

Variköz Venleri Olan Hastalarda Trombofilik Mutasyonların Sıklığı

Prevalence of the Thrombophilic Mutations in Patients with Varicose Veins

Meral Ekim¹ ve Hasan Ekim^{2*}

Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı, Yozgat
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat

ÖZET

Amaç: Variköz venöz hastalık psişik, kozmetik, tıbbi ve sosyoekonomik sorunlara yol açan yaygın ve önemli bir hastalıktır. Faktör V Leiden (FVL), protrombin gen mutasyonu (PT G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298 mutasyonları venöz tromboz nedenlerini araştırmada kullanılan başlıca trombofilik risk faktörleridir. Bununla birlikte bu mutasyonların variköz venöz hastalıkla ilişkisiyle ilgili çalışmalar azdır. Çalışmamızın amacı variköz venleri olan hastalarda bu mutasyonların dağılımının sıklığını araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışma variköz venleri olan 55 hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalarda FVL, PT G20210A ve MTHFR (C677T, A1298C) mutasyonları araştırıldı. Polimorfizmleri tanımlamak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi kullanıldı.

Bulgular: On yedisi erkek ve 38'i kadın olan hastalarımızın ortalama yaşı 51.08 ± 13.36 yıl idi. Heterozigot PT G20210A polimorfizmi 3 (%5.4) hastamızda tespit edildi. FVL polimorfizmi ise 6 (%10.9) hastada tespit edildi. Heterozigot ve homozigot MTHFR C677T genotipleri sırayla 19 (%36.3) ve 9 (%16.3) hastada tespit edilmiş olup, genel yaygınlığı %52.6'dır. Heterozigot ve homozigot MTHFR A1298C genotipleri ise sırayla 29 (%54.5) ve 6 (%10.9) hastada mevcut olup, toplam yaygınlığı %65.4'dür.

Sonuç: Bu çalışma, variköz venleri olan hastalarda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının prevalansının oldukça yüksek olduğunu ve bu mutasyonların variköz venlerin gelişimine bir katkısı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bulgularımız daha ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Variköz ven, trombofilik, polimorfizm, MTHFR

ABSTRACT

Objective: Varicose venous disease is an important disease causing psychiatric, cosmetic, medical and socio-economic problems. Factor V Leiden (FVL), Prothrombin gene mutation (PT G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C mutations are the main thrombophilic risk factors used to investigate the causes of venous thrombosis. However, there are few studies on the relationship between varicose venous disease and these thrombophilic risk factors. The aim of our study is to investigate the distribution frequencies of these mutations in patients with varicose veins.

Material and Methods: This study included 55 patients with varicose veins. The mutations including FVL, PT G20210A and MTHFR (C677T, A1298C) were investigated in all patients. Polymerase chain reaction (PCR) and the amplification refractory mutation system were used to identify the polymorphisms in the blood of the patients.

Results: There were 17 men and 38 women with an average age of 51.08 ± 13.35 years. The heterozygous PT G20210 polymorphism was observed in 3(5.4%) patients. The FVL polymorphism was found in 6 (10.9%) patients. The heterozygous and homozygous MTHFR C677T genotypes were detected in 19 (36.3%) and 9 (16.3%) patients, respectively, giving an overall prevalence of 52.6%. The heterozygous and homozygous MTHFR A1298C genotypes were identified in 29 (54.5%) and 6 (10.9%) patients, respectively, revealing an overall prevalence of 65.4%.

Conclusion: This study showed that the prevalence of MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations is quite high in patients with varicose veins, suggesting a contributory role of these mutations in the development of varicose veins. However, our findings should be supported by further studies.

Key Words: Varicose vein, thrombophilia, polymorphism, MTHFR

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından desteklenmiştir.
(Proje Kod no: 6602c-TF/16-24)

*Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Hasan Ekim

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adnan Menderes Bulvarı, Adliye karşısı Yozgat/Turkey
Tel: 0 (535) 417 65 39, E-mail: drhasanekim@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.02.2017, Kabul Tarihi: 30.04.2017

Giriş

Variköz venöz hastalık psikişik, kozmetik, tıbbi ve sosyoekonomik sorunlar oluşturan önemli bir hastalık grubu olup dünya çapında yaygınlık göstermektedir. Yetişkin toplumda insidansı %10 ile %60 arasında değişen bu hastalığın insidansı yaşlanmayla artmaktadır (1). Ven kapaklarının disfonksiyonu sonucu gelişen varisler klinikte karşımıza telenjektazi, retiküler ve belirgin variköz ven genişlemeleri olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Alt ekstremitelerde deri altında bulunan yüzeysel venlerin uzaması, kıvrılması ve genişlemesiyle oluşan varisler primer veya sekonder olmak üzere iki grupta ele alınabilir. Primer varislerde etyolojik neden bilinmemekte olup, superfisiyal venöz sistemin anormalliğine bağlı olarak varisler oluşmaktadır. Sekonder varisler ise derin veya perforatör venlerin kapaklarının harabiyeti veya disfonksiyonu nedeniyle oluşurlar. Çeşitli etkenlere bağlı kapak disfonksiyonu, varislerin ve venöz yetmezliğin primer nedenidir. Yüzeysel venlerdeki basınç artışı sonrası oluşan venöz dilatasyon ve ven kapakçıklarındaki yetmezlik variköz ven oluşumunda en geçerli hipotezdir (3). Ayrıca, varis etiolojisinde venöz hipertansiyon ile birlikte tromboz gibi luminal etyolojik faktörlerinde rolü olabileceği bildirilmiştir (4).

Koagülasyon veya fibrinolitik sistemlerde rol oynayan faktörlerden birinin veya birkaçının kalıtsal veya edinilmiş bir anormalliği sonucu tromboz gelişmesine eğilim oluşmasına trombofili diyoruz. Variköz venleri olan hastaların üçte birinde en az bir trombofilik defekt olduğu, eşlik eden yüzeysel ven trombozu (YVT) olan olgularda ise trombofilik defektlerin daha fazla olduğu bildirilmiştir (5). Bu nedenle trombofili ile variköz ven ilişkisinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Faktör V Leiden (FVL), protrombin gen mutasyonu (PT G20210A), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve MTHFR A1298 mutasyonları gibi kalıtsal trombofilik risk faktörleriyle venöz trombozun ilişkisiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, bu mutasyonların varisli hastalarda sıklığıyla ilgili araştırmalar ise azdır. Yapılan çalışmalarda ise yörelere ve etnisiteye göre değişen bulgular rapor edilmiştir. Amacımız variköz venleri bulunan hastalarımızda bu mutasyonların sıklığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Aralık 2013 ile Ekim 2016 tarihleri arasında hastanemizde variköz ven tanısı

konularak tedavi edilen 55 hastayı kapsamaktadır. Çalışmamız Helsinki deklarasyonu ile uyumlu olan Üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onaylamasıyla ve katılanların onamı alınarak yapılmıştır.

Hastalarımızda tanı fizik muayene ve venöz Doppler ultrasonografik incelemeyle kondu. İliak venler, safenofemoral kavşak, ana femoral ven ve dalları (yüzeysel ve derin femoral venler), popliteal ve tibial venler, safenopopliteal kavşak ve vena safena parva doppler ultrasonografiyle değerlendirildi. DVT şüphesi olan olgular ve periferik arter hastası olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Kan numuneleri tanı veya preoperatif tetkikler için alınan venöz kanlardan sağlandı ve içinde etilendiamintetraasetik asit (EDTA) bulunan tüplere kondu. DNA izolasyonları 200 µl periferik kan numunelerinden QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc. Germany) kullanılarak yapıldı ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapıncaya kadar -20°C'de muhafaza edildi. Polimorfizmlerin taranmasında Applied Biosystems 3130 Genetik Sekans cihazı (SNaPshot® multiplex system: Applied Biosystems Inc. Switzerland) kullanıldı. Bu amaçla her 3 polimorfizm için 3 primer dizayn edildi (PCR için 2 ve SNaPshot® reaksiyonu için 1). PCR'lar %2 agarose gel electrophoresis kullanılarak kontrol edildi. Bir numune için 3 reaksiyon NucleoFast® 96 PCR kit (MACHEREY-NAGEL GmbH) kullanılarak kombine ve purifiye edildi.

SNaPshot® reaksiyonları: Purifiye PCR'lar SNaPshot® ile üretici firmanın direktifleri doğrultusunda uygulandı. Keza SNaPshot® reaksiyonlarının kapiller elektroforezi de ABI 3130 capillary electrophoresis instrument (Applied Biosystems Inc. Switzerland) kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda uygulandı. Polimorfizmleri Genotipleme GeneMapper 4.0 yazılımı (Applied Biosystems A.Ş. İsviçre) üzerinden kapiller elektroforez sırasında elde edilen electrophoregramlar analiz edilerek elde edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Bulgular ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Mutasyonların sıklığı yüzde olarak gösterildi.

Bulgular

Çalışmamız kapsamına giren 55 hastamızın 38'i kadın ve 17'si erkek idi. Yaşları 21 ile 76 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 51.08±13.36 idi.

Homozigot PT G20210A polimorfizmi ise hiçbir hastada tespit edilmezken, heterozigot PT G20210A polimorfizmi 3 (%5.4) hastamızda tespit edildi. FVL polimorfizmi 6 (%10.9) hastada tespit edildi (5 hasta heterozigot ve 1 hasta homozigot). Homozigot MTHFR C677T polimorfizmi 9 (%16.3) hastada, heterozigot MTHFR C677T polimorfizmi 19 (%36.3) hastada, homozigot MTHFR C1298C polimorfizmi 6 (%10.9) hastada, heterozigot MTHFR C1298C polimorfizmi ise 29 (%54.5) hastada tespit edildi (Tablo 1). Hastalarımızın 9'unda (%16.3) kombine heterozigot MTHFR C677T/A1298C polimorfizmleri mevcuttu. Bu 9 olgunun hiçbirinde eşlik FVL ve PT G20210A polimorfizmleri yoktu. FVL veya PT G20210A polimorfizmi taşıyan olguların hepsinde eşlik eden MTHFR polimorfizmleri vardı (Tablo 2).

Hastalarımızın 4'ünde (%7.27) yüzeysel ven trombozu mevcuttu. Bu hastaların 1'inde homozigot FVL, 2'sinde heterozigot PT G20210A ve 1'inde homozigot MTHFR C677T ile heterozigot MTHFR A1298C polimorfizmleri kombineydi (Tablo 3).

Tartışma

Variköz venlerin histopatolojik tetkikinde endotel ve düz kas hücre aktivitelerinde artış ve ekstra sellüler matriks terkiibinde değişiklikler dikkati çeker. Karakteristik olarak, damar duvarındaki kollajen-elastin ağı düzenli mimarisi kaybolduğu, kollajen tip I'in tip III'e oranı anlamlı olarak değiştiği ve matriks metalloproteinlerinin (MMP-2 ve MMP-9 gibi) aktiviteleri arttığı tespit edilir (6). Düz kas hücre sayısında değişiklik ve

Tablo 1. Tespit edilen mutasyonların olgulara göre dağılımı ve yüzdeleri

Polimorfizmler	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Heterozigot Protrombin gen mutasyonu (PT G20210A)	3	5.4
Homozigot Faktör V Leiden (FVL)	1	1.8
Heterozigot FVL	5	9.1
Homozigot Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T	9	16.3
Heterozigot MTHFR C677T	19	36.3
Homozigot MTHFR A1296 C	6	10.9
Heterozigot MTHFR A1298C	29	54.5

Tablo 2. PT G20210A ve/veya FVL polimorfizm tespit edilen hastalarda eşlik eden diğer mutasyonlar

Yaş	PT G20210A	FVL	MTHFR C677T	MTHFR A1298C
29 Kadın	HET	WT	HOM	WT
59 Kadın	HET	HET	HOM	HET
57 Kadın	HET	WT	HOM	WT
44 Kadın	WT	HOM	WT	HET
63 Kadın	WT	HET	WT	HET
48 Kadın	WT	HET	WT	HET
63 Kadın	WT	HET	HOM	WT
55 Erkek	WT	HET	HOM	WT

FVL: Faktör V Leiden, PT 20210A: Protrombin gen mutasyonu, MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, HET: Heterozigot, HOM: Homozigot, WT (wild type): Mutasyon yok.

Tablo 3. Yüzeysel ven trombozu olan olgularda eşlik eden mutasyonlar

Yaş ve cinsiyet	FVL	PT G20210A	MTHFR 677	MTHFR1298
44 Kadın	HOM	WT	HOM	WT
70 Kadın	WT	WT	HOM	HET
51 Kadın	WT	HET	HOM	WT
52 Erkek	WT	HET	WT	HET

KAH: koroner arter hastalığı, YVT: yüzeysel ven trombozu, FVL: Faktör V Leiden, PT 20210A: Protrombin gen mutasyonu, MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, HET: Heterozigot, HOM: Homozigot, WT (wild type): Mutasyon yok.

proapoptotik mediyatörlerin artmasına rağmen antiapoptotik mediyatörlerin artmamış olması variköz venlerin oluşumuna apoptozisin katkısı olabileceğini akla getirmektedir (7). Varisli hastalarda ven duvarında hücrelerin etrafında bulunan hücre dışı matriksteki makromoleküller, glikozaminoglikanlar ve fibröz proteinler incelenmiş ve bazı değişiklikler saptanmıştır (4). Şüphesiz, hormonal ve genetik faktörlerin ven duvarına etkilerinin de varis oluşumunda rolü vardır (7).

Varisler kronikleşir ise ekstremitelerde ödem, dermatit, pigmentasyon, inflamasyon ve ülser gelişimine neden olabilirler. Venöz ülserler lökosit aktivasyonunun sebep olduğu endotelial hasarın bir sonucudur. Serbest oksijen radikalleri ile proteolitik enzimlerin salınması doku hasarı yaparak zamanla ülserasyona yol açabilir. Bu inflamatuvar cevabın venöz hipertansiyonu da arttıran persistan ve intermitten venöz reflü ile başladığı sanılmaktadır. (8). Venöz ülser gelişmesinde inflamasyon önemli bir rol oynar. İnflamatuvar süreç ilk olarak ciltte fibrosklerotik yeniden yapılanmaya daha sonrada ülserasyona neden olur. Bu süreçte lenfosit aktivasyonu proteolitik enzimler, lökotrienler, prostoglandin, bradikinin, serbest oksijen radikalleri ve sitokinler gibi inflamatuvar biyomoleküllerin sentez ve salınımına neden olur (8). Post-trombotik sendrom bacak ülserleri için iyi bilinen bir risk faktörüdür Post-trombotik sendromlu hastalarda FVL polimorfizmi bacak ülserleri gelişmesi için bir risk faktörüdür (9).

İnflamasyon ve tromboz ile ilgili semptom ve bulgularla karakterize olan YVT geçmişte yüzeysel venlerin bir patolojik durumu olarak tromboflebit diye adlandırılmaktaydı (10). Alt ekstremitelerde sıklık büyük varisleri olan hastalarda gözlenen YVT'nun insidansı %4 ile %59 arasında değişmektedir (11). Hastalarımızın %7.3'ünde YVT mevcuttu. Genellikle, hiperkoagulabilite, venöz staz veya endotelial hasar YVT gelişmesinde rol oynar. YVT olan hastalarda tipik klinik bulgu ve semptomlar sıcaklık, kızarıklık, hassasiyet ve şişlik olup, tutulan yüzeysel ven bir kordon şeklinde palpe edilebilir. Olguların %80-%90'ında ana predispoze edici faktör altta yatan variköz venlerdir (12). Yüzeysel venöz tromboz, ayrıca otoimmün hastalıklar (Behçet hastalığı, Burger hastalığı), malignite ve trombofili sonucu da gelişebilir (12).

YVT olgularının %20'ye kadar değişen oranlarda derin venlere uzanım göstermesi nedeniyle tanısı ve tedavisi önemlidir (13). Büyük variköz venleri ile birlikte yüzeysel venöz sistem yetmezliği olan bir

hastada tekrarlayan YVT atakları, variköz venler cerrahi olarak çıkarılmadıkça tekrarlamaya eğilimlidir (14).

Ayrıca, variköz venlerde gelişen YVT ilerleyerek derin ven sistemine geçebileceğinden özellikle tromboze variköz venleri olan hastaların sıkı takibi gerekir. Safenofemoral kavşağa 3 cm'den daha yakın yüzeysel ven trombozlarında olası komplikasyonları önlemek için antikoagülan tedavi ve cerrahi ligasyon veya trombektomi uygulanmalıdır (15).

FVL mutasyonu beyaz ırkta en yaygın rastlanan kalıtsal trombofili nedenidir. Sağlıklı Türk toplumunda FVL mutasyonunun %7.1 ile %9.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (16). PT G20210A mutasyonu ikinci en sık yaygın trombofilik risk faktörü olmakla birlikte dünya genelinde popülasyonlarda dağılımı %1-%2 arasında değişmektedir (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PT G20210A mutasyonu DVT olan hastalarda %6.5 oranında bulunurken sağlıklı toplumda %1.2 oranında bulunmuştur (18). PT G20210A mutasyonu artmış protrombin sentezi nedeniyle yükselen protrombin seviyelerine neden olur. FVL gibi PT G20210A mutasyonu da en sık Avrupalı beyaz ırkta rastlanır (19). Darvall ve ark. (20) PT G20210A ve FVL polimorfizmlerinin variköz venleri olan grupla olmayanları karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda ise %10.9 oranında FVL mutasyonu ve %5.4 oranında PT G20210A mutasyonu tespit edilmiştir.

MTHFR geni üzerinde bu enzimin aktivitesini etkileyerek homosisteinemi seviyelerini etkileyebilen iki önemli mutasyon (MTHFR C677T ve MTHFR A1298C) bulunur (21). MTHFR C677T mutasyonunda, MTHFR enziminin katalitik alan bölgesindeki alanin amino asidi valin'e dönüşür ve bu dönüşüm enzimi ısıya dayanıksız yapar ve aktivitesi bu mutasyon nedeniyle homozigotlarda %70, heterozigotlarda %35 azalır (22).

MTHFR C667T ve MTHFR A1298C polimorfizmleri DNA metilasyonunun azalmasına katkıda bulunur ve homosisteinemi seviyelerini yükseltebilir. Bir metiyonin öncüsü olan homosistein eğer dolaşımda artarsa toksik serbest radikal oluşumuna ve endotelial hasara neden olur. MTHFR C677T polimorfizmiyle variköz ven gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (23). Ancak, MTHFR'in C667T ve A1298C polimorfizmleri homosistein regülasyonunu bozsa da folat seviyesi yeterliyse homosisteinemi seviyeleri artmayabilir (1).

Variköz ven hastalığının insidansı MTHFR C677T polimorfizminin dünya çapında dağılımıyla paralellik göstermektedir. Her ikisi de Asyalılarda ve Siyahilerde düşük seviyede, orta Avrupalılarda orta seviyede ve Güney İtalyanlarda ve Hispaniklerde de yüksek oranda rastlanır (24). MTHFR enziminin hem C677T hem A1298 polimorfizmlerinin variköz gelişmede rolü olabileceği ve hastalığın komplike hale gelmesine katkıda olabileceği bildirilmiştir (25). Nitekim MTHFR C677T polimorfizmi, alt ekstremitte variköz venleri olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (5) Aksine, ülkemizde yapılan bir çalışmada variköz venöz hastalık ile MTHFR mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (1). Sağlıklı popülasyonda yaptığımız bir çalışmamızda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları sırayla %42.1 ve %43.6 oranında tespit edilmiştir (26). Bu çalışmamızda ise yüksek oranlarda MTHFR C677T (%52.6) ve MTHFR A1298C (%65.4) mutasyonlarının tespit edilmesi bu mutasyonlarla variköz venler arasında bir ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları yüksek oranlarda tespit edilmiş olduğundan variköz venler ile bu mutasyonlar arasında bir ilişki olduğunu görüşünü desteklemektedir. Bu mutasyonlara diğer trombofilik defektlerinde eşlik etmesi halinde ise YVT gelişmesine eğilim artmaktadır. Ancak, bulgularımızın geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Kapınsız NS, Kulaoğlu TU, Fen T, Kapınsız HF. Potential risk factors for varicose veins with superficial venous reflux. *Int J Vasc Med.* 2014; 2014: 531689.
2. Pascarella L, Schönbein GWS. Telenjektaziler, retikülee ve variköz venlerin oluşumundaki nedenler. *Seminars in Vascular Surgery Turkish Edition* 2005; 1(1): 2-5.
3. Akbulut B, Tok M, Uçar Hİ, Durukan B, Böke E. Sık görülen venöz sistem hastalıkları: Görülme sıklığı, risk faktörleri ve tedavi. *Anatol J Clin Investig* 2009; 3(1): 113-119.
4. Demirkıran MA, Köksoy C, Heper AO, Bengisun U. Variköz ven duvarı hücre dışı matriksi klinik evrelere göre değişiyor mu? *Ulusal Cer Derg* 2014; 30(4): 186-191.
5. Karathanos C, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A. Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. *Thromb Res* 2013; 132(1): 47-50.
6. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff T. Pathogenesis of varicose veins-lessons from biomechanics. *Vasa* 2014; 43(2): 88-99.
7. Özsin KK, Rahman A, Özercan İH, Burma O, Uysal A. Alt ekstremitte primer varisler,nde apoptozisin rolü. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2008; 20(3): 184-191.
8. Üstünsoy H, Çine N. Venöz ülser kliniği. T-Klinik *J Cardiovasc Surg Special Topics* 2008; 1(3): 11-16.
9. Gaber Y, Siemens H-J and Schmeller W. Resistance to activated protein C due to factor V Leiden mutation: high prevalence in patients with post-thrombotic leg ulcers. *Br J Dermatol.* 2001; 144(3): 546-548.
10. Milio G, Siragusa S, Mina C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008; 123(2): 194-199.
11. Karathanos Ch, Sfyroeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, et al. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: Role of thrombophilia factors, age and body mass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(3): 355-358.
12. Décousus H, Bertolotti L, Frappé P, Becker F, Jaouhari AE, Mismetti P, et al. Recent findings in the epidemiology, diagnosis and treatment of superficial-vein thrombosis. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 3: S81-S85.
13. Enzler MA, Russell D, Schimmelpennig J. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(6): 726-728.
14. Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999; 50(7): 523-529.
15. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015; 168(5): 639-645.
16. Kalkanlı S, Ayyıldız O, Tiftik N, Batun S, Işıkdogan A, İnce H, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in Southeast Turkey. *Angiol* 2006; 57(2): 193-196.
17. Kreidy R, Irani-Hakime N. Is thrombophilia a major risk factor for deep vein thrombosis of the lower extremities among Lebanese patients? *Vasc Health Risk manag* 2009; 5: 627-633.
18. Ayyıldız O, Kalkanli S, Batun S, Aybak M, Isikdogan A, Tiftik N, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis

- and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004; 19(4): 164-166.
19. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1): 19-16.
 20. Darvall KAL, Sam RC, Adam DJ, Silverman SH, Fegan CD, Bradbury AW. Higher prevalence of thrombophilia in patients with varicose veins and venous ulcers than controls. *J Vasc Surg* 2009; 49(5): 1235-1241.
 21. Fidancı ŞB, Yaroğlu HY, Ünal N, Güneş G, Sert GA, Sucu N, et al. Venöz tromboz ön tanısı olan hastalarda Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutasyonlarının dağılımı. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2010; 3(3): 30-34.
 22. Şahin Ş, Benli I, Aydoğan L. Distribution of prothrombin G20210A, factor V Leiden, and MTHFR C677T mutations in the middle black sea area (Tokat) of Turkey. *Turk J Med Sci* 2012; 42(6): 1093-1097.
 23. Sverdlova AM, Bubnova NA, Baranovskaya SS, Vasina VI, Avitisjan AO, Schwartz EI. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with varicose veins of lower limbs. *Mol Genet Metab* 1998; 63(1): 35-36.
 24. Wilmanns C, Casey A, Schinzel H, Walter PK. Superficial thrombophlebitis in varicose vein disease: the particular role of methylenetetrahydrofolate reductase. *Phlebology* 2011; 26(4): 135-139.
 25. Wilmanns C, Cooper A, Wockner L, Katsandris S, Glaser N, Meyer A, et al. Morphology and progression in primary varicose vein disorder due to 677C>T and 1298A>C variations of MTHFR. *EBioMedicine* 2015; 2(2): 158-164.
 26. Ekim M, Ekim H, Yılmaz YK. The prevalence of Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C667T and MTHFR A1298C mutations in healthy Turkish population. *Hippokratia* 2015; 19(14): 309-314.