

Genetik Trombozdan Şüphelenilen Hastaların Demografik ve Klinik Değerlendirilmesi

Demographic, clinical, and genetic evaluation of patients with suspected inherited thrombophilia

Pınar Tosun Taşar^{1*}, Ömer Kardeşin², Özlem Özdemir³, Selda Çeneli⁴, Nur Hilal Turgut⁵, Fatih Demirkan⁶

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı/Erzurum

²Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği/Erzurum

³Celal Bayer Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı/Manisa

⁴İzmir Medikal Park Hastanesi, Hematoloji Kliniği/İzmir

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği/Adana

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı/İzmir

ÖZET

Amaç: Genetik ve akkiz olarak gelişen hemostaz bozuklukları, tromboza yatkınlık meydana getirirler. Eğer kişide birden fazla genetik hemostaz bozukluğu varsa tromboz daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmamızda, genetik trombozdan şüphelenilen venöz ve arteriyel tromboza göre mutasyon tiplerinin dağılımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik trombozdan şüphelenilen ve genetik mutasyon testi istenmiş olan hastaların verileri retrospektif olarak sorgulandı.

Bulgular: Çalışmamıza, venöz tromboz (%66,5) ve arteriyel tromboz (%33,5) nedeni ile trombofilik için genetik yatkınlıktan şüphelenilen 394 hasta dahil edilmiştir. Hastaların, 202'si (%51,3) kadın ve yaş ortalamaları $45,49 \pm 15,08$ olarak bulunmuştur. Venöz ve arteriyel tromboz risk faktörlerine bakıldığında arteriyel trombozu olanlarda, sigara kullanım öyküsünün daha fazla olduğu, metabolik sendrom ve mutasyon varlığının venöz trombozu olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Venöz trombozu olanların ise daha yaşlı oldukları, immobilité, operasyon ve daha önceden emboli öyküsü olanlarda venöz trombozun daha sık olduğu görülmüştür. Arteriyel trombozu olanlarda MTHFR 677 heterozigot mutasyonu istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Venöz tromboz olanlarda ise FVL heterozigot, FVL homozigot, PG20210A mutasyonları arteriyel trombozu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir.

Sonuç: Venöz trombozu olan hastalarda, FVL heterozigot, FVL homozigot ve PG20210A mutasyonunun, arteriyel trombozu olan hastalarda MTHFR 677 heterozigot mutasyonu varlığının arteriyel tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: genetik, tromboz, mutasyon

ABSTRACT

Objective: Inherited and acquired disorders of hemostasis cause thrombophilia. Thrombosis occurs earlier in individuals with multiple inherited hemostatic disorders. In this study, we aimed to evaluate the distribution of mutation types in patients with suspected heritable thrombophilia according to the presence of venous or arterial thrombosis.

Materials and Methods: Data pertaining to patients with suspected inherited thrombophilia who underwent genetic mutational analysis between September 1998 and December 2009 were retrospectively evaluated.

Results: The study included a total of 394 patients suspected of having inherited thrombophilia due to the presence of venous thrombosis (66.5%) or arterial thrombosis (33.5%). Of these patients, 202 (51.3%) were female and the mean age was 45.49 ± 15.08 years. Evaluation of risk factors for venous and arterial thrombosis revealed that smoking history, metabolic syndrome, and genetic mutations were more common among patients with arterial thrombosis compared to those with venous thrombosis. Venous thrombosis was found to be associated with older age, immobility, and history of surgery and prior embolism. Heterozygous MTHFR 677 mutation was significantly more common among patients with arterial thrombosis. Heterozygous FVL, homozygous FVL, and PG20210A mutations were significantly more common in patients with venous thrombosis compared to those with arterial thrombosis.

Conclusion: Heterozygous and homozygous FVL mutations and PG20210A mutation were associated with higher risk of venous thrombosis, while heterozygous MTHFR 677 mutation was associated with higher risk of arterial thrombosis.

Key Words: inherited, thrombosis, mutation

Giriş

Trombofili terimi genetik ve akkiz olarak gelişen hemostaz bozuklukları için kullanılmaktadır (1). Trombofili mortalite ve morbiditeyi arttıran bir unsurdur. Hiperkoagulopati genetik ya da edinsel olabilir. Genetik hiperkoagulopati durumlarında; bir kişide eş zamanlı 2 ya da 2 den daha fazla trombofili için risk faktörü vardır (2). Her ne kadar kişilerde genetik hiperkoagulopati olsa da çoğunlukla kolaylaştırıcı bir durum olmadan tromboz meydana gelmemektedir (3).

Genetik hiperkoagulopatiden genç yaşta trombozu olanlarda, ailesinde trombofili öyküsü olup, spontan, birden fazla ya da atipik bölgelerde trombozu olanlarda, tekrarlayan düşükleri olup, intrauterin gelişme geriliği olanlarda şüphelenmelidir. Genetik olarak hiperkoagulopatisi olanlarda çoğunlukla trombotik olaylar 45'li yaşlardan önce ortaya çıkmaktadır (4).

Bu çalışmamızda, venöz ve arteriyel tromboz geçiren hastalarda, trombofiliye sebep olan mutasyonların dağılımının değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik hiperkoagulopatiden şüphelenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak sorgulandı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), tromboz bölgeleri, tromboz için risk faktörleri (vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, emboli, operasyon öyküsü, metabolik sendrom ve malignite varlığı) sorgulandı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle hastanemizde çalışılan Faktör V Leiden (FVL), Protrombin gen mutasyonu (PG20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve 1298A mutasyon sonuçları, mutasyon sayılarına bakıldı. Trombozu olan hastalar arteriyel ve venöz trombozu olanlar olmak üzere ikiye ayrıldı.

İstatistiksel Analiz: Değişkenlere ait tanımlayıcı sonuçlar için sayısal verilerde ortalama \pm standart deviasyon, kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzdellikleri verildi. Venöz tromboz ve arteriyel emboli gelişen hastalar arasındaki istatistiksel analizde değişken tipine uygun olarak, kategorik verilerinin karşılaştırılmasında ki-kare analizi ve sürekli verilerinin karşılaştırılmasında parametrik hipotez test koşullarının karşılanamaması nedeniyle non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Venöz tromboz risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon modeli uygulandı. Oluşturulan

lojistik regresyon modeline FVL heterozigot, FVL homozigot ve PG20210A mutasyonu, yaş, immobilité varlığı, emboli öyküsü, operasyon öyküsü ve üç farklı mutasyon varlığı dahil edildi (Model: Backward: LR. Entry:0,05 ve Removal: 0,10).

Arteriyel tromboz risk faktörlerinin belirlenmesi için oluşturulan lojistik regresyon modeline ise MTHFR 677 heterozigot mutasyonu, sigara öyküsü, metabolik sendrom ve mutasyon varlığı dahil edildi. (Model: Backward: LR. Entry:0,05 ve Removal: 0,10).

Veriler SPSS 21.0 istatistik paket programına girilmiş ve aynı paket program kullanılarak analizler gerçekleştirildi.

Retrospektif yapılan bu çalışma için üniversitemiz tıp fakültesi etik kurulundan gerekli izinler alınmıştır (29 Eylül 2010 tarihli, etik kurul numarası 2010/13-32)

Bulgular

Çalışmamıza toplam 394 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %66,5'inde venöz tromboz ve %33,5'inde arteriyel tromboz tespit edilmiştir. Çalışmamız dahilindeki hastaların, 202'si (%51,3) kadın, 192'si (%48,7) erkek ve yaş ortalamaları $45,49 \pm 15,08$ olarak bulunmuştur. Venöz ve arteriyel tromboz risk faktörlerine bakıldığında arteriyel trombozu olanlarda, sigara kullanım öyküsünün daha fazla olduğu, metabolik sendrom ve mutasyon varlığının venöz trombozu olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Venöz trombozu olanların ise daha yaşlı oldukları, immobilité, operasyon ve daha önceden emboli öyküsü olanlarda venöz trombozun daha sık olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark tespit edilmiştir (tablo-1).

Venöz ve arteriyel tromboz gruplarında mutasyon sayıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu farkın, venöz tromboz olanlarda, arteriyel tromboz olanlara göre üç farklı mutasyonun bir arada görülmesinin tek veya ikili mutasyon görülmesine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmesinden kaynaklandığı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,006$) (tablo-2).

Venöz ve arteriyel tromboza göre mutasyon tiplerinin dağılımları tablo-3'de sunulmuştur. Arteriyel trombozu olanlarda MTHFR 677 heterozigot mutasyonu istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Venöz tromboz olanlarda ise FVL heterozigot, FVL homozigot, PG20210A mutasyonları arteriyel trombozu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (tablo-3).

Venöz trombozu olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilen FVL heterozigot, FVL

Tablo 1. Venöz ve arteriyel tromboz risk faktörlerinin dağılımı

		Venöz Tromboz	Arteriyel Tromboz	p
Yaş ortalama±standart sapma		47,10±16,24	42,29±11,87	0,014
Cinsiyet (n=394)	Erkek	129 (%49,2)	63 (%47,7)	>0,05
	Kadın	133 (50,8)	69(%52,3)	
BMI (n=174)	<25	37 (%32,5)	22 (%36,3)	>0,05
	≥25	77 (%67,5)	38 (%63,3)	
Sigara öyküsü (n=178)	Yok	65 (%55,1)	24 (%40,0)	0,04
	Var	53 (%44,9)	36 (%60,0)	
Emboli öyküsü (n=176)	Yok	80 (%69,6)	54 (%88,5)	0,003
	Var	35 (%30,4)	7 (%11,5)	
Operasyon öyküsü (n=190)	Yok	102 (%81,0)	63 (%98,4)	0,001
	Var	24 (%19,0)	1 (%1,6)	
İmmobilite varlığı (n=191)	Yok	93 (%73,2)	61 (%95,3)	<0,001
	Var	34 (%26,8)	3 (%4,7)	
Metabolik Sendrom (n=191)	Yok	81 (%63,8)	28 (%43,8)	0,007
	Var	46 (%36,2)	36 (%56,3)	
Malignite varlığı (n=191)	Yok	112 (%88,2)	58 (%90,6)	>0,05
	Var	15 (%11,8)	6 (%9,4)	
Mutasyon varlığı (n=394)	Yok	50 (%19,1)	15 (%11,4)	0,033
	Var	212 (%80,9)	117 (%88,6)	

Tablo 2. Mutasyon sayılarına göre venöz ve arteriyel romboz dağılımları

	Venöz Tromboz	Arteriyel Tromboz	p
Tek mutasyon	117 (44,7%)	71 (53,8%)	<0,05
İkili kombinasyon	68 (26,3%)	43 (32,6%)	P=0,006
Üçlü kombinasyon	25 (9,5%)	3 (2,3%)	
Dörtlü kombinasyon	1 (0,4%)	-	

homozigot ve PG20210A mutasyonu, yaş, immobilite varlığı, emboli öyküsü, operasyon öyküsü ve üç farklı mutasyon varlığından oluşturulan modelde bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır. FVL heterozigot mutasyon varlığının 3,873 kat (95% GA 1,293 – 11,604; p=0.016), PG20210A mutasyon varlığının 3,952 kat (95% GA 1,008 – 15,496; p=0.049), emboli öyküsünün 3,094 kat (95% GA 1,154 – 8,294; p=0.025) ve immobilitenin 7,812 kat (95% GA 2,119 – 28,793; p=0.002) venöz tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Arteriyel trombozu olanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilen MTHFR 677 heterozigot mutasyonunun, sigara öyküsü, metabolik sendrom ve mutasyon varlığı ile oluşturulan modelde MTHFR 677 heterozigot mutasyonu varlığının 2,397

kat (95% GA 1,117–5,146; p=0.025) arteriyel tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Tartışma

Mortalite ve morbitesi yüksek olan trombotik hastalıkların gelişimi multifaktöriyeldir. Etiyolojisinde edinsel ve kalıtsal faktörler rol oynamaktadır (5).

Her ne kadar son yıllarda kalıtsal trombofilili risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar artmış olsa da tromboz vakalarının yaklaşık yarısının patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle tromboz etiyojisi ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (6).

Cinsiyetin tromboz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Toplam 6550 hastanın katıldığı bir çalışmada, 20-39 yaş arasındaki bireylerde

Tablo 3. Venöz ve arteriyel tromboza göre mutasyon tiplerinin dağılımları

Mutasyon		Venöz Tromboz	Arteriyel Tromboz	p
MTHFR 677 heterozigot	Yok	102 (%48,1)	34 (%29,1)	0,001
	Var	110 (%51,9)	83 (%70,9)	
MTHFR 677 homozigot	Yok	183 (%86,3)	105 (%89,7)	>0,05
	Var	29 (%13,7)	12 (%10,3)	
FVL heterozigot	Yok	156 (%73,6)	106 (90,6)	<0,001
	Var	56 (%26,4)	11 (%9,4)	
FVL homozigot	Yok	200 (%94,3)	117 (%100)	0,009
	Var	12 (%5,7)	-	
PG20210A	Yok	185 (87,3)	110 (%94,0)	0,038
	Var	27 (%12,7)	7 (%6,0)	
MTHFR 1298 heterozigot	Yok	127 (%59,9)	70 (%59,8)	>0,05
	Var	85 (%40,1)	47 (%40,2)	
MTHFR 1298 homozigot	Yok	198 (93,4)	110 (%94,0)	>0,05
	Var	14 (%6,6)	7 (%6,0)	

derin ven trombozu (DVT) insidansının kadınlarda daha fazla olduğu, 60 yaş ve üzerindekielerde ise erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (7). Toplam 342.000 kişinin bir yıl boyunca izlendiği venöz tromboembolizm insidansının incelendiği diğer bir çalışmada ise venöz tromboemboli insidansının her iki cins için de yaşlanmayla birlikte arttığı; ancak DVT sonrası pulmoner tromboemboli (PTE) olasılığının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da genetik yatkınlıktan şüphelenen hastaların büyük kısmını kadınlar oluşturmaktaydı, bu da literatürle uyumlu olarak bulundu.

Yaşlanmayla birlikte plazmadaki prokoagulan aktivite artar, fibrinolitik aktivite bozulur. Ayrıca endotel yapısındaki kollajen ve kalsiyum düzeyinin artıp, prostasiklin ve nitrik oksit düzeyinin azalmasıyla damar yapısının elastik yapısı bozulur ve vasküler yapılar dilatasyon meydana gelmektedir (9). Arteriyel tromboz daha çok 75 yaş ve üzeri görülürken, venöz tromboz 40'lı ve 60'lı yaşlarda daha sıklıkla görülmektedir (10). Bizim çalışmamızda da venöz trombozu olan hastaların ortalama yaşı 47 ± 16 yıl idi ve literatürle uyumlu idi. Ancak arteriyel trombozu olanlar ise literatürün aksine daha genç idi. Bunlarda sigara kullanımının daha fazla olması ile daha erken dönemde tromboembolik olayın olması ile açıklanmıştır.

Malignite hastalarında tromboembolik komplikasyonların görülme sıklığı %10'dur ve mortaliteyi artırır. Görülme sıklığı; tümör tipine, metastaz varlığına, hastalık evresine, cerrahiye, immobilizasyona, santral venöz kateter varlığına, kemoterapi içeriğine bağlı olarak değişir. Her ne kadar patogenezi tam olarak anlaşılmasa da dolaşan

tümöral hücrelerden salınan doku faktörünün (TF) etkili olduğu düşünülmektedir. ABD'de 206 hasta arasında yapılmış olan retrospektif bir çalışmada venöz tromboembolizm sıklığının florourasil ve lökovorin kalsiyumu kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda kemoterapi almamış olanlara göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (11). Doku faktörü içeren agresif tümör hücrelerinde (pankreas, akciğer, over ve müsinöz gastrointestinal sistem kanserleri gibi) VTE oranı yüksektir (12). Bizim çalışmamızda 16 malignite hastasının %11,8'inde venöz tromboz, %9,4 'sinde ise arteriyel tromboz saptanmıştır. Ancak tümör evresi, tümör patolojik tanısı, verilmiş olan kemoterapötikler, cerrahi, immobilizasyon, kateter varlığı gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığına ulaşamaması çalışmamızın kısıtlayıcı özellikleri arasındadır.

Operasyon sonrasındaki immobilizasyon süreci, lokal travma ve endotel hasarı, anestetik ajanlar nedeni ile hastalarda tromboz gelişme riski artar. Bu tromboembolik olayların yaklaşık ¼'ü hasta taburcu olduktan sonra gelişmektedir (13). Çalışmamızda operasyon öyküsü olan hastaların 25'inde operasyon sonrası tromboz meydana gelmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda venöz tromboz meydana gelmiş, yalnızca bir hastada ise arteriyel tromboz meydana gelmiştir. Ancak çalışmamızda operasyon çeşidi, uygulanan genel anestetik gibi değişkenlere ulaşamamıştır; bu çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerinden diğeridir.

Obezite, venöz ve arteriyel tromboembolizm riskini de arttırmaktadır (14). Bizim çalışmamızda da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte venöz trombozu olanların

%67, 5'inin, arteriyel trombozu olanların %36,3'sinin BMI'yi 25 kg/m² den fazla olduğu görülmüştür.

Metabolik sendromda Plasminojen aktivator inhibitör-1 (PAI- 1), VWF, faktör VII, VIII, XIII, fibrinojen, doku faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri artar. Endotelden salınan nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatörler etkili mediyatörlerin düzeyi azalır ve endotel disfonksiyonu meydana gelecektir. Ayrıca mikropartikül düzeyindeki artış ve protein C düzeyindeki düşmeyle birlikte hiperkoagülabileiteye yatkınlık oluşmaktadır. Artan adipoz doku ile birlikte salınan TNF-alfa,II-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. Ayrıca adipoz dokudan salınan bir polipeptid olan leptin ile hemostatik sistem aktive edilir. Ayrıca kronik hiperglisemi nedeni ile fibrin yapısı da bozulur (15). Bizim çalışmamızda metabolik sendromu olan hastaların %36,2'sinde venöz tromboz, %56,3'ünde arteriyel tromboz olduğu görüldü.

Bir diğer venöz tromboembolizm riskini arttıran faktör sigara kullanımıdır (14). Etkisinin kan fibrinojen düzeyini artırarak gösterildiği düşünülmektedir. Sigara kullanımının paket yılı olarak kayıt edildiği bir çalışmada sigara kullanımı yoğun olan grupta venöz tromboembolizm riskinin arttığı gözlenmiştir (14). Çalışmamızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte sigara kullananların %60'ında arteriyel tromboz, %44,9'unda venöz tromboz olduğu görüldü,

MTHFR mutasyon varlığının tromboz üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda MTHFR mutasyonunun tromboz riskini arttırdığı (16) bazı çalışmalarda ise tromboz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da MTHFR A1298C mutasyonu açısından arteriyel ve venöz trombozu olanlar arasında fark saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda MTHR – C 677/TT polimorfizminin düşük folik asit düzeyi varlığında koroner arter hastalığını (KAH) arttırdığı gösterilmiştir (18). Bunun aksine CT polimorfizmi ile KAH arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (19). MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment Risk Factor) ve HUNT-2 çalışmalarında da (second Norwegian Health study of Nord- trondelag) MTHFR 677 ve 1298 genotiplerinin VTE riskini arttırmadığı gösterilmiştir (20). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MTHR – 677 heterozigot mutasyonu ile venöz tromboz riskini arttırmadığı, MTHFR 677 heterozigot mutasyonu olanların 2,397 kat arteriyel tromboz riskini arttırdığı tespit edilmiştir.

PG20210A mutasyonu heterozigot olan kişilerde, serum protrombin seviyesi %30 oranında daha fazladır. Heterozigot PG20210A mutasyonu

olanlarda, özellikle DVT ve serebral ven trombozu riskinin arttığı gösterilmiştir (21). Ortalama yaşı 70 yıl olan 560 hasta arasında yapılan bir çalışmada PG20210A mutasyonu olup; KAH için risk faktörü olanlarda KAH sıklığının üç ile altı kat arasında arttığı gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da PG20210A mutasyon varlığının 3,952 kat venöz tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Homozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda tromboz riski Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlara oranla 10 kat daha fazladır (23). Bizim çalışmamızda da FVL heterozigot mutasyonu olanların venöz tromboz riskini 3,873 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Genetik mutasyonların tromboza neden olduğu günümüzde net olarak bilinen bir gerçektir. Tromboembolik öyküsü olan genetik faktörlerin etkisini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden biridir. Bir diğeri ise hasta popülasyonunun nispeten az olmasıdır.

Sonuç olarak, venöz trombozu olan hastalarda, FVL heterozigot, FVL homozigot ve PG20210A mutasyonunun, arteriyel trombozu olan hastalarda MTHFR 677 heterozigot mutasyonu varlığının arteriyel tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir. Çalışmamızın kalıtsal trombofili risk faktörlerinin araştırılması konusunda daha geniş ve kapsamlı çalışmalar için aydınlatıcı verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 1-6.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-699.
3. Kristensen SR, Andersen-Ranberg K, Bathum L, Jeune B. Factor V Leiden and venous thrombosis in Danish centenarians. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 860-861.
4. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81(1): 14-17.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353(9159): 1167-1173.

6. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 264-269.
7. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 935-943.
8. 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* 2000; 83(5): 657-660.
9. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11(2): 93-100.
10. Albers GW. Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12(1): 19-22.
11. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164(2): 190-194.
12. Belting M, Dorrell MI, Sandgren S, Aguilar E, Ahamed J, Dorfleutner A, et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nat Med* 2004; 10(5): 502-509.
13. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127(3): 310-313.
14. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009; 7(8): 1297-1303.
15. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, Jy W, Horstman L, Jimenez JJ, et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98(1): 70-74.
16. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335(10): 701-707.
17. Merhi Z, Awonuga A. Acute abdominal pain as the presenting symptom of isolated iliac vein thrombosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 2): 468-470.
18. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 2005; 36(7): 1581-1587.
19. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005; 331(7524): 1053.
20. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad PR, Cannegieter SC, Blom HJ, Rosendaal FR, 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* 2008; 141(4): 529-535.
21. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Rio E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80(3): 366-369.
22. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97(11): 1037-1041.
23. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95(11): 3310-3322.