



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HEREDİTER TROMBOFİLİ HASTALARININ
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Habibe AKBABA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HEREDİTER TROMBOFİLİ HASTALARININ
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Habibe AKBABA

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Merve PAMUKÇUOğLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda bilgi ve deneyimiyle destek olan ve bu çalışmayı yapmamda yol gösteren başta değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Merve Pamukçuoğlu'na,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi paylaşımını ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Osman İnan'a,

Klinik bilgisi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan, akademik başarıları ile bize rehberlik eden Doç. Dr. Betül Erişmiş'e,

Asistanlık sürecimde beraber çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrübesini esirgemeyen destek olan Uzm. Dr. Yusufcan Yılmaz, Uzm. Dr. Muhammed Fatih Acehan ve Uzm. Dr. Tolga Canlı'ya,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum zorlu asistanlık sürecinde sevinci, üzüntüyü beraber paylaştığım çok kıymetli arkadaşlarım İrem Eraydın, Öykü Eren, Fatma Algök, Tansel Meriç Eroğlu, Şeyma Erdoğan, Burak Yavuz, Feyza Yıldırım ve Mustafa Emin Aksoy'a,

Her zaman yanımda olan sevgili dostlarım Kübra Nur Doğru, Elif Nur Gür, Ayşegül Özer, Şeyma Şık ve Özlem Albay'a,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan bana yol gösteren desteklerini hep yanımda hissettiğim biricik canım ailem annem, babam, ablam ve kardeşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım. Sevgi ve saygılarımla.

Dr. Habibe AKBABA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	v
GRAFİK DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TROMBOFİLİ	2
2.2. ARTERİYEL TROMBOZ	2
2.3. VENÖZ TROMBOZ	3
2.4. EDİNSEL TROMBOFİLİ	3
2.5. HEREDİTER TROMBOFİLİ	4
2.5.1. Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Rezistansı	4
2.5.2. Protrombin Gen Mutasyonu (PTG20210A)	5
2.5.3. Protein C Eksikliği	6
2.5.4. Protein S Eksikliği.....	7
2.5.5. Antitrombin Eksikliği.....	8
2.5.6. Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Polimorfizmi.....	9
2.5.7. Diğer Genetik Anomaliler	9
2.6. ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU	10
2.7. KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI.....	12
2.8. TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR	16
2.8.1. Varfarin	16
2.8.2. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)	17
2.8.3. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.....	17
2.8.4. Asetilsalisilik Asit	18
2.8.5. Tienopiridinler: Klopidoğrel/Tiklopidin/Prasugrel	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ.....	20
3.2. HASTA SEÇİMİ VE ARAŞTIRMA TASARIMI	20
3.3. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ	20
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	21
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	21
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	72
9. EKLER.....	73
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....	73
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	76

KISALTMALAR

ACT	: Aktif Pıhtılaşma Zamanı
ADP	: Adenozindifosfat
AFAS	: Antifosfolipit Sendrom
ANA	: Anti Nükleer Antikor
APC	: Aktive Protein C
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
COX	: Siklooksijenaz
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	: Direkt Oral Antikoagülan
DVT	: Derin Ven Trombozu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FVL	: Faktör V Leiden
HL	: Hiperlipidemi
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
HT	: Hipertansiyon
Ig G/M	: İmmünglobulin G/M
INR	: Protrombin Zamanı (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
OKS	: Oral Kontraseptif
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PGM	: Protrombin Gen Mutasyonu
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
Pro C	: Protein C
Pro S	: Protein S
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
SMA	: Süperior Mezenter Arter
SVO	: Serebrovasküler Olay
VKA	: Vitamin K Antagonisti
VTE	: Venöz Tromboemboli
YOAK	: Yeni Nesil Oral Antikoagülan

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (n=275).....	24
Tablo 2: Hastaların Tromboz Durumu ve Aldıkları Tedaviler (n=275)	25
Tablo 3: Hastalara Eşlik Eden Antikor Varlığı (n=275)	26
Tablo 4: Hereditör Trombofili Nedenleri Dağılımı (n=275)	26
Tablo 5: Tromboz Varlığına Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275).....	27
Tablo 6: Venöz Trombozu Olan Hastaların Arteriyel Trombozu Olan Hastalarla Karşılaştırılması (N=194)	29
Tablo 7: Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275)	31
Tablo 8: Trombozu Olmayan Hastalarla Venöz Trombozu Olan Hastaların Karşılaştırılması (N=223)	33
Tablo 9: Trombozu Olmayan Hastalarla Arter Trombozu Olanların Karşılaştırılması (N=117)	35
Tablo 10: Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=186).....	37
Tablo 11: Faktör V Leiden & Aktive Protein C Rezistansı Birlikteliği	39
Tablo 12: Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=186).....	39
Tablo 13: Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=38).....	41
Tablo 14: Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=38).....	43
Tablo 15: Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=53).....	45
Tablo 16: Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=53)	47
Tablo 17: Protrombin G20210A Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=5).....	49

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Türk Popölasyonunda En Sık Görölün Herediter Trombofili Nedenleri (n=916).....	23
--	----



ÖZET

Amaç: Herediter trombofili, bireylerde kalıtsal yatkınlık nedeniyle venöz veya arteriyel tromboz riskini artıran bir durumdur. Bu çalışmada, herediter trombofili nedenlerinin dağılımı, bu genetik mutasyonlara sahip bireylerde tromboz gelişim sıklığı ve tromboz ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif ve tanımlayıcı bir çalışma yapıldı. Şubat 2021- Nisan 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran trombofili paneli istenen 18 yaş ve üzeri 916 hasta tarandı. Herhangi bir herediter trombofili nedeni saptanan 275 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler, klinik bulgular, risk faktörleri ve laboratuvar verileri hastane sisteminden retrospektif olarak tarandı, istatistiksel analizler SPSS 24.0 ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların %67,4'ü kadındı ve ortalama yaşı 35'ti. En sık Faktör V Leiden heterozigot (%20,3) mutasyon ardından Protrombin G20210A heterozigot (%5,8) mutasyon görüldüğü tespit edildi. Herediter trombofili hastaların %73,5'inde tromboz öyküsü vardı. Venöz tromboz %54,5 ile en sık görülen tromboz türüydü. Tromboz varlığı ile yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, cerrahi öykü ve oral kontraseptif kullanımı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Venöz tromboz ve arteriyel trombozu olan hastalar karşılaştırıldığında protrombin G20210A homozigot ve MTHFR A1298C mutasyonları arteriyel trombozu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,004$ & $p=0,02$).

Sonuç: Türk popülasyonunda herediter trombofili saptanan hastalar arasında en sık faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Tromboz gelişiminde genetik mutasyonlara ek olarak çevresel risk faktörleri de önemli rol oynamaktadır. Elde edilen veriler, bireyselleştirilmiş tedavi ve risk yönetimi açısından yol göstericidir.

Anahtar Kelimeler: Trombofili, arteriyel tromboz, venöz tromboz

ABSTRACT

Objective: Hereditary thrombophilia is a condition that increases the risk of venous or arterial thrombosis due to genetic predisposition. This study aimed to evaluate the distribution of hereditary thrombophilia causes, the frequency of thrombosis development in individuals carrying these genetic mutations, and the risk factors associated with thrombosis.

Materials and Methods: A single-center, retrospective, and descriptive study was conducted. A total of 916 patients aged 18 years and older, who presented to the Hematology Outpatient Clinic of Ankara Bilkent City Hospital and underwent thrombophilia panel testing between February 2021 and April 2024, were screened. Among them, 275 patients with a confirmed hereditary thrombophilia cause were included in the study. Demographic characteristics, clinical findings, risk factors, and laboratory data were retrospectively collected from the hospital database. Statistical analyses were performed using SPSS version 24.0.

Results: Of the patients included, 67.4% were female, and the median age was 35 years. The most frequently detected mutation was heterozygous Factor V Leiden (20.3%), followed by heterozygous Prothrombin G20210A mutation (5.8%). A history of thrombosis was present in 73.5% of patients with hereditary thrombophilia. Venous thrombosis was the most common type, observed in 54.5% of cases. The presence of thrombosis was significantly associated with age, hypertension, diabetes mellitus, smoking, surgical history, and oral contraceptive use ($p<0.05$). When comparing patients with venous and arterial thrombosis, homozygous Prothrombin G20210A and MTHFR A1298C mutations were found to be significantly more frequent in the arterial thrombosis group ($p=0.004$ and $p=0.02$, respectively).

Conclusion: Among Turkish patients diagnosed with hereditary thrombophilia, Factor V Leiden mutation was the most commonly detected abnormality. In addition to genetic mutations, environmental risk factors play a

significant role in the development of thrombosis. These findings provide valuable insights for personalized treatment approaches and risk management strategies.

Keywords: Thrombophilia, arterial thrombosis, venous thrombosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trombofili, venöz veya arteriyel tromboz gelişme riskinin arttığı kalıtsal veya edinsel nedenlere dayanan bir durumdur. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluklarının, venöz sistemde ise staz, endotel hasarı ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (1).

Edinsel trombofili nedenleri arasında ileri yaş, malignite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, immobilizasyon, gebelik, obezite, sigara, miyeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipit sendrom gibi nedenler mevcuttur (12).

Hereditör trombofililerin başlıcaları Aktive protein C direnci/ Faktör V Leiden, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, Protrombin (Faktör II) G20210A, Hiperhomosisteinemi, Disfibrinojenemi, PAI-1 artışıdır (14). FVL en sık görülen hereditör trombofili nedenidir. Sıklığı toplumlarda ve etnik kökenlerde farklılık göstermektedir. Türk popülasyonunda %7,9 ile %10,9 arasında olduğu bildirilmiştir (20,21).

Hereditör trombofili trombotik olayların neredeyse yarısı edinilmiş bir risk faktörünün (ameliyat, uzun süreli yatak istirahati, gebelik, OKS kullanımı) varlığıyla ilişkilidir. Bazı vakalarda birden fazla kalıtsal trombofili formu veya birden fazla edinilmiş trombofili formu vardır ve bu vakalar tromboz açısından daha da büyük bir risk altında görünmektedirler (11).

Bizim çalışmamızda Türk popülasyonunda hereditör trombofili vakalarında en sık görülen mutasyon alt tipinin belirlenmesi, trombozu olan (arteriyel, venöz, venöz ve arteriyel tromboz) ve trombozu olmayan hastaların sıklığının belirlenmesi, var olan mutasyon alt tipleriyle tromboz ilişkisinin ve tetikleyici risk faktörlerinin etkisinin güncel literatür gözetilerek tartışılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOFİLİ

Trombofili, afinite ve kan pıhtısı kelimelerinden oluşan Yunanca kökenli bir terimdir. Venöz veya arteriyel tromboz gelişme riskinin arttığı kalıtsal veya edinsel nedenlere dayanan bir durumdur (1).

Pıhtı oluşumuna neden olan koagülasyon mekanizmaları ile pıhtı oluşumunu engelleyen antikoagülasyon mekanizmaları arasındaki denge hemostaz olarak adlandırılmaktadır (2).

1856'da Alman bir bilim adamı ve hekim olan Rudolf Virchow, venöz tromboz üzerine yaptığı çalışmada tromboz gelişim patogenezi üzerine bir teori tanımladı (3). Yıllar içinde bu etkenlerin arteriyel tromboz gelişimiyle de ilgili olduğu saptandı (4).

Virchow triadı şu 3 maddeyi içermektedir;

- 1) Kanın hiperkoagülabilitesi (kalıtsal veya edilmiş nedenler)
- 2) Damarlardaki kan akışında değişiklik
- 3) Damar duvarı zedelenmesi/Endotel hasarı

Damar içinde endotel hasarının etrafında pıhtı oluşumunu sınırlayan ve böylece trombüsün genişlemesini engelleyen çeşitli inhibitörler pıhtılaşma sürecinde yer alır. Pıhtılaşma faktörlerinden birinin prokoagülan aktivitesinin artması veya doğal olarak oluşan inhibitörlerden birinin aktivitesinin azalması durumunda bu hassas denge bozulabilir ve trombüs oluşumuna yol açabilir (5).

2.2. ARTERİYEL TROMBOZ

Arteriyel tromboz gelişiminde endotel disfonksiyonu ve trombositler rol almaktadır. Aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü ile ilişkilidir. Plak rüptürü ile subendotelyal hücreler (lipidden zengin makrofajlar-köpük hücreleri) ve prokoagülan

materyaller (doku faktörü, kolajen gibi) açığa çıkar. Yüksek kan akımıyla beraber trombosit aktivasyonu ve agregasyonu olur. Sonuç olarak fibrin ve eritrositten fakir, trombosit zengin 'beyaz trombüs' oluşur (6,7).

Ateroskleroza bağlı arteriyel tromboz sonucu gelişen akut koroner sendrom ve serebrovasküler hastalıklar önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (9). Herediter trombofilik hastalıklar, vaskülitler, antifosfolipid antikor sendromu ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüri gibi hastalıklara bağlı olarak da arteriyel tromboz görülebilir (8).

2.3. VENÖZ TROMBOZ

Venöz tromboz gelişiminde sistemik hiperkoagülabilité ve azalmış kan akımı ile prokoagülan aktivitenin ekspresyonu rol almaktadır. Trombosit fakir, fibrin ve eritrositten zengin 'kırmızı trombüs' oluşur (6,10).

Venöz trombozlu hastaların %80'inden fazlasında tromboz için edinsel veya kalıtsal bir risk faktörü tespit edilmektedir. Herediter trombofili vakalarında trombotik olayların neredeyse %50'si edinilmiş bir risk faktörünün (ameliyat, uzun süreli yatak istirahati, gebelik, OKS kullanımı) varlığıyla ilişkilidir. Bazı vakalarda birden fazla kalıtsal trombofili formu veya birden fazla edinilmiş trombofili formu vardır ve bu vakalar tromboz açısından daha da büyük bir risk altında görünmektedirler (11).

2.4. EDİNSEL TROMBOFİLİ

Sonradan kazanılan trombofili nedenlerini ifade etmektedir. Bunlar; antifosfolipid sendromu, ateroskleroz, atriyal fibrilasyon, cerrahi girişim, diyabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik ve postpartum ilk 6 hafta, immobilizasyon, konjestif kalp yetersizliği, ileri yaş (≥ 65 yaş), nefrotik sendrom, LDL kolesterol yüksekliği, hipertrigliseridemi, lipoprotein A yüksekliği, obezite, oral kontraseptif kullanımı, orak hücreli anemi, lökostatiz sendromları, östrojen kullanımı, travma, miyeloproliferatif hastalıklar, varisler, sigara kullanımı, sol kalp yetersizliği, vaskülitik sendromlar, trombotik trombositopenik purpura, atipik hemolitik üremik sendrom, yaygın damar

içi pıhtılaşma, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, edinsel protein S eksikliği, edinsel protein C eksikliği, edinsel antitrombin eksikliği (12,13).

2.5. HEREDİTER TROMBOFİLİ

En sık görülen nedenleri;

- Faktör V Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı
- Protrombin gen mutasyonu (PTG2021A)
- Protein S eksikliği
- Protein C eksikliği
- Antitrombin eksikliği

Diğer nedenler arasında ise hiperhomosisteinemi, disfibrinojenemi, heparin kofaktör II eksikliği, Plazminojen eksikliği ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), Faktör XII eksikliği bulunmaktadır (14, 15, 16).

2.5.1. Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Rezistansı

Plazmada inaktif olan faktör V aktifleştikten sonra protrombinden, fibrinojeni fibrine çeviren trombinin oluşumuna neden olan prokoagülan bir proteindir. Aktif protein C tarafından inaktive edilir.

Faktör V Leiden, faktör V proteinini kodlayan Faktör V genindeki bir nokta mutasyonudur. Genin 1691. nükleotidinde guanin yerine adenin geçerek tek bir aminoasit değişimine neden olur. 506. aminoasidinde arjinin yerine glutamin geçmiş olur. Sonuç olarak protein C faktör Va üzerine etki edemez ve Faktör Va parçalanamaz. Doğal bir antikoagülan olan aktif protein C'ye karşı geliştirilen bu direnç hiperkoagülabilité ve tromboz riskinin artmasına neden olur (17-19).

Aktif protein C direncinin gelişiminden %90-95 FVL heterozigot mutasyonu kalanından ise homozigot mutasyonu sorumludur. Edinsel APC direnci gelişimi ise gebelik, OKS kullanımı, antifosfolipid antikorları, Faktör VIII yüksekliği, multipl

miyelom, maligniteler ve sistemik lupus eritematosus durumlarında meydana gelmektedir (25).

FVL en sık görülen hereditör trombofili nedenidir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Sıklığı toplumlarda ve etnik kökenlerde farklılık göstermektedir (22-24). Türk popülasyonunda %7,9 ile %10,9 arasında olduğu bildirilmiştir (20,21).

FVL homozigot mutasyonu olan bireylerde tromboz riski 50-100 kat artmışken heterozigot mutasyonu olan bireylerde 5-10 kat artmıştır. Eşlik eden protein c, protein s veya antitrombin eksikliği olması halinde tromboz riski katlanarak daha da artmaktadır (26, 27).

Klinik olarak en sık derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülmektedir. Ayrıca serebral venlerde, mezenterik venlerde, portal veya hepatik venlerde de tromboz gelişebilmektedir. Tekrarlayan ve açıklanamayan gebelik kayıplarına neden olabilmektedir (28-30).

2.5.2. Protrombin Gen Mutasyonu (PTG20210A)

Protrombin (Faktör II) karaciğerden sentezlenen K vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Protrombinin gama karboksilasyonunda K vitamini kofaktör olarak görev alır. Protrombin koagülasyon kaskadında trombinin öncüsüdür. Trombin fibrinojeni proteolitik olarak fibrine dönüştürerek fibrin pıhtısı oluşumunda rol alır. Protrombinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 60 saattir (31).

Protrombin G20210A gen mutasyonu FVL'den sonraki ikinci en sık hereditör trombofili nedenidir. İlk olarak 1996 yılında Poort ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (32). Otozomal dominant kalıtım gösteren protrombin gen mutasyonu 20210 pozisyonunda guaninin adeninle yer değiştirmesiyle oluşmaktadır. Plazma protrombin düzeylerinde artışıyla trombin düzeyleri de yükselir ve tromboz oluşum riskinde artış görülmektedir (1,17).

Protrombin gen mutasyonu sağlıklı popülasyonda görülme olasılığı %2, tromboemboli öyküsü olanlarda görülme olasılığı %6 olarak saptanmıştır. (33,34). PGM taşıyıcılarında ilk tromboemboli atağının gelişme riski 3 kat artmışken portal ven trombozu gelişme riski 4 kat arttığı görülmüştür (35).

Homozigot bireylerde tromboemboli riski heterozigot bireylere göre daha yüksektir. FVL ile kombine mutasyonu olan bireylerde tromboz riski daha da artmaktadır (36,37)

2.5.3. Protein C Eksikliği

Protein C 62 kilodalton moleküler ağırlığa sahip vitamin K bağımlı karaciğerden sentezlenen bir antikoagülan proteindir. Disülfür bağı ile birbirine bağlanan hafif ve ağır zincirden oluşan iki zincirli bir polipeptit yapıdadır. Protein C zimogen yapıda olup trombin tarafından aktifleştirilir (38,39). Aktive protein C proteolitik olarak faktör Va ve faktör VIIIa yıkar. APC aktif bölgesinde serin kalıntısı içerdiği için serin proteazı olarak sınıflandırılır (40).

Protein C eksikliği edinsel ve kalıtsal nedenlere bağlı görülmektedir. Edinsel eksikliğin nedenleri arasında karaciğer hastalıkları, üremi, yaygın damar içi pıhtılaşma, bazı enfeksiyonlar, maligniteler, K vitamini antagonisti kullanımı, bazı kemoterapötik ilaçlar yer almaktadır (41,42).

Protein C kromozom 2'de (2q13-14) PROC geni tarafından kodlanır (40). PROC geninde 195'ten fazla farklı mutasyon saptanmıştır (39,43). Otozomal dominant kalıtım gösteren protein C eksikliğinin çoğu heterozigot mutasyon göstermektedir. İki alt tipi mevcuttur;

- Tip 1 eksikliği çeşitli mutasyon tipleriyle protein c üretimi azaltılarak veya yıkımı hızlandırılarak protein seviyesi normalin yarısı kadar azaltılan ve en sık görülen formudur (44-46).

- Tip 2 eksikliği ise protein C'nin aminoasit diziliminin değişimiyle serum seviyesi normal olan ancak antikoagulan fonksiyonunu yerine getiremeyen formudur (44,47).

Kalıtsal protein C eksikliği genel popülasyonda %0,2-0,5 görülmekteyken tromboemboli vakalarında %2-5 arasında görülmektedir (48-50).

Klinik olarak en sık derin ven trombozu, pulmoner emboli ve mezenterik ven trombozu görülmektedir. Serebral ven, portal ven, superfisiyal venler ve atipik bölgelerde de tromboz görülebilmektedir (51,53, 54, 55). Purpura fulminans ve varfarin kaynaklı deri nekrozu da görülebilmektedir. Heterozigot protein c eksikliği olan vakalarda tromboz riski 7 kat artmıştır (51,52).

2.5.4. Protein S Eksikliği

Protein S ilk olarak Washington'daki Seattle'da keşfedilip saflaştırılması üzerine adını oradan almıştır. Karaciğerde sentezlenen K vitamini bağımlı bir glikoprotein olup aktive edilmiş protein C için bir kofaktör olarak görev almaktadır. Protrombinin Faktör Va ve Xa ile etkileşimini inhibe etmektedir. Protein S eksikliğinde bu mekanizmalardaki kontrolün bozulmasıyla tromboz riski artmaktadır (56).

Kromozom 3'teki PROS1 genindeki mutasyonlar sonucu protein S eksikliği görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım gösteren protein S eksikliğinin çoğu heterozigot mutasyon göstermektedir. İlk olarak 1984'te kalıtsal protein S eksikliği bildirilmiştir (57,58). Üç alt tipi bulunmaktadır (60);

- Tip 1 eksikliği klasik görülen formdur. Yaklaşık yarısı kadar azalmış protein S düzeyi ve normalin %15'i kadar düşük serbest protein S bulunur (57,59)
- Tip 2 eksikliği nadir görülen bir formdur. Toplam ve serbest protein S düzeyi normaldir ancak protein S fonksiyonu azalmıştır (60).
- Tip3 eksikliğinde ise toplam protein S düzeyi normalken serbest protein S düzeyi ve protein s fonksiyonu azalmıştır (60).

Heterozigot protein S eksikliği olan bireylerde tromboemboli riski 6-10 kat artmıştır (61).

Edinsel protein S eksikliği ise gebelik, yaygın damar içi pıhtılaşma, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozis, şiddetli karaciğer hastalıkları, kronik enfeksiyonlar, miyeloproliferatif hastalıklar, bazı kemoterapötikler (örn; L-asparjinaz tedavisi) ve OKS kullanımında görülebilmektedir (62).

2.5.5. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin (eski isimleri; heparin kofaktör I veya antitrombin III) 58200 dalton ağırlığında 432 aminoasitten oluşan tek zincirli bir glikoproteindir. Faktör IIa (trombin), faktör IXa, faktör Xa ve faktör XIa gibi serin proteazları inhibe eden doğal bir antikoagülandır (63). Antitrombinin trombin, faktör Xa, IXa gibi proteazları bağlayan reaktif merkez halkasından oluşan reaktif alan ve heparini bağlayan heparin bağlama alanı olmak üzere iki spesifik bağlanma bölgesi mevcuttur (64). Heparin veya fondaparinuxs kullanımı, trombin-proteaz kompleksi oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşma faktörlerinin inhibe edilmesini 1000 kata kadar artırır (65).

Antitrombin eksikliği kalıtsal veya edinsel nedenlere bağlı görülmektedir. Edinsel eksiklikler karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, akut tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma ve bazı kemoterapötiklerin kullanımı gibi durumlarda görülmektedir (66).

Antitrombin birinci kromozomda bulunan *SERPINC1* geni tarafından kodlanır. Bu gendeki mutasyonlar sonucu kalıtsal eksiklikleri görülmektedir (67). Otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Bu hastalarda heterozigot mutasyon görülmektedir. İki alt tipi bulunmaktadır;

- Tip 1 eksikliği azalmış antitrombin seviyesinin görüldüğü formdur.
- Tip 2 eksikliği azalmış antitrombin aktivitesi ile karakterize formudur. Reaktif bölgede trombinin bağlanma bölgesine yakın mutasyonlar, heparin bağlanma yerinde mutasyonlar ve pleotropik etkiyle hem heparin

bağlanmasında hemde antitrombin aktivitesinde azalmaya neden olan mutasyonların görüldüğü üç alt tipi bulunmaktadır (64,66,68).

Antitrombin eksikliğinde heparine duyarsızlık ve trombotik riskte artış görülmektedir. Genel popülasyonda %0,02 ila %0,2 (5000'de 1 ila 500 kişide 1) aralığında görülmektedir (69-71).

2.5.6. Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Polimorfizmi

Homosistein metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimiyle metionine dönüştürülür. Vitamin B6 kofaktörü olarak görev alır. Homosistein düzeyi artışı folat, vitamin B6 ve vitamin B12 eksikliklerine bağlı görülebilmektedir (72,73). Genetik olarak otozomal resesif kalıtım gösteren MTHFR mutasyonuna bağlı homosistein düzeyinde artış olabilmektedir. C677T ve A1298C olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (74).

Türkiye’de yapılan tarama çalışmalarında homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğunu gösterilmiştir (75). Yapılan başka bir çalışmada ise heterozigot C677T polimorfizmi %42,9 iken homozigot polimorfizm sıklığı %9,6 olarak saptanmıştır (76).

MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile tromboemboli ve gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu nedenle trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve homosistein düzeylerine rutin bakılması önerilmemektedir. (76).

2.5.7. Diğer Genetik Anomaliler

- Disfibrinojenemi: Fibrinojeni fibrine dönüştürmedeki yapısal kusurlardır. Hastaların çoğu klinik olarak asemptomatik seyretmektedir. Yaklaşık %10-20 kadarında tromboz geliştiği tahmin edilmektedir. Kanama diyatezi görülen hastalar da bulunmaktadır. Bazılarında hem kanama diyatezi hem tromboz görülmektedir (77).

- Heparin Kofaktör II Eksikliği: Heparin kofaktör II bir trombin inhibitörüdür. Otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Tromboz için risk faktörü olup olmadığı belirsizdir (78).
- Plazminojen Eksikliği ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 Gen Polimorfizmi: Plazminojenin plazmine dönüşümünde görev alan doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAİ-1) tarafından inhibe edilir. Plazminojen eksikliğinin venöz tromboz için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (79). Ancak, yüksek PAİ-1 ekspresyonuyla ilişkili olan 4G aleli olan bireylerde provoke edilmemiş tromboemboli riskinin hafifçe arttığı görülmüştür (80).
- Faktör XII Eksikliği: Nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Kanamadan bağımsız olarak aktive parsiyel tromboplastin süresini uzatır. Fibrinolitik aktivitenin azalmasına bağlı olarak trombofilik eğilim gösterir (81,82).

2.6. ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

Antifosfolipid sendromu, antifosfolipid antikorlarının yüksekliği ve eşlik eden bazı klinik belirtilerin varlığı ile karakterize bir otoimmün sendromdur. Edinsel trombofilinin en yaygın nedenlerindendir (83).

Antifosfolipid antikorlar, fosfolipitlere ve fosfolipit bağlayıcı proteinlere karşı oluşmuştur. Geçici (bazı otoimmün hastalıklarda, enfeksiyon durumlarında ve ilaç kullanımında) veya kalıcı (en az 12 hafta arayla ve en az iki kere pozitif olması) olabilmektedir (84).

Antifosfolipid antikor pozitif ve sistemik romatizmal hastalığı olan kişilerde yıllık tromboz riski %5,3'ten az olduğu, sistemik romatizmal hastalığı olmayan kişilerde ise yıllık tromboz riskinin %1'den az olduğu öngörülmektedir (85, 86).

Trombotik, obstetrik, mikrovasküler ve katastrofik antifosfolipid sendromu olmak üzere alt tipleri bulunmaktadır (87).

*2023 Amerikan Romatoloji Cemiyeti ve Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı
Antifosfolipid Sendrom Yeni Tanı Kriterleri:*

Aşağıda listelenen en az bir belgelenmiş klinik kriterin varlığı ve 3 yıl içinde pozitif bir antifosfolipid antikor testinin (Lupus antikoagülan veya orta ila yüksek titrede antikardiyolipin veya anti- β 2-glikoprotein antikorları) olması tanı koydurmaktadır.

Klinik Kriterler:

1. Makrovasküler (Venöz tromboemboli): Venöz tromboemboli risk grubuna göre puanlandırılmaktadır.
2. Makrovasküler (Arteriyel tromboz): Kardiyovasküler hastalık risk grubuna göre puanlandırılmaktadır.
3. Mikrovasküler: Livedo racemosa, Livedoid retikülaris, Akut/kronik aPL-nefropati, Akciğer kanaması, Miyokard patolojileri, Adrenal kanama
4. Obstetrik: 10 hafta altı ya da 10-16 hafta arası 3 veya daha fazla ardışık fetal ölüm olması, 16-34 hafta arasında şiddetli preeklampsi veya şiddetli plasental yetmezlik olmaksızın fetal ölüm olması, 34 hafta altında fetal ölüm olsun ya da olmasın şiddetli preeklampsi veya şiddetli plasental yetmezliğin olması, 34 hafta altında fetal ölüm olsun ya da olmasın şiddetli preeklampsi ve şiddetli plasental yetmezliğin olması
5. Kalp Kapak Patolojileri: Kalınlaşma, Vejetasyon
6. Hematolojik: Trombositopeni

Laboratuvar Kriterleri:

1. Lupus Antikoagülan: Tek seferlik ya da kalıcı pozitifliğine göre puanlandırılmaktadır.
2. Antikardiyolipin ve veya Anti- β 2-Glikoprotein Antikorları: İmmunglobulin M veya İmmunglobulin G pozitifliğine ve antikor titresine göre puanlandırılmaktadır.

Klinik ve laboratuvar kriterlerden üçer puan alması halinde antifosfolipid sendrom tanısı konmaktadır (87).

2.7. KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI

Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C eksikliği, protein C eksikliği ve antitrombin eksikliğinin rutin olarak taranması önerilmektedir (88,89). MTHFR heterozigot veya homozigot mutasyonu, ilk VTE veya nüks için bir risk faktörü olmadığı görülmüş olup rutinde belirlenmesinin anlamlı olmadığı saptanmıştır (90).

Akut tromboz döneminde tarama yapılmamalıdır. Özellikle pro C, pro S ve antitrombin düzeyleri bu dönemde azalır. Akut dönemden 3-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (91).

2023 Amerikan Hematoloji Derneği venöz tromboemboli yönetim kılavuzuna göre trombofili testinin yeri: (115)

Semptomatik VTE olan hastalar;

- Unprovoked VTE hastalarında trombofili testi önerilmemektedir.
- Cerrahi ile tetiklenen VTE hastalarında trombofili testi önerilmemektedir.
- Cerrahi dışı majör risk faktörü ile tetiklenen VTE hastalarında tedavi süresini etkileyeceği için trombofili testi yapılabilir.
- Gebelikte veya postpartum dönemde gelişen VTE hastalarında tedavi süresini etkileyeceği için trombofili testi yapılabilir.
- OKS kullanımına bağlı VTE gelişen hastalarda tedavi süresini etkileyeceği için trombofili testi yapılabilir.
- Provoked olup olmadığı bilinmeyen VTE hastalarında trombofili testi önerilmemektedir.
- Serebral veya splanknik ven trombozu gelişen hastalarda antikoagülan tedavinin ömür boyu devam ettirilmesi planlandıysa trombofili testi

önerilmemekte ancak antikoagülan kesilmesi planlanıyorsa trombofili testi önerilmektedir.

Kendisinde VTE olmayan ancak ailesinde VTE ve/veya trombofili öyküsü olan hastalar;

- Ailesinde VTE olan ve heterozigot Faktör V Leiden (FVL) veya heterozigot protrombin gen mutasyonu olan hastalarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailesinde VTE olan ve protein C, S veya antitrombin eksikliği olan hastalarda trombofili testi profilaksi açısından önerilmektedir.
- Ailede VTE öyküsü olan ancak trombofili durumu bilinmeyen durumlarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailede VTE olmayan ancak heterozigot FVL veya heterozigot PGM olan hastalarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailede VTE olmayan ancak protein C, S ve antitrombin eksikliği olan hastalarda trombofili testi profilaksi açısından önerilmektedir.

OKS veya HRT kullanmayı düşünen kadınlar;

- Genel popülasyonda OKS veya HRT düşünülen hastalarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailesinde VTE öyküsü olan ancak trombofili durumu bilinmeyen hastalarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailede VTE öyküsü olan ve FVL veya PGM olan hastalarda trombofili testi önerilmemektedir.
- Ailede VTE öyküsü olan ve protein C, S veya antitrombin eksikliği olan hastalarda trombofili testi önerilmekte ve trombofili saptanan bireylerde OKS veya HRT den kaçınılması önerilmektedir.

Ailesinde VTE ve trombofili öyküsü olan kadınlarda doğum öncesi ve sonrası profilaksi;

- Ailesinde homozigot FVL, FVL ve PGM kombinasyonu veya antitrombin eksikliği olan hastalarda trombofili testi doğum öncesi profilaksi için önerilmektedir.
- Ailesinde protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda doğum öncesi trombofili testi yapılabilir eğer pozitif gelirse profilaksi için verilebilir.
- Ailesinde homozigot FVL, FVL ve PGM kombinasyonu veya protein C, S veya antitrombin eksikliği olan kişilerde trombofili testi doğum sonrası profilaksi için önerilmektedir.
- Ailesinde FVL ve PGM kombinasyonu veya ikinci derece akrabalarda antitrombin eksikliği olan hastalarda doğum sonrası profilaksi için önerilmektedir.
- Ailesinde protein C, S eksikliği olan hastalarda trombofili testi doğum sonrası profilaksi için önerilmektedir.

Kanser hastalarında trombofili testi genellikle önerilmemekte ancak bazı durumlarda trombofili testi yapılabilir:

- Ailesinde VTE öyküsü olan, düşük veya orta tromboz riski taşıyan kanser hastalarına trombofili testi yapılabilir. Trombofili saptanırsa profilaksi verilmesi açısından anlamlı olabilir.
- Yüksek tromboz riski taşıyan kanser hastalarına zaten antikoagülan tedavi önerildiğinden trombofili testi önerilmemektedir (115).

2022 İngiliz Hematoloji Derneği trombofili kılavuzuna göre trombofili testinin yeri: (116)

- Genetik trombofili testi klinik yönetimin etkilendiği durumlarda yapılmalıdır.
- Genç yaşta (<50 yaş) VTE öyküsü olan ve ailede VTE öyküsü olan hastalarda trombofili taranması önerilmektedir.
- Protein C, S ve antitrombin eksiklikleri için genetik testler, tespit edildiğinde yönetimi değiştirebileceği durumlarda önerilmektedir.

- Nedeni açıklanamayan ve birden fazla tromboz öyküsü olan hastalar genetik tarama açısından değerlendirilebilir.
- Ailede antitrombin eksikliği olan veya heparin direnci olduğu düşünülen gebelerde antitrombin eksikliği için test yapılabilir.
- Akut trombozda fizyolojik antikoagülan eksikliğinin test edilmesi antikoagülasyondan 3 ay sonra önerilmektedir.
- Purpura fulminanslı yenidoğanlarda ve çocuklarda protein C ve S eksikliği mutlaka bakılmalıdır.
- Katastrofik AFAS düşündüren klinik bulguları olan ve birden fazla açıklanamayan trombozu olan yenidoğanlarda antifosfolipid antikorları ve genetik trombofili için test yapılabilir.
- İlk kez VTE geçiren hastalarda genetik trombofili testinin rutinde bakılması önerilmemektedir.
- Genel popülasyonda gebelik komplikasyonları için genetik trombofili taranması önerilmemektedir. Ancak tekrarlayan gebelik kaybı veya geç gebelik kaybı veya ciddi gebelik komplikasyonları (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği) öyküsü olan kadınların antifosfolipid sendrom açısından taranması önerilmektedir.
- Gebelikte bakılan antifosfolipid antikorlarının güvenilirliği düşük olup tekrar edilmesi önerilmektedir.
- İlk kez VTE geçiren hastalarda cerrahi, travma veya uzun süreli immobilizasyon gibi provoke eden bir neden varlığında genetik trombofili taranması önerilmemektedir.
- SERPINE1, PAI-1, MTHFR mutasyonu tromboz riski zayıf olması nedeniyle rutin trombofili panellerine eklenmesi ve taranması önerilmemektedir.
- OKS, HRT veya İVF tedavileri sırasında VTE gelişen hastalarda gebelik boyunca ve lohusalıkta profilaksi gerekeceği için genetik trombofili taraması önerilmemektedir.
- Arteriyel trombozu olan hastalarda genetik trombofili taranması önerilmemektedir.

- Diğ er vasküler risk faktörlerinin olmadığı arteriyel trombozlu hastalarda antifosfolid antikorlarının taranması ve eğer eşlik eden anormal tam kan sayımı varsa miyeloproliferatif hastalıkların ve PNH açısından taranması önerilmektedir.
- SVO geçiren hastalarda yaştan bağımsız kalıtsal trombofili testi önerilmemektedir.
- Kardiyovasküler hastalık risk faktörü bulunmayan 50 yaş altında SVO geçiren hastalarda antifosfolipit antikorları taranabilir (116).

2.8. TEDAVİDE KULLANILAN AJANLAR

2.8.1. Varfarin

K vitaminini aktif eden enzim olan K vitamini epoksit redüktaz kompleksi alt birim 1'i (VKORC1) kompetitif olarak inhibe ederek etki göstermektedir. Faktör II-VII-IX-X ve protein C ve S vitamin K bağımlı etki gösterirler. Varfarin, K vitaminin rezervini azaltarak aktif pıhtılaşma faktörlerinin sentezini azaltır (92).

FDA onaylı endikasyonları:

- Venöz tromboz ve pulmoner emboli profilaksi ve tedavisi (93,94)
- Atriyal fibrilasyon ve kalp kapak replasmanı sonrası gelişebilecek tromboembolik komplikasyonların profilaksisi ve tedavisi (93)
- Miyokard enfarktüsü sonrası (95)

Tekrarlayan felç ve geçici iskemik atakların ikincil önlenmesinde de etiket dışı kullanılabilir (96).

Etkisi 24-72 saatte başlar, etki süresi 2-5 gün sürmektedir. Plazma pik konsantrasyonuna 4 saatte ulaşmaktadır. Pik terapötik etki başlangıçtan 5-7 gün sonra görülmektedir. INR takibi ile doz ayarlaması yapılmaktadır. INR artışı ise başlangıçtan 36-72 saat sonra görülmektedir (92).

2.8.2. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Direk faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ve direkt trombin inhibitörü (dabigatran) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İlk olarak dabigatran 2010 yılında FDA tarafından onaylandı. Takip eden yıllarda rivaroksaban, apixaban, edoksaban da onay aldı. Direkt oral antikoagülanlar benzer veya düşük kanama riski ile tromboemboli riskini azaltmada önceki tedavilere benzer etki göstermektedirler (97). Vitamin K antagonisti olan varfarine kıyasla daha az takip şansı, ilaç başlangıç etkisinin daha hızlı olması, daha az ilaç ve gıda etkileşimi olması yönünden daha avantajlıdır (98).

Maksimum konsantrasyona rivaroksaban 2-4 saatte, apiksaban 3-4 saatte, edoksaban 1-2 saatte, dabigatran ise 1-3 saatte ulaşmaktadır (99).

2.8.3. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Heparin antitrombine bağlanarak faktör IXa, faktör Xa ve trombini inhibe eder. İntravasküler ya da subkutan olarak uygulanmaktadır. Takibi aPTT testi ile yapılmaktadır. aPTT'nin 1.5-2 kat artması gerekmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda kullanılan kardiyopulmoner bypass gibi durumlarda takibi ACT ile yapılması uygundur (100,101). Bolus tedavi ardından saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir. Profilaktik olarak verilecekse günde 2-3 kez bölünmüş dozlarda verilebilir (102).

Unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile oluşan düşük molekül ağırlıklı heparin de unfraksiyone heparin gibi faktör Xa'yı inaktive eder. Trombin üzerine etkisi daha azdır. Plazma proteinlerine daha az bağlanarak daha düşük dozlarda etkilidir. Profilaksi dozu sabitken tedavi dozu kiloya göre hesaplanmaktadır (102). Rutinde laboratuvar izlemi gerekli değildir ancak böbrek yetmezliği obezite gibi durumlarda takip anti-faktör Xa ile yapılabilir (103,104).

2.8.4. Asetilsalisilik Asit

Kimyager olan Felix Hoffman tarafından Ağustos 1897’de ilk saf asetilsalisilik asit örneği keşfedildi. 1899’da aspirin ticari markasıyla piyasaya sürüldü (105).

Aspirin COX-1 ve COX-2 (prostaglandin-PG- H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılan) enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek prostaglandinlerin oluşumunu ve en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan tromboksan A2 oluşumunu azaltır. COX-1 trombositlerde, COX-2 inflamatuvar yanıt gösteren hücrelerde bulunmaktadır. Aspirin COX-1 enzimini COX-2 enzimine göre daha fazla inhibe eder. Etkisi doz bağımlıdır. Düşük doz aspirin COX-1’i inhibe ederken, COX-2 inhibisyonu için yüksek dozlarda aspirin gerekmektedir. Bu yüzden antiagregan ve antiinflamatuvar etkilerinin dozları farklıdır (106).

Aspirinin yarı ömrü 15-20 dakika olup maksimum plazma düzeyine 30-40 dakikada ulaşır. Enterik kaplı olan formları ise 3-4 saatte ulaşır (107,108). Trombositlerin her gün %10’u yenilendiği için aspirin yarı ömrü kısa bile olsa düşük dozlarda da alınsa uzun süreli etkiye neden olur (107). Trombositlerin ömrü boyunca (8-10 gün) aspirin tromboksan sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (109).

2.8.5. Tienopiridinler: Klopidoğrel/Tiklopidin/Prasugrel

Adenozin difosfat (ADP) ve trombosit P2Y12 reseptör etkileşimi trombosit aktivasyonu için önemli bir rol alır. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörü, ADP uyarısı ve P2Y12 reseptörü aracılığıyla aktive olarak trombosit degranülasyonunu, tromboksan üretiminin artmasını ve trombosit agregasyonunun uzamasını sağlar (110,111).

Trombosit P2Y12 reseptörünü antagonize eden tienopiridinler, ADP’nin bu reseptöre bağlanmasını engelleyerek trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe eder (112).

Trombosit fonksiyonlarını irreversibl inhibe eden klopidoğrel, tiklopidin ve prasugrel sitokrom P450 tarafından karaciğerde aktiveleştirilen ön ilaçlardır. İlk doz

alındıktan 24-48 saat içerisinde trombosit inhibisyonu başlar ve 4-6 gün sonra maksimum etkiye ulaşır. İlaç kesildikten sonra 4-10 gün daha etkisi devam edebilir (113,114).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ

Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE ARAŞTIRMA TASARIMI

Çalışmamızda Şubat 2021- Nisan 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri olan trombofili paneli istenen 916 hasta tarandı. Herhangi bir herediter trombofili nedeni (FVL, PGM, Pro C-S eksikliği, Antitrombin eksikliği) saptanan 275 hasta çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altında olan ve herhangi bir herediter trombofili nedeni saptanmayan hastalar dahil edilmemiştir.

3.3. VERİLERİN ELDE EDİLMESİ

Hematoloji polikliniğine başvuran herediter trombofili tanılı hastaların verileri hastane sistemi ve dosya arşiv taraması yapılarak elde edildi. Bakılan parametreler;

- Yaş
- Cinsiyet
- Ek hastalıklar (Hipertansiyon, diyabetes mellitus, pulmoner hastalık, romatolojik hastalık, tiroid hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, malignansi)
- Sigara
- Aile öyküsü (İki veya daha fazla birinci derece akrabasında tromboz öyküsü olan hastalar kabul edildi.)
- OKS kullanımı
- Yolculuk
- Tromboz esnasında gebelik durumu (Gebelikte tromboz, postpartum ilk 6 haftada tromboz, İVF tedavisi esnasında tromboz)
- İmmobilite (72 saatten uzun süre immobil olan hastalar kabul edildi.)

- Cerrahi öyküsü
- Tekrarlayan abortus (Birbirini izleyen iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlandığı hastalar kabul edildi.)
- Görüntüleme ile kanıtlanan tromboz öyküsü (arteriyel ve venöz tromboz), tromboz bölgesi (Derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler olay, sinüs ven trombozu, karaciğer-dalak-intestinal)
- Antiagregan kullanımı, antikoagülan kullanımı (DMAH, varfarin, yeni nesil oral antikoagülan), riskli durumlarda profilaksi
- Tam kan sayımı (Beyaz küre, hemoglobin, trombosit)
- APC Rezitansı,
- Protein C-S ve Antitrombin düzeyi,
- Lupus antikoagülan, Anti Beta 2 Globulin ve Anti Kardiyolipin IgM/IgG
- Anti Nükleer Antikor,
- Homosistein,
- Trombofili paneli (Faktör V Leiden, Protrombin gen mutasyonu-PT20210A, MTHFR C677T/1298A)

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu Başkanlığından 8 Mayıs 2024 tarihli TABED 1-24-191 sayılı etik kurul onayı alınarak yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler SPSS 24.0 kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlenmiştir. Normal dağılım gösteren devamlı değişken olmadığından normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. İki grupta kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fischer exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılmayan bağımsız değişkenlerde iki grup karşılaştırmasına Mann-Whitney

U testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal-wallis testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

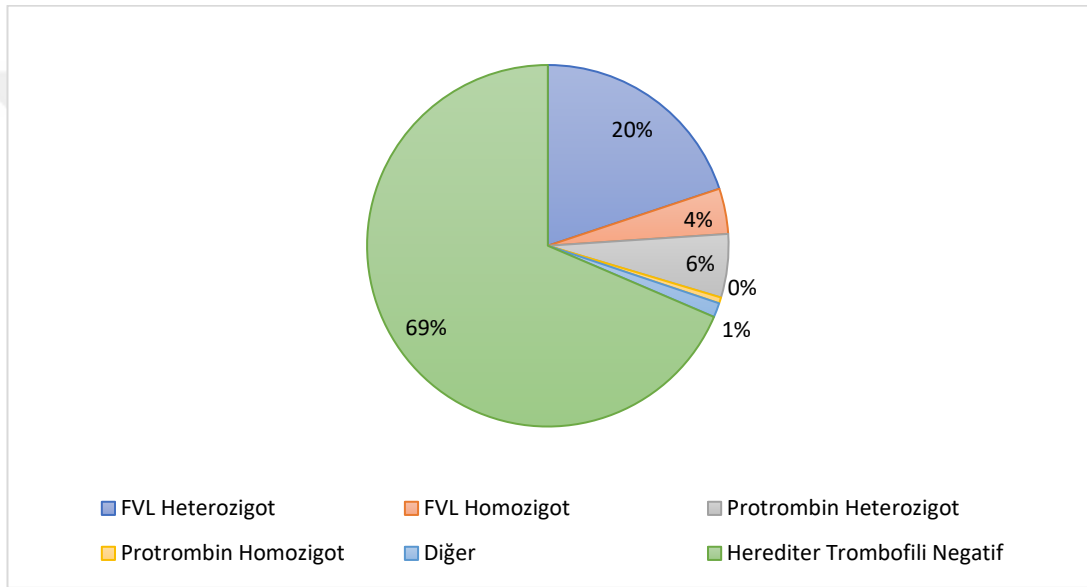
3.6. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışma ile ilgili olarak araştırmacıların herhangi bir maddi-manevi çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda hematoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri olan herhangi bir nedenle trombofili paneli istenen 916 hasta tarandı. 641 hastada hereditör trombofili nedeni saptanmadı. Faktör V Leiden homozigot mutasyonu olan hasta sayısı 38 (% 4,1), heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 186 (% 20,3), Protrombin G20210A homozigot mutasyonu olan hasta sayısı 5 (%0,6), heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 53(%5,8) olarak saptandı (Grafik 1).



Grafik 1: Türk Popülasyonunda En Sık Görülen Hereditör Trombofili Nedenleri (n=916)

Çalışmamıza herhangi bir hereditör trombofili nedeni saptanan 275 hasta dahil edildi. Bu hastaların 185'i (%67,4) kadın, 90'ı (%32,6) erkekti. Hastaların ortanca (25-75p) yaşı 35.0 (27.0-42.0)'ti. Hastaların 105'inde (%38,2) ek hastalık vardı. 45'inde (%16,4) hipertansiyon, 20'sinde (%7,3) diyabetes mellitus, 17' sinde (%6,2) pulmoner hastalık, 14'ünde (%5,1) romatolojik hastalık, 26'sında (%9,5) tiroid hastalığı, 13'ünde (%4,7) aterosklerotik kalp hastalığı, 3'ünde (%1,1) malignite vardı. Sigara kullanan hasta sayısı 61 (%22,2), aile öyküsü olan hasta sayısı 80 (%29,1), yolculuk hikayesi olan hasta sayısı 6 (%2,2), immobilitesi olan hasta sayısı 10 (%3,6) ve cerrahi öyküsü olan hasta sayısı 25'ti (%9,1). Tekrarlayan abortusu olan hasta sayısı 46'ydı

(%24,9). Gebelikte veya IVF tedavisi esnasında tromboz geçiren hasta sayısı 12 (%10,1), postpartum dönemde tromboz geçiren hasta sayısı 14'tü (%11,9) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (n=275)

	N (%)
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	35.0 (27,0-42,0)
Cinsiyet	
- Kadın	185 (67,4)
- Erkek	90 (32,6)
Ek Hastalık	105 (38,2)
- Hipertansiyon	45 (16,4)
- Diyabetes Mellitus	20 (7,3)
- Pulmoner Hastalık	17 (6,2)
- Romatolojik Hastalık	14 (5,1)
- Tiroid Hastalıkları	26 (9,5)
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	13 (4,7)
- Malignansi	3 (1,1)
Sigara	61 (22,2)
Aile Öyküsü	80 (29,1)
Yolculuk	6 (2,2)
İmmobilite	10 (3,6)
Cerrahi Öyküsü	25 (9,1)
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=185)	14 (7,6)
Tromboz Esnasında Gebelik Durumu (n=118)	
- Yok	92 (78,0)
- Gebelik/IVF	12 (10,1)
- Postpartum	14 (11,9)
Tekrarlayan Abortus (n=185)	46 (24,9)

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Trombozu olan hasta sayısı 202 (%73,5) iken venöz trombozu olan hasta sayısı 150 (%54,5), arteriyel trombozu olan hasta sayısı 44 (%16) ve venöz-arter beraber trombozu olan hasta sayısı 8 (%3) idi. Derin ven trombozu olan hasta sayısı 96 (%47,5), PTE olan hasta sayısı 55 (%27,2), SVO olan hasta sayısı 42 (%20,8),

karaciğer-dalak-intestinal bölgede trombozu olan hasta sayısı 23 (%11,4) ve sinüs ven trombozu olan hasta sayısı 13'tü (%4,7). Farklı yıllarda tromboz geçiren hasta oranı %21,8'di (n=44). Varfarin kullanan hasta sayısı 111 (%43,2), YOAK kullanan hasta sayısı 46 (%17,9), DMAH kullanan hasta sayısı 36 (%14,0) ve riskli durumlarda profilaksi önerilen hasta sayısı 80 (%31,1) idi. Antiagregan kullanan hasta oranı %14,2'ydi (n=39) (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Tromboz Durumu ve Aldıkları Tedaviler (n=275)

	N (%)
Trombozu olmayan	73 (26,5)
Trombozu olan	202 (73,5)
- Venöz	150 (54,5)
- Arter	44 (16)
- Venöz+Arter	8 (3,0)
Tromboz Yeri	
- Derin Ven Trombozu	96 (47,5)
- Pulmoner Tromboemboli	55 (27,2)
- Serebrovasküler Olay	42 (20,8)
- Karaciğer-Dalak-İntestinal	23 (11,4)
- Sinüs Ven Trombozu	13 (4,7)
- Diğer	18 (6,5)
Farklı Yıllarda Tromboz	44 (21,8)
Antikoagülan Kullanımı	257 (93,5)
- Varfarin	111 (43,2)
- Yeni Nesil Oral Antikoagülan	46 (17,9)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	36 (14,0)
- Riskli Durumda Profilaksi	80 (31,1)
Antiagregan Kullanımı	39 (14,2)

N: Sayı

Lupus antikoagülan yüksek olan hasta sayısı 9 (%3,3), antikardiyolipin IgM pozitifliği olan hasta sayısı 8 (%3,0), antikardiyolipin IgG pozitifliği olan hasta sayısı 4 (%1,5), anti-beta-2 glikoprotein IgM pozitifliği olan hasta sayısı 11 (%4,2), ANA pozitifliği olan hasta sayısı 30 (%11,4), homosistein yüksekliği olan hasta sayısı 77 (%45,3) idi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastalara Eşlik Eden Antikor Varlığı (n=275)

	N (%)
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=265)	9 (3,3)
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=265)	8 (3,0)
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=265)	4 (1,5)
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=265)	11 (4,2)
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=265)	2 (0,8)
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=263)	30 (11,4)
Homosistein Yüksekliği (n=170)	77 (45,3)

N: Sayı

Aktive protein C rezistansı olan hasta sayısı 31 (%25,0), düşük protein C olan hasta sayısı 16 (%6,5), düşük protein S olan hasta sayısı 37 (%15,1), düşük antitrombini olan hasta sayısı 3 (%1,2), faktör V leiden heterozigot olan hasta sayısı 186 (%67,6), protrombin G20210A heterozigot olan hasta sayısı 53 (%12,4) idi (Tablo 4).

Tablo 4: Herediter Trombofili Nedenleri Dağılımı (n=275)

	N (%)
Aktive Protein C Rezistansı (n=124)	31 (25,0)
Düşük Protein C (n=245)	16 (6,5)
Düşük Protein S (n=245)	37 (15,1)
Düşük Antitrombin (n=245)	3 (1,2)
Faktor V Leiden	
- Normal	51 (18,5)
- Homozigot	38 (13,8)
- Heterozigot	186 (67,6)
Protrombin G20210A	
- Normal	217 (78,9)
- Homozigot	5 (1,8)
- Heterozigot	53 (19,3)
MTHFR C677T	
- Normal	171 (62,2)
- Homozigot	20 (7,3)
- Heterozigot	84 (30,5)
MTHFR A1298C	
- Normal	234 (85,1)
- Homozigot	7 (2,5)
- Heterozigot	34 (12,4)

N: Sayı

Tromboz varlığına göre değişkenler karşılaştırıldığında trombozu olanlarda yaş ($p=0,046$), hipertansiyon ($p=0,003$), diyabetes mellitus ($p=0,02$), aterosklerotik/kalp hastalığı ($p=0,02$), sigara ($p=0,007$), cerrahi öyküsü ($p=0,001$), OKS kullanımı ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orandayken kadın cinsiyet ($p<0,001$), aile öyküsü ($p<0,001$), tekrarlayan abortus ($p<0,001$) trombozu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orandaydı. Yüksek homosistein düzeyi çalışmaya dahil edilen hastaların %45,3'ünde görülmesine rağmen tromboz olan grup ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Tromboz Varlığına Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275)

	Yok (N=73, %26,5)	Var (N=202, %73,5)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	32.0 (28,0-38,0)	37.0 (27,0-44,0)	0,046
Cinsiyet (kadın)	68 (93,2)	117 (57,9)	<0,001
Ek Hastalık	23 (31,5)	82 (40,6)	0,17
- Hipertansiyon	4 (5,5)	41 (20,3)	0,003
- Diyabetes Mellitus	1 (1,4)	19 (9,4)	0,02
- Pulmoner Hastalık	6 (8,2)	11 (5,4)	0,40
- Romatolojik Hastalık	4 (5,5)	10 (5,0)	1,0
- Tiroid Hastalıkları	11 (15,1)	15 (7,4)	0,06
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	0	13 (6,4)	0,02
- Malignansi	0	3 (1,5)	0,57
Sigara	8 (11,0)	53 (26,2)	0,007
Aile Öyküsü	35 (47,9)	45 (22,3)	<0,001
Yolculuk	0	6 (3,0)	0,35
İmmobilite	0	10 (5,0)	0,07
Cerrahi Öyküsü	0	25 (12,4)	0,001
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=185)	0	14 (12,0)	0,002
Tekrarlayan Abortus (n=185)	32 (47,1)	14 (12,0)	<0,001
Aktive Protein C Rezistansı (n=124)	5 (16,7)	26 (27,7)	0,23
Düşük Protein C (n=245)	3 (4,6)	13 (7,2)	0,57
Düşük Protein S (n=245)	6 (9,2)	31 (17,2)	0,12
Düşük Antitrombin (n=245)	2 (3,1)	1 (0,6)	0,40
Yüksek Lupus Antikoagümanı (n=265)	1 (1,5)	8 (4,1)	0,46
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=265)	1 (1,5)	7 (3,6)	0,68
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=265)	0	4 (2,0)	0,58

Tablo 5: (Devamı) Tromboz Varlığına Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275)

	Yok (N=73, %26,5)	Var (N=202, %73,5)	p
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği (n=265)	2 (2,9)	9 (4,6)	0,73
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=265)	0	2 (1,0)	1,0
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=263)	8 (11,0)	22 (11,2)	0,87
Homosistein Yüksekliği (n=170)	14 (40,0)	63 (46,7)	0,48
Faktor V Leiden			0,47
- Normal	14 (19,2)	37 (18,3)	
- Homozigot	7 (9,6)	31 (15,3)	
- Heterozigot	52 (7,12)	134 (66,3)	
Protrombin G20210A			0,95
- Normal	59 (80,8)	158 (78,2)	
- Homozigot	1 (1,4)	4 (2,0)	
- Heterozigot	13 (17,8)	40 (19,8)	
MTHFR C677T			0,56
- Normal	49 (67,1)	122 (60,4)	
- Homozigot	4 (5,5)	16 (7,9)	
- Heterozigot	20 (27,4)	64 (31,7)	
MTHFR A1298C			0,06
- Normal	68 (93,2)	166 (82,2)	
- Homozigot	0	7 (3,5)	
- Heterozigot	5 (6,8)	29 (14,4)	
Beyaz Küre* (n=265)	6,9 (5,7-8,0)	7,3 (6,1-8,8)	0,10
Hemoglobin* (n=265)	13,3 (12,6-14,1)	13,9 (12,4-15,0)	0,06
Trombosit* (n=265)	266,0 (219,0-319,5)	271,5 (224,0-314,0)	0,48

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Venöz ve arteriyel tromboz varlığına göre değişkenler karşılaştırıldığında arteriyel trombozu olanlarda yaş ($p=0,004$), ek hastalık ($p<0,001$), hipertansiyon ($p<0,001$), aterosklerotik/kalp hastalığı ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orandayken cerrahi öyküsü ($p=0,03$) venöz trombozu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek orandaydı. Protrombin G20210A homozigot mutasyonu ve MTHFR A1298C mutasyonu oranları arteriyel trombozu olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek orandaydı ($p=0,004$ & $p=0,02$) (Tablo 6).

Tablo 6: Venöz Trombozu Olan Hastaların Arteriyel Trombozu Olan Hastalarla Karşılaştırılması (N=194)

	Venöz Tromboz (n=150, %74,3)	Arteriyel Tromboz (n=44, %21,8)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	35,0 (26,0-42,0)	40,0 (34,5-51,0)	0,004
Cinsiyet (kadın)	92 (61,3)	22 (50,0)	0,18
Ek Hastalık	47 (31,3)	28 (63,6)	<0,001
- Hipertansiyon	20 (13,3)	18 (40,9)	<0,001
- Diyabetes Mellitus	14 (9,3)	3 (6,8)	0,77
- Pulmoner Hastalık	7 (4,7)	3 (6,8)	0,70
- Romatolojik Hastalık	6 (4,0)	3 (6,8)	0,43
- Tiroid Hastalıkları	11 (7,3)	3 (6,8)	1,0
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	3 (2,0)	9 (20,5)	<0,001
- Malignansi	2 (1,3)	1 (2,3)	0,54
Sigara	37 (24,7)	11 (25,0)	0,96
Aile Öyküsü	35 (23,3)	10 (22,7)	0,93
Yolculuk	5 (3,3)	0	0,59
İmmobilite	9 (6,0)	0	0,21
Cerrahi Öyküsü	22 (14,7)	1 (2,3)	0,03
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=185)	13 (14,1)	0	0,07
Gebelik Durumu (n=115)			0,09
- Yok	68 (73,1)	21 (95,5)	
- Gebelik/IVF	12 (12,9)	0	
- Postpartum	13 (14,0)	1 (4,5)	
Tekrarlayan Abortus (n=114)	9 (9,8)	3 (13,6)	0,70
Birden Fazla Tromboz	29 (19,3)	8 (18,2)	0,86
Aktive Protein C Rezistansı (n=89)	15 (25,0)	9 (31,0)	0,55
Düşük Protein C (n=172)	9 (7,0)	2 (4,7)	0,73
Düşük Protein S (n=172)	22 (17,1)	7 (16,3)	0,91
Düşük Antitrombin (n=172)	1 (0,8)	0	0,44
Yüksek Lupus Antikoagümanı (n=189)	5 (3,4)	1 (2,3)	1,0
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=189)	4 (2,7)	3 (7,0)	0,20
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=189)	1 (0,7)	2 (4,7)	0,13

Tablo 6: (Devamı) Venöz Trombozu Olan Hastaların Arteriyel Trombozu Olan Hastalarla Karşılaştırılması (N=194)

	Venöz Tromboz (n=150, %74,3)	Arteriyel Tromboz (n=44, %21,8)	p
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği (n=189)	5 (3,4)	4 (9,3)	0,12
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=189)	0	1 (2,3)	0,23
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=263)	17 (11,7)	4 (9,3)	0,79
Homosistein Yüksekliği (n=188)	41 (46,1)	17 (44,7)	0,89
Faktor V Leiden			0,10
- Normal	22 (14,7)	12 (27,3)	
- Homozigot	22 (14,7)	8 (18,2)	
- Heterozigot	106 (70,7)	24 (54,5)	
Protrombin G20210A			0,004
- Normal	121 (80,7)	31 (70,5)	
- Homozigot	0a	4b (9,1)	
- Heterozigot	29 (19,3)	9 (20,5)	
MTHFR C677T			0,51
- Normal	93 (62,0)	23 (52,3)	
- Homozigot	11 (7,3)	4 (9,1)	
- Heterozigot	46 (30,7)	17 (38,6)	
MTHFR A1298C			0,02
- Normal	130a (86,7)	31b (70,5)	
- Homozigot	3a (2,0)	4b (9,1)	
- Heterozigot	17 (11,3)	9 (20,5)	
Beyaz Küre* (n=186)	7,2 (6,1-8,5)	7,6 (6,2-9,2)	0,28
Hemoglobin* (n=186)	13,7 (12,2-14,8)	14,4 (13,0-15,6)	0,03
Trombosit* (n=186)	271,0 (226,0-314,0)	274,0 (237,0-320,0)	0,58

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Tromboz bölgesine göre değişkenler Tablo 7’de karşılaştırıldı. Antikardiyolipin IgG pozitifliği, anti-beta-2 glikoprotein IgG pozitifliği venöz ve arteriyel tromboz grubunda tromboz olmayan ve venöz gruba göre ($p=0,03$ & $p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu venöz ve arteriyel tromboz olan grupta tromboz olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,004$).

Tablo 7: Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275)

	Yok (n=65, %26,5)	Venöz Tromboz (n=129, %52,7)	Arteriyel Tromboz (n=43, %17,6)	Venöz ve Arteriyel Tromboz (n=8, %3,3)	p
Aktive Protein C Rezistansı (n=124)	5 (16,7)	15 (25,0)	9 (31,0)	2 (40,0)	0,46
Düşük Protein C (n=245)	3 (4,6)	9 (7,0)	2 (4,7)	2 (25,0)	0,22
Düşük Protein S (n=245)	6 (9,2)	22 (17,1)	7 (16,3)	2 (25,0)	0,43
Düşük Antitrombin (n=245)	2 (3,1)	1 (0,8)	0	0	0,24
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=265)	1a (1,5)	5a (3,4)	1a,b (2,3)	2b (25,0)	0,045
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=265)	1 (1,5)	4 (2,7)	3 (7,0)	0	0,43
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=265)	0a	1a (0,7)	2a,b (4,7)	1b (12,5)	0,03
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=265)	2 (2,9)	5 (3,4)	4 (9,3)	0	0,35
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=265)	0a	0a	1a,b (2,3)	1b (12,5)	0,01
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=263)	8 (11,9)	17 (11,7)	4 (9,3)	1 (12,5)	0,97
Homosistein Yüksekliği (n=170)	14 (40,0)	41 (46,1)	17 (44,7)	5 (62,5)	0,74

Tablo 7: (Devamı) Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=275)

	Yok (n=65, %26,5)	Venöz Tromboz (n=129, %52,7)	Arteriyel Tromboz (n=43, %17,6)	Venöz ve Arteriyel Tromboz (n=8, %3,3)	p
Faktor V Leiden					0,23
- Normal	14 (19,2)	22 (14,7)	12 (27,3)	3 (37,5)	
- Homozigot	7 (9,6)	22 (14,7)	8 (18,2)	1 (12,5)	
- Heterozigot	52 (71,2)	106 (70,7)	24 (54,5)	4 (50,0)	
Protrombin G20210A					0,04
- Normal	59 (80,8)	121 (80,7)	31 (70,5)	6 (75,0)	
- Homozigot	1a,b (1,4)	0b	4 a(9,1)	0a,b	
- Heterozigot	13 (17,8)	29 (19,3)	9 (20,5)	2 (25,0)	
MTHFR C677T					0,59
- Normal	49 (67,1)	93 (62,0)	23 (52,3)	6 (75,0)	
- Homozigot	4 (5,5)	11 (7,3)	4 (9,1)	1 (12,5)	
- Heterozigot	20 (27,4)	46 (30,7)	17 (38,6)	1 (12,5)	
MTHFR A1298C					0,004
- Normal	68a (93,2)	130a,b (86,7)	31b (70,5)	5b (62,5)	
- Homozigot	0	3 (2,0)	4 (9,1)	0	
- Heterozigot	5a (6,8)	17a,b (11,3)	9a,b (20,5)	3b (37,5)	

N: Sayı, a-b: İki'den fazla alt gruplu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Trombozu olmayan hastalarla venöz trombozu olan hastalar karşılaştırıldığında venöz trombozu olan grupta diyabet ($p=0,02$), sigara ($p=0,02$), immobilité ($p=0,03$), cerrahi öyküsü ($p<0,001$) ve OKS kullanımı ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken trombozu olmayan grupta kadın cinsiyet ($p<0,001$), aile öyküsü ($p<0,001$) ve tekrarlayan abortus ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8: Trombozu Olmayan Hastalarla Venöz Trombozu Olan Hastaların Karşılaştırılması (N=223)

	Tromboz Yok (n=73, %32,7)	Venöz Tromboz (n=150, %67,3)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	32,0 (28,0-38,0)	35,0 (26,0-42,0)	0,33
Cinsiyet (kadın)	68 (93,2)	92 (61,3)	<0,001
Ek Hastalık	23 (31,5)	47 (31,3)	0,98
- Hipertansiyon	4 (5,5)	20 (13,3)	0,08
- Diyabetes Mellitus	1 (1,4)	14 (9,3)	0,02
- Pulmoner Hastalık	6 (8,2)	7 (4,7)	0,36
- Romatolojik Hastalık	4 (5,5)	6 (4,0)	0,73
- Tiroid Hastalıkları	11 (15,1)	11 (7,3)	0,07
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	0	3 (2,0)	0,55
- Malignansi	0	2 (1,3)	1,0
Sigara	8 (11,0)	37 (24,7)	0,02
Aile Öyküsü	35 (47,9)	35 (23,3)	<0,001
Yolculuk	0	5 (3,3)	0,18
İmmobilite	0	9 (6,0)	0,03
Cerrahi Öyküsü	0	22 (14,7)	<0,001
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=160)	0	13 (14,1)	0,001
Tekrarlayan Abortus (n=160)	32 (47,1)	9 (9,8)	<0,001
Aktive Protein C Rezistansı (n=90)	5 (16,7)	15 (25,0)	0,37
Düşük Protein C (n=194)	3 (4,6)	9 (7,0)	0,75
Düşük Protein S (n=194)	6 (9,2)	22 (17,1)	0,14
Düşük Antitrombin (n=194)	2 (3,1)	1 (0,8)	0,26
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=214)	1 (1,5)	5 (3,4)	0,67
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=214)	1 (1,5)	4 (2,7)	1,0
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=214)	0	1 (0,7)	1,0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=214)	2 (2,9)	5 (3,4)	1,0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=214)	0	0	-
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=212)	8 (11,0)	17 (11,7)	0,96
Homosistein Yüksekliği (n=124)	14 (40,0)	41 (46,1)	0,54

Tablo 8: (Devamı) Trombozu Olmayan Hastalarla Venöz Trombozu Olan Hastaların Karşılaştırılması (N=223)

	Tromboz Yok (n=73, %32,7)	Venöz Tromboz (n=150, %67,3)	p
Faktor V Leiden			0,45
- Normal	14 (19,2)	22 (14,7)	
- Homozigot	7 (9,6)	22 (14,7)	
- Heterozigot	52 (71,2)	106 (70,7)	
Protrombin G20210A			0,41
- Normal	59 (80,8)	121 (80,7)	
- Homozigot	1 (1,4)	0	
- Heterozigot	13 (17,8)	29 (19,3)	
MTHFR C677T			0,73
- Normal	49 (67,1)	93 (62,0)	
- Homozigot	4 (5,5)	11 (7,3)	
- Heterozigot	20 (27,4)	46 (30,7)	
MTHFR A1298C			0,32
- Normal	68 (93,2)	130 (86,7)	
- Homozigot	0	3 (2,0)	
- Heterozigot	5 (6,8)	17 (11,3)	
Beyaz Küre* (n=216)	6,9 (5,7-8,0)	7,2 (6,1-8,5)	0,23
Hemoglobin* (n=216)	13,3 (12,6-14,1)	13,7 (12,2-14,8)	0,30
Trombosit* (n=216)	266,0 (219,0-319,5)	271,0 (226,0-314,0)	0,54

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Trombozu olmayan hastalarla arteriyel trombozu olan hastalar karşılaştırıldığında arteriyel trombozu olan grupta yaş ($p<0,001$), ek hastalık ($p=0,001$), hipertansiyon ($p<0,001$), aterosklerotik/kalp hastalığı ($p<0,001$), sigara ($p=0,046$), MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu ($p=0,002$) ve hemoglobin değeri ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken trombozu olmayan grupta kadın cinsiyet ($p<0,001$), aile öyküsü ($p=0,007$) ve tekrarlayan abortus ($p=0,005$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 9).

Tablo 9: Trombozu Olmayan Hastalarla Arter Trombozu Olanların Karşılaştırılması (N=117)

	Tromboz Yok (n=73, %26,5)	Arter (n=44, %22,7)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	32,0 (28,0-38,0)	40,0 (34,5-51,0)	<0,001
Cinsiyet (kadın)	68 (93,2)	22 (50,0)	<0,001
Ek Hastalık	23 (31,5)	28 (63,6)	0,001
- Hipertansiyon	4 (5,5)	18 (40,9)	<0,001
- Diyabetes Mellitus	1 (1,4)	3 (6,8)	0,15
- Pulmoner Hastalık	6 (8,2)	3 (6,8)	1,0
- Romatolojik Hastalık	4 (5,5)	3 (6,8)	1,0
- Tiroid Hastalıkları	11 (15,1)	3 (6,8)	0,18
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	0	9 (20,5)	<0,001
- Malignansi	0	1 (2,3)	0,38
Sigara	8 (11,0)	11 (25,0)	0,046
Aile Öyküsü	35 (47,9)	10 (22,7)	0,007
Yolculuk	0	0	-
İmmobilite	0	0	-
Cerrahi Öyküsü	0	1 (2,3)	0,38
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=90)	0	0	-
Tekrarlayan Abortus (n=90)	32 (47,1)	3 (13,6)	0,005
Aktive Protein C Rezistansı (n=59)	5 (16,7)	9 (31,0)	0,20
Düşük Protein C (n=108)	3 (4,6)	2 (4,7)	1,0
Düşük Protein S (n=108)	6 (9,2)	7 (16,3)	0,27
Düşük Antitrombin (n=108)	2 (3,1)	0	0,30
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=111)	1 (1,5)	1 (2,3)	1,0
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=111)	1 (1,5)	3 (7,0)	0,30
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=111)	0	2 (4,7)	0,15
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=111)	2 (2,9)	4 (9,3)	0,20
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=111)	0	1 (2,3)	0,39
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=110)	8 (11,0)	4 (9,3)	0,76
Homosistein Yüksekliği (n=73)	14 (40,0)	17 (44,7)	0,81

Tablo 9: (Devamı) Trombozu Olmayan Hastalarla Arter Trombozu Olanların Karşılaştırılması (N=117)

	Tromboz Yok (n=73, %26,5)	Arter (n=44, %22,7)	p
Faktor V Leiden			0,16
- Normal	14 (19,2)	12 (27,3)	
- Homozigot	7 (9,6)	8 (18,2)	
- Heterozigot	52 (7,1)	24 (54,5)	
Protrombin G20210A			0,12
- Normal	59 (80,8)	31 (70,5)	
- Homozigot	1 (1,4)	4 (9,1)	
- Heterozigot	13 (17,8)	9 (20,5)	
MTHFR C677T			0,26
- Normal	49 (67,1)	23 (52,3)	
- Homozigot	4 (5,5)	4 (9,1)	
- Heterozigot	20 (27,4)	17 (38,6)	
MTHFR A1298C			0,002
- Normal	68a (93,2)	31b (70,5)	
- Homozigot	0a	4b (9,1)	
- Heterozigot	5a (6,8)	9b (20,5)	
Beyaz Küre* (n=112)	6,9 (5,7-8,0)	7,6 (6,2-9,2)	0,06
Hemoglobin* (n=112)	13,3 (12,6-14,1)	14,4 (13,0-15,6)	0,003
Trombosit* (n=112)	266,0 (219,0-319,5)	274,0 (237,0-320,0)	0,32

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil), a-b: İki'den fazla alt gruplu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olan 186 hastanın özellikleri Tablo 10'da incelendi. Hastaların ortalama (25-75p) yaşı 36,5 (27,0-42,0) iken %66,1'i (n=123) kadındı. Ek hastalığı olan hasta sayısı 77ydi (%41,4). Sigara kullanan hasta sayısı 42 (%22,6), aile öyküsü olan hasta sayısı 55 (%29,6), cerrahi öyküsü olan hasta sayısı 21'di (%11,3). Trombozu olan hasta sayısı 134 (%72) iken venöz trombozu olan hasta sayısı 106 (%57), arteriyel trombozu olan hasta sayısı 24 (%12,9) ve venöz-arter beraber trombozu olan hasta sayısı 4 (%2,1) idi. Derin ven trombozu olan hasta sayısı 67 (%36), PTE olan hasta sayısı 35 (%18,8), SVO olan hasta sayısı 23 (%12,4),

karaciğer-dalak-intestinal bölgede trombozu olan hasta sayısı 14 (%7,5) ve sinüs ven trombozu olan hasta sayısı 9'du (%4,8). Diğer bölgelerde (retinal ven, iliak ven, ovaryen ven ve üst ekstremité) trombozu olan hasta sayısı 13'tü (%7). Farklı yıllarda tromboz geçiren hasta oranı %14,5'ti (n=27). Varfarin kullanan hasta sayısı 69 (%37,1), YOAK kullanan hasta sayısı 29 (%15,6), DMAH kullanan hasta sayısı 23 (%12,4) ve riskli durumda profilaksi alan hasta sayısı 60 (%32,3) idi. Antiagregan kullanan hasta oranı %12,4'tü (n=23). Aktive protein C rezistansı olan hasta sayısı 23 (%34,8), düşük protein C olan hasta sayısı 10 (%6,1), düşük protein S olan hasta sayısı 19 (%11,7), düşük antitrombini olan hasta sayısı 2 (%1,2), yüksek lupus antikoagülanı olan hasta sayısı 3 (%1,7), antikardiyolipin IgM pozitifliği olan hasta sayısı 3 (%1,7), antikardiyolipin IgG pozitifliği olan hasta sayısı 2 (%1,1), anti-beta-2 glikoprotein IgM pozitifliği olan hasta sayısı 3 (%1,7), ANA pozitifliği olan hasta sayısı 18 (%10,2), homosistein yüksekliği olan hasta sayısı 50 (%47,6), protrombin G20210A heterozigot olan hasta sayısı 23 (%12,4) idi.

Tablo 10: Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=186)

	N (%)
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	36,5 (27,0-42,0)
Cinsiyet (kadın)	123 (66,1)
Ek Hastalık	77 (41,4)
- Hipertansiyon	33 (17,7)
- Diyabetes Mellitus	14 (7,5)
- Pulmoner Hastalık	11 (5,9)
- Romatolojik Hastalık	11 (5,9)
- Tiroid Hastalıkları	19 (10,2)
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	8 (4,3)
- Malignansi	3 (1,6)
Sigara	42 (22,6)
Aile Öyküsü	55 (29,6)
Yolculuk	4 (2,2)
İmmobilite	8 (4,3)
Cerrahi Öyküsü	21 (11,3)
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=123)	8 (6,5)
Tekrarlayan Abortus (n=123)	32 (26,0)
Trombozu Olmayan	52 (28,0)
Trombozu Olan	134 (72,0)
- Venöz	106 (57,0)
- Arter	24 (12,9)
- Venöz+Arter	4 (2,1)

Tablo 10: (Devamı) Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=186)

	N (%)
Tromboz Yeri	
- Derin Ven Trombozu	67 (36,0)
- Pulmoner Tromboemboli	35 (18,8)
- Serebrovasküler Olay	23 (12,4)
- Karaciğer-Dalak-İntestinal	14 (7,5)
- Sinüs Ven Trombozu	9 (4,8)
- Diğer	13 (7,0)
Farklı Yıllarda Tromboz	27 (14,5)
Antikoagülan Kullanımı	
- Varfarin	69 (37,1)
- Yeni Nesil Oral Antikoagülan	29 (15,6)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	23 (12,4)
- Riskli Durumda Profilaksi	60 (32,3)
Antiagregan Kullanımı	23 (12,4)
Aktive Protein C Rezistansı (n=69)	24 (34,8)
Düşük Protein C (n=163)	10 (6,1)
Düşük Protein S (n=163)	19 (11,7)
Düşük Antitrombin (n=163)	2 (1,2)
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=178)	3 (1,7)
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=178)	3 (1,7)
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=178)	2 (1,1)
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=178)	3 (1,7)
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=178)	0
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=177)	18 (10,2)
Homosistein Yüksekliği (n=105)	50 (47,6)
Protrombin G20210A	
- Normal	162 (87,1)
- Homozigot	1 (0,5)
- Heterozigot	23 (12,4)
MTHFR C677T	
- Normal	117 (62,9)
- Homozigot	12 (6,5)
- Heterozigot	57 (30,6)
MTHFR A1298C	
- Normal	160 (86,0)
- Homozigot	4 (2,2)
- Heterozigot	22 (11,8)
Beyaz Küre* (n=179)	7,3 (6,1-8,5)
Hemoglobin* (n=179)	13,7 (12,5-14,8)
Trombosit* (n=179)	266,0 (22,5-316,0)

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Faktör V leiden ve aktive protein C rezistansı birlikteliği incelendiğinde faktör V leiden heterozigot olanlarda aktive protein C rezistansı oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11: Faktör V Leiden & Aktive Protein C Rezistansı Birlikteliği

	Aktive Protein C Rezistansı		p
Faktör V Leiden	Negatif	Pozitif	0,001
- Normal	31a (33,3)	0b	
- Homozigot	17 (18,3)	7 (22,6)	
- Heterozigot	45a (48,4)	24b (77,4)	

N: Sayı, a-b: İki den fazla alt gruplu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olan hastalarda tromboz bölgesine göre değişkenlerin karşılaştırılması sonuçları Tablo 12’de incelendi. Yaş ($p=0,004$), cinsiyet ($p<0,001$), ek hastalık ($p=0,001$), hipertansiyon ($p<0,001$), aterosklerotik/kalp hastalığı ($p=0,002$), sigara ($p=0,007$), aile öyküsü ($p=0,005$), cerrahi öyküsü ($p=0,001$), tekrarlayan abortus ($p<0,001$), MTHFR A1298C ($p=0,005$) ve hemoglobin değeri ($p=0,003$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olarak saptandı.

Tablo 12: Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=186)

	Yok (n=52, %28,0)	Venöz Tromboz (n=106, %57,0)	Arteriyel Tromboz (n=24, %12,9)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=4, %2,2)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	31,0a (26,0-38,5)	36,5a (27,0-42,0)	42,5b (36,0-53,0)	41,5a,b (33,5-44,5)	0,004
Cinsiyet (kadın)	50a (96,2)	62b (58,5)	9b (37,5)	2b (50,0)	<0,001
Ek Hastalık	18a (34,6)	38a (35,8)	17b (70,8)	4a,b (100)	0,001
- Hipertansiyon	2a (3,8)	18a (17,0)	12b (50,0)	1a,b (25,0)	<0,001
- Diyabet	1 (1,9)	12 (11,3)	0	1 (25,0)	0,03
- Pulmoner	4 (7,7)	4 (3,8)	2 (8,3)	1 (25,0)	0,16
- Romatolojik	3 (5,8)	4 (3,8)	3 (12,5)	1 (25,0)	0,09
- Tiroid	8 (15,4)	10 (9,4)	1 (4,2)	0	0,48
- Aterosklerotik/Kalp	0a	3a,b (2,8)	4c (16,7)	1b,c (25,0)	0,002
- Malignansi	0	2 (1,9)	1 (4,2)	0	0,41
Sigara	4a (7,7)	29b (27,4)	7a,b (29,2)	2a,b (50,0)	0,007

Tablo 12: (Devamı) Faktör V Leiden Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=186)

	Yok (n=52, %28,0)	Venöz Tromboz (n=106, %57,0)	Arteriyel Tromboz (n=24, %12,9)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=4, %2,2)	p
Aile Öyküsü	25a (48,1)	23b (21,7)	7a,b (29,2)	0a,b	0,005
Yolculuk	0	4 (3,8)	0	0	0,49
İmmobilité	0	7 (6,6)	0	1 (25,0)	0,04
Cerrahi Öyküsü	0a	19b (17,9)	1a,b (4,2)	1b (25,0)	0,001
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=123)	0	8 (12,9)	0	0	0,04
Tekrarlayan Abortus (n=123)	22a (44,0)	6b (9,7)	2a,b (22,2)	2a (100)	<0,001
Aktive Protein C Rezistansı (n=69)	3 (18,8)	13 (33,3)	7 (53,8)	1 (100)	0,10
Düşük Protein C (n=163)	1 (2,2)	7 (7,8)	2 (8,3)	0	0,60
Düşük Protein S (n=163)	2 (4,4)	14 (15,6)	2 (8,3)	1 (25,0)	0,15
Düşük Antitrombin (n=163)	0	0	1 (4,2)	0	0,41
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=178)	0	3 (2,9)	0	0	0,74
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=178)	0	3 (2,9)	0	0	0,74
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=178)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0,36
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=178)	0	3 (2,9)	0	0	0,74
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=178)	0	0	0	0	-
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=177)	3 (6,4)	12 (11,8)	2 (8,3)	1 (25,0)	0,45
Homosistein Yüksekliği (n=105)	9 (40,9)	24 (42,1)	14 (63,6)	3 (75,0)	0,23
Protrombin G20210A					0,52
- Normal	46 (88,5)	92 (86,8)	21 (87,5)	3 (75,0)	
- Homozigot	1 (1,9)	0	0	0	
- Heterozigot	5 (9,6)	14 (13,2)	3 (12,5)	1 (25,0)	
MTHFR C677T					0,16
- Normal	36 (69,2)	69 (65,1)	10 (41,7)	2 (50,0)	
- Homozigot	3 (5,8)	6 (5,7)	2 (8,3)	1 (25,0)	
- Heterozigot	13 (25,0)	31 (29,2)	12 (50,0)	1 (25,0)	
MTHFR A1298C					0,005
- Normal	50a (96,2)	92a,b (86,8)	16b (66,7)	2b (50,0)	
- Homozigot	0	3 (2,8)	1 (4,2)	0	
- Heterozigot	2a (3,8)	11a,b (10,4)	7b (29,2)	2b (50,0)	
Beyaz Küre* (n=179)	7,1 (6,1-8,1)	7,1 (6,1-8,5)	7,9 (6,2-9,2)	8,7 (7,0-11,5)	0,25
Hemoglobin* (n=179)	13,5a (12,8-14,0)	13,7a (12,3-15,0)	14,7b (13,6-15,7)	15,7a,b (13,7-16,8)	0,003
Trombosit* (n=179)	269,0 (222,0-329,0)	269,0 (224,5-318,0)	255,5 (217,0-304,0)	289,5 (251,0-329,5)	0,77

N: Sayı, a-b: İki'den fazla alt gruplu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Faktör V Leiden homozigot hastalar incelendiğinde 38 hastanın ortanca (25-75p) yaşı 32,5 (25,0-38,0) iken %71,1'i (n=27) kadındı. Ek hastalığı olan hasta sayısı 9'du (%23,7). Sigara kullanan hasta sayısı 9 (%23,7), aile öyküsü olan hasta sayısı 13'tü (%34,2). Trombozu olan hasta sayısı 31 (%81,6) iken venöz trombozu olan hasta sayısı 22 (%57,9), arteriyel trombozu olan hasta sayısı 8 (%21,1) ve venöz-arter beraber trombozu olan hasta sayısı 1 (%2,6) idi. Derin ven trombozu olan hasta sayısı 16 (%42,1), PTE olan hasta sayısı 9 (%23,7), SVO olan hasta sayısı 5 (%13,2), karaciğer-dalak-intestinal bölgede trombozu olan hasta sayısı 4 (%10,5) ve sinüs ven trombozu olan hasta sayısı 2'ydi (%5,3). Farklı yıllarda tromboz geçiren hasta oranı %15,8'di (n=6). Varfarin kullanan hasta sayısı 20 (%52,6), YOAK kullanan hasta sayısı 6 (%15,8), DMAH kullanan hasta sayısı 7 (%18,4) ve riskli durumda tedavi alan hasta sayısı 7 (%18,4) idi. Antiagregan kullanan hasta oranı %7,9'tu (n=3). Aktive protein C rezistansı olan hasta sayısı 7 (%29,2), düşük protein C olan hasta sayısı 1 (%2,9), düşük protein S olan hasta sayısı 5 (%14,3), yüksek lupus antikoagümanı olan hasta sayısı 4 (%10,8), antikardiyolipin IgM pozitifliği olan hasta sayısı 1 (%2,7), anti-beta-2 glikoprotein IgM pozitifliği olan hasta sayısı 1 (%2,7), ANA pozitifliği olan hasta sayısı 6 (%16,7), homosistein yüksekliği olan hasta sayısı 11 (%40,7), protrombin 20210A heterozigot olan hasta sayısı 2 (%5,3) idi (Tablo 13).

Tablo 13: Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=38)

	N (%)
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	32,5 (25,0-38,0)
Cinsiyet (kadın)	27 (71,1)
Ek Hastalık	9 (23,7)
- Hipertansiyon	3 (7,9)
- Diyabetes Mellitus	0
- Pulmoner Hastalık	1 (2,6)
- Romatolojik Hastalık	1 (2,6)
- Tiroid Hastalıkları	2 (5,3)
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	3 (7,9)
- Malignansi	0
Sigara	9 (23,7)
Aile Öyküsü	13 (34,2)
Yolculuk	1 (2,6)
İmmobilité	0
Cerrahi Öyküsü	0
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=27)	5 (18,5)
Tekrarlayan Abortus (n=27)	7 (25,9)
Trombozu Olmayan	7 (19,4)

Tablo 13: (Devamı) Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=38)

	N (%)
Trombozu Olan	31 (81,6)
- Venöz	22 (57,9)
- Arter	8 (21,1)
- Venöz+Arter	1 (2,6)
Tromboz Yeri	
- Derin Ven Trombozu	16 (42,1)
- Pulmoner Tromboemboli	9 (23,7)
- Serebrovasküler Olay	5 (13,2)
- Karaciğer-Dalak-İntestinal	4 (10,5)
- Sinüs Ven Trombozu	2 (5,3)
- Diğer	3 (7,9)
Farklı Yıllarda Tromboz	6 (15,8)
Antikoagülan Kullanımı	38 (100)
- Varfarin	20 (52,6)
- Yeni Nesil Oral Antikoagülan	6 (15,8)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	7 (18,4)
- Riskli Durumda Profilaksi	7 (18,4)
Antiagregan Kullanımı	3 (7,9)
Aktive Protein C Rezistansı (n=24)	7 (29,2)
Düşük Protein C (n=35)	1 (2,9)
Düşük Protein S (n=35)	5 (14,3)
Düşük Antitrombin (n=35)	0
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=37)	4 (10,8)
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=37)	1 (2,7)
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=37)	0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=37)	1 (2,7)
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=37)	0
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=36)	6 (16,7)
Homosistein Yüksekliği (n=27)	11 (40,7)
Protrombin 20210A	
- Normal	34 (89,5)
- Homozigot	2 (5,3)
- Heterozigot	2 (5,3)
MTHFR C677T	
- Normal	23 (60,5)
- Homozigot	4 (10,5)
- Heterozigot	11 (28,9)
MTHFR A1298C	
- Normal	33 (86,8)
- Homozigot	0
- Heterozigot	5 (13,2)
Beyaz Küre* (n=35)	7,4 (6,2-9,2)
Hemoglobin* (n=35)	13,7 (12,6-14,8)
Trombosit* (n=35)	272,0 (217,5-304,0)

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Faktör V Leiden homozigot hastalarda tromboz bölgesine göre değişkenlerin karşılaştırılması sonucunda tekrarlayan abortus tromboz olmayan grupta diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi (p=0,005) (Tablo 14).

Tablo 14: Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=38)

	Yok (n=7, %18,4)	Venöz Tromboz (n=22, %57,9)	Arteriyel Tromboz (n=8, %21,1)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=1, %2,6)	p
Cinsiyet (kadın)	6 (85,7)	17 (77,3)	4 (50,0)	0	0,17
Ek Hastalık	1 (14,3)	3 (13,6)	5 (62,5)	0	0,04
- Hipertansiyon	0	0	3 (37,5)	0	0,03
- Diyabetes Mellitus	0	0	0	0	-
- Pulmoner Hastalık	0	1 (4,5)	0	0	1,0
- Romatolojik Hastalık	0	1 (4,5)	0	0	1,0
- Tiroid Hastalıkları	1 (14,3)	0	1 (12,5)	0	0,20
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	0	0	3 (37,5)	0	0,03
- Malignansi	0	0	0	0	-
Sigara	1 (14,3)	6 (27,3)	1 (12,5)	1 (100)	0,36
Aile Öyküsü	4 (57,1)	7 (31,8)	2 (25,0)	0	0,57
Yolculuk	0	1 (4,5)	0	0	1,0
İmmobilite	0	0	0	0	-
Cerrahi Öyküsü	0	0	0	0	-
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=27)	0	5 (29,4)	0	0	0,28
Tekrarlayan Abortus (n=27)	5a (83,3)	2b (11,8)	0b	0b	0,005
Aktive Protein C Rezistansı (n=24)	2 (33,3)	2 (20,0)	2 (28,6)	1 (100)	0,46
Düşük Protein C (n=35)	0	1 (5,0)	0	0	1,0
Düşük Protein S (n=35)	0	3 (15,0)	2 (28,6)	0	0,44
Düşük Antitrombin (n=35)	0	0	0	0	-
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=37)	1 (14,3)	2 (9,1)	1 (14,3)	0	1,0
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=37)	1 (14,3)	0	0	0	0,41
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=37)	0	0	0	0	-
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği n=37)	1 (14,3)	0	0	0	0,41

Tablo 14: (Devamı) Faktör V Leiden Homozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=38)

	Yok (n=7, %18,4)	Venöz Tromboz (n=22, %57,9)	Arteriyel Tromboz (n=8, %21,1)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=1, %2,6)	p
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=37)	0	0	0	0	-
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=36)	2 (33,3)	4 (18,2)	0	0	0,40
Homosistein Yüksekliği (n=27)	1a,b (25,0)	9a,b (56,3)	0b (0)	1 (100)	0,03
Protrombin 20210A					0,007
- Normal	7a,b (100)	22b (100)	4a (50,0)	1a,b (100)	
- Homozigot	0	0	2 (25,0)	0	
- Heterozigot	0	0	2 (25,0)	0	
MTHFR C677T					0,96
- Normal	4 (57,1)	13 (59,1)	5 (62,5)	1 (100)	
- Homozigot	0	3 (13,6)	1 (12,5)	0	
- Heterozigot	3 (42,9)	6 (27,3)	2 (25,0)	0	
MTHFR A1298C					1,0
- Normal	6 (85,7)	19 (86,4)	7 (87,5)	1 (100)	
- Homozigot	0	0	0	0	
- Heterozigot	1 (14,3)	3 (13,6)	1 (12,5)	0	
Beyaz Küre* (n=35)	8,5 (6,5-8,9)	7,3 (6,2-9,3)	7,6 (6,5-10,1)	-	0,75
Hemoglobin* (n=35)	13,6 (13,1-14,5)	13,7 (12,4-14,8)	12,8 (12,0-14,7)	-	0,72
Trombosit* (n=35)	261,0 (190,5-288,5)	274,0 (243,0-305,0)	276,0 (210,0-310,5)	-	0,39

N: Sayı, a-b: İki'den fazla alt gruplu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Protrombin G20210A heterozigot olan 53 hastanın incelendiğinde ortalama (25-75p) yaşı 33,0 (26,0-43,0) iken %67,9'u (n=36) kadındı. Ek hastalığı olan hasta sayısı 21'di (%39,6). Sigara kullanan hasta sayısı 11 (%20,8), aile öyküsü olan hasta sayısı 22 (%41,5), cerrahi öyküsü olan hasta sayısı 6'ydı (%11,3). Trombozu olan hasta sayısı 40 (%75,5) iken venöz trombozu olan hasta sayısı 29 (%54,7), arteriyel trombozu olan hasta sayısı 9 (%17,0) ve venöz-arter beraber trombozu olan hasta sayısı 2 (%2,2) idi. Derin ven trombozu olan hasta sayısı 18 (%34,0), PTE olan hasta sayısı 12 (%22,6), SVO olan

hasta sayısı 9 (%17,0), karaciğer-dalak-intestinal bölgede trombozu olan hasta sayısı 7 (%13,2) ve sinüs ven trombozu olan hasta sayısı 2'ydi (%3,8). Farklı yıllarda tromboz geçiren hasta oranı %20,8'di (n=11). Varfarin kullanan hasta sayısı 25 (%47,2), YOAK kullanan hasta sayısı 9 (%17,0), DMAH kullanan hasta sayısı 8 (%15,1) ve riskli durumda tedavi alan hasta sayısı 14 (%26,4) idi. Antiagregan kullanan hasta oranı %11,3'tü (n=6). Aktive protein C rezistansı olan hasta sayısı 5 (%17,9), düşük protein C olan hasta sayısı 3 (%6,3), düşük protein S olan hasta sayısı 9 (%18,8), ANA pozitifliği olan hasta sayısı 7 (%13,7), homosistein yüksekliği olan hasta sayısı 14 (%35,9), faktör V Leiden heterozigot olan hasta sayısı 23 (%43,4) idi (Tablo 15).

Tablo 15: Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=53)

	N (%)
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	33,0 (26,0-43,0)
Cinsiyet (kadın)	36 (67,9)
Ek Hastalık	21 (39,6)
- Hipertansiyon	9 (17,0)
- Diyabetes Mellitus	4 (7,5)
- Pulmoner Hastalık	4 (7,5)
- Romatolojik Hastalık	1 (1,9)
- Tiroid Hastalıkları	6 (11,3)
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	5 (9,4)
- Malignansi	0
Sigara	11 (20,8)
Aile Öyküsü	22 (41,5)
Yolculuk	0
İmmobilite	3 (5,7)
Cerrahi Öyküsü	6 (11,3)
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=36)	3 (8,3)
Tekrarlayan Abortus (n=36)	5 (13,9)
Trombozu Olmayan	13 (24,5)
Trombozu Olan	40 (75,5)
- Venöz	29 (54,7)
- Arter	9 (17,0)
- Venöz+Arter	2 (3,8)
Tromboz Yeri	
- Derin Ven Trombozu	18 (34,0)
- Pulmoner Tromboemboli	12 (22,6)
- Serebrovasküler Olay	9 (17,0)
- Karaciğer-Dalak-İntestinal	7 (13,2)
- Sinüs Ven Trombozu	2 (3,8)
- Diğer	1 (1,9)

Tablo 15: (Devamı) Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=53)

	N (%)
Farklı Yıllarda Tromboz	11 (20,8)
Antikoagülan Kullanımı	50 (94,3)
- Varfarin	25 (47,2)
- Yeni Nesil Oral Antikoagülan	9 (17,0)
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	8 (15,1)
- Riskli Durumda Profilaksi	14 (26,4)
Antiagregan Kullanımı	6 (11,3)
Aktive Protein C Rezistansı (n=28)	5 (17,9)
Düşük Protein C (n=48)	3 (6,3)
Düşük Protein S (n=48)	9 (18,8)
Düşük Antitrombin (n=48)	0
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=51)	0
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=51)	0
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=51)	0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği (n=51)	0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=51)	0
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=51)	7 (13,7)
Homosistein Yüksekliği (n=39)	14 (35,9)
Faktör V Leiden	
- Normal	28 (52,8)
- Homozigot	2 (3,8)
- Heterozigot	23 (43,4)
MTHFR C677T	
- Normal	35 (66,0)
- Homozigot	2 (3,8)
- Heterozigot	16 (30,2)
MTHFR A1298C	
- Normal	44 (83,0)
- Homozigot	1 (1,9)
- Heterozigot	8 (15,1)
Beyaz Küre* (n=51)	7,2 (6,0-8,6)
Hemoglobin* (n=51)	13,2 (12,1-14,5)
Trombosit* (n=51)	279,0 (224,5-323,5)

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Protrombin G20210A heterozigot hastalarda tromboz bölgesine göre değişkenlerin karşılaştırılması sonucunda aterosklerotik/kalp hastalığı arteriyel tromboz ve venöz+arteriyel tromboz gruplarında diğer kategorilere göre ($p<0,001$ & $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=53)

	Yok (n=13, %24,5)	Venöz Tromboz (n=29, %54,7)	Arteriyel Tromboz (n=9, %17,0)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=2, %3,8)	p
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	32,0 (26,0-45,0)	33,0 (26,0-43,0)	40,0 (27,0-42,0)	48,5 (43,0-54,0)	0,43
Cinsiyet (kadın)	10 (76,9)	20 (69,0)	5 (55,6)	1 (50,0)	0,64
Ek Hastalık	5 (38,5)	8 (27,6)	6 (66,7)	2 (100)	0,06
- Hipertansiyon	2 (15,4)	3 (10,3)	3 (33,3)	1 (50,0)	0,19
- Diyabetes Mellitus	0	3 (10,3)	0	1 (50,0)	0,15
- Pulmoner Hastalık	1 (7,7)	2 (6,9)	0	1 (50,0)	0,21
- Romatolojik Hastalık	0	0	1 (11,1)	0	0,21
- Tiroid Hastalıkları	3 (23,1)	2 (6,9)	1 (11,1)	0	0,44
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	0a	0a	4b (44,4)	1b (50,0)	<0,001
- Malignansi	0	0	0	0	-
Sigara	2 (15,4)	5 (17,2)	3 (33,3)	1 (50,0)	0,45
Aile Öyküsü	7 (53,8)	12 (41,4)	3 (33,3)	0	0,59
Yolculuk	0	0	0	0	-
İmmobilite	0	3 (10,3)	0	0	0,78
Cerrahi Öyküsü	0	6 (20,7)	0	0	0,20
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=36)	0	3 (10,3)	0	0	0,78
Tekrarlayan Abortus (n=36)	3 (30,0)	1 (5,0)	0	1 (100)	0,04
Aktive Protein C Rezistansı (n=28)	0	2 (12,5)	2 (28,6)	1 (50,0)	0,41
Düşük Protein C (n=48)	1 (9,1)	1 (3,8)	0	1 (50,0)	0,15
Düşük Protein S (n=48)	1 (9,1)	4 (15,4)	3 (33,3)	1 (50,0)	0,28
Düşük Antitrombin (n=48)	0	0	0	0	-
Yüksek Lupus Antikoagülanı (n=51)	0	0	0	0	-
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği (n=51)	0	0	0	0	-
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği (n=51)	0	0	0	0	-
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği (n=51)	0	0	0	0	-
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği (n=51)	0	0	0	0	-
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği (n=51)	2 (16,7)	3 (10,7)	1 (11,1)	1 (50,0)	0,43
Homosistein Yüksekliği (n=39)	4 (57,1)	8 (33,3)	2 (33,3)	0	0,54

Tablo 16: (Devamı) Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyonu Olan Hastalarda Tromboz Bölgesine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması (N=53)

	Yok (n=13, %24,5)	Venöz Tromboz (n=29, %54,7)	Arteriyel Tromboz (n=9, %17,0)	Venöz+Arteriyel Tromboz (n=2, %3,8)	p
Faktör V Leiden					0,26
- Normal	8 (61,5)	15 (51,7)	4 (44,4)	1 (50,0)	
- Homozigot	0	0	2 (22,2)	0	
- Heterozigot	5 (38,5)	14 (48,3)	3 (33,3)	1 (50,0)	
MTHFR C677T					0,73
- Normal	9 (69,2)	17 (58,6)	7 (77,8)	2 (100)	
- Homozigot	1 (7,7)	1 (3,4)	0	0	
- Heterozigot	3 (23,1)	11 (37,9)	2 (22,2)	0	
MTHFR A1298C					0,08
- Normal	12 (92,3)	24 (82,8)	8 (88,9)	0	
- Homozigot	0	1 (3,4)	0	0	
- Heterozigot	1 (7,7)	4 (13,8)	1 (11,1)	2 (100)	
Beyaz Küre* (n=51)	6,8 (6,2- 7,9)	7,3 (6,1- 8,7)	6,5 (5,3- 8,5)	9,3 (5,6-13,1)	0,88
Hemoglobin* (n=51)	13,2 (12,6- 14,7)	12,6 (11,8- 14,1)	13,2 (12,8- 15,7)	14,2 (13,3-15,0)	0,26
Trombosit* (n=51)	276,0 (210,0- 358,0)	271,0 (244,5- 316,0)	286,0 (279,0- 405,0)	221,5 (220,0-223,0)	0,45

N: Sayı, a-b: İki'den fazla alt grulu kategorik değişkenlerde istatistiksel farkın hangi kategoriden kaynaklandığını göstermek için kullanıldı.

Protrombin G20210A homozigot olan 5 hastanın özellikleri Tablo 17'de incelendi. Hastaların ortalama (25-75p) yaşı 38,0 (35,0-43,0) iken %60,0'ı (n=3) kadındı. Ek hastalığı olan hasta sayısı 3'tü (%60,0). Hastalarda sigara, aile öyküsü, yolculuk, immobilité, cerrahi öyküsü yoktu. Kadın hastalarda OKS kullanımı, gebelikte tromboz öyküsü yoktu. 1 kadın hastada tekrarlayan abortus öyküsü vardı. Trombozu olan hasta sayısı 4 (%80,0) iken hepsinin arteriyel trombozu vardı. SVO olan hasta sayısı 3 (%60,0) ve karaciğer-dalak-intestinal bölgede trombozu olan hasta sayısı 1 (%20,0) idi. Varfarin kullanan hasta sayısı 3 (%60,0) ve riskli durumda tedavi alan hasta sayısı 2 (%40,0) idi. Düşük protein S olan hasta sayısı 1 (%20,0), ANA pozitifliği olan hasta sayısı 1 (%20,0), homosistein yüksekliği olan hasta sayısı 2 (%50,0), faktör V Leiden heterozigot olan hasta sayısı 1 (%20,0) idi.

Tablo 17: Protrombin G20210A Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=5)

	N (%)
Yaş* (yıl) (ilk tromboz)	38,0 (35,0-43,0)
Cinsiyet (kadın)	3 (60,0)
Ek Hastalık	3 (60,0)
- Hipertansiyon	2 (40,0)
- Diyabetes Mellitus	1 (20,0)
- Pulmoner Hastalık	0
- Romatolojik Hastalık	0
- Tiroid Hastalıkları	0
- Aterosklerotik/Kalp Hastalıkları	1 (20,0)
- Malignansi	0
Sigara	0
Aile Öyküsü	0
Yolculuk	0
İmmobilite	0
Cerrahi Öyküsü	0
Oral Kontraseptif Kullanımı (n=3)	0
Tekrarlayan Abortus (n=3)	1 (33,3)
Trombozu Olmayan	1 (20,0)
Trombozu Olan	4 (80,0)
- Venöz	0
- Arter	4 (80,0)
- Venöz+Arter	0
Tromboz Yeri	
- Derin Ven Trombozu	0
- Pulmoner Tromboemboli	0
- Serebrovasküler Olay	3 (60,0)
- Karaciğer-Dalak-İntestinal	1 (20,0)
- Sinüs Ven Trombozu	0
- Diğer	1 (20,0)
Farklı Yıllarda Tromboz	0
Antikoagülan Kullanımı	5 (100)
- Varfarin	3 (60,0)
- Yeni Nesil Oral Antikoagülan	0
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	0
- Riskli Durumda Tedavi	2 (40,0)
Antiagregan Kullanımı	3 (60,0)
Aktive Protein C Rezistansı (n=4)	0
Düşük Protein C	0
Düşük Protein S	1 (20,0)

Tablo 17: (Devamı) Protrombin G20210A Homozigot Mutasyonu Olan Hastaların Özellikleri (N=5)

	N (%)
Düşük Antitrombin	0
Yüksek Lupus Antikoagulanı	0
Antikardiyolipin IgM Pozitifliği	0
Antikardiyolipin IgG Pozitifliği	0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgM Pozitifliği	0
Anti-Beta-2 Glikoprotein IgG Pozitifliği	0
Anti Nükleer Antikor Pozitifliği	1 (20,0)
Homosistein Yüksekliği (n=4)	2 (50,0)
Faktör V Leiden	
- Normal	2 (40,0)
- Homozigot	2 (40,0)
- Heterozigot	1 (20,0)
MTHFR C677T	
- Normal	3 (60,0)
- Homozigot	1 (20,0)
- Heterozigot	1 (20,0)
MTHFR A1298C	
- Normal	3 (60,0)
- Homozigot	2 (40,0)
- Heterozigot	0
Beyaz Küre*	7,2 (6,4-7,7)
Hemoglobin*	11,8 (9,4-11,9)
Trombosit*	327,0 (314,0-382,0)

N: Sayı, *ortanca (25-75 persentil)

Çalışmaya dahil edilen 275 hastanın 23'ünde kombine heterozigot FVL ve PGM, 2'sinde kombine homozigot FVL ve PGM, 1'inde kombine heterozigot FVL ve homozigot PGM, 2'sinde homozigot FVL ve heterozigot PGM vardı.

Protrombin ve Faktör V Leiden kombine homozigot mutasyonu olan iki hastadan biri 43 yaşında kardiyak hastalığı olan bir erkekti. Hastada mezenter iskemi görüldü. Protein S eksikliği eşlik ediyordu. Protrombin ve faktör V Leiden kombine homozigot mutasyonu olan diğer hasta ise 38 yaşında bir kadın olup hipertansiyonu vardı. Hastada SVO görüldü. İki hastada da antifosfolipit antikorları negatifti.

Protrombin homozigot ve faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olan 35 yaş bir kadın hastada tromboz görülmedi ancak tekrarlayan abortus öyküsü vardı. Antifosfolipit antikorları negatifti, protein C-S ve antitrombin düzeyi normaldi.

Faktör V Leiden homozigot ve protrombin heterozigot mutasyonu olan hastalar 25 ve 42 yaşında kadındı. 25 yaşında kadın hastada SVO görüldü. Antifosfolipit antikorları negatifti. Antitrombin, protein C ve S düzeyi normaldi. 42 yaşında kadın hastada dalak enfarktı görüldü. Protein S eksikliği eşlik ediyordu. Antifosfolipit antikorları negatifti.

Daha az sayıda ise pro C ve pro S ve antitrombin eksikliği görüldü. Protein S eksikliği olan 8 hasta vardı. Bu hastaların 6'sı kadındı. 4'ünde venöz tromboz (1'i DVT, 2'si DVT ve PTE, 1'i retinal ven trombozu), 1'inde arteriyel tromboz (2 kere SVO) vardı. Tromboz öyküsü olmayan 3 hastanın sadece birinde özellikli olarak 9 kere başarısız IVF girişim öyküsü vardı. Hastalarda antikor pozitifliği görülmedi.

Protein C eksikliği olan 2'si kadın 1'i erkek olmak üzere 3 hasta vardı. Hastaların birinde OKS kullanırken SMA trombozu-mezenter iskemi geliştiği ve operasyon sonrası dönemde ise DVT olduğu görüldü. Diğer kadın hastada tekrarlayan abortus öyküsü vardı ancak tromboz öyküsü yoktu. Erkek cinsiyetteki hastanın ise aile öyküsü ve sigara kullanımı varken portal ven trombozu olduğu görüldü.

Antitrombin eksikliği olan kadın hastada ise aile öyküsü vardı ancak tromboz öyküsü yoktu.

5. TARTIŞMA

Trombofili, venöz veya arteriyel tromboz gelişme riskinin arttığı kalıtsal veya edinsel nedenlere dayanan bir durumdur (1). Herediter trombofili trombotik olaylarının neredeyse yarısı edinilmiş bir risk faktörünün (ameliyat, uzun süreli yatak istirahati, gebelik, OKS kullanımı) varlığıyla ilişkilidir. Bazı vakalarda birden fazla kalıtsal trombofili formu veya birden fazla edinilmiş trombofili formu vardır ve bu vakalar tromboz açısından daha da büyük bir risk altında görünmektedirler (11).

Çalışmamızda Türk popülasyonunda herediter trombofili yaygınlığını belirlemek ve bu vakalarda en sık görülen mutasyon alt tipinin belirlenmesi, trombozu olan (arteriyel, venöz, venöz+arteriyel tromboz) ve trombozu olmayan hastaların sıklığının belirlenmesi, varolan mutasyon alt tipleriyle tromboz ilişkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Bizim çalışmamızda herhangi bir nedenle trombofili paneli istenen 916 hastada en sık saptanan mutasyon Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu olup %20,3 oranında bulunmuştur. Bu oran daha önce Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda saptanan %7,9-10,9 oranlarından yüksektir (20, 21). Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu çalışmamızda %5,8 oranında saptanırken Türk popülasyonunda yapılan diğer çalışmalarda ise %2,2-6,2 oranında saptandığı görüldü (117,118).

Toplumlarda mutasyon görülme sıklıkları değişkenlik göstermektedir. Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu oranı %5,9 saptanırken, Protrombin gen mutasyonu ise %8,9 oranında saptanmış (119). Orta İran'da yapılan bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu %17 oranında görülmüş (120). Kuzey Amerika'da Kafkas kökenli bireylerde Faktör V Leiden mutasyonu %5 oranında görülürken Kafkas olmayanlarda daha düşük oranda görülmüş (121). Avrupa'da Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu %4,4 oranında görülürken, en yüksek Yunanlılarda %7 oranında görülmüş (24). Kuzeydoğu Almanya'da %7, Arjantin'de %5,1, Venezuela'da %1,6 Kosta Rika'da %2 Hindistanda %1,3 oranlarında Faktör V Leiden mutasyonu görülmüş (122).

Protrombin gen mutasyonu ise Suudi Arabistan’da yapılan çalışmada %8,9 oranında saptanmış (118). Hollanda’da sağlıklı popülasyonda %2,3 iken hasta popülasyonda %6,2 oranında görülmüş (32). İngiltere’de ise sağlıklı popülasyonda 1,2 oranında iken hasta popülasyonda %5,5 oranında görülmüş (123).

Ocak ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada diyabetes mellitus, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, kalp yetmezliği, hemorajik inme, arteriyel tromboz ve aterosklerotik kalp hastalığının olması tromboz riskinde artış olduğunu en çok immobilizasyon ve eşlik eden hereditör trombofili varlığında tromboz riskinin arttığını gösterdi (124). Bizim çalışmamızda da tromboz olan grupta hipertansiyon, diyabet ve aterosklerotik kalp hastalığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ek olarak mutasyon alt gruplarını ayrıca ele aldığımızda ise tromboz durumuna göre karşılaştırıldığında protrombin heterozigot mutasyonu olan hastalarda arteriyel trombozu olan grupta aterosklerotik kalp hastalığı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, FVL heterozigot mutasyonu olan hastalarda ise arteriyel trombozu olan grupta hipertansiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Birçok epidemiyolojik çalışma diyabetli hastalarda VTE riskinin arttığını belirtmektedir. Bai J ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde diyabetes mellitusun VTE riskini artırdığı gösterildi (125). Bizim çalışmamızda da trombozu olan grupta diyabetes mellitus varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sigara içme öyküsü ise Mi Y ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde vaka-kontrol çalışmalarında VTE ile ilişkili bulunurken kohort çalışmalarında anlamlı bulunmadı (126). Bizim çalışmamızda ise trombozu olan grupta sigara öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Toplumumuzda diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi hastalıkların önlenmesi, yaşam tarzı değişiklikleri sigaranın bırakılması altta yatan hereditör bir trombofili nedeni olsa bile tromboz riskinin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Bastos M ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde OKS kullanımının tromboz riskini artırdığı hatta östrojen progesteron içeriği ve dozlarına göre tromboz riskinin daha da artabildiği gösterildi (127). Bizim çalışmamızda da OKS kullanımı tromboz olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Çoğu cerrahi operasyon VTE riskini artırmaktadır. White ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da VTE riski en yüksek olan kalça ve diz artroplastisi iken açık abdominal pelvik prosedürlerin de yüksek VTE riski ile ilişkili olduğu görüldü (128). Bizim çalışmamızda da tromboz öyküsü olan grupta cerrahi öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Yirmi beş hastada operasyon sonrası dönemde tromboz geliştiği görüldü. Bu hastaların 4'ünde ortopedik girişim, 8'inde abdominopelvik girişim, 1'inde bariyatrik cerrahi, 1'inde renal transplantasyon, 1'inde kraniyal girişim, 11'inde sezaryen sonrasında tromboz geliştiği görüldü.

Çalışmamızda trombozu olmayan grupta kadın cinsiyet, aile öyküsü, tekrarlayan abortus istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu hasta grubuna riskli durumlarda profilaksi önerildiği görüldü. Bu gruplarda trombofili taranması ile riskli durumlarda verilen profilaksi sayesinde tromboz riskinin azaltıldığı düşünülmektedir. Amerikan Hematoloji Derneği ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği kılavuzları da bu gruplarda hereditör trombofili taranmasını önermektedir (129, 130).

Gurgey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada trombozu olan 146 hastada protrombin gen mutasyonu ve FVL mutasyonu varlığı incelendi. Trombozu olan hastalarda en sık FVL mutasyonu (%30,8) saptandı. Hastaların %26'sında FVL heterozigot mutasyon %4,8'inde FVL homozigot mutasyon saptandı. Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonu olan hastalarda kadın cinsiyet hakimiyeti görüldü (131). Bizim çalışmamızda da en sık görülen mutasyon FVL mutasyonu olup %67,6'sı heterozigot mutasyon iken %13,8'i homozigot mutasyon olarak saptandı. Hastalarımızın %66,1'i kadındı. Literatürle uyumlu olarak hastalarda en sık derin ven trombozu (%36) ve pulmoner emboli (%18,8) görüldü.

Chiasakul T ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, protein C eksikliği ve protein S eksikliğinin arteriyel iskemik inmeyle ilişkili olduğu gösterildi (132). Ye Z ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonu koroner hastalık riskiyle ilişkili olduğu görüldü (133). Çalışmamızda ise tromboz gelişen hastaların %74,3'ünde venöz tromboz görülürken %21,8'inde arteriyel tromboz görüldü. Faktör V Leiden heterozigot mutasyon saptanan hastaların %10,2'sinde SVO olmak üzere %12,9'unda izole arteriyel tromboz görüldü.

Valeriani ve arkadaşları yapmış olduğu bir meta-analizde arteriyel hastalığı olan hastalarda faktör V Leiden, protrombin, MTHFR ve PAI-1 gen polimorfizmlerini inceledi. Serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı olan hasta grubunda kontrol grubuna göre MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Arteriyel hastalığı olan hasta grubunda kalıtsal trombofili görülme sıklığı ve olasılığının arttığını gösterdi, belirli hasta gruplarında trombofili testlerinin düşünülebileceğini belirtti. Protrombin ve FVL gen polimorfizmi olan hastalarda erkek cinsiyet oranı daha yüksek saptandı (134). Bizim çalışmamızda ise arteriyel trombozu olan grupta protrombin G20210A homozigot mutasyonu ve MTHFR A1298C mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. FVL heterozigot mutasyonu olan arteriyel tromboz gelişen hasta grubunda erkek cinsiyet, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Federici ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada homozigot ve kombine heterozigot FVL ve Protrombin gen mutasyonu olan 75 hastada ilk ve tekrarlayan tromboz insidansı ve ilişkili risk faktörlerini inceledi. Hastaların 47'sinde homozigot FVL, 3'ünde homozigot protrombin gen mutasyonu, 19'unda kombine heterozigot FVL ve protrombin gen mutasyonu, 5'inde kombine homozigot FVL ve heterozigot Protrombin gen mutasyonu, 1'inde heterozigot FVL ve homozigot protrombin gen mutasyonu vardı. Elli dokuz hasta 111 tromboembolik olay yaşadı. Tekrarlayan tromboembolizm oranı %59'du. Tekrarlayan olayların %90'ı hastaların antikoagülasyonla tedavi edilmediği zamanlarda meydana geldiği görüldü. Homozigot

ve kombine heterozigot FVL ve PGM olan hastalarda ilk provoke edilmemiş ve tekrarlayan VTE riskinin arttığı görüldü (135).

Bizim çalışmamızda, kombine heterozigot FVL ve PGM olan 23 hasta varken kombine heterozigot FVL ve homozigot PGM olan 1 hasta vardı. Homozigot PGM eşlik eden hasta 35 yaşında kadın olup tromboz öyküsü ve aile öyküsü yokken tekrarlayan gebelik kaybı vardı. Kombine heterozigot FVL ve PGM olan hastaların 9'unda izole DVT, 3'ünde izole PTE, 2'sinde DVT ve PTE, 2'sinde portal ven trombozu, 1'inde retinal ven trombozu, 1'inde SVO, 1'inde mezenter iskemi varken 5'inde tromboz öyküsü yoktu. Hastaların 2'sinde tekrarlayan DVT varken, 1'inde tekrarlayan SVO vardı.

Martinelli ve arkadaşlarının FVL ve protrombin gen mutasyonundan birine veya her ikisine sahip bireylerde tromboemboli yaygınlığı insidansını karşılaştıran bir çalışma yaptığı görüldü. Protrombin mutasyonu olan hastaların %5,7'sinde, Faktör V Leiden mutasyonu olanların %7,8'inde ve her iki mutasyona sahip olanların %17,1'inde venöz tromboemboli görüldü (136). Bizim çalışmamızda ise izole FVL mutasyonu olan 196 hastanın %72,9'unda tromboz görülürken bunların %10,2'sinde venöz tromboemboli (DVT ve PTE) görüldü. İzole PGM olan 30 hastanın ise %73,3'ünde tromboz görülürken bunların %13,3'ünde venöz tromboemboli görüldü. Tekrarlayan DVT ise izole FVL mutasyonu olan hastaların %7,6'sında görülürken izole PGM olan hastaların %3,3'ünde görüldü. Kombine PGM ve FVL mutasyonu olan 28 hastanın %78,5'inde tromboz görülürken venöz tromboemboli %7,1'inde görüldü. Hastaların %32,1'inde DVT görülürken tekrarlayan DVT %10,7'sinde görüldü. Kombine mutasyon olan hastalarda tromboz görülme oranı ve tekrarlayan DVT görülme oranı izole mutasyonu olan hastalardan daha yüksek bir oranda bulundu. Ancak kombine mutasyon saptanan hasta sayısının az olması nedeniyle izole mutasyon görülen grupla tromboz görülme oranları arasındaki oransal fark az saptandı.

Çalışmamızda protrombin heterozigot mutasyonu olan hastaların %3,8'ine FVL homozigot mutasyonu eşlik ederken %43,4'üne FVL heterozigot mutasyonunun eşlik ettiği görüldü. Literatürde direkt kombine mutasyon görülen hastaların prevalansına yönelik bir çalışma bulunamadı. Vaka raporu olarak yazılan bildiriler

görüldü. FVL homozigot mutasyonunun genel olarak daha az görülmesinin bu farka neden olduğu düşünüldü.

Rosendaal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada protrombin homozigot mutasyonu genel popülasyonda %0,1 oranında iken tromboemboli olanlarda ise %2 oranında görüldü (33). Sri Lanka'da arteriyel tromboz, venöz tromboz ve gebelik komplikasyonları olan toplamda 825 hastada protrombin gen mutasyonu prevalansı üzerine yapılan bir çalışmada hastaların 8'inde (%0,8'inde) heterozigot mutasyon saptandığı görülürken homozigot mutasyon saptanmadı. Arteriyel trombozu olan hastaların 2'sinde, venöz tromboz olanların 4'ünde ve gebelik komplikasyonu olanların 1'inde protrombin heterozigot mutasyon saptandı. Bu oranın Kafkas ve Akdeniz popülasyonlarına göre düşük olduğu görülse de diğer Asya popülasyonlarına kıyasla nispeten yüksek olduğu görüldü (137).

Homozigot protrombin mutasyonuna ilişkin 2006'da Bosler ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür incelemesinde 70 vaka görülmüş. Bildirilen vakaların %40'ı asemptomatik olup semptomatik olan hastaların çoğunda trombotik riski artırabilecek ek risk faktörleri olduğu görülmüş. Homozigot mutasyonda daha yüksek bir trombotik risk beklenmiş ancak vakalara bakıldığında heterojen bir fenotip görülmüş. Örneğin 72 yaş erkek bir hasta iki cerrahi prosedüre rağmen asemptomatik kalmış ancak genç bir hastada ise şiddetli ve tekrarlayan VTE'ler görülmüş (138).

Shemesh ve arkadaşları yaptığı retrospektif bir çalışmada 1996-2015 yıllarında Protrombin mutasyonu açısından 239 hastayı inceledi. 30 hastada homozigot mutasyon saptadı. Hastaların yarısında VTE gelişirken, %20'sinde tekrarlayan VTE ve %66,7'sinde ise obstetrik komplikasyon görüldü. Homozigot hastalarda VTE tekrarı ve obstetrik komplikasyon riskinin arttığı görüldü (139).

Bizim çalışmamızda da en nadir görülen protrombin homozigot mutasyonu olup 5 hastada (%1,8) görüldü. Hastaların 3'ü kadındı. İzole homozigot mutasyon görülen 2 hastada SVO görüldü. FVL heterozigot mutasyon eşlik eden bir hastada tromboz öyküsü yokken tekrarlayan gebelik kaybı görüldü. FVL homozigot mutasyon eşlik eden 2 hastada ise mezenter iskemi ve SVO görüldü. Bizim hasta grubumuz da

literatürde görülen heterojen hasta grubunu desteklemektedir. Hasta sayısının az olmasına bağlı olarak venöz trombozun görülmediği düşünüldü.

Amerikan Hematoloji Derneği 2020 venöz tromboemboli tedavi kılavuzunda vitamin K antagonistlerinin yerine artık direkt oral antikoagülanların tedavide kullanılmasını önermektedir (140). Khider ve arkadaşları yaptığı bir meta-analizde direkt oral antikoagülanların kullanıldığı hereditör trombofili vakalarını içeren çalışmaları incelemiştir. Tromboz riski, genetik mutasyona bağlı hasta alt grupları arasında farklılık gösterse de trombofili hastalarında güvenli ve etkili olduğu gösterilen çalışmalar görülmüş ancak sınırlı veriler nedeniyle trombofili hastaları için henüz rehberlik sağlamamaktadır (141). Margaglione ve arkadaşları akut VTE gelişen hasta gruplarında antikoagülan tedavi seçimi üzerine bir çalışma yaptı. Bu çalışmada 4866 VTE hastası arasında 446 hastada hereditör trombofili saptandı. Trombofili hastalarından 172'si vitamin K antagonisti alırken 274'ü direkt oral antikoagülan aldı. DOAK ile tedavi edilen hastalarda VKA alan gruba göre klinik açıdan anlamlı olmayan kanama olayları daha az görülürken majör kanama ve trombotik olaylar açısından anlamlı fark izlenmedi (142). Bizim çalışmamızda hastalarımıza %43,2 vitamin K antagonisti verilirken %17,9 direkt oral antikoagülan verildiği görüldü. DOAK kullanımı takip sıklığının daha az olması majör kanama riskinin daha az olması nedeniyle daha avantajlı olsa da ülkemizde geri ödeme koşullarını sağlamaması ve maliyetli olması nedeniyle daha az tercih edildiği düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri tek merkezde ve retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Retrospektif çalışmalardan kaynaklanabilecek veri kayıpları en aza indirilmeye çalışılmıştır. İkincisi ise incelenen grubun hasta sayısının az olmasıdır. Hasta sayısının daha çok olduğu bir çalışma ile daha etkin sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, Türk popülasyonunda herediter trombofili tanıli hastalar arasında en sık görülen faktör V leiden mutasyonu olup onu protrombin gen mutasyonu ve protein S eksikliği takip etmektedir. Herediter trombofili saptanan hastaların %73,5'inde tromboz geliştiği görüldü. %54,5'inde venöz tromboz, %16'sında arteriyel tromboz, %3'ünde venöz+arteriyel tromboz görüldü. Arteriyel tromboz ile herediter trombofili arasındaki ilişki çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda arteriyel tromboz görülen grupla venöz tromboz görülen grup karşılaştırıldığında arteriyel tromboz görülen grupta homozigot protrombin gen mutasyonu ve MTHFR A1298C mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Arteriyel tromboz görülen hastalarda bu mutasyonların taranması geniş çaplı hasta popülasyonunu içeren çalışmalarla daha net gösterilebilir.

Elde edilen veriler herediter trombofili saptanan hastalarda tromboz riskini öngörmede genetik nedenlerin tek başına yeterli olmadığı ve eşlik eden risk faktörlerinin varlığı ile birlikte değerlendirildiğinde tromboz gelişimi açısından anlamlı olabileceğini göstermiştir. Klinik değerlendirmede risk faktörleri ve genetik nedenlerin beraber ele alınması gerektiği öngörülmüştür.

Bu çalışma, Türk popülasyonunda herediter trombofili prevalansını, bu hastalarda arteriyel/venöz tromboz görülme sıklığını, tanı esnasında olası risk faktörlerinin (sigara öyküsü, aile öyküsü, tetikleyici faktörler- OKS kullanımı/gebelik/yolculuk/ immobilité/cerrahi öyküsü) varlığını göstererek herediter trombofili saptanan hastaların klinik yönetim stratejilerinin daha net belirlenmesi ve gereksiz antikoagülan kullanımının önlenmesine yönelik gelecekte yapılacak geniş ölçekli ve prospektif çalışmalara yol gösterici niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Martinelli, I., Bucciarelli, P., & Mannucci, P. M. (2010). Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Critical care medicine*, 38(2 Suppl), S3–S9.
2. Dağlıoğlu G., & Şener M. (2023). Hemostaz. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 16(3), 1-6.
3. Bagot, C. N., & Arya, R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, 143(2), 180–190.
4. Chung, I., & Lip, G. Y. (2003). Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 33(5-6), 449–454.
5. Seligsohn, U., & Lubetsky, A. (2001). Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England journal of medicine*, 344(16), 1222–1231.
6. Wolberg, A. S., Aleman, M. M., Leiderman, K., & Machlus, K. R. (2012). Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesthesia and analgesia*, 114(2), 275–285.
7. Bark, D. L., Jr, & Ku, D. N. (2010). Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis. *Journal of biomechanics*, 43(15), 2970–2977.
8. Ekinci Ö, Demir C, Kara E, Ebinç S (2016). *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 9(4), 22-7.
9. Shah P. K. (2009). Inflammation and plaque vulnerability. *Cardiovascular drugs and therapy*, 23(1), 31–40.
10. Carvalho ACA. Hemostasis and Thrombosis. Ed: Schiffman FJ. Hematologic Pathophysiology. Lippincott-Raven. Philadelphia-New York. 1998:161-244.
11. Bertina R. M. (2001). Genetic approach to thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*, 86(1), 92–103.
12. Rosendaal F. R. (1999). Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet (London, England)*, 353(9159), 1167–1173.
13. Erkurt M A, Berber İ (2016). Edinsel Trombofili Nedenleri. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 9(4), 7-12.
14. Crowther, M. A., & Kelton, J. G. (2003). Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Annals of internal medicine*, 138(2), 128–134.

15. Dahlbäck B. (2008). Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 112(1), 19–27.
16. Feero W. G. (2004). Genetic thrombophilia. *Primary care*, 31(3), 685–xi.
17. Pastori, D., Cormaci, V. M., Marucci, S., Franchino, G., Del Sole, F., Capozza, A., Fallarino, A et al. (2023). A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3169.
18. Bertina, R. M., Koeleman, B. P., Koster, T., Rosendaal, F. R., Dirven, R. J., de Ronde, H., van der Velden, P. A., & Reitsma, P. H. (1994). Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369(6475), 64–67.
19. Yıldız, E. ve Türkmen, FM (2020). Türk popülasyonunda Faktör V Leiden mutasyon sıklığı ve coğrafi dağılımı. *Translasyonel Dahiliye Dergisi*, 8 (4), 268-273.
20. Özbek N. (2009). Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology*, 26(1), 9–11.
21. Atasay, B., Arsan, S., Günlemez, A., Kemahli, S., & Akar, N. (2003). Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatric hematology and oncology*, 20(8), 627–634.
22. Hessner, M. J., Luhm, R. A., Pearson, S. L., Endean, D. J., Friedman, K. D., & Montgomery, R. R. (1999). Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thrombosis and haemostasis*, 81(5), 733–738.
23. Pepe, G., Rickards, O., Vanegas, O. C., Brunelli, T., Gori, A. M., Giusti, B et al. (1997). Prevalence of factor V Leiden mutation in non-European populations. *Thrombosis and haemostasis*, 77(2), 329–331.
24. Rees, D. C., Cox, M., & Clegg, J. B. (1995). World distribution of factor V Leiden. *Lancet (London, England)*, 346(8983), 1133–1134.
25. Arseven O. Venöz Tromboembolizm. In: Özlü T, Metintaş M, Kaya A. TTD Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler Kitabı. Ankara: Poyraz yayınları; 2006: 341-56.
26. Lee R. (2001). Factor V Leiden: a clinical review. *The American journal of the medical sciences*, 322(2), 88–102.
27. Rosenberg R. D. (2001). Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states: clinical utility of activation peptide assays in predicting thrombotic events in different clinical populations. *Thrombosis and haemostasis*, 86(1), 41–50.

28. Stolz, E., Kemkes-Matthes, B., Pötzsch, B., Hahn, M., Kraus, J., Wirbartz, A., & Kaps, M. (2000). Screening for thrombophilic risk factors among 25 German patients with cerebral venous thrombosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 102(1), 31–36.
29. Ağaoğlu, N., Mustafa, N. A., & Türkyilmaz, S. (2003). Prothrombotic disorders in patients with mesenteric vein thrombosis. *Journal of investigative surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research*, 16(5), 299–304.
30. El-Karakasy, H., El-Koofy, N., El-Hawary, M., Mostafa, A., Aziz, M., El-Shabrawi, M. et al. (2004). Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Annals of hematology*, 83(11), 712–715.
31. Vermeer, C., & De Boer-Van den Berg, M. A. (1985). Vitamin K-dependent carboxylase. *Haematologia*, 18(2), 71–97.
32. Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & Bertina, R. M. (1996). A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88(10), 3698–3703.
33. Rosendaal, F. R., Doggen, C. J., Zivelin, A., Arruda, V. R., Aiach, M., Siscovick, D. S. Et al. (1998). Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*, 79(4), 706–708.
34. Christiansen, S. C., Cannegieter, S. C., Koster, T., Vandenbroucke, J. P., & Rosendaal, F. R. (2005). Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 293(19), 2352–2361.
35. Simone, B., De Stefano, V., Leoncini, E., Zacho, J., Martinelli, I., Emmerich, J., Rossi, E. Et al. (2013). Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*, 28(8), 621–647.
36. De Stefano, V., Martinelli, I., Mannucci, P. M., Paciaroni, K., Chiusolo, P., Casorelli, I., Rossi, E., & Leone, G. (1999). The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *The New England journal of medicine*, 341(11), 801–806.
37. Ehrenforth, S., Ludwig, G., Klinker, S., Krause, M., Scharrer, I., & Nowak-Gottl, U. (1998). The prothrombin 20210 A allele is frequently coinherited in young carriers of the factor V Arg 506 to Gln mutation with venous thrombophilia. *Blood*, 91(6), 2209–2210.
38. Clouse, L. H., & Comp, P. C. (1986). The regulation of hemostasis: the protein C system. *The New England journal of medicine*, 314(20), 1298–1304.

39. Foster, D. C., Yoshitake, S., & Davie, E. W. (1985). The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(14), 4673–4677.
40. Nicolaes, G. A., & Dahlbäck, B. (2003). Congenital and acquired activated protein C resistance. *Seminars in vascular medicine*, 3(1), 33–46.
41. Griffin, J. H., Mosher, D. F., Zimmerman, T. S., & Kleiss, A. J. (1982). Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. *Blood*, 60(1), 261–264.
42. Mannucci, P. M., & Vigano, S. (1982). Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet (London, England)*, 2(8296), 463–467.
43. Plutzky, J., Hoskins, J. A., Long, G. L., & Crabtree, G. R. (1986). Evolution and organization of the human protein C gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(3), 546–550.
44. Reitsma, P. H., Bernardi, F., Doig, R. G., Gandrille, S., Greengard, J. S., Ireland, H., Krawczak, M. et al. (1995). Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thrombosis and haemostasis*, 73(5), 876–889.
45. Reitsma, P. H., Poort, S. R., Allaart, C. F., Briët, E., & Bertina, R. M. (1991). The spectrum of genetic defects in a panel of 40 Dutch families with symptomatic protein C deficiency type I: heterogeneity and founder effects. *Blood*, 78(4), 890–894.
46. Romeo, G., Hassan, H. J., Staempfli, S., Roncuzzi, L., Cianetti, L., Leonardi, A., Vicente, V. et al. (1987). Hereditary thrombophilia: identification of nonsense and missense mutations in the protein C gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(9), 2829–2832.
47. Lind, B., Johnsen, A. H., & Thorsen, S. (1997). Naturally occurring Arg(-1) to His mutation in human protein C leads to aberrant propeptide processing and secretion of dysfunctional protein C. *Blood*, 89(8), 2807–2816.
48. Tait, R. C., Walker, I. D., Reitsma, P. H., Islam, S. I., McCall, F., Poort, S. R., Conkie, J. A., & Bertina, R. M. (1995). Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thrombosis and haemostasis*, 73(1), 87–93.
49. Mateo, J., Oliver, A., Borrell, M., Sala, N., & Fontcuberta, J. (1997). Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thrombosis and haemostasis*, 77(3), 444–451.

50. Heijboer, H., Brandjes, D. P., Büller, H. R., Sturk, A., & ten Cate, J. W. (1990). Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*, 323(22), 1512–1516.
51. Martinelli, I., Mannucci, P. M., De Stefano, V., Taioli, E., Rossi, V., Crosti, F., Paciaroni, K., Leone, G., & Faioni, E. M. (1998). Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*, 92(7), 2353–2358.
52. Koster, T., Rosendaal, F. R., Briët, E., van der Meer, F. J., Colly, L. P., Trienekens, P. H. Et al. (1995). Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood*, 85(10), 2756–2761.
53. Broekmans, A. W., Veltkamp, J. J., & Bertina, R. M. (1983). Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families. *The New England journal of medicine*, 309(6), 340–344
54. Wintzen, A. R., Broekmans, A. W., Bertina, R. M., Briët, E., Briët, P. E., Zecha, A. et al. (1985). Cerebral haemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: evidence for "spontaneous" cerebral venous thrombosis. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 290(6465), 350–352.
55. De Bruijn, S. F. T. M., Stam, J., Koopman, M. M. W., & Vandenbroucke, J. P. (1998). Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *Bmj*, 316(7131), 589-592
56. Esmon CT. Protein S and protein C Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies. *Trends Cardiovasc Med* 1992; 2:214.
57. Schwarz, H. P., Fischer, M., Hopmeier, P., Batard, M. A., & Griffin, J. H. (1984). Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*, 64(6), 1297–1300.
58. Comp, P. C., Nixon, R. R., Cooper, M. R., & Esmon, C. T. (1984). Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *The Journal of clinical investigation*, 74(6), 2082–2088.
59. Broekmans, A. W., Bertina, R. M., Reinalda-Poot, J., Engesser, L., Muller, H. P., Leeuw, J. A. et al. (1985). Hereditary protein S deficiency and venous thrombo-embolism. A study in three Dutch families. *Thrombosis and haemostasis*, 53(2), 273–277.
60. Gandrille, S., Borgel, D., Sala, N., Espinosa-Parrilla, Y., Simmonds, R., Rezende, S., Lind, B. et al. & Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2000). Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thrombosis and haemostasis*, 84(5), 918.

61. Oner, F., Kaya, A., Doğan, R., & Numanoğlu, N. (2003). Venöz Tromboembolizmde Kalitsal Risk Faktörleri [Genetic risk factors of venous thromboembolism]. *Tüberkuloz ve toraks*, 51(1), 60–69.
62. Gupta A, Tun AM, Gupta K, et al. Protein S Deficiency. [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/>
63. Khor, B., & Van Cott, E. M. (2010). Laboratory tests for antithrombin deficiency. *American journal of hematology*, 85(12), 947–950.
64. Patnaik, M. M., & Moll, S. (2008). Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14(6), 1229–1239.
65. Perry D. J. (1994). Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood reviews*, 8(1), 37–55.
66. Maclean, P. S., & Tait, R. C. (2007). Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*, 67(10), 1429–1440.
67. Corral, J., de la Morena-Barrio, M. E., & Vicente, V. (2018). The genetics of antithrombin. *Thrombosis research*, 169, 23–29.
68. Ambruso, D. R., Leonard, B. D., Bies, R. D., Jacobson, L., Hathaway, W. E., & Reeve, E. B. (1982). Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule. *Blood*, 60(1), 78–83.
69. Hsu E, Moosavi L. Biochemistry, Antithrombin III. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545295/>
70. Tait, R. C. (1991). Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors. *Thromb Haemost*, 65, 839–839.
71. Tait, R. C., Walker, I. D., Perry, D. J., Islam, S. I., Daly, M. E., McCall, F., Conkie, J. A., & Carrell, R. W. (1994). Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *British journal of haematology*, 87(1), 106–112.
72. Robinson, K., Arheart, K., Refsum, H., Brattström, L., Boers, G., Ueland, P., Rubba, P. et al. (1998). Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*, 97(5), 437–443.
73. Vermeulen, E. G., Stehouwer, C. D., Twisk, J. W., van den Berg, M., de Jong, S. C., Mackaay, A. J. et al. (2000). Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 355(9203), 517–522.

74. Goyette, P., Pai, A., Milos, R., Frosst, P., Tran, P., Chen, Z., Chan, M., & Rozen, R. (1998). Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*, 9(8), 652–656.
75. Türk Hematoloji Derneği. Kalıtsal Trombofili; Tanı ve Tedavi Kılavuzu: Ulusal Tedavi Rehberi. 1. Baskı. Ankara: Dernek; Temmuz 2011.
76. Sazci, A., Ergul, E., Kaya, G., & Kara, I. (2005). Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell biochemistry and function*, 23(1), 51–54.
77. Haverkate, F., & Samama, M. (1995). Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thrombosis and haemostasis*, 73(1), 151–161.
78. Bertina, R. M., van der Linden, I. K., Engesser, L., Muller, H. P., & Brommer, E. J. (1987). Hereditary heparin cofactor II deficiency and the risk of development of thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 57(2), 196–200.
79. Tait, R. C., Walker, I. D., Conkie, J. A., Islam, S. I., & McCall, F. (1996). Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 76(6), 1004–1008.
80. Wang, J., Wang, C., Chen, N., Shu, C., Guo, X., He, Y., & Zhou, Y. (2014). Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thrombosis research*, 134(6), 1241–1248.
81. Saito H. (1987). Contact factors in health and disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 13(1), 36–49.
82. Lodi, S., Isa, L., Pollini, E., Bravo, A. F., & Scalvini, A. (1984). Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII-deficiency and myocardial infarction. *Scandinavian journal of haematology*, 33(1), 80–82.
83. Garcia, D., & Erkan, D. (2018). Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England journal of medicine*, 378(21), 2010–2021.
84. Khamashta, M. A., & Amigo, M. C. (2015). Antiphospholipid syndrome: overview of pathogenesis, diagnosis, and management. *Rheumatology*, 1144-1152.
85. Cervera, R., Piette, J. C., Font, J., Khamashta, M. A., Shoenfeld, Y., Camps, M. T., Jacobsen, S. et al. Euro-Phospholipid Project Group (2002). Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis and rheumatism*, 46(4), 1019–1027.
86. Giannakopoulos, B., Passam, F., Ioannou, Y., & Krilis, S. A. (2009). How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 113(5), 985–994.

87. Barbhuiya, M., Zuily, S., Naden, R., Hendry, A., Manneville, F., Amigo, M. C., Amoura, Z. et al. ... ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators (2023). The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 75(10), 1687–1702.
88. Ashraf, N., Visweshwar, N., Jaglal, M., Sokol, L., & Laber, D. (2019). Evolving paradigm in thrombophilia screening. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 30(5), 249–252.
89. Connors J. M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *The New England journal of medicine*, 377(12), 1177–1187.
90. Colucci, G., & Tsakiris, D. A. (2017). Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 23(8), 893–899.
91. Uresandi, F., Blanquer, J., Conget, F., de Gregorio, M. A., Lobo, J. L., Otero, R. et al. (2004). Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar [Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism]. *Archivos de bronconeumologia*, 40(12), 580–594.
92. Patel S, Singh R, Preuss CV, et al. Warfarin. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
93. Doliner, B., Jaller, J. A., Lopez, A. J., & Lev-Tov, H. (2019). Treatments to prevent primary venous ulceration after deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders*, 7(2), 260–271.e1.
94. Alexander, P., Visagan, S., Issa, R., Gorantla, V. R., & Thomas, S. E. (2021). Current Trends in the Duration of Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Cureus*, 13(10), e18992.
95. Sharp, C. R., deLaforcade, A. M., Koenigshof, A. M., Lynch, A. M., & Thomason, J. M. (2019). Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex.: 2001)*, 29(1), 75–87.
96. Badjatiya, A., & Rao, S. V. (2019). Advances in Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for NSTEMI-ACS. *Current cardiology reports*, 21(1), 3.
97. Chen, A., Stecker, E., & A Warden, B. (2020). Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *Journal of the American Heart Association*, 9(13), e017559.

98. Rose, D. K., & Bar, B. (2018). Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 27(8), 2049–2058.
99. Dunois C. (2021). Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*, 9(5), 445.
100. Oduah, E. I., Linhardt, R. J., & Sharfstein, S. T. (2016). Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 9(3), 38.
101. Brown, E., Clarke, J., Edward, K. L., & Giandinoto, J. A. (2016). Point-of-care testing of activated clotting time in the ICU: is it relevant?. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 25(11), 608–612.
102. Turan, G. (2016). Koagülasyon Mekanizmaları ve Antikoagülan İlaçlar. *Boğaziçi Tıp Dergisi*, 3(2), 71-75.
103. Chandarajoti, K., Liu, J., & Pawlinski, R. (2016). The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 14(6), 1135–1145.
104. Dempfle, C. E., Zharkowa, U., Elmas, E., Ahmad-Nejad, P., Neumaier, M., & Borggreffe, M. (2009). Heptest-STAT, a new assay for monitoring of low-molecular-weight heparins, is not influenced by pregnancy-related changes of blood plasma. *Thrombosis and haemostasis*, 102(5), 1001–1006.
105. Sneader W. (2000). The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321(7276), 1591–1594.
106. Mekaj, Y. H., Daci, F. T., & Mekaj, A. Y. (2015). New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 1449–1456.
107. Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G. A., Hirsh, J., & Roth, G. (2004). Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3 Suppl), 234S–264S.
108. Pedersen, A. K., & FitzGerald, G. A. (1984). Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *The New England journal of medicine*, 311(19), 1206–1211.
109. Maree, A. O., & Fitzgerald, D. J. (2007). Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*, 115(16), 2196–2207.
110. Dorsam, R. T., & Kunapuli, S. P. (2004). Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *The Journal of clinical investigation*, 113(3), 340–345.

111. Wallentin L. (2009). P2Y₁₂ inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European heart journal*, 30(16), 1964–1977.
112. Meadows, T. A., & Bhatt, D. L. (2007). Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circulation research*, 100(9), 1261–1275.
113. Brandt, J. T., Close, S. L., Iturria, S. J., Payne, C. D., Farid, N. A., Ernest, C. S., 2nd, Lachno, D. R., Salazar, D., & Winters, K. J. (2007). Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 5(12), 2429–2436.
114. Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Hockett, R. D., Brandt, J. T. et al. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 119(19), 2553–2560.
115. Middeldorp, S., Nieuwlaat, R., Baumann Kreuziger, L., Coppens, M., Houghton, D., James, A. H. et al. (2023). American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood advances*, 7(22), 7101–7138.
116. Arachchillage, D. J., Mackillop, L., Chandratheva, A., Motawani, J., MacCallum, P., & Laffan, M. (2022). Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *British journal of haematology*, 198(3), 443–458.
117. Buğan, B., Yıldırım, E., Torun, D., Kozan, S., Çelik, M., & Çelik, T. (2016). Is Turkey a prothrombin gene mutation region similar to the Mediterranean countries?. *Anatolian journal of cardiology*, 16(3), 228.
118. Akar, N., Misirlioğlu, M., Akar, E., Avcu, F., Yalçın, A., & Sözüoğlu, A. (1998). Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*, 58(3), 249.
119. Madkhaly, F., Alshaikh, A., Alkhail, H. A., Alnounou, R., & Owaidah, T. (2021). Prevalence of positive factor V Leiden and prothrombin mutations in samples tested for thrombophilia in Saudi Arabia. *American journal of blood research*, 11(3), 255–260.
120. Ehsani, M., Imani, A., & Moravveji, A. (2018). Prevalence of factor V Leiden, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in patients with deep vein thrombosis in Central Iran. *Molecular biology reports*, 45(4), 621–624.
121. Gregg, J. P., Yamane, A. J., & Grody, W. W. (1997). Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations. *American journal of medical genetics*, 73(3), 334–336.
122. Herrmann, F. H., Koesling, M., Schröder, W., Altman, R., Bonilla, R. J., Lopaciuk, S.,... & Singh, J. R. (1998). Epidemiology of Factor V Leiden mutation in various populations: Northeastern Germany, Poland, Argentina, Venezuela, Costa Rica and India. In 27. *Hämophilie-Symposium Hamburg 1996: HIV-Infektion Substitutionstherapie und Infektionen Akutbehandlung der*

Hemmkörper-Hämophilie Thrombophilie Pädiatrie Kasuistiken (pp. 347-351). Springer Berlin Heidelberg.

123. Cumming, A. M., Keeney, S., Salden, A., Bhavnani, M., Shwe, K. H., & Hay, C. R. (1997). The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *British journal of haematology*, 98(2), 353–355.
124. Ocak, G., Vossen, C. Y., Verduijn, M., Dekker, F. W., Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., & Lijfering, W. M. (2013). Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 11(1), 116–123.
125. Bai, J., Ding, X., Du, X., Zhao, X., Wang, Z., & Ma, Z. (2015). Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*, 135(1), 90–95.
126. Mi, Y., Yan, S., Lu, Y., Liang, Y., & Li, C. (2016). Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(32), e4495.
127. de Bastos, M., Stegeman, B. H., Rosendaal, F. R., Van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F. M., Stijnen, T., & Dekkers, O. M. (2014). Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(3), CD010813.
128. White, R. H., Zhou, H., & Romano, P. S. (2003). Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and haemostasis*, 90(3), 446–455.
129. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2018). ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 132(1), e18–e34.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics (2018). ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 132(1), e18–e34.
131. Gurgey, A., Haznedaroglu, I. C., Egesel, T., Buyukasik, Y., Ozcebe, O. I., Sayinalp, N. Ve ark. (2001). Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *American journal of hematology*, 67(2), 107–111.
132. Chiasakul, T., De Jesus, E., Tong, J., Chen, Y., Crowther, M., Garcia, D., Chai-Adisaksopha, C. et al. (2019). Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 8(19), e012877.

133. Ye, Z., Liu, E. H., Higgins, J. P., Keavney, B. D., Lowe, G. D., Collins, R., & Danesh, J. (2006). Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet (London, England)*, 367(9511), 651–658.
134. Valeriani, E., Pastori, D., Astorri, G., Porfidia, A., Menichelli, D., & Pignatelli, P. (2023). Factor V Leiden, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 gene polymorphisms in patients with arterial disease: A comprehensive systematic-review and meta-analysis. *Thrombosis research*, 230, 74–83.
135. Federici, E. H., & Al-Mondhry, H. (2019). High risk of thrombosis recurrence in patients with homozygous and compound heterozygous factor V R506Q (Factor V Leiden) and prothrombin G20210A. *Thrombosis research*, 182, 75–78.
136. Martinelli, I., Bucciarelli, P., Margaglione, M., De Stefano, V., Castaman, G., & Mannucci, P. M. (2000). The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *British Journal of Haematology*, 111(4), 1223–1229.
137. Gunathilake, K. M., Sirisena, U. N., Nisansala, P. K., Goonasekera, H. W., Jayasekara, R. W., & Dissanayake, V. H. (2015). The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders. *Indian journal of hematology & blood transfusion: an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 31(3), 356–361.
138. Bosler, D., Mattson, J., & Crisan, D. (2006). Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. A paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*, 8(4), 420–425.
139. Shemesh, A., Hoffman, R., Nadir, Y., Keren-Politansky, A., Monreal, M., Brenner, B., & Tzoran, I. (2017). Clinical significance of prothrombin G20210A mutation in homozygous patients. *American journal of hematology*, 92(10), E618–E620.
140. Ortel, T. L., Neumann, I., Ageno, W., Beyth, R., Clark, N. P., Cuker, A., Hutten, B. A., Jaff, M. R. et al. (2020). American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood advances*, 4(19), 4693–4738.
141. Khider, L., Gendron, N., & Mauge, L. (2022). Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1821.
142. Margaglione, M., Antonucci, E., D'Andrea, G., Migliaccio, L., Ageno, W., Bucherini, E., Cosmi, B. et al. (2020). Anticoagulation in Italian patients with venous thromboembolism and thrombophilic alterations: findings from START2 register study. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 18(6), 486–495.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Habibe Akbaba

İletişim Adresi :

Yabancı Dili : İngilizce

II. Eğitim

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği 07/2021- Halen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2014-2020

Özel Çağrı Fen Lisesi 2010-2014

III. Ünvanları

Pratisyen Hekim

Asistan Hekim

IV. Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği- Asistan Hekim 2021- Halen

Akçakoca Devlet Hastanesi- Pratisyen Hekim 10/2020-07/2021

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 1-24- 191

191 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Hereditör Trombofili Hastalarının Retrospektif İncelenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hereditör Trombofili Hastalarının Retrospektif İncelenmesi			
ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☒	PROSPEKTİF ☐	ANKET ☐	DİĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DİĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Habibe AKBABA'ya ait tez çalışması olan			
Karar No: TABED 1/ 191 /2024	Tarih: 08/05/2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

1 NÖLÜ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İleriditer Trombofili Hastalarının Retrospektif İncelenmesi
------------------------------	---

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☐	
Prof. Dr. Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ali YAVUZCAN	Kadın Doğum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ali Ulaş TUĞCU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Neonatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒	

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Habibe AKBABA
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	27/07/2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	27/07/2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. İhsan ATEŞ
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç.Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)
Hereditör Trombofili Hastalarının Retrospektif İncelenmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)
Türk popülasyonunda herhangi bir sebeple bakılan trombofili panelinde hangi mutasyon alt tipi vardır? Bu hastalarda tromboz (arteriyel,venöz) oranı nedir? Genetik panel ile arteriyel/venöz tromboz gelişimi arasında herhangi bir ilişki var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)
Hereditör trombofili, genetik olarak venöz tromboemboli eğiliminin artması olarak adlandırılır. Gerçek prevalansı tam bilinmemekle birlikte, hereditör faktörlerin venöz tromboembolizm (VTE) olgularının yaklaşık %25-50'sinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Hereditör trombofililerin başlıcaları Aktive protein C direnci/ Faktör V Leiden, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, Protrombin (Faktör II) G20210A, Hiperhomosisteinemi, Disfibrinojenemi, PAI-1 artışıdır. VTE ile başvuran birçok hastada edinilmiş veya kalıtsal trombofili tespit edilebilir.Trombofili testi sıklıkla VTE'li hastalarda, özellikle de bu hastaların genç olması, tekrarlayan atakları olması, olağandışı bölgelerde trombozu olması veya hastalığın aile öyküsünün pozitif olması durumunda yapılır. Venöz tromboembolizmin yönetimi için Amerikan Hematoloji Derneği 2023 kılavuzunda VTE hastalarına veya VTE ve trombofili hasta yakınlarına trombofili test yapılmasının pozitif test sonucu bulma olasılığının orta ila yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu da trombofili varlığını veya yokluğunu bilmenin artan değerinin düşük olabileceğini düşündürmektedir.
3-Araştırma amacı (Objectives)
Türk popülasyonda hereditör trombofili vakalarında trombozu olmayan ve arteriyel, venöz, venöz+arteriyel trombozu olan hastaların sıklığının belirlenmesi ile varolan mutasyon alt tipleriyle trombozun ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Mutasyon alt tiplerine göre tetikleyici risk faktörlerinin varlığıyla tromboz gelişiminin arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Hereditör trombofili tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif olarak taranarak tanı esnasında edinsel nedenlerin ve olası risk faktörlerinin (sigara öyküsü, aile öyküsü, tetikleyici faktörler- oks kullanımı/gebelik/yolculuk/ immobilité/ cerrahi öyküsü) incelenmesi, arteriyel/venöz tromboz öyküsü, tromboz bölgelerinin incelenmesi, antikoagülan/antiagregan kullanımı güncel literatür gözetilerek tartışılması planlanmıştır.
4-Hipotez (Hypothesis) Hereditör trombofili hastalarında en sık FV Leiden ve FII mutasyonu görülür. En sık venöz tromboz görülmüştür. Mutasyon alt tipleri ile venöz tromboz arasında anlamlı ilişki varken arteriyel tromboz arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif, gözlemsel, tanımlayıcı bir araştırma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Trombofili tanılı hematoloji polikliniğine başvuran hastalar Cinsiyet fark etmeksizin 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edilmiştir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Çalışmanın birincil sonlanım noktası herhangi bir sebeple bakılan genetik trombofili panelinde en sık görülen mutasyon alt tipini belirlemek ve bu hastalarda tromboz gelişim sıklığını belirlemek. İkincil sonlanım noktası bu hastalarda arteriyel, venöz tromboz oranını belirleyerek genetik panel ile arteriyel/venöz tromboz gelişimi arasında ilişki olup olmadığının gösterilmesi.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji kliniğinde yürütülecektir. Çalışmaya hematoloji polikliniğine başvuran trombofili tanılı hastaların verilerin parametrelerine hastane sistemi ve dosya arşiv taraması yapılarak incelenerek bakılacaktır. Veriler, Dr. Habibe AKBABA tarafından kayıt altına alınacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Çalışmamızda hastalar retrospektif olarak taranacak olup istatistiksel güç analizi yapılmamıştır. Çalışmaya hematoloji polikliniğe başvuran hastalar alınacaktır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapılacaktır. Demografik özellikler ve devamlı değişkenler ortalama değerler (+standart sapma) ve ortanca değer (minimum-maksimum aralık) olarak verilecektir. Kategorik değişkenlerde gruplar arası farkı incelemek için ki kare testi, sürekli verilerde parametrik varsayımlar gerçekleştiğinde Student's t testi, sürekli verilerde parametrik varsayımlar gerçekleşmediğinde Mann Whitney-U testi, korelasyon için Pearson testi uygulanacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Trombofili, arteriyel tromboz, venöz tromboz

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacak grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneqli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss $\geq 500\text{mL}$ /blood loss $< 500\text{mL}$); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar,

vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalıdır.

Doç. Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

Tez Danışmanı

İmza

Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER

Klinik Eğitim Sorumlusu

İmza