür boyu, yakından antikoagüle izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz ancak, çift genetik mutasyonu MTHFR C677T ve A1298C birlikteliği şeklinde olan olguların, tek genetik mutasyon varlığı gibi yakın risk faktörü takibi altında uzatılmış antikoagülan tedavi altında izlenmesi gerektiği kanısındayız.

---

## 6 KAYNAKLAR

1. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. July 1, 2008 2008;112(1):19-27.
2. Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med*. Mar 2005;257(3):209-223.
3. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. Dec 2005;115(12):3355-3362.
4. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem*. Jan 25 1976;251(2):355-363.
5. Kiesel W, Canfield WM, Ericsson LH, Davie EW. Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin. *Biochemistry*. Dec 27 1977;16(26):5824-5831.
6. Kiesel W, Ericsson LH, Davie EW. Proteolytic activation of protein C from bovine plasma. *Biochemistry*. Nov 2 1976;15(22):4893-4900.
7. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 1981;78(4):2249-2252.
8. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. Sep 2003;124(3 Suppl):26S-32S.
9. Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Aug 2004;24(8):1374-1383.
10. Esmon CT. The endothelial protein C receptor. *Curr Opin Hematol*. Sep 2006;13(5):382-385.
11. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jul 2005;25(7):1311-1320.
12. Segers K, Dahlback B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*. Sep 2007;98(3):530-542.
13. Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. *Biochemistry*. Feb 22 1977;16(4):698-706.
14. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem*. Jun 25 1980;255(12):5521-5524.
15. Fay PJ. Factor VIII structure and function. *Int J Hematol*. Feb 2006;83(2):103-108.
16. Thompson BH. Figure 47-3 in Venous thrombosis and pulmonary thromboembolic disease. In: Hallett J, ed. *Comprehensive vascular and endovascular surgery*. Vol 1. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009:810.
17. Mustafa S, Stein PD, Patel KC, Otten TR, Holmes R, Silbergleit A. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis\*. *Chest*. June 2003 2003;123(6):1953-1956.
18. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk Factors and Recurrence Rate of Primary Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *Circulation*. August 3, 2004 2004;110(5):566-570.
19. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. May 5 1994;369(6475):64-67.
20. Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood*. Jun 1 1994;83(11):3120-3125.
21. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, et al. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet*. Jun 18 1994;343(8912):1535-1536.
22. Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet*. Jun 18 1994;343(8912):1536-1538.
23. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest*. Dec 1994;94(6):2521-2524.

24. Poort S, Rosendaal F, Reitsma P, Bertina R. 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*. November 15, 1996 1996;88(10):3698-3703.
25. Marz W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z Kardiol*. Jul 2000;89(7):575-586.
26. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med*. Nov 2002;126(11):1319-1325.
27. Roskoski JR. Tetrahydrofolate metabolism. In: Roskoski JR, ed. *Biochemistry*. Vol 1. 1 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996:238-242.
28. Chango A, Chango A, Boisson F, et al. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*. 2000;83:593-596.
29. van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*. May 1998;62(5):1044-1051.
30. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. Jul 1998;64(3):169-172.
31. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. May 1995;10(1):111-113.
32. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. Mar 21 1996;334(12):759-762.
33. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. Mar 23 1991;302(6778):709-711.
34. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. Aug 1992;232(2):155-160.
35. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. Mar 23 1998;158(6):585-593.
36. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. May 2000;83(5):657-660.
37. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. Jul 1 2004;117(1):19-25.
38. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. Jun 17 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
39. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. 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*. May 1991;151(5):933-938.
40. Michele GB, Hooper WC, Sara EC, Thomas LO. Venous Thromboembolism: A Public Health Concern. *American journal of preventive medicine*. 2010;38(4):S495-S501.
41. Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. Jul-Aug 2007;13(6):475-486.
42. Marc AP. Mandated quality measures and economic implications of venous thromboembolism prevention and management. *American journal of surgery*. 2010;199(1):S21-S31.
43. Bratzler D. Development of national performance measures on the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010;29(2):148-154.
44. Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. May 2010;29(4):489-496.

45. Cheuk BL, Cheung GC, Cheng SW. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Br J Surg*. Apr 2004;91(4):424-428.
46. Kishimoto M, Lim HY, Tokuda Y, et al. Prevalence of venous thromboembolism at a teaching hospital in Okinawa, Japan. *Thromb Haemost*. May 2005;93(5):876-879.
47. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. May 1 1998;128(9):737-740.
48. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. Sep 2007;13(5):377-383.
49. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. Oct 2006;32(7):651-658.
50. Proctor MC, Wainess RM, Henke PK, Upchurch GR, Wakefield TW. Venous thromboembolism: regional differences in the nationwide inpatient sample, 1993 to 2000. *Vascular*. Nov-Dec 2004;12(6):374-380.
51. Romero A, Alonso C, Rincon M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jul 1 2005;121(1):8-17.
52. 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*. Nov 15 2005;143(10):697-706.
53. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. Sep 9 1999;341(11):793-800.
54. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. Jun 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
55. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis*. Mar-Apr 1996;26(2):65-71.
56. Kleinbart J, Williams MV, Rask K. Prevention of Venous Thromboembolism. In: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ, eds. *Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices*. Evid Rep Technol Assess, Number:43. 2001/08/21 ed. Rockville: AHRQ; 2001:333-348.
57. Amin A, Lin J, Ryan A. Need to improve thromboprophylaxis across the continuum of care for surgical patients. *Advances in Therapy*. 2010;27(2):81-93.
58. Amin A, Lin J, Ryan A. Lack of thromboprophylaxis across the care continuum in US medical patients. *Hosp Pract (Minneap)*. Jun 2010;38(3):17-25.
59. Amin A, Stenkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(8):1610-1616.
60. Amin A, Stenkowski S, Lin J, Yang G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. Dec 2008;6(12):910-920.
61. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double Trouble for 2,609 Hospitalized Medical Patients Who Developed Deep Vein Thrombosis\*. *Chest*. August 2007 2007;132(2):554-561.
62. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther*. Jun 2009;31(6):1129-1141.
63. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD004318.
64. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost*. Jun 2008;99(6):1104-1111.
65. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. Jan 24 1994;154(2):164-168.

66. Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg.* Dec 2004;74(12):1082-1097.
67. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost.* Mar 2005;93(3):494-498.
68. Samama M, Dahl O, Quinlan D, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica.* December 1, 2003 2003;88(12):1410-1421.
69. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* Mar 27 2000;160(6):809-815.
70. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, et al. The Value of a Risk Factor Analysis in Clinically Suspected Deep Venous Thrombosis. *Respiration.* 1997;64(5):326-330.
71. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* Jul 23 2007;167(14):1471-1475.
72. van Weert H, Dolan G, Wichers I, de Vries C, ter Riet G, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract.* Jan 2006;55(1):52-57.
73. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg.* Dec 1999;30(6):1113-1115.
74. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg.* Feb 1998;27(2):338-343.
75. Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med.* Sep 8 1997;157(16):1822-1824.
76. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, et al. Superficial Thrombophlebitis of the Legs: A Randomized, Controlled, Follow-up Study. *Angiology.* July 1, 1999 1999;50(7):523-529.
77. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica.* May 2005;90(5):672-677.
78. Olson JD. College of American Pathologists Consensus Conference XXXVI: Diagnostic Issues in Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 2002;126(11):1277-1433.
79. Van Cott EM, Laposata M, Prins MH. Laboratory evaluation of hypercoagulability with venous or arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 2002;126(11):1281-1295.
80. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 2002;126(11):1367-1375.
81. Press RD, Bauer KA, Kujovich JL, Heit JA. Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 2002;126(11):1304-1318.
82. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa.* Feb 2008;37(1):19-30.
83. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* Aug 16 2003;362(9383):523-526.
84. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* May 18 2005;293(19):2352-2361.
85. Mazzolai L, Duchosal MA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism: critical evaluation of the clinical implications of screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Oct 2007;34(4):483-488.
86. Pottier P, Cormier G, Truchaud F, Planchon B. Efficiency of Systematic Thrombophilia Screening in Idiopathic Venous Thrombosis: A Prospective Study in Internal Medicine. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* July 1, 2005 2005;11(3):243-251.



87. Simioni P, Tormene D, Spiezia L, et al. Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 06.10.2006 2006;32(07):700,708.
88. Tripodi A. A Review of the Clinical and Diagnostic Utility of Laboratory Tests for the Detection of Congenital Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 11.02.2005 2005;31(01):25,32.
89. Wu O, Greer IA. Is screening for thrombophilia cost-effective? *Current Opinion in Hematology.* 2007;14(5):500-503 510.1097/MOH.1090b1013e32825f35318.
90. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *British Journal of Haematology.* 2005;131(1):80-90.
91. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* Apr 2006;10(11):1-110.
92. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: When Should We Test and How Does It Help? *Semin Respir Crit Care Med.* 26.03.2008 2008;29(01):025,039.
93. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* Apr 10 2006;166(7):729-736.
94. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* August 1, 2007 2007;92(8):1107-1114.
95. Coutraud F, Oger E, Abalain JH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration.* 2000;67(6):657-661.
96. Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, et al. A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* Jun 2005;19(3):189-196.
97. Tirado I, Mateo J, Soria J, et al. Contribution of prothrombin 20210A allele and factor V Leiden mutation to thrombosis risk in thrombophilic families with other hemostatic deficiencies. *Haematologica.* November 1, 2001 2001;86(11):1200-1208.
98. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* Feb 2005;3(2):292-299.
99. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* Jun 2007;131(6):872-884.
100. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population--results from the HUNT 2 study. *Br J Haematol.* May 2008;141(4):529-535.
101. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb.* Mar-Apr 2002;32(2):51-58.
102. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet.* Apr 8 1995;345(8954):882-885.
103. Selhub J, D'Angelo A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: acquired conditions. *Thromb Haemost.* Jul 1997;78(1):527-531.
104. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood.* Feb 1 1995;85(3):607-614.
105. Meissner MH. The epidemiology of and risk factors for acute deep vein venous thrombosis. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum.* 2009;1:94-104.
106. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb.* Jul 1994;14(7):1080-1083.

107. Simioni P, Prandoni P, Burlina A, et al. Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. A case-control study. *Thromb Haemost.* Dec 1996;76(6):883-886.
108. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* Oct 1998;80(4):566-569.
109. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* Oct 2006;32(7):716-723.
110. Kluijtmans LA, den Heijer M, Reitsma PH, Heil SG, Blom HJ, Rosendaal FR. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* Feb 1998;79(2):254-258.
111. De Stefano V, Casorelli I, Rossi E, Zappacosta B, Leone G. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):305-311.
112. Cattaneo M, Monzani ML, Martinelli I, Falcon CR, Mannucci PM. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* Jan 27 1998;97(3):295-296.
113. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, et al. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Sep 1997;17(9):1662-1666.
114. Fujimura H, Kambayash J, Monden M, Kato H, Miyata T. Coagulation factor V Leiden mutation may have a racial background. *Thromb Haemost.* Nov 1995;74(5):1381-1382.
115. Jun ZJ, Ping T, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol.* Apr 2006;28(2):111-116.
116. Anchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, et al. Risk factors of venous thromboembolism in thai patients. *Int J Hematol.* Dec 2007;86(5):397-402.
117. Kim TM, Kim JS, Han SW, et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: a single institute experience in Korea. *Thromb Res.* 2009;123(3):436-443.
118. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost.* Nov 2008;34(8):747-761.
119. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med.* 2001;1(1):7-26.
120. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* Oct 28 1995;346(8983):1133-1134.
121. Svensson PJ, Zoller B, Mattiasson I, Dahlback B. The factor VR506Q mutation causing APC resistance is highly prevalent amongst unselected outpatients with clinically suspected deep venous thrombosis. *J Intern Med.* May 1997;241(5):379-385.
122. Tosetto A, Missiaglia E, Gatto E, Rodeghiero F. The VITA project: phenotypic resistance to activated protein C and FV Leiden mutation in the general population. Vicenza Thrombophilia and Atherosclerosis. *Thromb Haemost.* Aug 1997;78(2):859-863.
123. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood.* Mar 15 1995;85(6):1504-1508.
124. Djordjevic V, Rakicevic LJ, Mikovic D, et al. Prevalence of factor V leiden, factor V cambridge, factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in healthy and thrombophilic Serbian populations. *Acta Haematol.* 2004;112(4):227-229.
125. Pecheniuk NM, Marsh NA, Walsh TP, Dale JL. Use of first nucleotide change technology to determine the frequency of factor V Leiden in a population of Australian blood donors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* Nov 1997;8(8):491-495.
126. Leroyer C, Mercier B, Oger E, et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost.* Jul 1998;80(1):49-51.
127. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* Apr 1998;79(4):706-708.

128. Akar N. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turk J Hematol.* 2009;26(1):9-11.
129. Akar N, Akar E, Akcay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res.* Feb 1 2000;97(3):163-167.
130. Aliyeva U. *Türk popülasyonunda infertil erkeklerde MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizminin araştırılması* [Uzmanlık tezi]. İzmir: Üroloji Ana Bilim Dalı, T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
131. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* Dec 2003;20(8):627-634.
132. Avcu F. *Genç trombozlu olgularda Faktör V Leiden'in araştırılması* [Uzmanlık tezi]. Ankara: Hematoloji Bilim Dalı, T.C. Genel Kurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 1997.
133. Baytan B, Meral AG. The prevalence of factor V Leiden (1691G-A) and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations in healthy newborns in Bursa, Turkey. *Turk J Hematol.* 2007;24:90-92.
134. Eroglu A, Kurtman C, Ulu A, Cam R, Akar N. Factor V Leiden and PT G20210A mutations in cancer patients with and without venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* Jun 2005;3(6):1323-1324.
135. Dolek B, Eraslan S, Eroglu S, et al. Molecular analysis of factor V Leiden, factor V Hong Kong, factor II G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, and A1298C mutations related to Turkish thrombosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* Oct 2007;13(4):435-438.
136. Eroglu A, Ulu A, Cam R, Kurtman C, Akar N. Prevalence of Factor V 1691 G-A (Leiden) and prothrombin G20210A polymorphisms and the risk of venous thrombosis among cancer patients. *J Thromb Thrombolysis.* Feb 2007;23(1):31-34.
137. Eroglu A, Egin Y, Cam R, Akar N. The 19-bp deletion of dihydrofolate reductase (DHFR), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, Factor V Leiden, prothrombin G20210A polymorphisms in cancer patients with and without thrombosis. *Ann Hematol.* Jan 2009;88(1):73-76.
138. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol.* Jun 2001;67(2):107-111.
139. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology.* Mar-Apr 2006;57(2):193-196.
140. Koçyiğit İ. *Kanserli hastalarda, tromboz gelişmesinde Faktör-V Leiden, Metilentetrahidrofolat redüktaz, Protrombin ve Plasminojen aktivatör inhibitör tip 1 polimorfizmlerinin rolü* [Uzmanlık tezi]. Kayseri: İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, T.C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
141. Okumus G, Kiyani E, Arseven O, et al. Hereditary Thrombophilic Risk Factors and Venous Thromboembolism in Istanbul, Turkey: The Role in Different Clinical Manifestations of Venous Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* April 1, 2008 2008;14(2):168-173.
142. Ozarda Y, Sucu DK, Hizli B, Aslan D. Rate of T alleles and TT genotype at MTHFR 677C->T locus or C alleles and CC genotype at MTHFR 1298A->C locus among healthy subjects in Turkey: impact on homocysteine and folic acid status and reference intervals. *Cell Biochemistry and Function.* 2009;27(8):568-577.
143. Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Polymorphism, Factor-V-Leiden, and Prothrombin-20210 Mutations in Pulmonary Thromboembolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* February 1, 2009 2009;15(1):73-77.
144. Yokus O, Albayrak M, Balcik OS, et al. Risk factors for thrombophilia in young adults presenting with thrombosis. *Int J Hematol.* Dec 2009;90(5):583-590.

145. Stain M, Schonauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* Dec 2005;3(12):2671-2676.
146. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* Jul 1 1996;125(1):1-7.
147. Janssen MC, Haenen JH, van Asten WN, et al. Clinical and haemodynamic sequelae of deep venous thrombosis: retrospective evaluation after 7-13 years. *Clin Sci (Lond).* Jul 1997;93(1):7-12.
148. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* Apr 2005;3(4):718-723.
149. Katy ALD, Rachel CS, Donald JA, Stanley HS, Christopher DF, Andrew WB. Higher prevalence of thrombophilia in patients with varicose veins and venous ulcers than controls. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter.* 2009;49(5):1235-1241.
150. Bradbury AW, MacKenzie RK, Burns P, Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Aug 2002;24(2):97-104.
151. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* May 2005;3(5):939-942.
152. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* Mar 2005;24(1):1-26.
153. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* May 22 1995;155(10):1031-1037.
154. van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. *Thromb Res.* 2004;114(1):11-18.
155. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* May 23 2005;165(10):1173-1178.
156. Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Post-thrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* Mar 2005;93(3):499-502.
157. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost.* Apr 2006;4(4):907-908.
158. Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res.* 2006;117(6):609-614.
159. 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.* Mar 27 2000;160(6):761-768.
160. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* Dec 11-25 2000;160(22):3431-3436.
161. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *The Lancet.* 2006;368(9533):371-378.
162. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* Jun 17 2004;350(25):2558-2563.
163. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* Feb 2007;92(2):199-205.

164. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood*. Nov 15 2000;96(10):3329-3333.
165. Mansilha A, Araujo F, Severo M, Sampaio SM, Toledo T, Albuquerque R. Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Nov 2005;30(5):545-549.
166. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The Risk of Recurrent Deep Venous Thrombosis among Heterozygous Carriers of Both Factor V Leiden and the G20210A Prothrombin Mutation. *N Engl J Med*. September 9, 1999 1999;341(11):801-806.
167. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med*. Jun 2008;121(6):458-463.
168. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation*. Nov 15 1995;92(10):2800-2802.
169. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med*. Feb 6 1997;336(6):399-403.
170. Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thrombosis Research*. 2005;116(4):301-306.
171. Kovac M, Mikovic D, Antonijevic N, et al. FV Leiden mutation and risk of recurrent venous thromboembolism in Serbian population. *J Thromb Thrombolysis*. Jun 2008;25(3):284-287.
172. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. Jan 2001;37(1):215-218.
173. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. Apr 2007;44(2):62-69.
174. Douglas MG, Sumner DS. Duplex scanning for deep vein thrombosis: has it replaced both phlebography and noninvasive testing? *Semin Vasc Surg*. Mar 1996;9(1):3-12.
175. Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med*. Nov 4 1993;329(19):1365-1369.
176. Katz DS, Hon M. Current DVT imaging. *Tech Vasc Interv Radiol*. Jun 2004;7(2):55-62.
177. Magazzini S, Vanni S, Toccafondi S, et al. Duplex ultrasound in the emergency department for the diagnostic management of clinically suspected deep vein thrombosis. *Acad Emerg Med*. Mar 2007;14(3):216-220.
178. Montefusco-von Kleist CM, Bakal C, Sprayregen S, Rhodes BA, Veith FJ. Comparison of duplex ultrasonography and ascending contrast venography in the diagnosis of venous thrombosis. *Angiology*. Mar 1993;44(3):169-175.
179. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. Jan 16 1999;353(9148):190-195.
180. van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, Stein PD, Oudkerk M. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism--a critical review. *Clin Radiol*. Oct 2001;56(10):838-842.
181. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. Feb 7 2006;144(3):165-171.
182. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. Mar 2000;83(3):416-420.
183. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. Sep 2004;126(3 Suppl):401S-428S.

184. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:452-457.
185. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. Feb 11 1998;279(6):458-462.
186. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. Sep 1993;95(3):315-328.
187. Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. Jul 1996;7(5):507-514.
188. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med*. May 2000;247(5):553-562.
189. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. Jun 2003;58(6):470-483.
190. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. Jun 22 1995;332(25):1661-1665.
191. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. Mar 25 1999;340(12):901-907.
192. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. Jul 19 2001;345(3):165-169.
193. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. May 22 2001;103(20):2453-2460.
194. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. Mar 31 2007;334(7595):674.
195. Schulman S. Optimal duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. Jul 1997;78(1):693-698.
196. Nutescu EA. Evaluation of hypercoagulable states and molecular markers of acute venous thrombosis. In: Gloviczki P, ed. *Handbook of venous disorders*. Vol 1. 3 ed. London: Hodder Arnold; 2009:113-128.
197. Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost*. Apr 1997;77(4):624-628.
198. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. Jun 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
199. Green BS. *Using SPSS for windows and macintosh: Analyzing and understanding data*. Vol 1. 5 ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2008.
200. Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F. The VITA project: C677T mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. Jun 1997;97(4):804-806.
201. Pawar AR, Shetty S, Ghosh K, Mohanty D. How old is factor V Leiden mutation? *Thromb Haemost*. Dec 2001;86(6):1591-1592.
202. Meissner MH. The epidemiology of and risk factors for acute deep vein thrombosis. In: Gloviczki P, ed. *Handbook of venous disorders*. . Vol 1. 3 ed. London: Hodder Arnold; 2009:94-104.
203. Liem T, Deloughery T. First episode and recurrent venous thromboembolism: who is identifiably at risk? *Semin Vasc Surg*. Sep 2008;21(3):132-138.

204. Brown K, Luddington R, Williamson D, Baker P, Baglin T. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol*. Sep 1997;98(4):907-909.
205. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. Dec 11-25 2000;160(22):3415-3420.
206. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Nov 2005;30(5):550-555.
207. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. September 2004 2004;126(3 suppl):338S-400S.
208. Bounameaux H, Perrier A. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:252-258.
209. Schulman S. Extension of anticoagulation after venous thromboembolism. Risk factors influencing the decision. *Hamostaseologie*. 2008;28(3):110-119.
210. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. Feb 6 1997;336(6):393-398.
211. Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. Sep 2006;96(3):258-266.