

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim KURAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim KURAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Neslihan ANDIÇ

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Trombofili Araştırması Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından, 13.07.2021 tarihli 18 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İbrahim KURAN’a ait “Trombofili Araştırması Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: / /

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Neslihan ANDIÇ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Hava Üsküdar TEKE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Neslihan ANDIÇ’a, çalışmama yaptıkları katkılardan ötürü Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ ve Prof. Dr. Hava Üsküdar TEKE hocalarıma, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan, aynı zamanda hekimlik mesleğinin tüm inceliklerini öğreten hocalarıma ve yan dal uzmanlarıma, zorlu asistanlık süresince birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım başta Dr. Onur KAYIKÇI, Dr. Şevket KATILMIŞ, Dr. Narmin BEYDULOVA, Dr. Fatmasu DEMİR, Dr. Hüseyin İÇER, Dr. Aida SHIKHALİYEVA olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca bir nefes kadar yakınımda hissettiğim, hiçbir zaman maddi-manevi desteklerini esirgemeyen ve her başarımda en büyük destekçilerim olan canım annem ve babama, tüm hayatım boyunca her zaman yol gösterici olan, tez çalışmamın gerek veri programlarında gerekse de istatistiksel analiz kısımlarında desteklerini esirgemeyen aynı zamanda Dicle Üniversitesi İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi olan canım ablam Doç. Dr. Özge KURAN’a, hayatıma girdiği andan itibaren her türlü fedakarlığı gösteren, karşılaştığım her zorlukta manevi desteğini esirgemeyen aynı zamanda meslektaşım olan sevgili kız arkadaşım Dr. Ayşegül ŞAHİN’e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kuran İ., Trombofili Araştırması Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. Çalışmamızda trombofili etyolojisinin araştırılmasında kullanılan tanısal testlerin, elde edilen bulguların, test sonuçlarının etyolojiyi açıklama oranlarının, tanısal testlerin hastaların tedavi ve tedavi sürelerine olan katkısının ortaya konması amaçlanmıştır. 01.01.2019–31.12.2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki poliklinik ve servislerde trombofili etyolojisi araştırılmış olan 275 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 68’inde etyolojiyi açıklayacak herhangi bir neden tespit edilememişken; % 22’sinde trombofili etyolojisinin ön planda kalıtsal nedenlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. MTHFR, PAI-1, FXIII ve FVR gen mutasyonlarının yaygın olarak istendiği ancak etyolojik faktör olarak kabul edilmediği görülmüştür. Gebelik komplikasyonlarından en çok gebelik kaybı nedeniyle trombofili araştırıldığı (% 95) ve genetik mutasyon analizi çalışılan hastaların % 21’inde etyolojide kalıtsal nedenlerin suçlandığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda FVL homozigot ve heterozigot mutasyonları etyolojide ilk sırada yer almasına rağmen bu nedenlerin gösterilmesi gebelikte antikoagülan tedavi kararını etkilememiştir. Genel çalışma popülasyonunda ise FVL gen mutasyonu, protein C ve S eksikliği, lupus antikoagülan pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde antikoagülasyon kararını etkilemekteydi. Pozitif çıksa da etyolojide anlamlı kabul edilmeyen bazı genetik mutasyonların paket halinde istenmesi gereksiz tetkik yapılmasına; antikoagülasyon kararını ve süresini etkilemeyecek tetkiklerin çalışılması da kaynakların gereksiz harcanmasına neden olmaktadır. Hastaların takip ve tedavi planlarının kılavuzlara uygun hareket edilerek ve hasta bazında bireyselleştirilerek yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Trombofili, etyoloji, gebelik kaybı, kalıtsal, mutasyon, tedavi

ABSTRACT

Kuran İ., Evaluation of Thrombophilia Investigated Patients, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2023. In our study, we aimed to reveal the diagnostic tests used in the investigation of the etiology of thrombophilia, the findings obtained, the rates of explaining the etiology of the test results, and the contribution of diagnostic tests to the treatment and treatment duration of patients. Between 01.01.2019 and 31.12.2020, 275 patients whose etiology of thrombophilia was investigated in the outpatient clinics and wards of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine were retrospectively reviewed. In 68% of the patients included in the study, no cause could be identified to explain the etiology, while in 22%, the etiology of thrombophilia was thought to be primarily related to hereditary causes. It was observed that MTHFR, PAI-1, FXIII and FVR gene mutations were commonly requested but not accepted as etiologic factors. Among pregnancy complications, thrombophilia was most commonly investigated due to pregnancy loss (95%) and hereditary causes were blamed for the etiology in 21% of patients in whom genetic mutation analysis was performed. Although FVL homozygous and heterozygous mutations ranked first in the etiology in these patients, the demonstration of these causes did not affect the decision of anticoagulant treatment in pregnancy. In the general study population, FVL gene mutation, protein C and S deficiency, and lupus anticoagulant positivity statistically significantly affected the anticoagulation decision. Ordering some genetic mutations, which are not considered significant in the etiology even if they are positive, in a package leads to unnecessary tests, and performing tests that do not affect the decision and duration of anticoagulation leads to unnecessary expenditure of resources. It would be an appropriate approach to make the follow-up and treatment plans of patients in accordance with the guidelines and individualized on a patient basis.

Key Words: Thrombophilia, aetiology, pregnancy loss, inherited, mutation, treatment

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Trombofili	3
2.1.1.Trombofili Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2.Trombofilinin Patofizyolojisi	3
2.1.3.Trombofili Nedenleri	4
2.1.4.Diğer Trombofilik Risk Faktörleri	17
2.1.5.Trombofilide Klinik Bulgular	18
2.1.6.Trombofilide Tanı ve Tarama	18
2.1.7.Trombofilide Profilaksi ve Tedavi	25
2.1.8.Gebelerde Trombofili Yönetimi	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.Hastaların Seçimi	34
3.1.1.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	34
3.1.2.Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	34
3.2.Araştırma Verilerinin Elde Edilmesi	34
3.3.İstatiksel Analiz	36
3.4.Araştırma Bütçesi	36
4.BULGULAR	37
4.1.Trombofili Araştırmasının Yapılma Nedenleri	37
4.1.1.Cinsiyet ve Araştırma Nedeni	38

4.1.2.Tromboz Öyküsü	38
4.1.3.Diğer Özgeçmiş Özellikleri	39
4.1.4.Gebelik Komplikasyonları	40
4.1.5.Aile Öyküsü	41
4.1.6.Göz Problemleri	41
4.1.7.Diğer Nedenler	42
4.2.Trombofili Etyolojisi	42
4.2.1.Kalıtsal Nedenler	42
4.2.2.Homosistein	50
4.2.3.Otoimmün Hastalıklar	50
4.2.4.Operasyon Öyküsü	52
4.2.5.İlaç Kullanımı	52
4.2.6.Malignite	52
4.2.7.Aile Öyküsü	52
4.2.8.Diğer	53
4.2.9.Tüm Çalışma Popülasyonunda Etyoloji Olarak Kabul Edilen Patolojiler	53
4.3.Antikoagülan ve Antiagregan Tedaviler	54
4.3.1.Trombozun Yerleşim Yeri ile Tedavi Arasındaki İlişki	55
4.3.2.Trombozun Süresi (Yaşı) ile Tedavi Arasındaki İlişki	55
4.3.3.Etyoloji ile Tedavi Arasındaki İlişki	57
4.3.4.Antikoagülasyon Süresini Etkileyen Faktörler	63
4.3.5.Gebelik İlişkili Komplikasyonlar ile Tedavi Arasındaki İlişki	70
4.4.Tromboz Nüksü	72
5.TARTIŞMA	74
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP	American Collage of Chest Physicians
AFA	Antifosfolipid antikorları
AFS	Antifosfolipid sendromu
AKA	Antikardiyolipin antikorları
ANA	Anti nükleer antikor
AÖ	Aile Öyküsü
APC	Aktive protein C
APC-D	Aktive protein C direnci
APCR	Aktive protein C rezistansı
aPTZ	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	Asetil salisilik asit
ASH	Amerikan Hematoloji Derneği
AT III	Antitrombin III
ATE	Arteriyel Tromboemboli
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DN	Diğer Nedenler
DOAK	Direkt oral antikoagülanlar
DVT	Derin ven trombozu
F7a	Faktör 7a
FVL	Faktör V Leiden
GD	Gebelik döneminde
GK	Gebelik Komplikasyonları
GP	Göz Problemleri
INR	International Normalized Ratio
IVF	İn vitro fertilizasyon
Jak-2	Janus Kinaz-2
KLO	Klopidogrel
LA	Lupus antikoagülanı

MTHFR	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
n	Hasta Sayısı
OKS	Oral kontraseptifler
PAI-1	Plasminojen aktivatör inhibitör-1
PC	Protein C
PNH	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
PRA	Prasugrel
PS	Protein S
PTE	Pulmoner tromboemboli
PTGM	Protrombin (Faktör II) G20210A gen mutasyonu
TİK	Tikagrelor
TFPI	Doku faktör yolu inhibitörü
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
VKA	Vitamin K antagonistleri
VTE	Venöz tromboemboli
vWF	Von Willebrand faktörü
WAR	Warfarin

ŞEKİLLER

2.1.	Homosistein metabolizması ve MTHFR enziminin rolü	8
2.2.	Koagülasyon kaskadında Protein C ile Protein S'nin rolü	10
2.3.	Tedavi ve karar aşamaları	27



GRAFİKLER

- | | | |
|------|---|----|
| 4.1. | Çalışmaya dahil edilen hastalarda araştırma nedenlerinin sıklığı | 37 |
| 4.2. | Çalışmaya dahil edilen hastalarda araştırma nedeni ile cinsiyet arasındaki ilişki | 38 |
| 4.3. | Etyolojik nedenlerin hasta sayılarına göre dağılımı | 54 |



TABLOLAR

2.1.	Virchow triadı	4
2.2.	Kalıtsal trombofili nedenleri	5
2.3.	Edinsel trombofili nedenleri	12
2.4.	Güncellenmiş Sapporo AFS sınıflandırma kriterlerinin özeti	16
2.5.	Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı ve hasta gruplarındaki oranları	20
2.6.	Kalıtsal trombofili için tarama yapılması önerilen durumlar	21
2.7.	Genetik trombofili panelinde bakılan mutasyonlar	23
2.8.	Trombofili araştırılan olguda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler	24
2.9.	Akut trombozun ve antikoagulan tedavinin trombofili taramasına etkisi	24
2.10.	Ailesel yatkınlığı olmayan trombofilik hastalarda ilk VTE atağında antikoagulan tedavinin kesilmesini takiben VTE tekrarlama riski	25
2.11.	Ömür boyu tromboprofilaksi önerilen yüksek riskli hasta grupları	27
2.12.	Bazı endikasyonlarda INR için önerilen terapötik aralık	29
4.1.	Çalışılan Genetik Mutasyon Sonuçları	43
4.2.	Mutasyon Saptanan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları	44
4.3.	Trombofili Araştırma Nedenlerine Göre Saptanan Trombofili Genetik Mutasyon Analizi	47
4.4.	Trombofili Etiyolojisi ve Genetik Trombofili Mutasyonları Arasındaki İlişki	49
4.5.	Trombozun yerleşim yerine göre antikoagulan tedaviler	56
4.6.	Trombozun yerleşim yerine göre antiagregan tedaviler	57
4.7.	Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan antikoagulan tedavi arasındaki ilişki	58
4.8.	Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki	59
4.9.	Etiyolojik nedenler ile planlanan antikoagulan tedavi arasındaki ilişki	63
4.10.	Etiyolojik nedenler ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki	64
4.11.	Trombozun yerleşim yeriyle planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki	65

- 4.12.** Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan tedavi süreleri 67 arasındaki ilişki
- 4.13.** Etyolojik nedenler ile planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki 69
- 4.14.** Gebelik kaybının sayısı ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki 70
- 4.15.** Gebelik kaybının sayısı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki 71
- 4.16.** Gebelik kaybının zamanı ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki 71
- 4.17.** Gebelik kaybının zamanı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki 72



1. GİRİŞ

Trombofili, hemostaz mekanizmalarındaki bozukluktan kaynaklanan ve tromboza eğilim oluşturan bir grup kalıtsal ve kazanılmış durumun genel adı olarak tanımlanmaktadır[1]. Tromboz gelişimi multifaktöriyel olup, çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Görülme oranı çocukluk çağında 1/ 100000, ileri yaşlarda ise 1/100 civarındadır[2]. Ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Birçok kalıtsal ve edinsel risk faktörü bildirilmiştir. Yeni genetik risk faktörleri de bildirilmeye devam etmektedir.

Faktör V Leiden (FVL) gen mutasyonu ve protrombin (Faktör II) G20210A gen mutasyonu (PTGM), kalıtsal trombofilik mutasyonların % 50 - 70'ini oluşturmaktadır[3]. Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda yaşamları boyunca venöz tromboemboli (VTE) riski 5-10 kat artarken, homozigot mutasyonu taşıyanlarda bu oran 80 kata kadar ulaşmaktadır[4]. Protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri çok daha nadir görülmekle birlikte daha yüksek risk artışı getirmektedir[3].

Klinik olarak hangi hastada ve durumda hereditör trombofili faktörlerinin düşünülmesi gerektiği ve genetik taramanın hangi hastalara yapılması gerektiğine dair görüş birliği yoktur. Güncel kılavuzlar ve literatürdeki bazı çalışmalar kimlerde hangi taramaların yapılacağı konusunda yol gösterici olmakla beraber halen trombofili taraması ve istenecek testler konusunda Türkiye’de ve diğer ülkelerdeki merkezler arasında ciddi uygulama farklılıkları mevcuttur. Tanısal testlerin tedaviyi nasıl yönlendireceği klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Günümüzde trombofili taramanın VTE nüksünü önleyip önlemediği konusunda yeterli veri yoktur[5].

İdiopatik venöz tromboembolizmde başlangıç dönemi sonrası test yapmanın gerekliliğini destekleyen tezler de mevcuttur. Öyküye göre hastanın “kuvvetle” veya “zayıf” trombofilik olmasına ve bu hastalıkların relatif sıklıklarına dayanan bir yaklaşım önerilebilir[6]. Kimi yazarlar tekrarlayan fetal kayıp durumunda, atipik lokalizasyonda tromboz gelişenlerde (kateter ilişkisiz üst ekstremité, intraabdominal tromboz v.b.), birinci derece yakınında VTE öyküsü olan asemptomatik gebelerde de trombofilik etkenlerin taranmasını önermektedir[7]. Arter trombozlarında genel

olarak kalıtsal trombofili taraması önerilmezken bazı çalışmalar risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir [8].

Gebelik kaybı olanlarda ve in vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığında da yaygın olarak trombofili taraması yapılmaktadır. Bazı kılavuzlar tekrarlayan gebelik kaybında antifosfolipit antikor sendromu (AFAS) harici tarama önermezken bazı çalışmalar iki - üç ve daha fazla gebelik kayıpları için genetik mutasyon taraması önerir[9], [10].

Derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboembolisi (PTE) olan hastalar için ilk seçenek olarak direkt oral antikoagülanların (DOAK) kullanılması önerilmektedir. Türkiye’de DOAK kullanımı ve reçetelendirilmesi kısıtlıdır. DOAK antidotlarına ulaşım her zaman mümkün olamamaktadır. Tedavi süresi 3-6 ay’dır. Genetik trombofili varlığına göre sürenin uzatılması önerilmemektedir [11]. Genetik trombofilisi olan gebelerde bazı kılavuzlar antikoagülasyon önermezken bazıları post partum altı haftaya kadar antikoagülasyon önerir[12], [13].

Türkiye’de ve diğer ülkelerde merkezler arasında ciddi uygulama farklılıkları mevcuttur. Etyoloji araştırılması ile ilgili bilgiler zamanla değişiklik göstermektedir. Özellikle gebelerde trombofili taraması ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Tanısal testlerin tedaviyi nasıl yönlendireceği klinik değerlendirmeye dayanmaktadır.

Çalışmamızın temel amacı merkezimizde trombofili etyolojisi araştırmasında kullanılan tanısal testlerin, hastaların tedavilerini ne ölçüde yönlendirdiğinin ortaya konmasıdır. Bunun yanı sıra; trombofili araştırması için hangi test ve tetkiklerin istendiğini, trombofili testlerinden elde edilen sonuçların ne kadarında pozitif bulgu saptandığını, trombofili testlerinden elde edilen sonuçların ne kadarında herhangi bir bulgu saptanamadığını, trombofili test sonuçlarının etyolojiyi açıklama oranını, trombofili test sonuçlarının tedavi ve tedavi süresi üzerine ne gibi katkılar sağladığını tespit etmeyi hedeflemekteyiz. Bu sayede hastanemiz için de bir tanı algoritmasının oluşturulması da hedeflerimiz arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trombofili

2.1.1. Trombofili Tanımı ve Epidemiyolojisi

Trombofili, hemostaz mekanizmalarındaki bozukluktan kaynaklanan ve tromboza eğilim oluşturan bir grup kalıtsal ve kazanılmış durumun genel adı olarak tanımlanmaktadır[1]. Tromboz gelişimi multifaktoriyel olup, çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Trombofili tablosunun klinik yansımaları genel olarak venöz veya arteriyel tromboz şeklinde olup ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalıklarda kanın pıhtılaşmasına bağlı damar tıkanıkları, kalp, akciğer ve beyin gibi organlarda pıhtı oluşması, gebeliklerin düşük veya ölü doğum ile sonuçlanması gibi önemli problemler yaşanmaktadır[14].

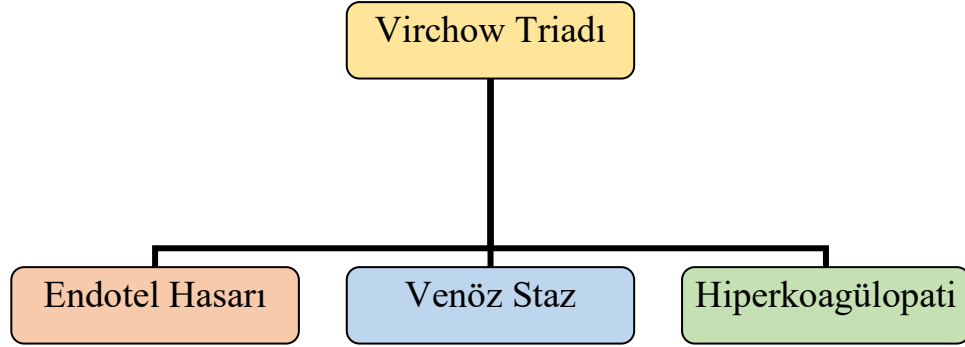
Gelişmiş ülkelerdeki venöz trombozların genel insidansı yaklaşık olarak 1/1000 civarındadır. Çocukluk çağında venöz trombozların görülme oranı 1/100000 iken, yaşlı hastalarda görülme oranı 1/100 civarındadır[2]. Trombozlar, % 5 oranında fatal seyretmekte, 1/3' ünde posttrombotik sendrom gelişmektedir[4],[5]. Bu nedenle trombofili ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir.

2.1.2. Trombofili Patofizyolojisi

Arteriyel ve venöz sistemde oluşan trombüsün patogenezi farklıdır. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluklarının, venöz sistemde ise staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir[2].

Venöz tromboembolizmin en sık görülen şekli derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE)'dir. 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından DVT oluşumuna sebep olan üç temel patogenetik mekanizma tanımlanmıştır. Virchow triadı olarak bilinen bu mekanizmayı damar endotel hasarı, venöz kan akımında azalma (venöz staz) ve hiperkoagülopati oluşturmaktadır (Tablo 2.1.) [16].

Arteriyel tromboz patogenezinde ise damar duvarının hasarlanması, kanın ekstrasvazasyonu ve kanın akışındaki anormallik ön plandadır. Bu patolojik süreçler hemostatik mekanizmaları aştığında aşırı miktarda trombin oluşur ve trombozu başlatır[17].

Tablo 2.1. Virchow Triadı[16]

2.1.3. Trombofili Nedenleri

Trombofilinin multifaktöriyel nedenlere bağlı ortaya çıkmasından dolayı tanı konmasında birtakım zorluklar yaşanmaktadır. Trombofili, kanın pıhtılaşmaya eğilim gösterdiği ve kuşaktan kuşağa aktarılan genetik bozukluklar olarak tanımlanan kalıtsal nedenlere bağlı gelişebildiği gibi pek çok edinsel sebebe bağlı olarak da gelişebilir.

Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Trombotik olayların ailesel olabileceği 1900'lerin başında dikkati çektiği halde, pıhtılaşma sistemi konusundaki bilgilerin netleşmesi ile ancak 1960'ların sonunda kalıtsal trombofililer aydınlatılmaya başlanmıştır. 1965'te antitrombin III eksikliği, 1981'de protein C eksikliği ve 1984'de protein S eksiklikleri tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, kalıtsal trombofililerin sadece % 15'ini oluşturur[8], [9]. Daha sonraki yıllarda kalıtsal trombofiliye yol açabilecek diğer genetik mutasyonlar saptanmıştır. Bunların dışında her geçen gün kalıtsal trombofiliye neden olduğu iddia edilen bozukluklar tanımlanmaktadır. Bununla beraber günümüzde halen kalıtsal trombofili düşünülen vakaların % 40-60'ında tüm incelemelere rağmen nedeni ortaya koymak mümkün olamamaktadır[20]. Kalıtsal trombofili nedenleri Tablo 2.2'de özetlenmektedir.

Faktör V Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C Rezistansı

Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal trombofilik mutasyonların % 40-50'sini oluşturur. İlk kez 1993 yılında Dahlback aktive protein C direnci (APC-D) ve bundan bir yıl sonra da Greengard kalıtsal APC-D'den sorumlu olarak FVL mutasyonunu tanımlamışlardır. Bu noktasal mutasyonda faktör V'i kodlayan genin 1691. nükleotitinde guaninle

adeninin yer değiştirmesi sonrasında faktör V'in yapısındaki 506. pozisyondaki arginin yerine glutamin geçmektedir. Normalde trombin-trombomodulin kompleksi ve protein S kofaktörü ile aktive olan protein C, faktör V ve faktör VIII'in inaktivasyonunda rol oynamaktadır. FVL mutasyonunda ise bu pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamaktadır ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır [21]. Aktive protein C direncinin % 90-95'inden FVL heterozigot mutasyonu sorumludur. Geri kalanını ise homozigot mutasyon oluşturur[12]. Bu nedenle APC direnci FVL mutasyonu varlığı için bir tarama testi olarak kullanılabilir.

Tablo 2.2. Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu	Disfibrinojenemi
Aktive protein C rezistansı (APCR)	Faktör XII eksikliği
Protrombin G20110A mutasyonu	Faktör VIII aktivitesinde artış
Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi	Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gen polimorfizmi
Hiperhomosisteinemi	Plazminojen eksikliği
Protein S eksikliği	Lipoprotein a yüksekliği
Protein C eksikliği	Heparin kofaktör II eksikliği
Antitrombin III eksikliği	Trombomodulin gen defekti

FVL mutasyonu, faktör V geninde 506. sıradaki arginin ile glutaminin yer değiştirmesi sonucu meydana gelen tek nokta mutasyonudur. Bu mutasyon, homozigot ve heterozigot olarak vücutta taşınabilir. Homozigot FVL mutasyonu olanlar, heterozigot mutasyonu olanlara göre daha fazla risk taşımaktadır; bu durum heterozigot bireylerde normal faktör V'in de bulunması ve bu sayede aktive protein C'nin faktör VIIIa'yı inaktive ederek antikoagulan etkinlik sağlamasıyla açıklanabilir[23]. Heterozigot FVL mutasyonu genel popülasyonda % 3-7 oranında saptanır[24]. Heterozigot FVL mutasyon taşıyanlarda yaşamları boyunca venöz tromboemboli (VTE) riski 5-10 kat artarken, homozigot mutasyon olanlarda bu oran 80 kata ulaşmaktadır[4]. FVL mutasyonu olanlarda trombüs nüüsü iki kat fazla bulunmuştur[25]. FVL ve protrombin gen mutasyonunu birlikte taşıyan bireylerde

VTE riski, mutasyonların tek başına getirdiği riskin toplamından daha fazla risk artışına neden olur[26].

FVL mutasyonu gebelerde açıklanamayan ve tekrarlayan düşüklere neden olmaktadır. Z. J. Foka ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada FVL mutasyonu varlığının habitual abortus sıklığını arttırdığı ve bu mutasyon prevalansının 2. trimester düşüklğinde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Fetal kayıplar açısından bu hastaların 4 kat artmış riske sahip oldukları belirtilmiştir[27]. Dudding ve arkadaşları FVL mutasyonunun kötü obstetrik olaylarla ilişkisini araştıran bir metaanalizde; 2. ve 3. trimester kayıplarında fetal kayıp sayısı ile doğru orantılı olarak bir risk artışı olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle rekürren 2. veya 3. trimester kayıplarında FVL mutasyonunun araştırılması gerektiğini söylemişlerdir[28].

Meta analizlerde tek başına FVL mutasyonu venöz tromboz gelişme riskini 4.9 kat arttırırken, hiperhomosisteinemi veya oral kontraseptif kullanımında bu risk sırasıyla 21.6 ve 35 kat artmaktadır[29]. Faktör V Leiden mutasyonunun DVT, PTE dışında serebral, mezenterik, hepatik, portal ven trombozları açısından da risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Serebral trombozlarda FVL mutasyon araştırılması rutin olarak yapılan bir tetkik olmamakla birlikte, venöz sinüs trombozunda yararlı olduğu belirtilmiştir[30]. Venöz trombozların nadir görüldüğü bir bölge olan karın içi venler incelendiğinde Smalberg ve arkadaşları hepatik ven trombozunda FVL gen mutasyonu prevalansının, DVT hastalarınıninkine benzer olarak % 7-32 arasında olduğunu ancak portal ven trombozlu hastalarda % 3-9 düzeylerinde gözlendiğini bildirmişlerdir[31]. Dentali ve ark. tarafından yapılan meta analizde FVL gen mutasyonunun portal ven trombozundan ziyade hepatik ven trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[32]. Amitrano ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada akut mezenterik ven trombozlu hastaların % 25'inin FVL mutasyonu taşıdıkları bulunmuştur[33]. Aterosklerotik hastalığı olmayan genç hastalarda, açıklanamayan arteriyel tromboembolik olaylar ile FVL mutasyonu arasında ilişki olduğu belirtilmektedir[34].

Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda venöz tromboemboli riski artmasına rağmen heterozigotlarda mortalite artışı saptanmamıştır. Ancak homozigot, çift heterozigot, protein C ve S eksiklikleri ile birlikte olması durumlarında ağır klinik tablolara yol açmaktadır[35].

Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (Faktör II) G20210A gen mutasyonu (PTGM); Faktör V Leiden mutasyonundan sonra ikinci sıklıkta görülen herediter trombofili sebebidir. Protrombin, trombinin prekürsörü olup, koagülasyon kaskadının son basamak ürünüdür. Protrombin vitamin K'ya bağımlı olup, karaciğerde sentezlenir. Hastalık otozomal dominant geçişlidir. Protrombin genindeki mutasyondan dolayı kanda protrombin düzeyi artar ve bu da pıhtılaşmaya eğilim yaratır. Bununla birlikte diğer trombofilik hastalıklara göre daha iyi seyirlidir[35].

Protrombin G20210A gen mutasyonunun görülme sıklığı, sağlıklı insanlarda % 2.3, tromboz öyküsü olanlarda % 6.2, ailesinde tromboz öyküsü olanlarda % 18 olarak saptanmıştır[28],[29]. Protrombin G20210A gen mutasyonu heterozigot taşıyıcı olanlarda pıhtılaşma riskinin 2-3 kat arttığı bildirilmiştir[7]. Heterozigot PTGM taşıyıcılarında, DVT ve serebral ven trombozu riski arttığı gibi, rekürren VTE oranında da artış gözlenmiştir[38]. İkinci bir kalıtsal risk faktörünün varlığında, özellikle FVL mutasyonu ile birlikte, VTE riski yaklaşık 20 kat artmaktadır[26].

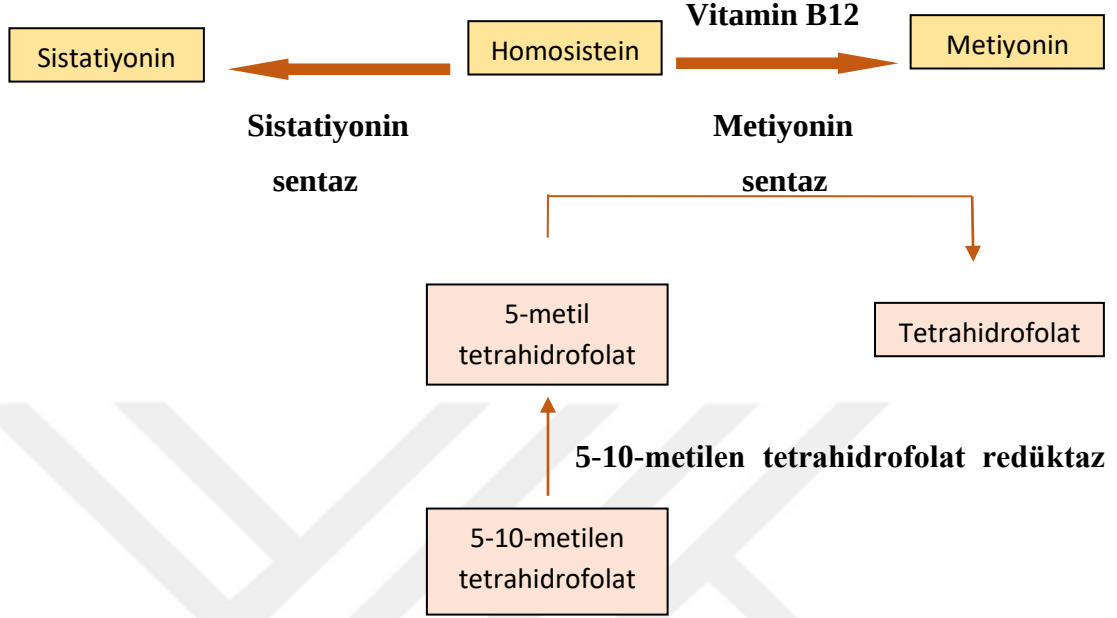
Bazı çalışmalarda gebelerde bu mutasyonun yineleyen gebelik kaybı için 3.2 relatif risk taşıdığı ve FVL mutasyonu ile birlikte görüldüğünde ise bu riskin 3 kat daha arttığı saptanmıştır. Yineleyen gebelik kaybında % 4-13 oranında protrombin G20210A gen mutasyonu sıklığı bildirilmiştir[32]-[34].

Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda PTGM arter trombozları için risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda iskemik arteriyel inme için protrombin G20210A mutasyonunun risk faktörü olmadığı belirtilirken, bazı çalışmalarda protrombin G20210A mutasyonunun risk faktörü olduğu fakat FVL mutasyonunun risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda da bunun tersine FVL mutasyonu risk faktörü kabul edilirken, PTGM risk faktörü kabul edilmemiştir. Bazılarında ise iki mutasyonun da risk faktörü olmadığı bildirilmektedir. Ancak çalışmaların büyük çoğunluğunda her iki mutasyonun da arteriyel inmeli grupta daha sık görüldüğü belirtilmektedir[42]-[46].

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Gen Polimorfizmi

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, homosisteinin metiyonine dönüşmesini sağlayan reaksiyonu gerçekleştiren vitamin-B12 bağlı metionin sentaz enziminin koenzimidir. Homosistein metabolizması ve MTHFR enziminin rolü şekil

2.1’de özetlenmiştir[47]. MTHFR gen mutasyonlarının homosistein döngüsünde iki yoldan biri olan remetilasyon yolağını bozması nedeniyle kan homosistein düzeyinin yükseldiği düşünülmektedir.



Şekil 2.1. Homosistein metabolizması ve MTHFR enziminin rolü[47]

(Bu şekil Hoffbrand Color Atlas Of Clinical Hematology 4 E 2010 kaynak gösterilip değiştirilerek hazırlanmıştır).

American Heart Association kılavuzlarına göre 10 saatlik açlık sonrası ölçülen homosistein seviyesinin $<15 \mu\text{mol/L}$ olması normal, $15-30 \mu\text{mol/L}$ seviyesi hafif yükseklik, $30-60 \mu\text{mol/L}$ seviyesi orta yükseklik, $>60 \mu\text{mol/L}$ değerleri ise ciddi yükseklik olarak tanımlanmaktadır[48]. Hiperhomosisteinemide, trombosit adezyonunda artma, koagülasyon basamaklarında aktivasyon, kolesterolünün proaterojenik formlara dönüşmesi ve oluşan endotelial hasara bağlı olarak doku faktörünün çoğalması gibi yolaklar aracılığıyla koagülasyon olasılığı artar[49]–[51].

Hiperhomosisteinemi toplumda % 5-7 oranında görülmektedir[35]. MTHFR geninin hiperhomosisteinemiye neden olabilecek yaygın görülen iki polimorfizmi mevcuttur[52]. Bunlardan sık görülen C677T mutasyonu enzim aktivitesini % 55-65 oranında azaltmaktadır[53]. Diğer bir mutasyon A1298C mutasyonudur ve toplumda homozigot sıklığının yaklaşık % 10 olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu mutasyon çoğu zaman serum homosistein seviyesini ciddi oranda yükseltmemektedir.

Türkiye’de yapılan tarama çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının % 5, heterozigot sıklığının ise % 35 civarında olduğunu göstermiştir[35].

MTHFR mutasyon varlığının tromboz üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda MTHFR mutasyonunun tromboz riskini arttırdığı bazı çalışmalarda ise tromboz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir[54]. Yapılan retrospektif bir çalışmada MTHFR C677T heterozigot mutasyonunun venöz tromboz riskini arttırmadığı, MTHFR C677T heterozigot mutasyonunun 2,397 kat arteriyel tromboz riskini artırdığı tespit edilmiştir[55]. Son yapılan araştırmalarda MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile venöz tromboemboli arasında bir ilişki bulunmamıştır[56]. İlave başka genetik mutasyonların olması VTE riskini arttırmaktadır. Bu nedenle hematolojinin uzlaşlı raporunda trombofili taramasında erken dönemde MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir[57].

Protein S, Protein C ve Antitrombin III Eksiklikleri

Protein S (PS) önemli bir antikoagülan proteindir. Faktör Va ve VIIIa’nın inaktivasyonu işleminde aktive protein C (APC)’nin nonenzimatik kofaktörü rolünü oynamasının yanı sıra APC’den bağımsız olarak da antikoagülan aktivite gösterir. Bu nedenle PS eksikliği tromboz oluşumu için önemli bir risk faktörüdür[58].

Toplumda PS eksikliği prevalansı % 0.03-0.13 arasındadır. Trombofili olan ailelerde ise bu oran % 6’ya kadar ulaşabilmektedir. Kalıtsal PS eksikliği, otozomal dominant bir hastalıktır ve etyoloji olarak VTE hastalarının yaklaşık % 2’sinde mevcuttur. Kalıtsal PS eksikliği olan hastaların % 60-80’inde VTE gelişir. Kalan hastalar asemptomatiktir ve bazılarında hiçbir zaman VTE gelişmez[59].

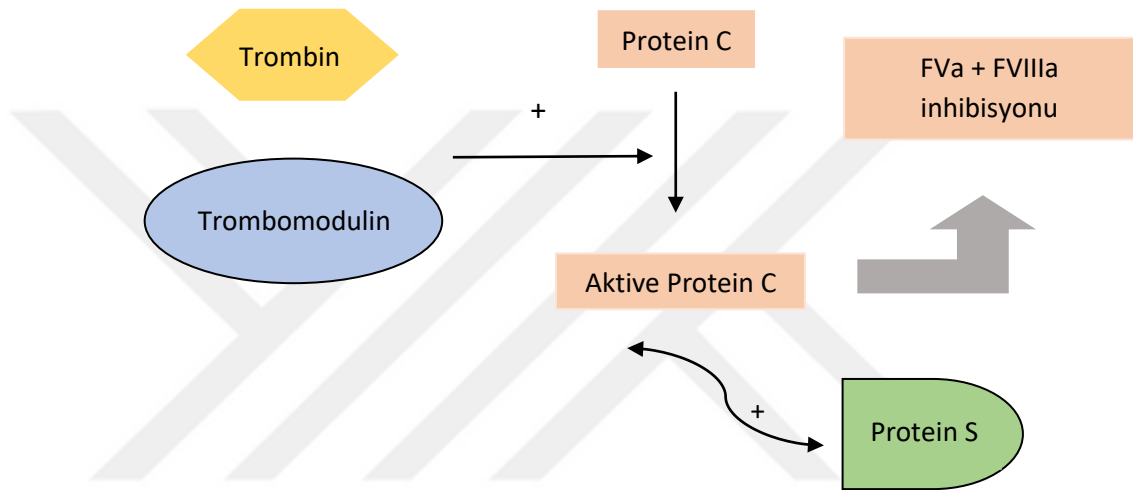
Edinsel PS eksikliği ise dissemine intravasküler koagülasyon, HIV enfeksiyonu, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, L-asparajinaz tedavisi ve suçiçeği hastalığının iyileşme safhası gibi durumlarda görülebilir[60].

Protein C (PC) koagülasyon sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından aktive protein C (APC) halini alır. APC, faktör Va ve VIIIa’yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir. APC’nin antikoagülasyon etkisi K vitaminine bağımlı başka bir antikoagülan protein olan PS tarafından da artırılır (Şekil 2.2)[47].

Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve sağlıklı popülasyonda 1/200-1/500 sıklığında yer almaktadır[61]. Etkilenen bireylerin % 60’ında

tekrarlayan VTE, % 40'ında ise PTE görülmektedir. Genç yaşlarda iskemik serebral inmler de görülebilmektedir[62]. PC eksikliğinde tromboembolik olayların ortaya çıkış yaşı 45 olarak göze çarpmakta, ancak ailede trombofili öyküsü olanlarda ise ortalama yaşı 30 olduğu dikkati çekmektedir[63].

Edinsel PC eksikliği septik şok, karaciğer hastalıkları, şiddetli enfeksiyonlar, dissemine intravasküler koagülasyon, akut respiratuvar distres sendromu, ameliyat sonrası dönem, siklofosamid, metotreksat, 5-florourasil ve L-asparajinaz tedavisi gibi durumlarda görülebilir[60].



Şekil 2.2. Koagülasyon kaskadında Protein C ile Protein S'nin rolü[47]

(Bu şekil Hoffbrand Color Atlas Of Clinical Hematology 4 E 2010 kaynak gösterilip değiştirilerek hazırlanmıştır).

Antitrombin aktive koagülasyon faktörlerinin en önemli inhibitörüdür. Yapılan bir araştırmada sağlıklı bireylerdeki ölçümlerde antitrombin III (AT III) eksikliği 1/600 oranında saptanmıştır. Bir başka çalışmada VTE tanısı olan hastalarda % 1.5 oranında AT III eksikliği tespit edilmiştir. AT III eksikliğine bağlı VTE'de en çok etkilenen venler femoropopliteal ve iliofemoral venler olup, nüks % 60'lara varan oranlarda bulunmuştur[64]–[66]. AT-III aktivitesinde yetersizlik, arteriyel tromboz üzerinde zayıf bir ilişki olmasına rağmen venöz tromboz için artmış risk oluşturur. AT-III eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık % 65'i en az bir kere VTE atağı geçirir[35]. AT-III eksikliği olan ve VTE'si olan bireylerin yarısından fazlasında tetikleyici etken olmadan trombüs vardır; geri kalan vakalarda trombüs

gelişimi gebelik, oral kontraseptif kullanımı, cerrahi veya travma gibi edinilmiş bir risk faktörü ile ilişkilidir[67].

Edinsel AT-III eksikliği dissemine intravasküler koagülasyon, heparin tedavisi, preeklampsi, eklampsi, gebelik, OKS kullanımı, karaciğer hastalıkları ve nefrotik sendrom gibi durumlarda görülebilir[35].

Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1 Gen Polimorfizmi

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) fibrinolizisin güçlü bir inhibitörüdür. Serin proteinaz inhibitör (serpin) ailesindendir ve diğer proteaz inhibitörleri gibi kanda bulunur. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazın major fizyolojik inhibitörüdür. Etkileri PC, PS, AT-III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve nitrik oksit, prostaglandinler gibi endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır[68]. PAI-1 trombositler dışında hücrelerde depolanmaz, sentezden sonra hızlıca salınır ve salındıktan çok kısa süre sonra PAI-1 inhibitör aktivitesini kaybetmektedir. PAI-1 gen polimorfizmi ile plazma PAI-1 konsantrasyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. 4G/5G gen polimorfizmi PAI-1 geninin sık görülen bir polimorfizmidir[69]. PAI-1 gen polimorfizmi direkt olarak plazma PAI-1 düzeylerini etkileyerek doğal fibrinolitik sistem üzerinde belirleyici olmaktadır[70]. PAI-1 heterozigotluğu % 44, homozigotluğu % 24 oranında görülür[71]. VTE ve 4G/5G genotipi arasında ilişki olmadığını bildiren araştırmacılara ek olarak bu ilişkinin pozitif veya negatif yönde olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır[72]–[74]. PAI-1 gen polimorfizminin etnik ve coğrafi farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında, yapılan çalışmalarda PAI-1 4G/5G ve 4G/4G polimorfizminin ülkemizde VTE gelişiminde önemli risk faktörü olmadığını düşündürmektedir[75]–[77].

Diğer Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Disfibrinojenemi, defektif fibrojen molekülleriyle karakterize bir durumdur. Venöz tromboz öyküsü olan hastalarda konjenital disfibrinojenemi prevalansının % 0.8 olduğu tahmin edilmektedir. Disfibrinojenemi hastalarında trombozun gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yaklaşık % 10 ile % 20 arasında olduğu tahmin edilmektedir[4].

Faktör VIII seviyelerindeki artış venöz tromboz için yaygın bir risk faktörü olmasının yanı sıra koroner kalp hastalığı, iskemik inme ve arteriyel tromboz etyolojisinde de suçlanmaktadır[78].

Faktör XII eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Hastalarda uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) olmasına rağmen, kanama diyatezi görülmemektedir. Aksine bu hastalarda tromboza eğilim görülmektedir[4].

Lipoprotein a (Lp-a) tromboembolizm için kalıtsal bir risk faktörüdür. Lp-a, plazminojenin hücre yüzeyine bağlanmasını inhibe ederek plazmin oluşumunu ve ardından pıhtının çözülmesini azaltmaktadır[79].

Trombomodulin, PC antikoagulan kompleksinin kofaktörü olarak görev yapar. Bu nedenle trombomodulinde meydana gelecek bir gen defekti tromboza meyil oluşturabilir.

Faktör IX, XI yüksekliklerinin tromboz riskini arttırdığını bildiren raporlar vardır. Henüz spesifik mutasyonlar tespit edilmemiş olsa da aile içi birikimlerin gözlenmesi kalıtsal bozukluklar olduğunu düşündürmektedir[80].

Edinsel Trombofili Nedenleri

Günümüzde hastaların % 80'inden fazlasında trombofiliye yol açan predispozan faktörlerden bir veya daha fazlası tanımlanabilmektedir. Trombofili taramasında günümüz stratejisi, tromboembolizm yönünden artmış riske sebep olabileceği bilinen hemostatik komponentlerin her birinin bireysel olarak araştırılmasıdır. Tromboz gelişimi multifaktöriyel olmakla beraber tromboz etyolojisi araştırılırken edinsel trombofili nedenleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır[81]. Edinsel trombofiliye neden olabilecek durumların bazıları Tablo 2.3'te özetlenmektedir.

Tablo 2.3. Edinsel Trombofili Nedenleri

➤ İleri yaş ➤ Maligniteler ➤ Cerrahi Girişimler ➤ Travma ➤ Gebelik ➤ Oral Kontraseptif Kullanımı ➤ Kemoterapiler ➤ Hormon Replasman Tedavileri ➤ İmmobilizasyon ➤ Uzun süreli seyahat ➤ Vaskülitik Sendromlar	➤ Orak Hücreli Anemi ➤ Miyeloproliferatif Hastalıklar ➤ Paroksizmal Nokturnal Hematüri ➤ Antifosfolipid Sendromu ➤ Hiperviskozite ➤ Nefrotik Sendrom ➤ İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ➤ Konjestif Kalp Yetmezliği ➤ Santral Venöz Kataterizasyon ➤ Behçet Hastalığı ➤ Venöz yetmezlikler
---	---

Oral Kontraseptifler, Hormon Preparatları ve Tromboz

Oral kontraseptifler (OKS) ve östrojen içeren hormon preparatları damar duvarına doğrudan etki ederek, yağ ve karbonhidrat metabolizmasını bozarak, hemostatik sistemi bozarak ve kan basıncını etkileyerek vasküler hastalık riskini arttırabilirler. 15 - 45 yaş arasındaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımıyla 4-5/10000 olan VTE insidansı yaklaşık iki katına çıkmıştır. VTE riski oral kontraseptif alımı ile artmaya başlar, 4. ayda en yüksek düzeye ulaşır, kullanıma devam edildikçe azalma gösterir. Östrojenin artmış trombin ve azalmış AT III aktivitesine bağlı protrombotik etkilerinin olduğu, buna bağlı olarak VTE riskini artırdığı saptanmıştır[82]. Hormon preparatları ve OKS içerisindeki östrojen içeriği arttıkça tromboz riski de artmaktadır[83].

Miyeloproliferatif Hastalıklar ve Tromboz

Miyeloproliferatif hastalıklarda hemostatik dengenin iki ucunda bulunan kanama ve tromboz tablolarının her ikisi de görülmekle birlikte trombotik komplikasyonlar daha siktir. Miyeloproliferatif hastalıklarda trombotik olayların gelişiminde en önemli rol anormal fonksiyon gösteren trombositlere aittir. Bu hastalara ait trombositlerde spontan agregasyon, agonistlere karşı artmış duyarlılık ve tromboksan üretiminde artış gibi çok çeşitli trombosit fonksiyon bozuklukları gözlenmiştir. Miyeloproliferatif hastalıklarda eritrosit kitlesinin artışı ve artmış kan viskozitesi de tromboz riskini artırır. Bazen hastalığın teşhisinden yıllar önce de tromboz ortaya çıkabilir [81].

Cerrahi Girişimler, İmmobilizasyon, Travma ve Tromboz

Cerrahi girişimler, immobilizasyon veya travma sonrası venöz damarlarda gelişen staza bağlı olarak çeşitli sitokinler ve mediyatörlerin salınımıyla koagülasyon sisteminin aşırı aktive olduğu düşünülmektedir. VTE etyolojisinde en önemli faktör venöz dönüşün azalması ve uzun süreli immobilizasyon sonrası azalmış kan akımıdır. Yapılan çalışmalarda major cerrahi özellikle de kanser cerrahisi geçiren hastalarda VTE riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir[84]–[86]. Silverstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastanede yatan cerrahi hastalarda profilaksi uygulamaları ile VTE insidansının % 30 azaldığını göstermişlerdir[87].

Malignite ve Tromboz

İlk kez 1832 yılında Fransız hekim olan Jean Baptiste Bouillaud kanser ve tromboz arasındaki ilişkiyi açıklamış, 1865 yılında yine bir Fransız hekim olan Armand Trousseau mide kanseri ve tromboz arasındaki ilişkiyi bildirmiştir[88]. Epidemiyolojik çalışmalarda özellikle idiopatik venöz trombozlu olgularda kanser insidansının gittikçe arttığı ve tümör tipiyle ilişkili olmakla birlikte iki yıl içinde % 10 civarında görülebileceği belirtilmektedir[89]. Kanserli olguların yaklaşık % 4-20' sinde VTE gelişmekte ve VTE kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı almaktadır[90].

Kanserli olgularda VTE gelişme riski, kanseri olmayan olgulardan 4 - 8 kat daha fazla sıklıktadır[91]. Beyin, pankreas, over, kolon, mide, akciğer, böbrek kanserlerinde ve özellikle de uzak metastazı olan hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Hematolojik, onkolojik olgularda da tromboz beklenenden daha yüksek sıklıkta görülmekte, insidansı % 2,1 ile % 58 arasında değişmektedir[90]. Malignitelerde trombojenik faktörlerin salınımının nekrotik tümör hücrelerinden prokoagülan maddelerin salınımına yol açması neticesinde hastalarda tromboz gelişme riski artar[92]. Bunun yanı sıra tümörler vasküler sistemde basıya neden olurlarsa kan akımını yavaşlatabilirler ve damar invazyonu yaparlarsa endotel hasarına sebep olabilirler. Her iki durumda da tromboz riskini artırırılar.

Gebelik ve Tromboz

Gebelikte plazma fibrinojen düzeyi % 50 civarında yükselmektedir. Gebelikte koagülasyon faktörlerinin artmasıyla birlikte doğal antikoagülanlar ve fibrinolitik aktivitede azalma olmaktadır. Ayrıca büyüyen uterus nedeniyle venöz staz olması, artmış östrojene bağlı protrombotik etkiler ve mobilizasyonun azalması ile birlikte tromboz eğilimini arttıran yeni bir hemostatik denge oluşmaktadır[81]. Erken, geç ve tekrarlayan düşükler, preeklampsi, ablasyo plasenta ve intrauterin büyüme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarından trombofilinin sorumlu olduğuna dair yayınlar mevcuttur[1].

Nefrotik Sendrom ve Tromboz

Nefrotik sendromda tromboembolik komplikasyonlara oldukça sık rastlandığı bilinmektedir. Erişkin nefrotik sendromlu olgularda tromboembolik komplikasyon

oranı % 8.5 ile % 44 arasında bildirilmiştir. Literatürde nefrotik sendromlu olgularda hiperkoagülabilité ve tromboembolik komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmış ve protein yapısındaki doğal antikoagülan maddelerden olan AT III'ün idrarla kaybına bağlı olarak azaldığı, PC ve PS düzeylerinin, aksi yönde veriler bulunmakla birlikte arttığı gösterilmiştir[93]. Nefrotik sendromlu hastalarda en sık karşılaşılan plazma koagülasyon bozukluğu, vasküler olaylar bakımından önemi daha iyi anlaşılmış olan, fibrinojen düzeyinin artışıdır[81].

Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri ve Tromboz

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren hematopoetik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır[94]. Tromboz genellikle venöz, daha az sıklıkta arteriyeldir[95]. PNH'ta tromboz oluşumunda kompleman aracılı hemoliz, platelet aktivasyonu, bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı, bozulmuş fibrinolitik sistem, inflamatuvar mediatörler rol oynar[81]. Rutinde olağan dışı yerleşimli trombozlar (Budd Chiari sendromu, serebral ven trombozları, dermal ven trombozları, intraabdominal trombozlar gibi) ile tromboz ve intravasküler hemoliz ve/veya sitopeni birlikteliği olan durumlarda PNH taraması endikasyonu vardır. Bunların dışındaki trombozlarda rutin olarak PNH taraması önerilmez[96].

Antifosfolipid Sendromu ve Tromboz

Arteriyel ve venöz tromboz eğilimi, tekrarlayan düşükler ve antifosfolipid antikorlarının (AFA) varlığı ile karakterize antifosfolipid sendromu (AFS), edinsel trombofili nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber, klinik tablodan negatif yüklü fosfolipidler ve fosfolipid - protein komplekslerine karşı oluşmuş olan antifosfolipid antikorlarının [lupus antikoagülanı (LA) ve antikardiolipin antikorları (AKA)] sorumlu olduğu düşünülmektedir[97].

Güncellenmiş Sapporo AFS sınıflandırma kriterlerinin özeti Tablo 2.4'te verilmiştir[98]. Antifosfolipid sendromunda mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör tromboembolik komplikasyonlardır. Trombozlar hem arteriyel hem de venöz sistemi tutabilmekte ayrıca her doku ve organda olabilmektedir. Yaklaşık 2/3'ünde venöz tromboembolizm, 1/3'ünde arteriyel tromboz görülmektedir[97]. 50

yaşın altında yeni tanımlanmış iskemik serebrovasküler olay olgularının % 30'undan, DVT olgularının % 15-20'sinden, tekrarlayan düşüklerin % 5-15'inden AFS sorumludur[81].

Tablo 2.4. Güncellenmiş Sapporo AFS sınıflandırma kriterlerinin özeti[98]

Klinik Kriterler 1. Tromboz: Herhangi bir doku veya organda arteriyel, venöz veya küçük damar trombozuna yol açan bir veya daha fazla klinik atak olması 2. Gebelik Morbiditesi: a) Bir veya daha fazla sayıda, 10. gestasyon haftası ve daha ileri dönemde, morfolojik olarak normal olduğu ultrason veya direkt muayene ile gösterilmiş fetüs kaybı, b) Ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. gestasyon haftası veya daha ileri dönemde, morfolojik anomalisi olmayan, bir veya daha fazla prematüre doğum olması, c) Üç veya daha fazla sayıda 10. gestasyon haftasından önce açıklanmayan spontan düşüklerin olması (kromozom anomalisi, annede hormonal veya anatomik bir patoloji saptanmamalı).
Laboratuvar Kriterleri 1. Lupus antikoagülanı antikorlarının 12 hafta arayla en az iki kez pozitif olması, 2. Serum veya plazmada AKA (IgG ve/veya IgM izotip) 12 hafta arayla en az iki kez orta veya yüksek titrede (>40 IgG veya IgM fosfolipid ünitesi) standart ELISA ile tayin edilmesi, 3. Serum veya plazmada Anti-beta2- glikoprotein-1 antikorun (IgG ve/veya IgM izotip) 12 hafta arayla en az iki kez standart ELISA ile ölçülmesi.
■ Kesin AFS tanısı 1 klinik kriter ve 1 laboratuvar kriteri gerektirir.

2.1.4. Diğer Trombofilik Risk Faktörleri

Trombofilik risk faktörlerinin bazıları başlıklar halinde özetlenmiştir.

Cinsiyet ve Tromboz

Cinsiyetin tromboz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Toplam 6550 hastanın katıldığı bir çalışmada, 20-39 yaş arasındaki bireylerde derin ven trombozu (DVT) insidansının kadınlarda daha fazla olduğu, 60 yaş ve üzerindekilerde ise erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir[99]. 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik trombozdan şüphe edilen ve 394 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada da hastaların büyük kısmını kadınların oluşturduğu görülmüştür[55].

Sigara ve Tromboz

Sigara, arteriyel tromboz için belirlenmiş bir risk faktörüdür, ancak VTE ile ilişkisine ilişkin veriler net değildir. 1993'ten 1997'ye kadar, yaşları 50-64 arasında olan ve Danimarka'da doğan 27.178 erkek ve 29.875 kadının dahil edildiği bir çalışmada sigara içiminin VTE riskini arttırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada sigara, orta yaşlı erkek ve kadınlarda VTE için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiş ve sigarayı bırakanların, hiç sigara içmeyenlerle aynı VTE riskine sahip olduğu gözlenmiştir[100].

Obezite ve Tromboz

Obezite, venöz ve arteriyel tromboembolizm riskini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte venöz trombozu olanların % 67,5'inin, arteriyel trombozu olanların % 36,3' ünün beden kitle indeksinin $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ den fazla olduğu görülmüştür[55].

Yaş ve Tromboz

Venöz tromboembolizm insidansının yaşlanma ile arttığı bilinmektedir. Yaşlanma ile birlikte birçok pıhtılaşma faktörünün (örn. fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII ve Faktör IX) plazma konsantrasyonları, von Willebrand faktör (VWF), trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu artmaktadır[101]. Damar duvarının yapısındaki aterosklerotik değişiklikler, komorbid hastalıklar, immobilité ve ilaç kullanımı da tromboz gelişimine katkıda bulunabilmektedir.

Metabolik Sendrom ve Tromboz

Metabolik sendrom insülin direnciyle başlayan; abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, kan basıncı yükselmesi, aterojenik dislipidemi ve koroner arter hastalığı komponentlerini içeren; genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen, protrombotik ve proinflamatuvar bir sürecin olduğu ölümcül bir endokrinopati olarak ifade edilmiştir. Metabolik sendromda mortalite ve morbiditedeki artış da tromboza eğilim ve fibrinolitik aktivitedeki bozulma ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) ile metabolik sendrom, insülin direnci ve metabolik sendrom komponentleri arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Hatta TFPI ve Faktör 7a (F7a) aktivitesi kötü glisemik kontrolü olan, dislipidemik ve obez diyabetes mellitus hastalarında kardiyotrombotik komplikasyonlarla korele bulunmuştur[102].

2.1.5. Trombofilide Klinik Bulgular

- Venöz tromboemboli
- Arteriyel tromboz
- Mikrovasküler tromboz
- Tekrarlayan gebelik kayıpları
- İn vitro fertilizasyon başarısızlığı
- Preeklampsi
- İntrauterin gelişim bozukluğu
- Ablasyo plasenta

2.1.6. Trombofilide Tanı ve Tarama

Genel toplumda koagülasyon anormallikleri yaygındır ve bazı bireylerde herhangi bir risk faktörü olmadan spontan olarak da görülebilmektedir. Ailede tromboz öyküsü olanlarda, mutasyon bulunma olasılığı daha yüksektir[22]. Klinik olarak hangi hastada ve durumda hereditör trombofilik faktörlerinin düşünülmesi gerektiği ve genetik taramanın hangi hastalara yapılması gerektiğine dair görüş birliği yoktur. Güncel kılavuzlar ve literatürdeki bazı çalışmalar kimlerde hangi taramaların yapılacağı konusunda yol gösterici olmakla beraber halen trombofilik taraması ve istenecek testler konusunda Türkiye’de ve diğer ülkelerde merkezler arasında ciddi uygulama farklılıkları mevcuttur. Tanısal testlerin tedaviyi nasıl yönlendireceği klinik değerlendirmeye dayanmaktadır.

Niçin Tarama Yapılmalıdır?

Çalışmalar, çoklu parametrelere bağlı kompleks hastalıkların tanısının tahmin edilmesinde, genel popülasyonda ilgili risklerin genliğinin düşük olması ve genotiplerin tamamlanmamış özellikleri nedeniyle genetik tetkiklerin sınırlı bilgi sağladığını göstermektedir. Bu tür kompleks hastalıkların tanısında genetik ve çevresel faktörlerin birlikte değerlendirilmesinin hastalığın etyolojisi için daha anlamlı ve önemli sonuçlar sağlayacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte, çoklu parametrelerin trombofili hastalığının tanısındaki etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar ise henüz sınırlı düzeydedir[14].

Tromboz ile başvuran hastaların birinci basamak tedavisi değişmeyeceğinden etyolojiye yönelik test sonuçlarının erken dönemde elde edilmesi seyri etkilemez. Prensip, test sonuçları yeniden tromboz oluşumunun engellenmesinde kararı etkileyebilir. Sonuçlar klinisyenlere hastaların ne uzunlukta ve ne yoğunlukta tedavi edileceğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir[6]. Günümüzde trombofili taramanın VTE nüksünü önleyip önlemediği konusunda yeterli veri yoktur[103]. Kalıtsal trombofililer bakımından etkilenen kişinin aile bireylerinin test yapılarak taranması defekti olan ve halen asemptomatik olan kişilerin belirlenmesi açısından yarar sağlayabilir ve kombine defektleri olan bireylerin tanımlanması için de yararlı olabilir. Sık olmadığı halde, genel popülasyona göre faktör V ve protrombin mutasyonlarının daha sık gözleendiği bazı etnik gruplarda trombofilik durumların birlikteliği nadir değildir. FVL mutasyonuna ilave olarak PC veya PS'nin genetik defektlerinin kombine olduğu durumlarda tromboembolizm riski her bir defektle görülenden çok daha yüksektir. Tüm bu ilişkilerden çıkarılması gereken sonuç, laboratuvar ölçümlerinin tüm değerlendirmeleri kapsayacak şekilde yapılması gerekliliğidir[6].

Hereditör trombofili ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalarda en sık rastlanan hereditör faktörün FVL mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda % 2-12, VTE'li grupta ise % 5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Homosisteinemi ve MTHFR gen mutasyonu ise sağlıklı toplumda da yüksek olmaları nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörleri olarak saptanmamıştır.

Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları Tablo 2.5’ te belirtilmiştir[98]–[115]

Tablo 2.5. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı ve hasta gruplarındaki oranları [98]–[115]

Risk Faktörleri	Sağlıklı toplumda (%)	DVT’li hastalarda (%)	PTE’li hastalarda (%)	PTE + DVT’li hastalarda (%)
FVL mutasyonu	2-12	24,6-28,8	7,9-21	5,4-35
FVL mutasyonu (homozigot)	0-3,0	0-1,6		2,6-4,8
FVL mutasyonu (heterozigot)	0-8,8	22,9-28,8		17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4,8	6,5	0-7,7	5,7-11
Protein C eksikliği	0-2			5,8-13,5
Protein S eksikliği	0-3,0			3,1-13,5
Antitrombin III eksikliği	0-0,5			1,0-5,4
Antifosfolipid antikorları	6,1			
Artmış faktör VIII	3,0-9,4		53,3	53,1-55
Artmış faktör IX	4,7			
Hiperhomosisteinemi	8,9			11,5
Kalıtsal trombofili	15,1	37,4	7,9-8,6	41,6

Hangi Durumlarda Kalıtsal Trombofili Taraması Yapılmalıdır?

Kalıtsal trombofili için testlerin kimlere yapılacağı yönünde bir fikir birliği olmadığı gibi, geliştirilen kriterler de tartışmalıdır. Mevcut verilerin büyük çoğunluğu alt ekstremitelerde derin ven trombozu olan hastalara dayanmaktadır. İlk venöz tromboz atağında olguların hepsinin veya büyük çoğunluğunun teste tabi tutulması pahalı bir yaklaşım olup uygun olmadığı savunulmaktadır. İdiopatik venöz tromboembolizmde başlangıç dönemi sonrası test yapmanın gerekliliğini destekleyen tezler de mevcuttur. Öyküye göre hastanın “kuvvetle” veya “zayıf” trombofilik olmasına ve bu hastalıkların relatif sıklıklarına dayanan bir yaklaşım önerilebilir[6]. Kimi yazarlar tekrarlayan fetal kayıp durumunda, atipik lokalizasyonda tromboz gelişenlerde (kateter ilişkisiz üst ekstremitte, intraabdominal tromboz v.b.), birinci

derece yakınında VTE öyküsü olan asemptomatik gebelerde de trombofilik etkenlerin taranmasını önermektedir[7]. Arter trombozlarında genel olarak kalıtsal trombofili taraması önerilmezken bazı çalışmalar risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir [8].

Kalıtsal trombofili testleri rutin tarama olarak önerilmemekle birlikte tablo 2.6' da belirtilen durumlar söz konusu ise akut tromboembolizm tedavisi yapıldıktan sonra bu testlerin en az 6 ay sonra yapılması önerilmektedir[122].

Tablo 2.6. Kalıtsal trombofili için tarama yapılması önerilen durumlar[122]

- Genç yaşta (< 45 yaş) venöz tromboembolizm
- İdiopatik venöz tromboembolizm
- Yineleyen venöz tromboembolizm
- Atipik bölgelerde (mezenter, portal, hepatik, serebral sinüsler, üst ekstremiteler) venöz tromboembolizm
- Aile bireylerinde saptanmış trombofili öyküsü
- Aile bireylerinde venöz tromboembolizm öyküsü
- Açıklanamayan bebek kaybı/düşük
- Warfarine bağlı deri nekrozu
- Neonatal tromboz (purpura fulminans, yeni doğanda yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu)
- Masif tromboz

Hangi Durumlarda Kalıtsal Trombofili Taraması Yapılmamalıdır?

Bazı yayınlarda majör cerrahi, travma veya immobilizasyon gibi geçici risk faktörlerinin yol açtığı düşünülen tromboz durumlarında, aktif kanser varlığında, sistemik lupus eritematozis veya Behçet gibi hastalıklarda, inflamatuvar bağırsak hastalığında, nefrotik sendromda, miyeloproliferatif hastalıklarda, heparine bağlı trombositopeni gelişenlerde, preeklampsi varlığında, retinal ven trombozu geçirenlerde rutinde tarama önerilmez. Üst ekstremit ve serebral venöz

trombozlarda ise sadece seçilmiş olgularda trombofili taramasının yapılmasının doğru olacağı önerilmektedir[7].

Trombofili için laboratuvar taraması tromboz riski yüksek olan ve antikoagülan tedavisinin yararının zararından daha fazla olduğu bireylerde yapılması önemlidir. Özellikle provoke edilmemiş trombozlarda (lokal faktörlerin rol almadığı) venöz tromboz riskini artıran faktörlerin laboratuvar da saptanma oranı % 50'den fazladır. Bu nedenle provoke edilmemiş trombozlarda, genç hastalarda, alışılmışın dışında tromboz yerleşimi olanlarda laboratuvar taraması önerilmektedir[123], [124]. Bu öneriye rağmen provoke edilmemiş trombozlarda multifaktöryel protrombotik kalıtsal hastalık saptanma oranı yüksek olmasına rağmen, bu laboratuvar testlerinin yapılmasının gerek akut hastalık tedavisinde gerekse nüks riskini önlemede bir yararı olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur[125], [126]. Ayrıca trombofili için laboratuvar tarama programlarının venöz tromboemboli riski açısından yararlı olduğunu gösteren kontrollü randomize bir çalışma henüz mevcut değildir[5]. Bu nedenle trombofili açısından rutin laboratuvar taramalarının terk edilmesini önerenler de vardır[127].

Hangi Durumlarda Aile Taraması Yapılmalıdır?

Asemptomatik olguların saptanmasına yönelik aile taramasının, PC, PS, AT III, homozigot FVL gibi yüksek riskli trombofili varlığında ve sadece tromboza yatkın ailelerde yapılması önerilmektedir. Zayıf trombofilik defektlerde (heterozigot FVL veya protrombin 20210A gen mutasyonları gibi) ve birleşik heterozigot defektlerde aile taraması yapılması maliyet etkin ve anlamlı bulunmamıştır[7].

Kalıtsal trombofili taramasının tromboza eğilimli olmayan ailelerde yapılması önerilmez. “Tromboza eğilimli aile” kavramı, VTE geçiren hastanın birinci derece yakınlarından en az ikisinde erken yaşta (< 45 yaş), semptomatik VTE bulunması olarak tanımlanmaktadır. Tromboza eğilimli ailelerde yüksek riskli trombofilik defektler taranabilir; düşük riskli trombofilik defektlerin (FVL, PT20210) asemptomatik akrabada taranması önerilmez. Kalıtsal trombofili saptanan hastanın asemptomatik yakınlarında trombofili taraması asemptomatik kişiye medikal yaklaşımda değişikliğe yol açacaksa yapılabilir. 60 yaş üzeri asemptomatik birinci derece yakınlarında kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez[128].

Tanıda Bakılması Önerilen Parametreler Nelerdir?

Son yirmi yıl boyunca trombofili etyolojisi hakkındaki bilgilerimiz önemli ölçüde artmış, çeşitli kalıtsal ve edinsel risk faktörleri keşfedilmiştir. Bu durum trombofilinin geniş çapta laboratuvar incelemesine olanak tanımıştır. Trombofilinin laboratuvar incelemesi, APCR, FVL mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu, fizyolojik antikoagülanlar olan Antitrombin III, Protein C ve Protein S eksiklikleri, antifosfolipid antikorlarının varlığı ve artmış plazma homosistein düzeylerinin araştırılması suretiyle venöz tromboembolizmin kalıtsal veya edinsel sebeplerini tespit etmeyi amaçlar[129].

Günümüzde trombofili etyolojisi araştırılırken rutin hemogram, koagülasyon ve biyokimya parametrelerinin yanı sıra PC, PS, AT III, Kompleman 3 (C3), Kompleman 4 (C4), Anti nükleer antikor (ANA), Lupus Antikoagülan (LA), Anti kardiyolipin antikor IGM, Anti kardiyolipin antikor IGG, AntidsDNA, Homosistein, PNH paneli, Janus Kinaz-2 (Jak-2) mutasyonu, Anti beta-2 glikoprotein-1 antikor düzeylerinden bir veya birkaçı ile genetik trombofili paneli (Tablo 2.7) istenmektedir. İstenen laboratuvar parametreleri seçilirken hasta ve hastalık bazlı değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Tablo 2.7. Genetik Trombofili Panelinde Bakılan Mutasyonlar

- MTHFR C677T mutasyonu,
- MTHFR A1298C mutasyonu,
- Faktör II – Protrombin G20210A mutasyonu,
- Faktör V Leiden G1691A mutasyonu,
- Faktör V R 24070 A>G mutasyonu,
- Faktör XIII 34 V>L mutasyonu,
- PAI-1 4G/5G mutasyonu.

Hereditör trombofili için istenen testler oldukça pahalı ve zahmetli olması nedeniyle kullanılacak testler titizlikle seçilmelidir. Bir derleme çalışmasında trombofili şüphesi olan hastalarda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler Tablo 2.8’de belirtilmiştir[35].

Tablo 2.8. Trombofili araştırılan olguda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler [35]

Yüksek öncelikli testler	Orta öncelikli testler	Düşük öncelikli testler
Aktive protein C direnci	Protein C	Fibrinojen testleri,
Faktör V Leiden mutasyonu	Protein S	Faktör IX
Protrombin gen mutasyonu	Antitrombin III	Faktör XI
Homosistein	Antikardiyolipin antikor	MTHFR gen mutasyonu
Lupus antikoagülanı		

Tanısal Testlerin Seçiminde Uygun Zamanlama

Tromboz gelişiminin akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten 3-6 hafta sonra yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin düzeyi, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S düzeyleri azalır. Heparin kesildikten birkaç gün sonra antitrombin düzeyi, warfarin kesildikten iki hafta sonra protein C ve S düzeyi ölçümü yapılması uygun olur. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir[35], [130]. Akut trombozun ve antikoagulan tedavinin trombofili taramasına etkisi Tablo 2.9’da özetlenmiştir[6].

Tablo 2.9. Akut trombozun ve antikoagulan tedavinin trombofili taramasına etkisi[6]

Trombofili Nedeni	Akut Tromboz	Heparin Tedavisi	Warfarin Tedavisi
Antitrombin eksikliği	Azalabilir	Azalır	Değişmez, bazen artar
Protein C eksikliği	Azalabilir	Değişmez	Ölçülemez
Protein S eksikliği	Azalabilir	Değişmez	Ölçülemez
Hiperhomosisteinemi	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Antifosfolipid antikorlar	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Faktör V Leiden	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Lupus antikoagülanı	Değişmez	Ölçülemez	Yanlış pozitiflik olabilir
Protrombin gen mutasyonu	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Faktör VIII düzeyi	Akut faz reaktanı olup inflamasyon varlığında istenmemelidir		

2.1.7. Trombofilide Profilaksi ve Tedavi

Trombofilide tedaviye, etyolojik faktörün kalıcı veya geçici olması, venöz veya arteriyel tromboz olması, hastanın kanamaya meyili ve hastanın tedavi tercihleri gibi birçok faktör göz önünde bulundurularak karar verilir. Tromboz atağı sonrası 5 yıllık tekrarlama riski % 24, 8 yıl sonra ise yaklaşık % 30'dur. İki veya daha fazla sayıda spontan tromboz atağı veya hayati önemi olan bölgelerden birinde spontan tromboz (serebral, mezenter, neredeyse fatal PE), spontan tromboz ve APS kombinasyonu, AT III eksikliği veya defekti gibi durumlarda uzun süreli antikoagülasyon düşünülebilir. Hastanın klinik durumu ve tromboz sıklığı göz önünde bulundurularak farklı tedavi stratejilerine karar verilmelidir[1].

Bir venöz tromboemboli atağı veya tromboemboli olmaksızın heterozigot veya homozigot kalıtsal trombofilik defekt varlığı tek başına antikoagülan tedavi veya profilaksi başlama nedeni olmamalıdır. Asemptomatik trombofiliklerde tromboz gelişme olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir[7].

Genel anlamda kalıtsal trombofili varlığının VTE'nin tekrarlayacağına dair bir kanıt oluşturmadığı son yıllarda yapılan sistematik derlemeler ve çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı seçilmiş olgular dışındaki hastalarda kalıtsal trombofili varlığı antikoagülan tedavinin süresini belirlemede bir etken olarak kullanılmamalıdır. Ailesel yatkınlığı olmayan trombofilik hastalarda ilk VTE atağında antikoagülan tedavinin kesilmesini takiben VTE tekrarlama riski Tablo 2.10'da özetlenmektedir[7].

Tablo 2.10. Ailesel yatkınlığı olmayan trombofilik hastalarda ilk VTE atağında antikoagülan tedavinin kesilmesini takiben VTE tekrarlama riski[7]

Trombofili	Relatif Risk
Heterozigot FVL	1.46
Homozigot FVL	2.26
Heterozigot PTGM	1.73
AT, PC veya PS eksikliği	1.44

İlk Yönetim

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH)' nin 2020 yılında yayınlanan venöz tromboembolizm yönetimi klavuzunda komlike olmayan DVT veya PTE'li hastalar, komplikasyon riski düşük olan PTE'li hastalar, proksimal DVT'li hastalar, PTE'si ve hemodinamik bozukluğu olan hastalar, proksimal DVT'si aynı zamanda PTE'si olan hastalar için ilk seçenek olarak antikoagülasyon önerilmektedir[11]. Trombofili varlığı, pulmoner tromboemboli veya akut alt ekstremitte venöz tromboz atağı geçiren bir hastada antikoagülan tedavi yaklaşımını etkilemez. Bu hastalarda antikoagülan tedavi başlama şekli ve doz yoğunluğu trombofilisi olmayanlara göre farklılık göstermez[7].

Primer Tedavi

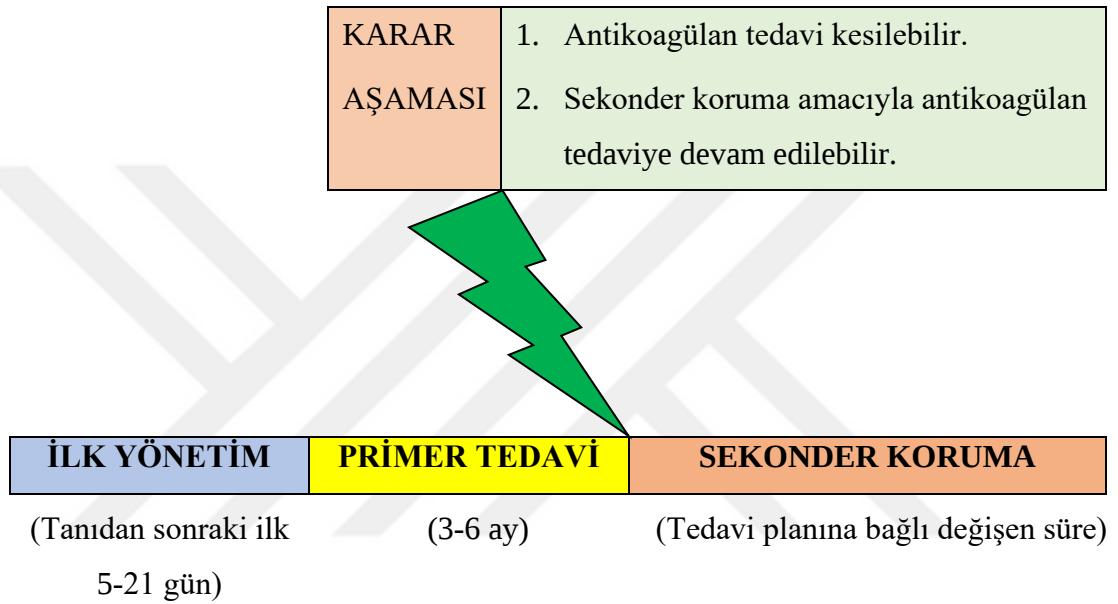
Bir hastanın ilk venöz tromboemboli atağını tedavi etmek için antikoagülasyonun kesilmesine kadar geçen süreyi veya VTE nüksünü önlemeyi amaçlayan uzun süreli bir antikoagülasyon rejimine geçişin düşünülmeden önce terapötik antikoagülasyonda olması gereken minimum süreyi ifade eder. DVT ve/veya PTE'li hastaların birincil tedavisi için, ister geçici bir risk faktörü olsun, ister bir kronik risk faktörü olsun veya risk faktörü olmasın, ASH kılavuz paneli, birincil tedavi için daha uzun bir antikoagülasyon kürü (6-12 ay) yerine daha kısa bir antikoagülasyon kürü (3-6 ay) kullanılmasını önerir[11].

Sekonder Koruma

İlk VTE için primer tedavinin tamamlanmasının ardından, VTE nüksünü önlemek amacıyla antikoagülan tedaviyi bırakmaya veya uzun süreli antikoagülasyona devam etmeye karar verildiği aşamadır. Tedavi ve karar aşamaları Şekil 2.3'te özetlenmektedir[11].

Genelde yapılan 3 aylık tedavi birçok derin ven trombozu için yeterli olmaktadır. Basit bir hiperkoagulabilite sendromunda (izole heterozigot mutasyonlar, izole ve hafif protein eksiklikleri, kanser, Behçet hastalığı) ortalama 6 ay yeterli olurken; kombine veya homozigot gen mutasyonlarının olduğu, nüks risklerinin çok artacağı vakalarda ömür boyu tedavi düşünülebilmektedir. Ayrıca trombofilik hastalarda atipik lokalizasyonlu (mezenter ven trombozu, hepatik ven trombozu, sinus cavernosum trombozu gibi) venöz tromboz olaylarında da nüksleri çok tehlikeli

olacağı için ömür boyu tedaviler tercih edilmelidir[92]. Ömür boyu tromboprofilaksi önerilen yüksek riskli hasta grupları Tablo 2.11’de özetlenmiştir[7]. Tedavi süresi ile ilgili en büyük komplikasyon kanamadır. Uzun süreli tedavilerde yılda % 3 majör kanama komplikasyonları tespit edilmiştir. Kısa süreli tedavide nüks oranının fazla olması uzun süreli tedavilerde de kanama komplikasyonunun fazla olması nedeni ile her hastaya göre tedavi şeklini düşünüp, ona göre karar vermek gerekir. Tedavi devam ettikçe nüks riski düşer[92].



Şekil 2.3. Tedavi ve karar aşamaları[11]

(Bu şekil American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism kaynak gösterilip değiştirilerek hazırlanmıştır).

Tablo 2.11. Ömür boyu tromboprofilaksi önerilen yüksek riskli hasta grupları[7]

➤ İki veya daha çok tekrar eden spontan VTE ➤ AT III eksikliği veya antifosfolipid sendromu varlığında gelişen ilk spontan VTE sonrası ➤ Hayati tehlike yaratan ilk spontan tromboz sonrası (ciddi pulmoner emboli, serebral, mezenterik veya portal ven trombozu) ➤ Beklenmedik lokalizasyonlarda (mezenterik veya serebral ven) oluşan spontan VTE ➤ Birden fazla trombofilik genetik bozukluğun varlığında gelişen spontan VTE

Antikoagölan Tedavi

Yapılan bütün çalışmalarda belirtildiği gibi tromboemboli varlığı tespit edildiğinde zaman kaybetmeden antikoagölan tedavilere başlanması hem nöksleri hem de mortaliteyi belirgin ölçüde azaltmaktadır. Bu grup içerisinde heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagölanlar yer almaktadır.

Heparin Tedavisi

Heparinin antikoagölan özelliklerini AT III ile bağlanarak ve AT III'ün trombin ve aktive faktör X (faktör Xa) üzerindeki inhibitör etkisini kolaylaştırarak dolaylı olarak uyguladığı bilinmektedir. Standart heparinin antikoagölan aktivitesinin kontrolü, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) testi ile yapılır. APTZ'nin normal değeri 24-36 saniyedir. Standart heparin uygulandığında bu değerin yaklaşık iki katı uzaması istenir. Pratikte standart heparin tedavi amacıyla 5000 veya 10000 IU intravenöz bolus yapılmasını takiben sürekli infüzyon şeklinde 1000 IU/saat olarak önerilir. Profilaktik heparin subkutan olarak günde 2-3 kez 5000 Ü uygulanmalıdır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi

Klasik heparin ile heparinin parçalanmasıyla elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) birçok çalışmada kıyaslanmıştır. Yapılan metanalizler ışığında DMAH'ların en az heparin kadar, hatta bazı çalışmalarda daha etkili oldukları ve kanama ile uzun dönem mortalite ve morbidite açısından heparine üstünlükleri gösterilmiştir. Bu nedenle modern DVT tedavisinde klasik heparin yerini DMAH'lara devretmiştir. Bu ajanların antitrombotik aktiviteleri daha çok anti-faktör Xa ile sınırlı olup trombin üzerine etkileri son derece kısıtlıdır. Bu özellik, DMAH'ların heparine göre kanama açısından daha güvenli bir ilaç olmalarını sağlamaktadır[92]. DMAH'ların aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nöks yönünden DMAH'lerin en az anfraksiyone heparin kadar etkili oldukları bildirilmiştir. DMAH'lar subkutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur[131].

Oral Antikoagülan Tedaviler

Warfarin, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X) ve vitamin K bağımlı koagülasyon inhibitörlerini (protein C ve S) bloke eden bir oral antikoagülandır. Uzun süreli oral antikoagülasyon için kullanılan warfarin karaciğerde metabolize olmaktadır. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkı, warfarini inaktive eden karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimidaki polimorfizme bağlıdır. Birçok ilaçla etkileşime girmesi nedeniyle warfarin alan kişiye bir ilaç eklenmesi ya da çıkarılması durumunda daha sık monitorizasyon gerekmektedir[132]. Warfarin tedavisinde genellikle tedaviye 5 - 10 mg dozlarında başlanır. Doz bireye özel olarak INR' ye bağlı olarak 2 - 10 mg aralığında düzenlenir. Oral antikoagülan tedavi altında hedef INR değerleri Tablo 2.12'de özetlenmiştir[133]–[135]. INR değerinin çok yükseldiği durumlarda yaygın kanamalar görülebilir. Bu durumda klinik tablo ve kanamanın boyutuna göre warfarinin spesifik antidotu fitomenadion (Vit K1), pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX, X) ve taze dondurulmuş plazma tedavileriyle INR değerinin düşürülmesi hedeflenir.

Tablo 2.12. Bazı endikasyonlarda INR için önerilen terapötik aralık[133]–[135]

Klinik Durum	Önerilen INR değeri
VTE profilaksisi	2,0 – 3,0
VTE tedavisi	2,0 – 3,0
Kronik atriyal fibrilasyon	2,0 – 3,0
Sistemik arteriyel emboli	2,0 – 3,0
Trombotik serebrovasküler olay	2,0 – 3,0
Periferik arter hastalıkları	2,0 – 3,0
Mitral kapak hastalığı	2,0 – 3,0
Prostetik kalp kapakçıkları	2,5 – 3,5
Tekrarlayan miyokardiyal enfarktüs	2,5 – 3,5
Antifosfolipid sendromu	2,5 – 3,5
Warfarin kullanımı sırasında tekrarlayan VTE	2,5 – 3,5

Warfarinin dar terapötik aralığa sahip olması, bireyler arasında son derece değişken doz-cevap ilişkisi, laboratuvar testleri ile izlenme gereksinimi, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimi önemli kullanım kısıtlılıklarıdır. Bu da kullanımı ve takibi kolay, ilaç etkileşimi olmayan yeni moleküllerin arayışına neden olmuştur[136].

Çalışmalar sonucunda “direkt oral antikoagülanlar” (DOAK); dabigatran eteksilat, rivaroksaban, apiksaban pratik kullanıma ve tedavi kılavuzlarına girmiştir[136].

DOAK’ lar etki mekanizmalarına göre direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (apiksaban, edoksaban, rivaroksaban) olmak üzere iki gruptur[137].

DOAK’ların avantajları; oral yolla kullanılmaları, ciddi ilaç ve gıda etkileşimi olmaması, sabit dozda kullanılıp monitorizasyon gerektirmemesi, intrakraniyal kanama riskinin vitamin K antagonistlerine (VKA) göre daha az olması ve etkilerinin hızlı başlayıp hızlı sonlanmasıdır. Dezavantajları ise pahalı olması, böbrek yetmezliğinde kullanımının sınırlı olması, etkinliğini ölçen rutin testlere ve antidotlara ulaşım zorluğudur[138].

Yeni oral antikoagülanlar kullanılırken INR, aPTT, protrombin zamanı, trombin zamanı gibi parametreler rutin kullanılmaz. Sadece kanama durumunda veya ilaç etkinliği ile ilgili kuşku varsa bunlara bakılabilir. Apixaban ve rivaroxaban uzamış protrombin zamanı, dabigatran ise aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) uzamasıyla kısmen değerlendirilebilir [136].

Akut VTE tedavisinde DOAK’ların kullanılması ile ilgili randomize çalışmalar mevcuttur. AMPLIFY çalışması, 5395 VTE’li hastada apiksaban ile gerçekleştirilen çift-kör ve randomize bir çalışmadır. VTE tedavisinde, apiksaban 2x10 mg dozunda 7 gün süreyle kullanımı, daha sonra 2x5 mg dozu ile 6 ay devamı, konvansiyonel tedavi ile yani subkutan DMAH ile başlayıp daha sonra vitamin K antagonistleriyle devam edilecek şekilde planlanan tedavi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, sabit doz apiksaban tedavisi konvansiyonel tedavi kadar etkili bulunmuştur. Buna karşılık majör kanama yan etkisi belirgin oranda az (apiksaban ile % 0.6, konvansiyonel tedavi ile % 1.8) bulunmuştur[139].

Dabigatran ile 2539 hastada yapılan RE-COVER ve rivaroksaban ile 3449 hastada yapılan EINSTEIN çalışmaları da, birbirine benzer şekilde DOAK’ların VTE

de kullanılmasının vitamin K antagonistlerinin kullanımından daha uygun bulunduğunu rapor etmiştir[140].

Yüksek doz DOAK'lar ile warfarinin etkinliklerinin karşılaştırılmasında warfarinle kıyaslandığında DOAK'larda inme ve sistemik embolik olayların % 19 oranında daha az olduğu görülmektedir. Ancak bu oran büyük oranda hemorajik inmelerdeki azalmayla ilişkilidir. Her dört DOAK verileri majör kanamalarda % 14 oranında azalma olduğunu göstermektedir.

Bir DOAK'ın diğerine üstünlüğünü gösteren herhangi bir kanıt olamamakla birlikte hasta karakteristikleri, ilaç uyumu ve tolerabilite açısından bir takım ön görülerde bulunmak mümkündür[141].

Amerikan Hematoloji Derneği (ASH)' nin 2020 yılında yayınlanan venöz tromboembolizm yönetimi kılavuzunda tedavide ilk seçenek olarak direkt oral antikoagülanların (DOAK) kullanılması önerilmektedir. Ayrıca herhangi bir DOAK kullanımının diğerine üstünlüğü ispat edilememiştir[11].

Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavi venöz trombektomilerin medikal tipidir. Trombozun içine bir katater koyularak eritilmesi ile yapılan tedavidir. En büyük avantajı erken yapıldığında trombüs temizleneceğinden ileriye dönük posttrombofilebitik sendrom komplikasyonun daha az olmasıdır. Ancak kanama komplikasyonlarının, hatta ölümcül kanamalarının olması nedeni ile günümüzde rutine girmemiş bir tedavidir[92].

Vena Cava Filtre Tedavisi

Vena cava filtrelerinin endikasyonları arasında antikoagülasyon için kontraendikasyon varlığı, antikoagülasyon nedeni ile komplikasyon gelişmesi, antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PTE, DVT durumunda profilaksi amacıyla ve pulmoner embolektomi sonrası profilaktik amaçla uygulama sayılmalıdır[92].

2.1.8. Gebelerde Trombofili Yönetimi

Kalıtsal trombofili birçok çalışmada sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle değil, aynı zamanda artmış fetal kayıp, preeklampsi, plasental ablasyon, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) gibi kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir.

Tromboprofilaksi uygulamasının obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir. Trombofili olgularında antikoagülan tedavi kullanımının gebelik üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar gözlemsel veya uygun kontrol grubu kullanılmayan, küçük örneklem hacimli çalışmalar olup plasebo kontrollü randomize araştırma bulunmamaktadır[142].

Gebeliği ve trombofilisi olan gebeliği boyunca ve postpartum 4-6 hafta DMAH tedavisi alan 50 hastanın incelendiği bir çalışmada, 61 gebeliğin 46'sının (% 75) canlı doğum ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 50 hastanın tedavi almadıkları bir önceki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 20 olarak belirtilmiştir[143]. Bir başka çalışmada da 85 gebe hastadan DMAH ile tedavi edilen 37 gebeliğin 26'sı (% 70.2) canlı doğum ile sonuçlanırken tedavi edilmeyen 48 hastadan sadece 21'i (% 43.8) canlı doğum ile sonuçlanmıştır[144].

Gebelik sırasında antikoagülasyon; venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ve tedavisi, mekanik kalp kapağı olan hastalarda sistemik emboli profilaksisi ve tedavisi, antifosfolipid antikorları olan hastalarda aspirin ile kombine olarak rekürren gebelik kaybı profilaksisinde önerilmektedir[145].

Günümüzde en uygun tedavi anfraksiyone heparin ya da DMAH tedavisidir. Her iki heparin de plasentaya geçmediği için gebelikte güvenlidir. Yapılan çalışmalarda DMAH'ın biyoyararlılığı anfraksiyone heparinden daha fazla, etkinliği ve güvenilirliği de en az anfraksiyone heparin kadar olduğu gösterilmiştir. Oral antikoagülan bir ilaç olan warfarin plasentaya geçmektedir ve teratojenik etkisi bulunmaktadır. Gebelerde özellikle ilk 12 haftalık dönemde % 5 oranında nazal hipoplazi, hidrosefali, kondral kalsifikasyon, skolyoz, kısa ekstremiteler ve falankslara, gebeliğin her döneminde de neonatal ve maternal hemorajiye yol açtığı için gebelikte kullanılmamalıdır[21].

Akut VTE tedavisine gebelik boyunca ve postpartum dönemde en az 6 hafta süre ile devam edilmelidir. Önerilen total tedavi süresi minimum 6 aydır. American Collage of Chest Physicians (ACCP) kılavuzu, kalıtsal trombofili nedenlerinden sadece antitrombin III eksikliği olan ve geçirilmiş VTE öyküsü olan gebe kadınlarda farmakolojik antepartum ve postpartum profilaksi önermektedir. Diğer tüm trombofili nedenleri için geçirilmiş VTE öyküsü olmayan gebelerde antepartum

klirik izlem veya DMAH / anfraksiyone heparin ile profilaksi, postpartum ise antikoagulasyon önerilmektedir[146].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut çalışma; trombofili araştırması yapılan hastaların değerlendirilmesini amaçlayan tanımlayıcı, tek merkezli, müdahalesiz, retrospektif kohort çalışmasıdır. Bu çalışmaya 01.01.2019 – 31.12.2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki polikliniklere başvuran veya servislerinde takip edilen, herhangi bir sebeple trombofili etyolojisi araştırılmış olan, 18 yaş üstü tüm hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosya bilgilerine hastanenin arşiv kayıtları ve hastanenin otomasyon sisteminden D68.5 - D68.8 - D68.9 ICD tanı kodları taranarak ulaşılmıştır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 13.07.2021 tarihli 18 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapılmıştır.

3.1. Hastaların Seçimi

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya 01.01.2019 – 31.12.2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki polikliniklere başvuran veya servislerinde takip edilen, herhangi bir sebeple (gebelik kaybı, in vitro fertilizasyon başarısızlığı, herhangi bir dönemde geçirilmiş arter ve/veya venöz tromboz varlığı, ailede genetik trombofili ve/veya tromboz öyküsü, ani görme kaybı, ani miyokard enfarktüs öyküsü, koagülasyon testlerinde anormallik gibi) trombofili etyolojisi araştırılmış olan, 18 yaş üstü tüm hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Trombofili araştırması gereği görülmemiş trombozu olan hastalar (örneğin: miyeloproliferatif hastalık seyrinde tromboz gelişmiş ve ek bir araştırma yapılmamış hasta), 18 yaş altı hastalar ve çalışmaya katılmak için onay vermeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Araştırma Verilerinin Elde Edilmesi

Hastaların aşağıda sıralanan parametreleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve elektronik dosyalar taranarak elde edildi.

- ✓ Dosya numarası
- ✓ Yaş (Trombofili araştırma nedeninin olduğu yaş)
- ✓ Trombofili araştırma nedeni
- ✓ Tromboz varlığı – tromboz varsa yerleşim yeri – trombozun süresi(akut-subakut-kronik)
- ✓ Tekrarlayan tromboz öyküsü – tekrarlayan tromboz varsa yerleşim yeri
- ✓ Gebelik kaybı öyküsü – gebelik kaybı varsa sayısı ve zamanı
- ✓ Predispozan faktörler (geçirilmiş cerrahi öyküsü, kanser öyküsü, oral kontraseptif veya hormon tedavisi öyküsü, lokal inflamasyon-enfeksiyon öyküsü, sistemik inflamasyon-sepsis öyküsü)
- ✓ Soygeçmiş (Ailede tromboz, genetik trombofili, gebelik kaybı öyküsü)
- ✓ Genetik trombofili mutasyon analizi (Eğer çalışılmışsa)
- ✓ Laboratuvar parametreleri (Eğer çalışılmışsa Protein C düzeyi, Protein S düzeyi, Antitrombin III düzeyi, Anti nükleer antikor düzeyi, Lupus antikoagülan düzeyi, Anti kardiyolipin antikor düzeyi, Anti ds dna düzeyi, Anti beta 2 glikoprotein 1 düzeyi, Kompleman C3 düzeyi, Kompleman C4 düzeyi, Ena paneli, Jak-2 mutasyonu, Homosistein düzeyi, PNH paneli)
- ✓ Görüntüleme Tetkikleri (Tromboz varsa trombozun ispatı ve süresinin tespiti)
- ✓ Trombofili Etiyolojisi
- ✓ Planlanan Tedavi Süresi
- ✓ Başlanan Antikoagülan ve/veya Antiagregan Tedavi
- ✓ Nüks Durumu (Tedavi sırasında veya tedavi sonrasında)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda istenilen laboratuvar değerleri referans aralıklarına göre değerlendirilerek sınıflandırılmıştır. Hastanemizde çalışılan protein S referans aralığı % 56-126, protein C referans aralığı % 70-140, anti trombin III referans aralığı % 75-125, kompleman C3 referans aralığı 0,8-1,8 g/L, kompleman C4 referans aralığı 0,1-0,4 g/L, homosistein referans aralığı 6-15 umol/L olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki bu parametreler belirtilen referans aralıklarına göre düşük/normal/yüksek şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu parametrelerin dışında kalan anti nükleer antikor (ANA) düzeyi, lupus antikoagülan (LA) düzeyi, anti kardiyolipin antikor (AKA) düzeyi, AntidsDNA düzeyi, JAK-2 mutasyon düzeyi, ENA paneli negatif/pozitif şeklinde sınıflandırılmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 21 programı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için parametrik verilerde student-t test veya Mann-Whitney U testi, kategorik verilerde ise Chi-square testi kullanıldı. Sensitivite ve spesifisite değerlendirmelerinde Karakteristik Eğri Analizi yöntemi ile eğri altında kalan alanlar hesaplandı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırma Bütçesi

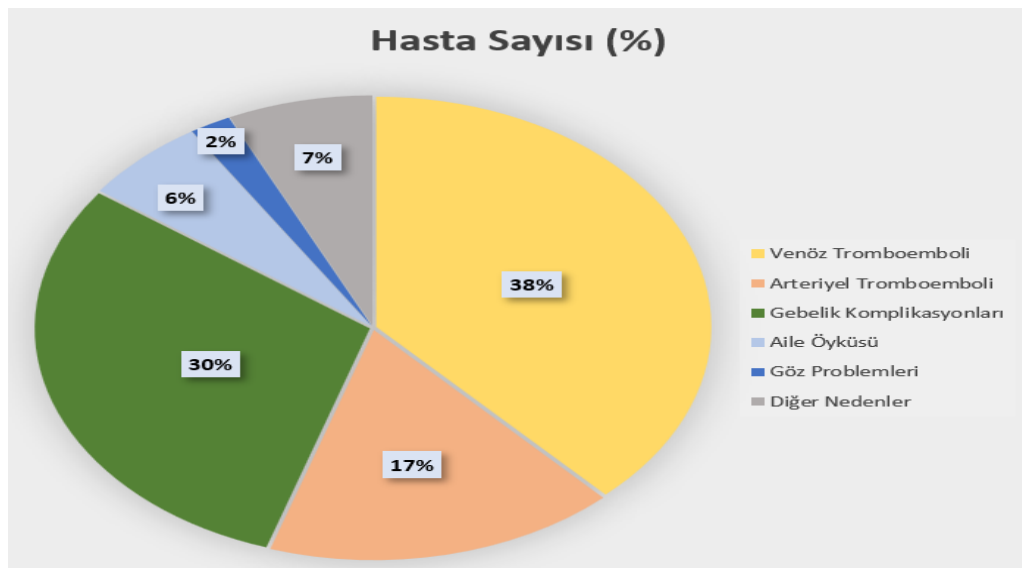
Çalışma retrospektif kohort çalışması olduğundan araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2019 – 31.12.2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki polikliniklere başvuran veya servislerinde takip edilen, herhangi bir sebeple (gebelik kaybı, in vitro fertilizasyon başarısızlığı, herhangi bir dönemde geçirilmiş arter ve/veya venöz tromboz varlığı, ailede genetik trombofili ve/veya tromboz öyküsü, ani görme kaybı, ani miyokard enfarktüs öyküsü, koagülasyon testlerinde anormallik gibi) trombofili etyolojisi araştırılmış olan toplam 275 hasta dahil edilmiştir.

4.1. Trombofili Araştırmasının Yapılma Nedenleri

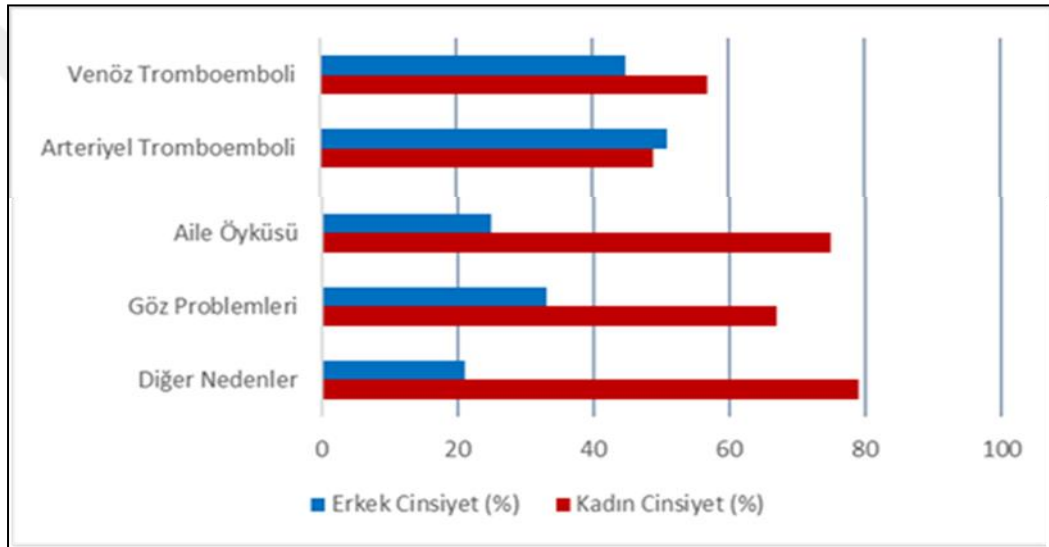
Çalışmaya dahil edilen 275 hastanın yaş dağılımının 18-90 arasında olduğu, ortalama yaşın $41 \pm 13,95$ olduğu görüldü. Bu hastaların 196'sı (% 71) kadın, 79'u (% 29) erkekti. Trombofili etyolojisinin araştırılma nedenleri incelendiğinde 104 hasta (% 38) venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle, 47 hasta (% 17) arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle, 83 hasta (%30) gebelik komplikasyonları nedeniyle, 16 hasta (% 6) ailede genetik trombofili ve/veya tromboz öyküsü nedeniyle, 6 hasta (% 2) göz problemleri (amarozis fugax, görme kaybı, iskemik optik nörit vb.) nedeniyle, 19 hasta da (% 7) diğer nedenlerle (koagülasyon testlerinde anormallik, tarama, femur başı avasküler nekroz öyküsü, trombofili genetik mutasyon testlerinde anormallik vb.) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki araştırma nedenlerinin sıklığı Grafik 4.1'de özetlenmiştir.



Grafik 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastalarda araştırma nedenlerinin sıklığı

4.1.1. Cinsiyet ve Araştırma Nedeni

Venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 104 hastanın 59'unun (% 57) kadın, 45'inin (% 43) erkek olduğu; arteriyel tromboemboli nedeniyle araştırılan 47 hastanın 23'ünün (% 49) kadın, 24'ünün (% 51) erkek olduğu görüldü. Aile öyküsü nedenli araştırılan 16 hastanın 12'sinin (% 75) kadın, 4'ünün (%25) erkek olduğu görüldü. Göz problemleri nedeniyle araştırılan 6 hastanın 4'ünün (% 67) kadın, 2'sinin (% 33) erkek olduğu; diğer nedenlerle araştırılan 19 hastanın 15'inin (% 79) kadın, 4'ünün (% 21) erkek olduğu görüldü. Trombofili etyolojisi araştırılan hastalarda araştırma nedeni ile cinsiyet arasındaki ilişki Grafik 4.2'de belirtilmiştir.



Grafik 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastalarda araştırma nedeni ile cinsiyet arasındaki ilişki

4.1.2. Tromboz Öyküsü

Venöz veya arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle trombofili etyolojisi araştırılan toplam 151 hastanın 61'inde (% 40) daha önceden geçirilmiş tromboz öyküsü olduğu; 90'ında (% 60) ise araştırma esnasında tromboz varlığı görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmiştir. Araştırma esnasında trombozu olan 90 hastanın 66'sinde (% 73) akut, 24'ünde (% 27) kronik tromboz mevcuttu. Venöz veya arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 151 hastanın 58'inde (% 38) derin bacak venleri ve/veya pulmoner damarlarda, 36'sında (% 24) serebral damarlarda, 19'unda (% 13) abdominal venlerde, 2'sinde (% 1) abdominal arterlerde,

3'ünde (% 2) renal vende, 6'sında (% 4) renal arterde, 8'inde (% 5) ekstremitelerinde, 10'unda (% 7) oküler damarlarda, 5'inde (% 4) koroner damarlarda ve 3'ünde (% 2) çoklu bölge damarlarında tromboemboli öyküsü mevcuttu. Tromboemboli nedeni araştırılan 151 hastanın 37'sinde (% 24) tekrarlayan tromboemboli öyküsü mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen bu 37 hastanın 25'inde (% 67) derin bacak venleri ve/veya pulmoner damarlarda, 4'ünde (% 11) serebral damarlarda, 1'inde (% 3) abdominal venlerde, 1'inde (% 3) ekstremitelerinde, 2'sinde (% 5) koroner damarlarda, 4'ünde (% 11) çoklu bölge damarlarında tekrarlayan tromboemboli öyküsü mevcuttu.

4.1.3. Diğer Özgeçmiş Özellikleri

Venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 104 hasta ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri ve diğer özgeçmiş bilgileri yönünden incelendi. Bu bilgiler ışığında 1 hastanın remisyonda malign melanom, 2 hastanın remisyonda kolon kanseri, 1 hastanın klinefelter sendromu, 1 hastanın immün trombositopeni, 1 hastanın sjögren sendromu tanılarının olduğu görüldü. Bunun yanı sıra 1 hastanın atriyal septal defekt onarımı sonrası warfarin kullanım öyküsü, 2 hastanın daha önceden geçirilmiş tromboz nedeniyle warfarin kullanım öyküsü, 1 hastanın daha önceden geçirilmiş tromboz nedeniyle direkt oral antikoagülan kullanım öyküsü, 1 hastanın endometriyozis tanısı nedeniyle uzun süreli oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttu. Ayrıca dahil edilen hastaların 10'unda (% 10) aktif malignite mevcuttu. Bu 10 hastanın 3'ünde meme kanseri, 3'ünde lenfoma, 1'inde akciğer kanseri, 2'sinde kronik myeloid lösemi, 1'inde polistemi vera tanısı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen bu hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde 97'sinde (% 93) herhangi bir özellik saptanmazken, 4'ünde (% 4) ailede geçirilmiş tromboz öyküsü, 1'inde (% 1) ailede genetik trombofili mutasyon varlığı, 1 'inde (% 1) ailede protein S düşüklüğü, 1'inde (% 1) ailede hem gebelik kaybı hem de tromboz öyküsü olduğu tespit edildi.

Arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 47 hasta ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri ve diğer özgeçmiş bilgileri yönünden incelendi. Bu bilgiler ışığında 1 hastanın otoimmün hemolitik anemi ve talasemi tanısı olduğu, 1 hastanın multiple skleroz tanısı olduğu, 2 hastanın periferik arter hastalığı ve bu nedenle amputasyon öyküsü

olduğu, 1 hastanın yakın zamanda lomber disk hernisi nedeniyle opere olduğu, 1 hastanın atriyal fibrilasyon tanısı nedeniyle direkt oral antikoagülan kullanım öyküsü olduğu, 1 hastanın atriyal fibrilasyon nedeniyle warfarin kullanımı olduğu görüldü.

4.1.4. Gebelik Komplikasyonları

Gebelik komplikasyonları nedeniyle trombofili etyolojisi araştırılan toplam 83 hastanın 79'unda (% 95) gebelik kaybı, 4'ünde (% 5) in vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığı mevcuttu. Ayrıca çalışmada venöz tromboemboli nedeniyle araştırılan hastaların özgeçmiş bilgileri incelendiğinde bu hastaların 4'ünde de önceden gebelik kaybı öyküsü olduğu öğrenildi. Çalışmaya dahil edilen ve gebelik kaybı öyküsü olan 83 hastanın 22'si (% 27) bir kez, 37'si (% 44) iki kez, 16'sı (% 19) üç kez, 8'i (% 10) ise üç kereden fazla gebelik kaybı yaşamıştı. Bu hastaların 61'i (% 74) birinci trimesterde, 11'i (% 13) ikinci trimesterde, 4'ü (% 5) üçüncü trimesterde, 7'si (% 8) hem birinci hem ikinci trimesterde gebelik kaybı yaşamıştı. Gebelik komplikasyonları nedeniyle araştırılan 83 hastanın ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri incelendiğinde sadece bir hastada geçirilmiş mitral kapak operasyon öyküsü ve bu nedenle warfarin ilaç kullanımı bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen bu hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde 76'sında (% 92) herhangi bir özellik saptanmazken, 2'sinde (% 2) ailede tromboz öyküsü, 4'ünde (% 5) ailede gebelik kaybı öyküsü, 1'inde (% 1) ailede genetik trombofili mutasyonu olduğu saptandı.

Gebelik komplikasyonları nedeniyle trombofili araştırılmış olan 83 hastanın 61'i (% 73) herhangi bir etyolojik neden bulunamadı olarak rapor edilmişti. Bu hastaların 17'sinde (% 21) kalıtsal nedenler, 4'ünde (% 5) anti fosfolipit antikor sendromu, 1'inde (% 1) sjögren sendromu trombofilik etyoloji olarak kabul edilmişti.

Gebelik kaybının sayısı ile etyoloji arasındaki ilişki incelendiğinde bir kez gebelik kaybı olan 23 hastanın 17'sinde (% 74) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 5'inde (% 22) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 4) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir. İki kez gebelik kaybı olan 37 hastanın 29'unda (% 78) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 7'sinde (% 19) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 3) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir. Üç kez gebelik kaybı olan 16 hastanın 10'unda (% 63) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 5'inde (% 31) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 6) sjögren sendromu tespit edilmiştir. Üçten fazla kez

gebelik kaybı olan 8 hastadan 4'ünde (% 50) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 25) kalıtsal nedenler, 2'sinde (% 25) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir. Gebelik kaybı sayısı ile etyolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gebelik kaybının zamanı ile etyoloji arasındaki ilişki incelendiğinde birinci trimesterde gebelik kaybı yaşayan 61 hastanın 46'sında (% 75) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 13'ünde (% 21) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 2) anti fosfolipit antikor sendromu, 1'inde (% 2) sjögren sendromu tespit edilmiştir. İkinci trimesterde gebelik kaybı yaşayan 11 hastanın 7'sinde (% 64) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 18) kalıtsal nedenler, 2'sinde (% 18) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir. Hem birinci hem ikinci trimesterde gebelik kaybı yaşayan 7 hastanın 4'ünde (% 57) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 3'ünde (% 43) kalıtsal nedenler tespit edilmiştir. Üçüncü trimesterde gebelik kaybı yaşayan 4 hastanın 2'sinde (% 50) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 1'inde (% 25) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 25) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir. Gebelik kaybı zamanı ile etyolojik nedenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.1.5. Aile Öyküsü

Aile öyküsü nedeniyle araştırılan 16 hasta ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri ve diğer özgeçmiş bilgileri yönünden incelendi. Hiçbirisinde anlamlı özellik saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen bu hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde 7'sinde (% 44) ailede tromboz öyküsü, 9'unda (% 56) ailede genetik trombofili mutasyon varlığı tespit edildi.

Aile öyküsü nedeniyle trombofili araştırılmış olan hastaların 10'u (% 63) herhangi bir etyolojik neden bulunamadı olarak raporlanmış; 6'sında (%37) kalıtsal nedenler suçlanmıştır.

4.1.6. Göz Problemleri

Göz problemleri (amarozis fugax, görme kaybı, iskemik optik nörit vb.) nedeniyle araştırılan 6 hasta ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri, diğer özgeçmiş bilgileri ve

soygeçmişleri yönünden incelendi. Hiçbirisinde anlamlı özellik saptanmadı. Göz problemleri nedeniyle trombofili araştırılan 6 hastanın 4'ünde (% 67) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 33) kalıtsal nedenler tespit edilmiştir.

4.1.7. Diğer Nedenler

Diğer nedenlerle araştırılan 19 hasta ilaç kullanımı, lokal inflamasyon, sistemik enfeksiyon, sepsis, geçirilmiş cerrahi operasyon öyküleri ve diğer özgeçmiş bilgileri yönünden incelendi. Sadece 1 hastanın retroperitoneal fibrozis tanısı olup tamoksifen kullanımı olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen bu hastaların soygeçmiş özellikleri incelendiğinde 18'inde (% 95) herhangi bir özellik saptanmazken, 1 hastada (% 5) ailede gebelik kaybı öyküsü olduğu görüldü.

Diğer nedenlerle trombofili araştırılan 19 hastanın 16'sında (% 84) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 3'ünde (% 16) kalıtsal nedenler tespit edilmiştir.

4.2. Trombofili Etyolojisi

4.2.1. Kalıtsal Nedenler

Çalışmaya dahil edilen 275 hastanın 263'üne trombofili genetik mutasyon analizi istendiği görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonu çalışılan 263 hastanın 156'sı (% 59) heterozigot mutant, 73'ü (% 28) homozigot mutant olarak raporlanırken 34'ünde (% 13) mutasyon saptanmamıştır. FII 20210G>A gen mutasyonu çalışılan 263 hastanın 16'sı (% 6) heterozigot mutant, 1'i (% 1) homozigot mutant olarak raporlanırken 246'sında (% 93) mutasyon saptanmamıştır. FVL 1691G>A gen mutasyonu çalışılan 263 hastanın 44'ü (% 17) heterozigot mutant, 12'si (% 4) homozigot mutant olarak raporlanırken 207'sinde (% 79) mutasyon saptanmamıştır. FVR 24070 A>G gen mutasyonu çalışılan 263 hastanın 13'ü (% 5) heterozigot mutant olarak saptanırken geri kalan 250'sinde (% 95) mutasyon saptanmamıştır. FXIII 34V>L gen mutasyonu çalışılan 263 hastanın 36'sı (% 14) heterozigot mutant, 8'i (% 3) homozigot mutant olarak raporlanırken 219'unda (% 83) mutasyon saptanmamıştır. PAI-1 4G/5G mutasyonu çalışılan 263 hastanın 110'u (% 42) heterozigot mutant, 68'i (% 26) homozigot mutant olarak raporlanırken 85'inde (% 32) mutasyon saptanmamıştır. Çalışılan genetik panel sonuçları Tablo 4.1'de özetlenmektedir. Mutasyon saptanan hastaların cinsiyetlere göre dağılımı incelendiğinde tüm genlerde homozigot veya heterozigot mutasyon

pozitifliğinin kadın cinsiyette daha fazla olduğu görülmüştür. Mutasyon saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışılan Genetik Mutasyon Sonuçları

Genetik Trombofilik Mutasyonlar	WİLD TİP		HETEROZİGOT MUTANT		HOMOZİGOT MUTANT	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
MTHFR 677C>T GENİ	34	13	156	59	73	28
FII 20210G>A GENİ	246	93	16	6	1	1
FVL 1691G>A GENİ	207	79	44	17	12	4
FVR 24070A>G GENİ	250	95	13	5	0	0
FXIII 34V>L GENİ	219	83	36	14	8	3
PAI-1 4G/5G GENİ	85	32	110	42	68	26
Wild Tip: Normal aleli ifade etmektedir.						
Mutant Tip: Mutasyonlu aleli ifade etmektedir.						

Venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle trombofili araştırılan 104 hastadan 103’ünün genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonunun bu hastalardan 54’ünde (% 52) heterozigot, 34’inde (% 33) homozigot izlendiği; 15’inde (% 15) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 8’inde (% 8) heterozigot izlendiği; kalan 95’inde (% 92) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 21’inde (% 20) heterozigot, 6’sında (% 6) homozigot izlendiği; 76’sinde (% 74) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan 4’ünde (% 4) heterozigot izlendiği; kalan 99’unda (%96) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 12’sinde (% 12) heterozigot, 3’ünde (% 3) homozigot izlendiği; kalan 88’inde (% 85) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 41’inde (% 40) heterozigot, 24’ünde (% 23) homozigot izlendiği; 38’sinde (% 37) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle trombofili araştırılan 47 hastadan 44’ünde genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen

mutasyonunun bu hastalardan 33'ünde (% 75) heterozigot, 6'sında (% 14) homozigot izlendiği; 5'inde (% 11) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 3'ünde (% 7) heterozigot izlendiği; kalan 41'inde (% 93) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 5'inde (% 12) heterozigot, 1'inde (% 2) homozigot izlendiği; 38'inde (% 86) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan 3'ünde (% 7) heterozigot izlendiği; kalan 41'inde (% 93) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 6'sında (% 14) heterozigot, 1'inde (% 2) homozigot izlendiği; kalan 37'sinde (% 84) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 18'inde (% 41) heterozigot, 10'unda (% 23) homozigot izlendiği; 16'sında (% 36) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Tablo 4.2. Mutasyon Saptanan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımları

Trombofili Genetik Mutasyon Tipi	Kadın(n)	Erkek(n)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	52	21
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	110	46
FII 20210G>A Homozigot Mutant	1	0
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	11	5
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	9	3
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	32	12
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	10	3
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	8	0
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	25	11
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	53	15
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	69	41

Gebelik komplikasyonları nedeniyle trombofili araştırılan 83 hastadan 78'inde genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonunun bu hastalardan 45'inde (% 58) heterozigot, 22'sinde (% 28) homozigot izlendiği; 11'inde (% 14) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 3'ünde (% 4) heterozigot, 1'inde (% 1) homozigot

izlendiği; kalan 74'ünde (% 95) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 12'sinde (% 15) heterozigot, 2'sinde (% 3) homozigot izlendiği; 64'ünde (% 82) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan 5'inde (% 6) heterozigot izlendiği; kalan 73'ünde (% 94) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 8'inde (% 10) heterozigot, 4'ünde (% 5) homozigot izlendiği; kalan 66'sında (% 85) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 35'inde (% 45) heterozigot, 22'sinde (% 28) homozigot izlendiği; 21'inde (% 27) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Aile öyküsü nedeniyle trombofili araştırılan 16 hastanın tamamının genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonunun bu hastalardan 7'sinde (% 44) heterozigot, 6'sında (% 38) homozigot izlendiği; 3'ünde (% 18) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 6) heterozigot izlendiği; kalan 15'inde (% 94) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 4'ünde (% 25) heterozigot, 1'inde (% 6) homozigot izlendiği; 11'inde (% 69) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 6) heterozigot izlendiği; kalan 15'inde (% 94) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 3'ünde (% 19) heterozigot izlendiği; kalan 13'ünde (% 81) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 7'sinde (% 44) heterozigot, 5'inde (% 31) homozigot izlendiği; 4'ünde (% 25) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Göz problemleri nedeniyle trombofili araştırılan 6 hastanın tamamının genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonunun bu hastalardan 4'ünde (% 67) heterozigot, 2'sinde (% 33) homozigot izlendiği tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan hiçbirinde saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 17) heterozigot, 1'inde (% 17) homozigot izlendiği; 4'ünde (% 66) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan hiçbirinde saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 17) heterozigot izlendiği; kalan 5'inde (% 83) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 4'ünde

(% 66) heterozigot, 1'inde (% 17) homozigot izlendiği; 1'inde (% 17) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Diğer nedenlerle trombofili araştırılan 19 hastadan 16'sında genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. MTHFR 677C>T gen mutasyonunun bu hastalardan 13'ünde (% 81) heterozigot, 3'ünde (% 19) homozigot izlendiği tespit edildi. FII 20210G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 6) heterozigot izlendiği; kalan 15'inde (% 94) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVL 1691G>A gen mutasyonunun bu hastalardan 1'inde (% 6) heterozigot, 1'inde (% 6) homozigot izlendiği; 14'ünde (% 88) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. FVR 24070A>G gen mutasyonunun bu hastalardan hiçbirinde saptanmadığı tespit edildi. FXIII 34V>L gen mutasyonunun bu hastalardan 6'sında (% 38) heterozigot izlendiği; kalan 10'unda (% 62) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun bu hastalardan 5'inde (% 31) heterozigot, 6'sında (% 38) homozigot izlendiği; 5'inde (% 31) ise mutasyon saptanmadığı tespit edildi.

Trombofili genetik mutasyon analizi bakılan 263 hastanın trombofili araştırma nedenlerine göre saptanan genetik mutasyon analizleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Çalışmamızda toplamda 263 hastada MTHFR C677T gen mutasyonu çalışılmıştır. MTHFR C677T heterozigot ve homozigot mutant saptanan hiçbir hastada bu durum kalıtsal trombofili nedeni olarak kabul edilmemiştir ($p = 0,201$).

FVL 1691G>A heterozigot ve homozigot mutant saptanan 56 hastada bu durum kalıtsal trombofili etyolojisi olarak kabul edilmiş, mutasyonu saptanmayan 207 hastanın 11'inde (% 5) diğer risk faktörleri nedeniyle etyolojik olarak kalıtsal trombofili düşünülürken; kalan 196 hastada (% 95) etyolojide kalıtsal nedenler düşünülmemiştir. Tek yönlü analizlerde FVL 1691G>A mutasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir etyolojik faktör olarak ortaya çıkmaktadır ($p = 0,000$).

Venöz tromboemboli öyküsü olan 103 hastanın 8'inde (% 8) heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonunun izlendiği; kalan 95'inde (% 92) mutasyon saptanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca genetik mutasyon analizine bakılan 44 arteriyel tromboz öyküsü olan hastanın 3'ünde (% 7) FII 20210G>A gen mutasyonunun heterozigot izlendiği; kalan 41'inde (% 93) mutasyon saptanmadığı tespit edildi. Tek başına heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonu kalıtsal trombofili açısından anlamlı kabul edilmemiştir. Beraberinde FVL 1691G>A gen

mutasyonu taşıyan 4 hastada, beraberinde kuvvetli aile öyküsü olan 1 hastada, beraberinde protein S düşüklüğü ve gebelik kaybı öyküsü olan 1 hastada, beraberinde hem protein S hem de protein C düşüklüğü olan 1 hastada ise heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonu ilave risk faktörleri nedeniyle etyolojide kalıtsal nedenlere dahil edilmiştir. Ayrıca gebelik kaybı etyolojisi araştırılan ve homozigot FII 20210G>A gen mutasyonu tespit edilen 1 hasta da kalıtsal trombofili sınıfına dahil edilmiştir.

Tablo 4.3. Trombofili Araştırma Nedenlerine Göre Saptanan Trombofili Genetik Mutasyon Analizi

Araştırma Nedeni	VTE		ATE		GK		AÖ		GP		DN	
Mutasyon Tipi	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	34	33	6	14	22	28	6	38	2	33	3	19
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	54	52	33	75	45	58	7	44	4	67	13	81
MTHFR 677C>T Wild Tip	15	15	5	11	11	14	3	18	0	0	0	0
FII 20210G>A Homozigot Mutant	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	8	8	3	7	3	4	1	6	0	0	1	6
FII 20210G>A Wild Tip	95	92	41	93	74	95	15	94	6	100	15	94
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	6	6	1	2	2	3	1	6	1	17	1	6
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	21	20	5	12	12	15	4	25	1	17	1	6
FVL 1691G>A Wild Tip	76	74	38	86	64	82	11	69	4	66	14	88
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	4	4	3	7	5	6	1	6	0	0	0	0

Tablo 4.3“Devam” Trombofili Araştırma Nedenlerine Göre Saptanan Trombofili Genetik Mutasyon Analizi

FVR 24070A>G Wild Tip	99	96	41	93	73	94	15	94	6	100	0	100
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	3	3	1	2	4	5	0	0	0	0	0	0
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	12	12	6	14	8	10	3	19	1	17	6	38
FXIII 34V>L Wild Tip	88	85	37	84	66	85	13	81	5	83	10	62
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	24	23	10	23	22	28	5	31	1	17	6	38
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	41	40	18	41	35	45	7	44	4	66	5	31
PAI-1 4G/5G Wild Tip	38	37	16	36	21	27	4	25	1	17	5	31
▪ VTE: Venöz Tromboemboli ▪ ATE: Arteriyel Tromboemboli ▪ GK: Gebelik Komplikasyonları ▪ AÖ: Aile Öyküsü						▪ GP: Göz Problemleri ▪ DN: Diğer Nedenler ▪ Wild Tip: Normal alel ▪ Mutant Tip: Mutasyonlu alel						

On üç hastada (% 5) heterozigot FVR 24070A>G gen mutasyonu tespit edilmiştir. Tek başına FVR 24070A>G heterozigot mutasyonlarının kalıtsal trombofili açısından anlamlı kabul edilmediği tespit edilmiştir (p=0,526).

Toplamda 263 hastada FXIII 34V>L gen mutasyonu çalışılmıştır. Bu hastalardan 219’unda (% 83) mutasyon saptanmamıştır. Heterozigot FXIII 34V>L gen mutasyonu tespit edilen 36 hasta ve homozigot mutasyon tespit edilen 8 hasta değerlendirildiğinde bu durumun kalıtsal trombofili etyolojisi olarak kabul edilmediği görülmüştür (p=0,667).

Heterozigot PAI-1 4G/5G gen mutasyonu tespit edilen 110 hasta ve homozigot gen mutasyonu tespit edilen 68 hasta değerlendirildiğinde tetkik isteyen hekimler tarafından bu mutasyon varlığının kalıtsal trombofili açısından anlamlı kabul edilmediği tespit edilmiştir (p=0,067).

Genetik trombofili mutasyonları çalışılan hastalarda trombofili etyolojisinde kalıtsal trombofili kabul edilenler ve edilmeyenler Tablo 4.4’te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Trombofili Etyolojisi ve Genetik Trombofili Mutasyonları Arasındaki İlişki

Trombofili Etyolojisi Araştırılırken İstenen Genetik Mutasyonlar	Kalıtsal Trombofili Var Olarak Kabul Edilenler		Kalıtsal Trombofili Kabul Edilmeyenler	
Mutasyon Tipi	(n)	(%)	(n)	(%)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	13	18	60	82
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	45	29	111	71
MTHFR 677C>T Wild Tip	9	26	25	74
FII 20210G>A Homozigot Mutant	1	100	0	0
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	7	44	9	56
FII 20210G>A Wild Tip	59	24	187	76
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	12	100	0	0
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	44	100	0	0
FVL 1691G>A Wild Tip	11	5	196	95
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	2	15	11	85
FVR 24070A>G Wild Tip	65	26	185	74
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	1	12	7	88
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	10	28	26	72
FXIII 34V>L Wild Tip	56	26	163	74
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	20	29	48	71
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	20	19	90	81
PAI-1 4G/5G Wild Tip	27	32	58	68

Çalışmaya dahil edilen hastaların 236'sında protein S ve protein C düzeyi çalışıldığı görüldü. Protein S düzeyinin bu hastaların 189'unda (% 80) normal, 37'sinde (% 16) düşük, 10'unda (% 4) yüksek olarak saptandığı görüldü. Protein C düzeyinin bu hastaların 183'ünde (% 78) normal, 47'sinde (% 20) düşük, 6'sında (% 2) yüksek olarak saptandığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların 216'sında antitrombin III düzeyi çalışıldığı ve düzeyin bu hastaların 206'sında (% 96) normal, 5'inde (% 2) düşük, 5'inde (% 2) yüksek saptandığı görüldü.

Protein S düşüklüğü saptanan 37 hastanın 12'si (% 32) herhangi bir etyolojik neden bulunmadı olarak raporlanırken; 22'sinde (% 59) bu durum kalıtsal neden olarak kabul edilmiştir. Üç hastada ise takip eden hekimi tarafından etyoloji olarak eşlik eden diğer edinsel nedenler (SLE, AFAS, malignite) kabul edilmiştir. Protein S düşüklüğü hekimler tarafından istatistiksel olarak anlamlı olarak kalıtsal neden olarak kabul edilmektedir ($p=0,000$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde protein C düşüklüğü saptanan 47 hastanın 16'sında (% 35) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 27'sinde (% 55) kalıtsal nedenler etyolojide suçlanmıştır. Beş hastada ise diğer nedenler (SLE, AFAS, kimura hastalığı, malignite) etyoloji olarak kabul edilmiştir. Tek yönlü analizlerde protein C eksikliği hekimler tarafından istatistiksel olarak anlamlı olarak kalıtsal neden olarak kabul edilmektedir ($p=0,000$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde anti trombin III düşüklüğü saptanan 5 hastanın 3'ünde (% 60) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 1'inde (% 20) kalıtsal nedenler ve periferik arter hastalığı birlikteliği, 1'inde (% 20) malignite tespit edilmiştir. Olgu sayısı az olduğundan istatistik yapılamamıştır.

4.2.2. Homosistein

Hastaların 112'sinde homosistein düzeyi çalışıldığı ve düzeyin bu hastaların 89'unda (% 80) normal, 17'sinde (% 15) yüksek, 6'sında (% 5) düşük saptandığı görüldü. Yüksek saptanan hastalarda tromboz etyolojisi olarak kabul edilmemişti ($p>0.05$).

4.2.3. Otoimmün hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen hastaların 102'sinde kompleman C3-C4 düzeylerinin çalışıldığı görüldü. Kompleman C3 düzeyinin bu hastaların 96'sında (% 94) normal, 6'sında (% 6) düşük saptandığı görüldü. Kompleman C4 düzeyinin ise bu hastaların 92'sinde (% 90) normal, 6'sında (% 6) yüksek, 4'ünde (% 4) düşük saptandığı görüldü.

Hastaların 226'sında ANA çalışıldığı ve 130'unda (% 58) negatif, 96'sında (% 42) pozitif saptandığı görüldü. Lupus antikogulanı (LA) 227 hastada çalışılmış ve 43'ünde (% 19) pozitif saptanmıştı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 209'unda AKA çalışıldığı ve 10'unda (% 5) pozitif saptandığı görüldü. AntidsDNA, 129 hastada

çalışılmış ve 5'inde (% 7) pozitif saptanmıştır. Ayrıca ANA düzeyi çalışılıp pozitif saptanan 96 hastanın 51'inde ENA paneli çalışıldığı ve sonucunun bu hastaların 44'ünde (% 86) negatif saptandığı ancak 6'sında (% 14) otoantikor pozitifliği tespit edildiği görüldü.

Lupus antikoagülanı çalışılan 227 hastadan, pozitif saptanan 43 hastanın 7'sinde (% 16) anti fosfolipit antikor sendromu (AFAS), ikisinde (% 5) SLE tanısı konarak tedavi başlanmıştır. Pozitif çıkan hastaların 23'ünde (% 53) bu durum bir etyolojik neden olarak kabul edilmezken, 7'sinde (% 16) kalıtsal nedenler, 3'ünde (%7) kalıtsal nedenler ve malignite birlikteliği, 1'inde (% 3) kalıtsal nedenler ve periferik arter hastalığı etyolojide suçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde anti nükleer antikoru pozitif saptanan 96 hastanın 5'ine (% 5) AFAS, 2'sine (% 2) SLE tanısı konmuştur. 62'sinde (% 65) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 19'unda (% 20) kalıtsal nedenler, 2'sinde (% 2) malignite, 1'inde (% 1) kimura hastalığı, 1'inde (% 1) sjögren sendromu, 1'inde (% 1) periferik arter hastalığı, 1'inde (% 1) hormon replasman tedavisi, 1'inde (% 1) kalıtsal nedenler ve cerrahi geçirme öyküsü etyolojik neden olarak kayıtlara geçmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde kompleman C4 düşüklüğü saptanan 4 hastanın 2'sinde (% 50) anti fosfolipit antikor sendromu, 1'inde (% 25) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 50) sjögren sendromu tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde kompleman C3 düşüklüğü saptanan 6 hastanın 1'inde (% 17) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 3'ünde (% 50) kalıtsal nedenler, 2'sinde (% 33) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde AntidsDNA pozitif saptanan 7 hastanın 1'inde (% 14) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 5'inde (% 72) anti fosfolipit antikor sendromu, 1'inde (% 14) sistemik lupus eritematozus tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde ENA profili pozitif saptanan 7 hastanın 2'sinde (% 29) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 29) anti fosfolipit antikor sendromu, 1'inde (% 14) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 14) sjögren sendromu, 1'inde (% 14) kalıtsal nedenler ve cerrahi operasyon birlikteliği tespit edilmiştir.

4.2.4. Operasyon Öyküsü

Yakın zamanda cerrahi operasyon öyküsü ile araştırılma nedenleri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm hastalar içerisinde arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 1 hastanın yakın zamanda lomber disk hernisi nedeniyle opere olduğu tespit edilmiştir.

4.2.5. İlaç Kullanımı

İlaç ilişkisi incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 275 hastanın 6'sının çeşitli sebeplerle hormon replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Ancak bu 6 hastadan sadece 1'inde bu ilaç kullanımı trombofiliye yol açan etyolojik neden olarak kabul edilmiştir.

4.2.6. Malignite

Trombofili etyolojisi ile malignite ilişkisi incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların 2'sinde remisyonda kolon kanseri, 1'inde remisyonda malign melanom tespit edilmiş ancak bu hastalarda aktif malignite olmadığından trombofili ile ilişkilendirilmemiştir. Kalıtsal trombofili varlığı tespit edilen hastalardan 2'sinde ilave meme kanseri tanısının olduğu, 2'sinde kronik myeloproliferatif neoplazi tanısının olduğu ve 1'inde de lenfoma tanısının olduğu görülmüştür. Bu hastalarda trombofili etyolojisi kalıtsal trombofili ve malignite birlikteliğine bağlanmıştır. Ek risk faktörü olmayan diğer hastalardan 1'inin meme kanseri, 2'sinin lenfoma, 1'inin akciğer kanseri, 1'inin miyeloproliferatif neoplazi tanılarının olması nedeniyle trombofili etyolojisi maligniteye bağlanmıştır.

4.2.7. Aile Öyküsü

Trombofili etyolojisi ile çalışmaya dahil edilen hastaların soygeçmiş özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde ailesinde venöz ve/veya arteriyel tromboz öyküsü olan 14 hastanın 12'sinde (% 86) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 14) kalıtsal trombofili tespit edilmiştir. Ailesinde genetik trombofilik mutasyon tespit edilen 9 hastanın 4'ünde (% 44) herhangi bir etyolojik neden tespit edilmezken; 5'inde (% 56) kalıtsal trombofili tespit edilmiştir. Ailesinde gebelik kaybı olan 5 hastanın 3'ünde (% 60) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 2'sinde (% 40) kalıtsal trombofili tespit edilmiştir. Ailesinde protein S eksikliği olan 1 hastada (% 100) kalıtsal trombofili tespit edilmiştir. Ayrıca ailesinde hem gebelik

kaybı hem de venöz ve/veya arteriyel tromboz öyküsü olan 1 hastada (% 100) da kalıtsal trombofili tespit edilmiştir.

4.2.8. Diğer

Yirmi hastada PNH paneli çalışıldığı ve tamamında (% 100) normal sonuçlandığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'sinde JAK-2 mutasyonu çalışıldığı ve düzeyinin bu hastaların 17'sinde (% 85) negatif, 3'ünde (% 15) pozitif saptandığı görüldü.

4.2.9. Tüm Çalışma Popülasyonunda Etyoloji Olarak Kabul Edilen Patolojiler

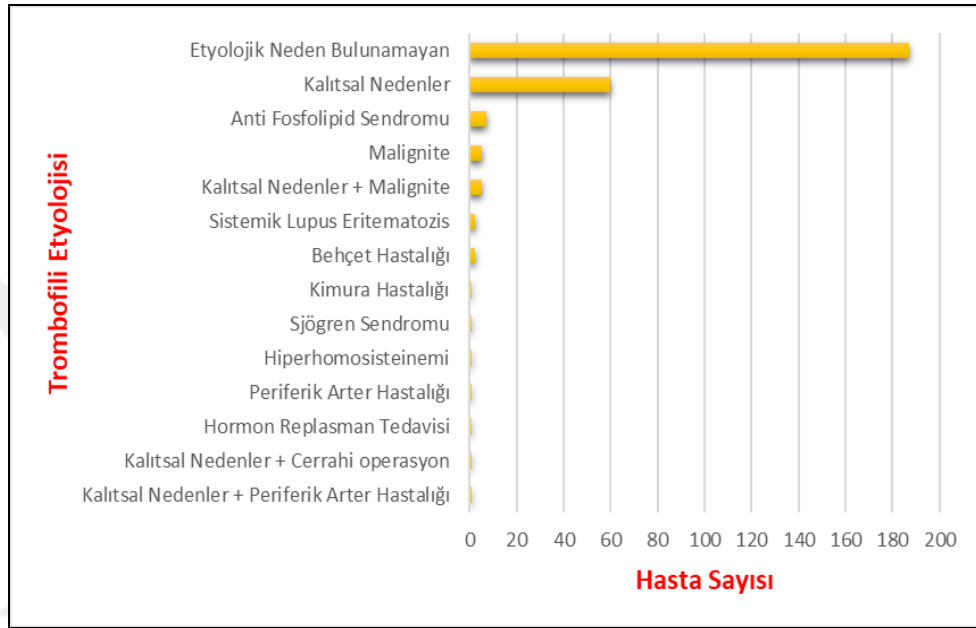
Çalışmaya dahil edilen 275 hastanın 187'sinde (% 68) trombofili etyolojisini açıklayacak herhangi bir neden tespit edilmemiştir. Kalan hastaların 60'ında (% 22) trombofili etyolojisi ön planda kalıtsal nedenlerle ilişkili olarak düşünülmüştür. Trombofili etyolojisi araştırılan 7 hastada (% 2) anti fosfolipit antikor sendromu, 5 hastada (% 1,8) malignite, 2 hastada (% 0,8) sistemik lupus eritematozus hastalığı, 2 hastada (% 0,8) Behçet hastalığı, 1 hastada (% 0,4) sjögren sendromu, 1 hastada (% 0,4) kimura hastalığı tespit edilmiştir. Trombofili etyolojisi geriye kalan hastaların 5'inde (% 1,8) kalıtsal nedenler ve malignite birlikteliğiyle, 1'inde (% 0,4) kalıtsal nedenler ve periferik arter hastalığı birlikteliğiyle, 1'inde (% 0,4) kalıtsal nedenler ve yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü birlikteliğiyle, 1'inde (% 0,4) hormon replasman tedavisi nedeniyle, 1'inde (% 0,4) periferik arter hastalığı nedeniyle, 1'inde (% 0,4) hiperhomosisteinemi nedeniyle ilişkilendirilmiştir.

Arteriyel tromboemboli öyküsü nedeniyle trombofili araştırılan 47 hastanın 36'sında (% 77) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 5'inde (% 11) kalıtsal nedenler, 1'inde (% 2) periferik arter hastalığı, 1'inde (% 2) kalıtsal nedenler ve periferik arter hastalığının birlikteliği, 1'inde (% 2) kalıtsal nedenler ve yakın zamanlı geçirilmiş cerrahi operasyon birlikteliği, 1'inde (% 2) kimura hastalığı, 1'inde (% 2) hiperhomosisteinemi, 1'inde (% 2) anti fosfolipit antikor sendromu tespit edilmiştir.

Venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle trombofili araştırılan 104 hastanın 60'ında (% 57) herhangi bir etyolojik neden bulunmazken; 27'sinde (% 26) kalıtsal nedenler, 5'inde (% 5) aktif malignite, 5'inde (% 5) kalıtsal nedenlerle malignite

birlikteliği, 2'sinde (% 2) sistemik lupus eritematozus, 2'sinde (% 2) anti fosfolipit antikor sendromu, 2' sinde (% 2) Behçet hastalığı, 1'inde (% 1) oral kontraseptif kullanımı tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen trombofili etyolojisini açıklayacak nedenlerin hasta sayılarına göre dağılımı Grafik 4.3'te gösterilmiştir.



Grafik 4.3. Etiyolojik nedenlerin hasta sayılarına göre dağılımı

4.3. Antikoagülan ve Antiagregan Tedaviler

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde araştırma esnasında trombozu bulunan 90 hastanın 14'üne (% 16) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 19'una (% 21) DMAH ile antikoagülan tedavi, 25'ine (% 28) warfarin ile antikoagülan tedavi, 31'ine (% 34) DOAK ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 1) de gebelik döneminde DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Trombozu bulunan bu 90 hastanın 61'ine (% 68) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 17'sine (% 19) asetilsalisilik asit (ASA) ile antiagregan tedavi, 4'üne (% 4) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 4'üne (% 4) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 3'üne (% 3) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 2) ASA ve prasugrel ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde araştırma esnasında trombozu bulunmayan, daha önceden tromboz öyküsü olan 185 hastanın 120'sine (% 65)

herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 7'sine (% 4) DMAH ile antikoagülan tedavi, 8'ine (% 4) warfarin ile antikoagülan tedavi, 14'üne (% 8) DOAK ile antikoagülan tedavi, 36'sına (% 19) de gebelik döneminde DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Aktif trombozu bulunmayan bu 185 hastanın 152'sine (% 82) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 25'ine (% 13) asetilsalisilik asit (ASA) ile antiagregan tedavi, 5'ine (% 3) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 1) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 1) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tekrarlayan tromboz öyküleri olan 37 hastanın 4'üne (% 11) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 3'üne (% 8) DMAH ile antikoagülan tedavi, 9'una (% 24) warfarin ile antikoagülan tedavi, 21'ine (% 57) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hasta grubunda, 24 hastaya (% 65) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 6'sına (% 17) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 3) ASA ve prasugrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 5) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 5) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 5) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır. Tekrarlayan trombüsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde DOAK ile antikoagülasyon tercih edildiği görülmektedir (% 56 ya karşılık % 10) ($p>0.001$).

4.3.1. Trombozun Yerleşim Yeri ile Tedavi Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil edilen ve araştırma sırasında arter ve/veya venöz trombozu olan hastalarda trombozun yerleşim yeri ile planlanan antikoagülan tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Trombozun yerleşim yerine göre antikoagülan tedaviler tablo 4.5'te; trombozun yerleşim yerine göre planlanan antiagregan tedaviler tablo 4.6'da özetlenmiştir.

4.3.2. Trombozun Süresi (Yaşı) ile Tedavi Arasındaki İlişki

Tromboz süresi (yaşı) ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde ise akut trombozu bulunan 66 hastanın 9'una (% 14) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 18'ine (% 27) DMAH ile antikoagülan tedavi, 15'ine (% 23) warfarin ile antikoagülan tedavi, 23'üne (% 35) DOAK ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 1) gebelik döneminde DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Kronik trombozu bulunan 24 hastanın 5'ine (% 21) herhangi bir

antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 4) DMAH ile antikoagülan tedavi, 10'una (% 42) warfarin ile antikoagülan tedavi, 8'ine (% 33) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Araştırma esnasında trombozu bulunmayan ancak önceden tromboz öyküsü bulunan 61 hastanın 35'ine (% 57) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 5'ine (% 8) DMAH ile antikoagülan tedavi, 7'sine (% 11) warfarin ile antikoagülan tedavi, 13'ünü (% 22) DOAK ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 2) gebelik döneminde DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır.

Trombozun akut veya kronik olması ile antikoagülan tedavi seçimi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Trombozun yerleşim yerine göre antikoagülan tedaviler

TROMBOZUN YERLEŞİM YERİ	ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ				
	YOK	DMAH	WAR	DOAK	GD DMAH
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
RENAL ARTER	2	1	1	2	0
KORONER DAMARLAR	2	1	1	2	0
PULMONER / DERİN BACAK VENLERİ	6	9	13	30	0
SEREBRAL DAMARLAR	18	5	7	6	0
RENAL VEN	1	1	0	1	0
EKSTREMİTE ARTERLERİ	5	1	0	2	0
ABDOMİNAL VENLER	6	5	8	0	0
OKÜLER DAMARLAR	9	0	0	0	1
ABDOMİNAL ARTERLER	0	1	1	0	0
ÇOKLU BÖLGE	1	0	1	1	0
▪ DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin ▪ WAR: Warfarin ▪ DOAK: Direkt oral antikoagülan ▪ GD DMAH: Gebelik döneminde DMAH					

Tromboz süresi ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki incelendiğinde ise akut trombozu bulunan 66 hastanın 41'ine (% 62) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 14'üne (% 20) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 2) ASA ve prasugrel ile antiagregan tedavi, 4'üne (% 6) ASA ve klopidoğrel ile

antiagregan tedavi, 3'üne (% 5) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 3'üne (% 5) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır. Kronik trombozu bulunan 24 hastanın 20'sine (% 83) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 3'üne (% 13) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 4) klopidoğrel ile antiagregan tedavi planlanmıştır. Araştırma esnasında trombozu bulunmayan ancak önceden tromboz öyküsü bulunan 61 hastanın 38'ine (% 62) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 16'sına (% 26) ASA ile antiagregan tedavi, 4'üne (% 7) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 3) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 2) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Tablo 4.6. Trombozun yerleşim yerine göre antiagregan tedaviler

TROMBOZUN YERLEŞİM YERİ	ANTIAGREGAN TEDAVİ					
	YOK	ASA	ASA + PRA	ASA + KLO	KLO	ASA + TİK
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
RENAL ARTER	8	1	0	0	0	0
KORONER DAMARLAR	0	1	1	1	0	3
PULMONER / DERİN BACAK VENLERİ	50	5	0	1	1	1
SEREBRAL DAMARLAR	15	15	0	2	4	0
RENAL VEN	3	0	0	0	0	0
EKSTREMİTE ARTERLERİ	0	5	0	3	0	0
ABDOMİNAL VENLER	18	1	0	0	0	0
OKÜLER DAMARLAR	5	4	0	0	1	0
ABDOMİNAL ARTERLER	1	1	0	0	0	0
ÇOKLU BÖLGE	2	0	0	1	0	0
■ ASA: Asetil Salisilik Asit ■ PRA: Prasugrel			■ KLO: Klopidoğrel ■ TİK: Tikagrelor			

4.3.3. Etiyoloji ile Tedavi Arasındaki İlişki

Aktif malignite öyküsü olan hastalar incelendiğinde; akciğer kanseri bulunan 1 hastaya DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Lenfoma tanısı bulunan 3 hastadan 1'ine (% 34) antikoagülan tedavi planlanmazken, 1'ine (% 33) DMAH ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 33) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Meme kanseri bulunan 3 hastadan 1'ine (% 33) warfarin ile antikoagülan tedavi, 2'sine (% 67) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Kronik myeloid lösemi

tanısı bulunan 2 hastadan 1'ine (% 50) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 50) warfarin ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Polistemi vera tanısı bulunan 1 hastaya (% 100) da DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Lenfoma tanısı olan 1 hastaya (% 10) ASA ile antiagregan tedavi planlanırken; kalan 9 hastaya (% 90) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmamıştır.

Trombofili gen mutasyonları ile planlanan antikoagülan tedavi tablo 4.7'de; çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan antiagregan tedavi tablo 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki

Genetik Mutasyon Tipi	ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ				
	YOK	DMAH	WAR	DOAK	GD DMAH
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	31	7	11	14	10
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	77	13	20	25	21
MTHFR 677C>T Wild Tip	19	4	1	6	4
FII 20210G>A Homozigot Mutant	0	0	0	0	1
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	3	0	6	4	3
FII 20210G>A Wild Tip	124	24	26	41	31
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	2	0	1	6	3
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	13	3	7	8	13
FVL 1691G>A Wild Tip	112	21	24	31	19
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0	0	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	7	0	4	0	2
FVR 24070A>G Wild Tip	120	24	28	45	33
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	2	1	0	2	3
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	14	6	2	10	4
FXIII 34V>L Wild Tip	111	17	30	33	28
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	32	9	11	7	9
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	52	10	13	20	15
PAI-1 4G/5G Wild Tip	43	5	8	18	11
▪ DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin ▪ WAR: Warfarin ▪ DOAK: Direkt oral antikoagülan ▪ GD DMAH: Gebelik döneminde DMAH					

FVL 1691G>A heterozigot mutant 44 hastanın 31'ine (% 70), homozigot mutant 12 hastanın 10'una (% 83) antikoagülasyon başlanmıştır. Buna karşılık mutasyon olmayan 207 hastanın 95'ine (% 45) antikoagülen tedavi verilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.01).

Tablo 4.8. Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki

Genetik Mutasyon Tipi	ANTIAGREGAN TEDAVİ					
	YOK	ASA	ASA + PRA	ASA + KLO	KLO	ASA + TİK
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	60	9	0	2	1	1
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	118	25	1	5	4	3
MTHFR 677C>T Wild Tip	26	5	0	2	1	0
FII 20210G>A Homozigot Mutant	1	0	0	0	0	0
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	14	1	0	0	1	0
FII 20210G>A Wild Tip	189	38	1	9	5	4
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	10	1	0	0	0	1
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	36	5	0	1	0	2
FVL 1691G>A Wild Tip	158	33	1	8	6	1
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0	0	0	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	10	3	0	0	0	0
FVR 24070A>G Wild Tip	194	36	1	9	6	4
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	6	2	0	0	0	0
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	28	5	0	0	1	2
FXIII 34V>L Wild Tip	170	32	1	9	5	2
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	53	9	0	2	3	1
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	88	14	0	4	2	2
PAI-1 4G/5G Wild Tip	63	16	1	3	1	1
- ASA: Asetil Salisilik Asit - PRA: Prasugrel	- KLO: Klopidoğrel - TİK: Tikagrelor					

Protein C düzeyinin düşük olduğu tespit edilen 47 hastanın 9'una (% 19) herhangi bir antikoagülen tedavi planlanmazken; 6'sına (% 12) DMAH ile antikoagülen tedavi, 13'üne (% 28) warfarin ile antikoagülen tedavi, 12'sine (% 26) DOAK ile antikoagülen tedavi, 7'sine (% 15) gebelikte DMAH ile antikoagülen tedavi planlanmıştır. Bu hastaların 40'ına (% 85) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 5'ine (% 11) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 2) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 2) ASA ve tikagrelor ile antiagregan

tedavi planlanmıştır. Protein C düşük saptanan 47 hastadan 31'ine (% 65) antikoagülan tedavi önerilirken, normal saptanan 189 hastadan 55'ine (% 30) antikoagülan tedavi önerilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Protein S düzeyinin düşük olduğu tespit edilen 37 hastanın 7'sine (% 19) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 4'üne (% 11) DMAH ile antikoagülan tedavi, 11'ine (% 30) warfarin ile antikoagülan tedavi, 7'sine (% 19) DOAK ile antikoagülan tedavi, 8'ine (% 21) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastaların 35'ine (% 94) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 3) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 3) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır. Protein S düşük bulunan 37 hastanın 22'sine (% 59) antikoagülan başlanmışken, normal bulunan 199 hastanın 64'üne (%32) antikoagülan tedavi başlanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Anti trombin III düzeyinin düşük olduğu 5 hastanın 2'sine (% 40) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 20) DMAH ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 20) warfarin ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 20) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 1'ine (% 20) ASA ile antiagregan tedavi planlanmıştır. AT-III düzeyi düşük veya normal olması ile antikoagülan tedavi başlanması arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Ailesinde tromboz öyküsü bulunan 16 hastanın 8'ine (% 50) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 4'üne (% 25) DOAK ile antikoagülan tedavi, 4'üne (% 25) gebelik süresince DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Ailesinde genetik mutasyon bulunan 10 hastanın 9'una (% 90) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 10) warfarin ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Ailesinde gebelik kaybı öyküsü bulunan 5 hastanın tamamına (% 100) gebelik döneminde DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Ailesinde protein S eksikliği bulunan 1 hastaya (% 100) ve ailesinde hem gebelik kaybı hem de tromboz öyküsü olan 1 hastaya (% 100) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 1 'ine (% 6) ASA ile antiagreagan tedavi planlanmıştır. Ailesinde genetik mutasyon bulunan 10 hastaya, ailesinde gebelik kaybı öyküsü bulunan 5 hastaya,

ailesinde protein S eksikliği bulunan 1 hastaya, ailesinde hem gebelik kaybı hem de tromboz öyküsü olan 1 hastaya ise herhangi bir antiagregan tedavi planlanmamıştır.

Genel olarak kalıtsal trombofilinin etken olduğu düşünülen 67 hastanın 51'ine (% 76), diğer 208 hastanın 90'ına (% 43) antikoagülan başlanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Kompleman C3 düşüklüğü tespit edilen 6 hastanın 1'ine (% 16) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 16) DMAH ile antikoagülan tedavi, 2'sine (% 34) warfarin ile antikoagülan tedavi, 2'sine (% 34) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 1'ine (% 17) ASA ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Kompleman C4 düşüklüğü tespit edilen 4 hastanın hepsi antikoagüle edilmişlerdir. Bu hastalardan 1'ine (% 25) DMAH ile antikoagülan tedavi, 2'sine (% 50) warfarin ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 25) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Kompleman C4 düşüklüğü tespit edilen hastalardan 1'ine (% 25) ASA ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği tespit edilen 96 hastanın 41'ine (% 42) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 9'una (% 9) DMAH ile antikoagülan tedavi, 16'sına (% 17) warfarin ile antikoagülan tedavi, 15'ine (% 16) DOAK ile antikoagülan tedavi, 15'ine (% 16) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastaların 69'una (% 72) herhangi bir antiagregan tedavi planlanmazken; 18'ine (% 19) ASA ile antiagregan tedavi, 4'üne (% 4) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 2) klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 3'üne (% 3) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır. ANA pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında antikoagülasyon oranı bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

ENA profili pozitif saptanan 6 hastanın 4'üne (% 66) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 17) DMAH ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 17) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 2'sine (% 33) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 17) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Anti kardiyolipin antikor (AKA) pozitifliği tespit edilen 10 hastanın 5'ine (%50) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 2'sine (% 20) DMAH ile

antikoagülan tedavi, 1'ine (% 10) warfarin ile antikoagülan tedavi, 2'sine (% 20) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Hastalardan 3'üne (% 30) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 10) ASA ve tikagrelor ile antiagregan tedavi planlanmıştır. AKA pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında antikoagülasyon oranı bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Lupus antikoagülan pozitifliği tespit edilen 43 hastanın 8'ine (% 19) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 5'ine (% 12) DMAH ile antikoagülan tedavi, 10'una (% 23) warfarin ile antikoagülan tedavi, 19'una (% 44) DOAK ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 2) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 8'ine (% 18) ASA ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 5) ASA ve klopidoğrel ile antiagregan tedavi, 2'sine (% 5) klopidoğrel ile antiagregan tedavi planlanmıştır. LA pozitif hastalar, negatif olanlara göre daha yüksek oranda antikoagüle edilmekteydi (% 79'a karşılık % 27, $p<0.01$).

AntidsDNA pozitifliği saptanan tüm hastalar antikoagüle edilmişlerdir. Bu 7 hastanın 3'üne (% 43) DMAH ile antikoagülan tedavi, 3'üne (% 43) warfarin ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 14) gebelikte DMAH ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Üç hastaya (% 43) ASA ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

JAK-2 mutasyon pozitifliği saptanan 3 hastadan 1'ine (% 34) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 1'ine (% 33) warfarin ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 33) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır.

Homosistein yüksekliği tespit edilen 17 hastanın 11'ine (% 65) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmazken; 2'sine (% 12) DMAH ile antikoagülan tedavi, 1'ine (% 5) warfarin ile antikoagülan tedavi, 3'üne (% 18) DOAK ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Bu hastalardan 4'üne (% 24) ASA ile antiagregan tedavi, 1'ine (% 6) klopidoğrel ile antiagregan tedavi planlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen etyolojik nedenler ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.9'da, etyolojik nedenler ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.10'da özetlenmektedir.

Tablo 4.9. Etiyolojik nedenler ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki

Trombofili Etiyolojisi	ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ				
	YOK	DMAH	WAR	DOAK	GD DMAH
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
Etiyolojik Neden Bulunamayan	112	18	16	25	16
Kalıtsal Nedenler	15	3	10	13	19
Anti Fosfolipit Antikor Sendromu	2	2	2	0	1
Malignite	1	2	1	0	0
Kalıtsal Nedenler ve Malignite	1	0	1	4	0
Sistemik Lupus Eritematozis	0	0	2	0	0
Behçet Hastalığı	0	0	1	1	0
Kimura Hastalığı	0	0	0	1	0
Sjögren Sendromu	0	0	0	0	1
Hiperhomosisteinemi	1	0	0	0	0
Periferik Arter Hastalığı	1	0	0	0	0
Hormon Replasman Tedavisi	0	1	0	0	0
Kalıtsal Nedenler ve Cerrahi Öykü	1	0	0	0	0
Kalıtsal Nedenler ve Periferik Arter Hastalığı	0	0	0	1	0
▪ DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin ▪ WAR: Warfarin	▪ DOAK: Direkt oral antikoagülan ▪ GD DMAH: Gebelik döneminde DMAH				

4.3.4. Antikoagülasyon Süresini Etkileyen Faktörler

Araştırma esnasında trombozu bulunan 90 hastanın 1'ine (% 1) üç ay süreyle, 27'sine (% 30) altı ay süreyle, 10'una (% 11) on iki ay süreyle, 19'una (% 21) bir yıldan uzun süreyle, 28'ine (% 31) ömür boyu, 1'ine (% 1) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 4 hastanın (% 5) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır.

Tablo 4.10. Etyolojik nedenler ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki

Trombofili Etyolojisi	ANTIAGREGAN TEDAVİ					
	YOK	ASA	ASA + PRA	ASA + KLO	KLO	ASA + TİK
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
Etyolojik Neden Bulunamayan	146	26	1	7	6	1
Kalıtsal Nedenler	51	6	0	1	0	2
Anti Fosfolipit Antikor Sendromu	2	5	0	0	0	0
Malignite	4	1	0	0	0	0
Kalıtsal Nedenler ve Malignite	5	0	0	0	0	0
Sistemik Lupus Eritematozis	2	0	0	0	0	0
Behçet Hastalığı	1	1	0	0	0	0
Kimura Hastalığı	0	1	0	0	0	0
Sjögren Sendromu	1	0	0	0	0	0
Hiperhomosisteinemi	0	1	0	0	0	0
Periferik Arter Hastalığı	0	0	0	1	0	0
Hormon Replasman Tedavisi	1	0	0	0	0	0
Kalıtsal Nedenler ve Cerrahi Öykü	0	0	0	0	0	1
Kalıtsal Nedenler ve Periferik Arter Hastalığı	0	1	0	0	0	0
- ASA: Asetil Salisilik Asit - PRA: Prasugrel	- KLO: Klopidoğrel - TİK: Tikagrelor					

Araştırma esnasında trombozu bulunan hastalarda trombozun yerleşim yerine göre planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki tablo 4.11’de özetlenmiştir. Trombozun yerleşim yeri ile uzun süreli (>12 ay) tedavi önerilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Trombozun yerleşim yeriyle planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki

TROMBOZUN YERLEŞİM YERİ	PLANLANAN TEDAVİ SÜRESİ					
	3	6	12	12	ÖMÜR	
	AY	AY	AY	AYDAN	BOYU	GD
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
Renal Arter	0	0	0	2	3	0
Koroner Damarlar	0	0	0	1	5	0
Pulmoner / Derin Bacak Venleri	0	11	8	16	19	0
Serebral Damarlar	1	4	2	4	21	0
Renal Ven	0	2	0	0	0	0
Ekstremit Arterleri	0	2	0	3	3	0
Abdominal Venler	1	4	1	3	5	0
Oküler Damarlar	0	3	1	1	0	1
Abdominal Arterler	0	2	0	0	0	0
Çoklu Bölge	0	0	0	2	1	0
▪ GD: Gebelik Dönemi						

Tromboz süresi (yaşı) ile planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki incelendiğinde ise akut trombozu bulunan 66 hastanın 1'ine (% 1) üç ay süreyle, 27'sine (% 41) altı ay süreyle, 9'una (% 14) on iki ay süreyle, 9'una (% 14) bir yıldan fazla süreyle, 17'sine (% 26) ömür boyu, 1'ine (% 1) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 2 hastanın (% 3) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Kronik trombozu bulunan 24 hastanın 1'ine (% 4) on iki ay süreyle, 10'una (% 42) bir yıldan uzun süreyle, 11'ine (% 46) ömür boyu antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 2 hastanın (% 8) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Akut trombüslerde daha kısa süre ile (3-6 ay) antikoagülasyon planlanırken kronik trombüslerin büyük kısmında 12 aydan uzun süreli antikoagülasyon önerilmiştir (p=0.001).

Tekrarlayan tromboz öyküleri olan 37 hastanın 1'ine (% 3) altı ay süreyle, 1'ine (% 3) on iki ay süreyle, 12'sine (% 32) bir yıldan uzun süreyle, 23'üne (% 62) ömür boyu antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi verilmesi planlanmıştır. Tekrarlayan trombüs öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, rekürren

trombüslerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde 12 aydan uzun ve/veya ömür boyu antikoagülasyon önerildiği görülmektedir (% 94'e karşılık % 45) ($p<0.001$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların aktif malignite öyküleri ile planlanan antiagregan veya antikoagülan tedavi süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; akciğer kanseri olan 1 hastaya (% 100) on iki ay süreyle antikoagülan tedavi planlanmıştır. Lenfoma tanısı olan 3 hastanın 2'sine (% 67) bir yıldan uzun süreyle antiagregan ve/veya antikoagülan tedavi planlanırken; geriye kalan 1 hastaya (% 33) tedavi planlanmamıştır. Meme kanseri olan 3 hastanın 2'sine (% 67) altı ay süreyle antikoagülan tedavi planlanırken; 1'ine (% 33) on iki aydan uzun süreyle antikoagülan tedavi planlanmıştır. Kronik miyeloid lösemi tanısı olan 2 hastadan 1'ine (% 50) ömür boyu antikoagülan tedavi planlanırken; 1'ine (% 50) tedavi planlanmamıştır. Polistemi vera tanısı olan 1 hastaya (% 100) ömür boyu antikoagülan tedavi planlanmıştır. Kanser tanısı olanların % 43'ünde, kanser tanısı olmayanların % 15'inde 12 aydan uzun antikoagülasyon önerilmiştir ($p<0.01$).

Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan tedavi süreleri arasındaki ilişki tablo 4.12'de özetlenmektedir. Trombofilik gen mutasyonları ile planlanan tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.005$).

Protein C düzeyinin düşük olduğu tespit edilen 47 hastanın 1'ine (% 2) üç ay süreyle, 4'üne (% 9) altı ay süreyle, 3'üne (% 6) on iki ay süreyle, 9'una (% 19) bir yıldan uzun süreyle, 17'sine (% 36) ömür boyu, 7'sine (% 15) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

Protein S düzeyinin düşük olduğu tespit edilen 37 hastanın 2'sine (% 5) altı ay süreyle, 3'üne (% 8) on iki ay süreyle, 3'üne (% 8) bir yıldan uzun süreyle, 14'üne (% 38) ömür boyu, 8'ine (% 22) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

Anti trombin III düzeyinin düşük olduğu 5 hastanın 2'sine (% 40) altı ay süreyle, 1'ine (% 20) ömür boyu antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

Protein C ve S düzeyi düşük olanlar ile normal olanlar karşılaştırıldığında tedavi süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Çalışılan trombofili gen mutasyonları ile planlanan tedavi süreleri arasındaki ilişki

Genetik Mutasyon Tipi	PLANLANAN TEDAVİ SÜRESİ					
	3 AY	6 AY	12 AY	12 AYDAN FAZLA	ÖMÜR BOYU	GD
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
MTHFR 677C>T Homozigot Mutant	1	10	2	8	17	10
MTHFR 677C>T Heterozigot Mutant	2	14	9	18	39	21
MTHFR 677C>T Wild Tip	0	3	1	7	6	4
FII 20210G>A Homozigot Mutant	0	0	0	0	0	1
FII 20210G>A Heterozigot Mutant	0	2	0	3	6	3
FII 20210G>A Wild Tip	3	25	12	30	56	31
FVL 1691G>A Homozigot Mutant	0	0	0	1	7	3
FVL 1691G>A Heterozigot Mutant	0	2	2	3	17	13
FVL 1691G>A Wild Tip	3	25	10	29	38	19
FVR 24070A>G Homozigot Mutant	0	0	0	0	0	0
FVR 24070A>G Heterozigot Mutant	1	0	0	1	5	2
FVR 24070A>G Wild Tip	2	27	12	32	57	33
FXIII 34V>L Homozigot Mutant	0	1	1	1	1	3
FXIII 34V>L Heterozigot Mutant	0	5	3	5	7	4
FXIII 34V>L Wild Tip	3	21	8	27	54	28
PAI-1 4G/5G Homozigot Mutant	1	6	3	5	19	9
PAI-1 4G/5G Heterozigot Mutant	2	13	7	16	17	15
PAI-1 4G/5G Wild Tip	0	8	2	12	26	11
▪ GD: Gebelik Dönemi						

Aile öyküleri ile planlanan antiagregan veya antikoagülan tedavi süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; ailesinde tromboz öyküsü bulunan 16 hastanın 2'sine (% 13) on iki ay süreyle, 1'ine (% 6) bir yıldan uzun süreyle, 1'ine (% 6) ömür boyu, 4'üne (% 25) gebelik döneminde antiagregan ve/veya antikoagülan tedavi planlanırken; geri kalan 8 hastaya (% 50) tedavi planlanmamıştır. Ailesinde genetik mutasyon bulunan 10 hastanın 9'una (% 90) on iki ay süreyle antiagregan ve/veya

antikoagülan tedavi planlanırken; geriye kalan 1 hastaya (% 10) tedavi planlanmamıştır. Ailesinde gebelik kaybı öyküsü olan 5 hastanın tamamına (% 100) gebelik döneminde antikoagülan tedavi planlanmıştır. Ailede protein S eksikliği olan 1 hastaya ve ailesinde hem gebelik kaybı hem de tromboz öyküsü olan 1 hastaya ömür boyu antikoagülan tedavi planlanmıştır.

Kompleman C3 düşüklüğü olan hastalardan birine (% 17) on iki ay süreyle, 2'sine (% 33) ömür boyu, 2'sine (% 33) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

Kompleman C4 düşüklüğü olan bir hastaya (%25) on iki ay süreyle, 2 hastaya (%50) ömür boyu, 1 hastaya (% 25) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

Kompleman C3 ve C4 düzeyleri ile antikoagülasyon süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

ANA pozitif saptanan bir hastaya (% 1) üç ay süreyle, 10 hastaya (% 10) altı ay süreyle, 5'ine (% 5) on iki ay süreyle, 14'üne (% 15) bir yıldan uzun süreyle, 25'ine (% 26) ömür boyu, 15'ine (% 16) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

ENA pozitif saptanan bir hastaya (% 17) bir yıldan uzun süreyle, 2'sine (% 33) ömür boyu, 1'ine (% 17) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

AKA pozitif saptanan bir hastaya (% 10) bir yıldan uzun süreyle, 3'üne (% 30) ömür boyu, 2'sine (% 20) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır.

ANA, ENA ve AKA pozitifliği ile antikoagülasyon süresi arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Lupus antikoagülan (LA) pozitifliği tespit edilen 43 hastanın 1'ine (% 2) üç ay süreyle, 4'üne (% 9) altı ay süreyle, 3'üne (% 7) on iki ay süreyle, 10'una (% 24) bir yıldan uzun süreyle, 20'sine (% 47) ömür boyu, 1'ine (% 2) gebelik döneminde antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır. LA negatif ve pozitif hastalar 12 aydan uzun antikoagülasyon alıp almadıkları bakımından karşılaştırıldığında; LA pozitif olanlar istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzun süre antikoagülan tedavi almaktaydı (% 30'a karşılık % 14, $p=0.012$).

4.3.5. Gebelik İlişkili Komplikasyonlar ile Tedavi Arasındaki İlişki

Gebelik kaybı olan 83 hastadaki gebelik kaybının sayısı ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.14'te, gebelik kaybının sayısı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.15'te özetlenmiştir. Bu hasta grubunda, gebelik kaybının sayısı ile planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; bir kez gebelik kaybı yaşayan 22 hastanın 1'ine (% 5) bir yıldan uzun süreyle, 2'sine (% 9) ömür boyu, 8'ine (% 36) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 11 hastanın (% 50) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. İki kez gebelik kaybı yaşayan 37 hastanın 1'ine (% 3) on iki ay süreyle, 1'ine (% 3) bir yıldan uzun süreyle, 14'üne (%38) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 21 hastanın (% 56) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Üç kez gebelik kaybı yaşayan 16 hastanın 1'ine (% 6) ömür boyu, 10'una (% 63) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 5 hastanın (% 31) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Üç kezden fazla gebelik kaybı yaşayan 8 hastanın 1'ine (% 12) bir yıldan fazla süreyle, 1'ine (% 12) ömür boyu, 3'üne (% 38) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 3 hastanın (% 38) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Gebelik kaybı sayısı ile antikoagülan tedavi kararı ve tedavi süresi karşılaştırıldığında, sayının artışının istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Gebelik kaybının sayısıyla planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki

GEBELİK KAYBININ SAYISI	ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ				
	YOK	DMAH	WAR	DOAK	GD DMAH
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
BİR KEZ	11	1	1	1	8
İKİ KEZ	21	0	1	1	14
ÜÇ KEZ	5	0	1	0	10
ÜÇ KEZDEN FAZLA	4	1	0	0	3
▪ DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin ▪ WAR: Warfarin ▪ DOAK: Direkt oral antikoagülan ▪ GD DMAH: Gebelik döneminde DMAH					

Tablo 4.15. Gebelik kaybının sayısı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki

GEBELİK KAYBININ SAYISI	ANTIAGREGAN TEDAVİ					
	YOK	ASA	ASA + PRA	ASA + KLO	KLO	ASA + TİK
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
BİR KEZ	21	1	0	0	0	0
İKİ KEZ	36	1	0	0	0	0
ÜÇ KEZ	16	0	0	0	0	0
ÜÇ KEZDEN FAZLA	6	2	0	0	0	0
- ASA: Asetil Salisilik Asit - PRA: Prasugrel	- KLO: Klopidoğrel - TİK: Tikagrelor					

Çalışmaya dahil edilen ve gebelik kaybı olan 83 hastadaki gebelik kaybının zamanı ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.16’da, gebelik kaybının zamanı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki tablo 4.17’de özetlenmiştir.

Tablo 4.16. Gebelik kaybının zamanı ile planlanan antikoagülan tedavi arasındaki ilişki

GEBELİK KAYBININ ZAMANI	ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ				
	YOK	DMAH	WAR	DOAK	GD DMAH
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
BİRİNCİ TRİMESTER	35	0	3	1	22
İKİNCİ TRİMESTER	6	1	0	0	4
ÜÇÜNCÜ TRİMESTER	0	1	0	0	3
BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER	0	0	0	1	6
- DMAH: Düşük molekül ağırlıklı Heparin - WAR: Warfarin - DOAK: Direkt oral antikoagülan - GD DMAH: Gebelik döneminde DMAH					

Tablo 4.17. Gebelik kaybının zamanı ile planlanan antiagregan tedavi arasındaki ilişki

GEBELİK KAYBININ ZAMANI	ANTIAGREGAN TEDAVİ					
	YOK	ASA	ASA + PRA	ASA + KLO	KLO	ASA + TİK
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
BİRİNCİ TRİMESTER	60	1	0	0	0	0
İKİNCİ TRİMESTER	9	2	0	0	0	0
ÜÇÜNCÜ TRİMESTER	3	1	0	0	0	0
BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER	7	0	0	0	0	0
- ASA: Asetil Salisilik Asit - PRA: Prasugrel	- KLO: Klopidoğrel - TİK: Tikagrelor					

Gebelik kaybının zamanı ile planlanan tedavi süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; birinci trimesterde gebelik kaybı olan 61 hastanın 1'ine (% 2) on iki ay süreyle, 1'ine (% 2) bir yıldan daha uzun süreyle, 2'sine (% 3) ömür boyu, 22'sine (% 36) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 35 hastanın (% 57) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. İkinci trimesterde gebelik kaybı olan 11 hastanın 2'sine (% 18) ömür boyu, 4'üne (%36) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanırken; 5 hastanın (% 46) ise takiplerine göre tedavi süresine karar verilmesi planlanmıştır. Üçüncü trimesterde gebelik kaybı olan 4 hastanın 1'ine (% 25) bir yıldan uzun süreyle, 3'üne (% 75) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır. Hem birinci hem ikinci trimesterde gebelik kaybı olan 7 hastanın 1'ine (% 14) bir yıldan uzun süreyle, 6'sına (% 86) gebelik süresince antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmıştır. Önceki gebelik kaybı ne kadar geç trimesterde geliştirse, sonraki gebelik süresince antikoagülasyon önerme oranı o kadar artmaktadır ($p=0.004$).

4.4. Tromboz Nüksü

Çalışmaya dahil edilen arteriyel ve/veya venöz tromboemboli öyküleri olan 151 hastadan 146'sında (% 97) herhangi bir zamanda nüks tespit edilmemiştir. Geriye kalan 5 hastada (% 3) ise tedavi sırasında nüks tespit edilmiştir.

Tedavi sırasında tromboz nüksü gelişen 5 hasta incelendiğinde hastalardan birinin etyolojisinin anti fosfolipit antikor sendromu olduğu, antikoagülan tedavi altında tekrarlayıcı venöz tromboembolilerinin tespit edildiği ve bu nedenle ömür boyu warfarin ile antikoagülan tedavi planlandığı görüldü. Hastalardan birinin etyolojisinin kimura hastalığı olduğu, daha önceden ekstremitelerde tromboz nedeniyle başlanan antikoagülan tedavi altında venöz tromboembolinin tespit edildiği ve bu nedenle bir yıldan daha uzun süre DOAK ile antikoagülan tedavi planlandığı görüldü. Hastalardan birinin etyolojisinin kalıtsal nedenler olduğu, warfarin antikoagülan tedavisi altında tekrarlayan venöz tromboembolilerin tespit edildiği ve bu nedenle ömür boyu DOAK ile antikoagülan tedavi planlandığı görüldü. Hastalardan birinin etyolojisini açıklayacak neden bulunamadığı, warfarin antikoagülan tedavisi altında tekrarlayan venöz tromboembolilerin tespit edildiği ve bir yıldan fazla süreyle DOAK ile antikoagülan tedavi planlandığı görüldü. Hastalardan birinin etyolojisini açıklayacak neden bulunamadığı, DOAK antikoagülan tedavi altında tekrarlayan venöz tromboembolilerinin tespit edildiği ve bir yıldan fazla süreyle DMAH ile antikoagülan tedavi planlandığı görüldü. Nüks olan hastaların tamamına uzun dönem antikoagülasyon önerildiği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilen trombotik hastalıkların gelişimi multifaktöriyel olup, çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün etyolojide rol oynadığı bilinmektedir. Son yirmi yıl boyunca trombofili etyolojisi hakkındaki bilgilerimiz önemli ölçüde artmış, çeşitli kalıtsal ve edinsel risk faktörleri keşfedilmiştir. Bu durum trombofilinin geniş çapta laboratuvar incelemesine olanak tanımıştır[129].

Her ne kadar son yıllarda kalıtsal trombofili risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar artmış olsa da tromboz vakalarının yaklaşık yarısının patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle tromboz etyolojisi ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir[147]. Bizim çalışmamızda da trombofili etyolojisi araştırılan 275 hastanın 187'sinde (% 68) trombofili etyolojisini açıklayacak herhangi bir neden tespit edilememiştir.

Cinsiyetin tromboz üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Toplam 6550 hastanın katıldığı bir çalışmada, 20-39 yaş arasındaki bireylerde derin ven trombozu (DVT) insidansının kadınlarda daha fazla olduğu, 60 yaş ve üzerindekilerde ise erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir[99]. 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik trombozdan şüphe edilen ve 394 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada da hastaların büyük kısmını kadınların oluşturduğu görülmüştür[55]. Toplam 342.000 kişinin bir yıl boyunca venöz tromboembolizm insidansı yönünden incelendiği diğer bir çalışmada ise venöz tromboemboli insidansının her iki cins için de yaşlanmayla birlikte arttığı; ancak DVT sonrası pulmoner tromboemboli (PTE) olasılığının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir[148]. Bizim çalışmamızda da trombofili etyolojisi araştırılan 275 hastanın 196'sı (% 71) kadın cinsiyetteydi. Araştırma nedenine göre sınıflandırıldığında da venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırılan 104 hastanın 59'unun (% 57), arteriyel tromboemboli nedeniyle araştırılan 47 hastanın 23'ünün (% 49), aile öyküsü nedenli araştırılan 16 hastanın 12'sinin (% 75), göz problemleri nedeniyle araştırılan 6 hastanın 4'ünün (% 67), diğer nedenlerle araştırılan 19 hastanın 15'inin (% 79) kadın cinsiyette olduğu görüldü. Bu dağılımın literatür ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Venöz tromboembolizm insidansının yaşlanma ile arttığı bilinmektedir. Yaşlanma ile birlikte birçok pıhtılaşma faktörünün (örn. fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII ve Faktör IX) plazma konsantrasyonları, von Willebrand faktör (VWF), trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu artmaktadır[101]. Damar duvarının yapısındaki aterosklerotik değişiklikler, komorbid hastalıklar, immobilité ve ilaç kullanımı da tromboz gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Arteriyel tromboz daha çok 75 yaş ve üzeri görülürken, venöz tromboz 40'lı ve 60'lı yaşlarda daha sıklıkla görülmektedir[149]. Bizim çalışmamıza dahil edilen 275 hastanın yaş dağılımının 18-90 arasında olduğu, ortalama yaşın $41 \pm 13,95$ olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da venöz tromboemboli öyküsü olanların yaş ortalamasının 44,34 yıl; arteriyel tromboz geçirenlerde ise yaş ortalamasının 44,74 yıl olduğu görüldü. Venöz tromboemboli yaş ortalamasının diğer çalışmalar ile benzer olduğu, arteriyel tromboz yaş ortalamasının ise bizim çalışmamızda daha genç yaşta olduğu görüldü. Bunun sebebi, genç yaşta arteriyel tromboz geçirenlerde trombofili taraması yapılması ve bu nedenle çalışmamıza dahil olmaları olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda özellikle idiopatik venöz trombozlu olgularda kanser insidansının gittikçe arttığı ve tümör tipiyle ilişkili olmakla birlikte iki yıl içinde % 10 civarında görülebileceği belirtilmektedir[89]. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 275 hastanın 10'unda (% 4) çalışma esnasında aktif malignite tanısı mevcuttu. Bu 10 hastanın tamamının venöz tromboemboli öyküsü nedeniyle araştırıldığı tespit edildi. Aktif malignitesi olanlarda genetik trombofili araştırılması tedavi planını değiştirmeyeceğinden önerilmemektedir. Ancak hastanemizde bu araştırmanın yapıldığı, 10 hastanın beşinde kalıtsal trombofili saptandığı ancak bunun tedavi planını değiştirmedeği görülmüştür.

Cerrahi girişimler, immobilizasyon veya travma sonrası venöz damarlarda gelişen staza bağlı olarak çeşitli sitokinler ve mediyatörlerin salınımıyla koagülasyon sisteminin aşırı aktive olduğu düşünülmektedir. 45-90 günlük süre içerisinde operasyon öyküsü olması tromboemboli gelişme riskinde 6-22 kat artışa yol açmaktadır[150]. Bizim çalışmamızda da arteriyel tromboemboli nedeniyle araştırılan 1 hastanın yakın zamanda lomber disk hernisi nedeniyle opere olduğu tespit edilmiştir. Bu önemli nedenlerin çalışmamızda az olarak karşımıza çıkması bu

hastalarda genel kılavuz önerilerine uyularak trombofili araştırması yapılmıyor olması olabilir.

MTHFR C677T mutasyon varlığının tromboz üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonunun tromboz riskini arttırdığı bazı çalışmalarda ise tromboz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir[54]. Bezemer ve arkadaşlarının popülasyon tabanlı vaka kontrol çalışmasında, bacak derin ven trombozu veya pulmoner emboliyle ilk kez başvuran 4375 hasta ve 4856 kontrol olgunun DNA örnekleri toplanmış ve gerek MTHFR C677T mutasyonu gerekse de hafif homosistein yüksekliği venöz trombozla ilişkili bulunmamıştır[56]. 1998 Eylül ve 2009 Aralık ayı içerisinde genetik hiperkoagülopatiden şüphe edilen 394 hasta ile yapılan bir çalışmada MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile venöz tromboz riskinin artmadığı, MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile arteriyel tromboz riskinin 2,397 kat arttığı tespit edilmiştir[55]. Bu nedenle hematolojinin uzlaşi raporunda trombofili taramasında erken dönemde MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir[57]. Bizim çalışmamızda da pek çok çalışmayla uyumlu olarak tek başına MTHFR C677T heterozigot ve/veya homozigot mutasyonlarının kalıtsal trombofili açısından anlamlı bulunmadığı ve hastanın antikoagülan tedavisini MTHFR C677T mutasyonu varlığının etkilemediği görülmüştür. Mutasyonun bakılma sebebi diğer genetik mutasyonlar ile bir paket program şeklinde istenmesi olabilir.

Ülkemizde 26 merkezin verilerine göre yapılan bir metaanalizde sağlıklı Türk toplumunda ortalama FVL 1691G>A gen mutasyonu sıklığı % 7,9 olarak bulunmuştur[151]. Heterozigot FVL 1691G>A gen mutasyonu genel popülasyonda % 3-7 oranında saptanır[24]. FVL 1691G>A gen mutasyonu taşıyanlarda yaşamları boyunca venöz tromboemboli (VTE) riski 5-10 kat artarken, homozigot mutasyon olanlarda bu oran 80 kata ulaşmaktadır[4]. Çalışmamızda venöz tromboemboli nedeniyle araştırılan 104 hastadan 21'inde (% 20) FVL 1691G>A heterozigot gen mutasyonunun, 6'sında (% 6) FVL 1691G>A homozigot izlendiği görülmüştür. FVL 1691G>A homozigot, çift heterozigot, protein C ve S eksiklikleri ile birlikte olması durumlarında ağır klinik tablolara yol açmaktadır [35]. Bizim çalışmamızda toplamda 263 hastada FVL 1691G>A gen mutasyonu çalışılmıştır. FVL 1691G>A

heterozigot gen mutasyonu saptanan 44 hastanın tamamında (% 100) ve FVL 1691G>A homozigot gen mutasyonu saptanan 12 hastanın tamamında (% 100) etyolojik olarak kalıtsal trombofili düşünülmüştür. Hekimlerimiz literatürle uyumlu olarak FVL 1691G>A homozigot ve/veya heterozigot gen mutasyonunun kalıtsal trombofililerde önemli rol oynadığını düşünmektedir.

Heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonu taşıyanlarda, DVT ve serebral ven trombozu riski arttığı gibi, rekürren VTE oranında da artış gözlenmiştir[152]. Mutasyon pozitifliğinin diğer trombofili yapan etkenlerle birleştiğinde tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir[153]–[155]. Bizim çalışmamızda heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonu, trombozu olan olguların küçük bir kısmında (% 7) pozitif bulunmuştur ve tek başına heterozigot FII 20210G>A gen mutasyonu kalıtsal trombofili açısından anlamlı kabul edilmemiştir. Çalışmamızın sonucunda, hekimlerimizin sonuçları yorumlarken FII 20210G>A gen mutasyonunun, protein C veya S eksikliği veya FVLeiden mutasyonu ile birliktelik halinde ek risk artışı getirdiğini düşündükleri kanaatine varılmıştır.

FVR 24070A>G ve FXIII 34 V>L gen mutasyonları çalışma grubunda sırasıyla % 5 ve % 7 oranında heterozigot mutant bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak bu mutasyonlar genetik risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. Bu mutasyonunların da MTHFR C677T mutasyonu gibi diğer mutasyonlarla birlikte paket olarak istendiği için çalışıldığı sonucuna varılmıştır.

Heterozigot PAI-1 4G/5G gen mutasyonu % 44, homozigot PAI-1 4G/5G gen mutasyonu % 24 oranında görülür[71]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PAI-1 4G/5G gen mutasyonu çalışılan 263 hasta incelendiğinde heterozigot mutasyonun % 42, homozigot mutasyonun % 26 sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. VTE ve 4G/5G genotipi arasında ilişki olmadığını bildiren araştırmacılara ek olarak bu ilişkinin pozitif veya negatif yönde olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır[72]–[74]. PAI-1 gen polimorfizminin etnik ve coğrafi farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında, yapılan çalışmalarda PAI-1 4G/5G ve 4G/4G polimorfizminin ülkemizde VTE gelişiminde önemli risk faktörü olmadığını düşündürmektedir[75]–[77]. Bizim çalışmamızda heterozigot PAI-1 4G/5G gen mutasyonu tespit edilen 110 hastanın 20'sinde (% 18) diğer risk faktörleriyle beraber kalıtsal trombofili düşünülürken; kalan 90'ında (% 82) etyolojik olarak kalıtsal

nedenler düşünülmemiştir. Homozigot PAI-1 4G/5G gen tespit edilen 68 hastanın 20'sinde (% 29) diğer risk faktörleriyle beraber kalıtsal trombofili düşünülürken; kalan 48'inde (% 71) etyolojik olarak kalıtsal nedenler düşünülmemiştir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da pek çok çalışmayla uyumlu olarak tek başına PAI-1 4G/5G heterozigot ve/veya homozigot mutasyonlarının kalıtsal trombofili açısından anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,067$). Hastanemizde PAI-1 4G/5G gen mutasyonları paket olarak diğer mutasyonlarla birlikte istenmektedir.

Toplumda protein S eksikliği prevalansı % 0.03-0.13 arasındadır. Trombofili olan ailelerde ise bu oran % 6'ya kadar ulaşabilmektedir. Kalıtsal protein S eksikliği, otozomal dominant bir hastalıktır ve etyoloji olarak VTE hastalarının yaklaşık % 2'sinde mevcuttur. Kalıtsal protein S eksikliği olan hastaların % 60-80'inde VTE gelişir. Kalan hastalar asemptomatiktir ve bazılarında hiçbir zaman VTE gelişmez[59]. Bizim çalışmamızda protein S düzeyi çalışılan 236 hastanın % 16'sında protein S düzeyinde düşüklük tespit edilmiştir.

Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve sağlıklı popülasyonda 1/200-1/500 sıklığında yer almaktadır[61]. Etkilenen bireylerin % 60'ında tekrarlayan VTE, % 40'ında ise PTE görülmektedir. Genç yaşlarda iskemik serebral infarktler de görülebilmektedir[62]. Bizim çalışmamızda protein C düzeyi çalışılan 236 hastanın % 20'sinde protein C düzeyinde düşüklük tespit edilmiştir. Protein C ve S eksikliği hekimlerimiz tarafından pek çok çalışmayla uyumlu olarak kalıtsal nedenlerle trombofili nedeni olarak görülmektedir.

Yapılan bir araştırmada sağlıklı bireylerdeki ölçümlerde antitrombin III (AT III) eksikliği 1/600 oranında saptanmıştır. Bir başka çalışmada VTE tanısı olan hastalarda % 1,5 oranında AT III eksikliği tespit edilmiştir. AT III eksikliğine bağlı VTE'de en çok etkilenen venler femoropopliteal ve iliofemoral venler olup, nüks % 60'lara varan oranda bulunmuştur[64]–[66]. AT-III aktivitesinde yetersizlik, arteriyel tromboz üzerinde zayıf bir ilişki olmasına rağmen venöz tromboz için artmış risk oluşturur. AT-III eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık % 65'i en az bir kere VTE atağı geçirir[35]. AT III eksikliği olan ve VTE' si olan bireylerin yarısından fazlasında tetikleyici etken olmadan trombüs vardır; geri kalan vakalarda trombüs gelişimi gebelik, oral kontraseptif kullanımı, cerrahi veya travma gibi edinilmiş bir risk faktörü ile ilişkilidir[67]. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların 216'sında

antitrombin III düzeyi çalışıldığı ve sadece 5'inde (% 2) düzeyinin düşük olduğu görülmektedir. Kuvvetli bir risk faktörü olmasına rağmen bu hastalarda etyolojik faktör olarak kabul edilmemiştir. Bunun nedeni bu hastaların yaş ortalamasının 64 olması ve AT III'ün hafif düşük olması olabilir. Aile öyküsü olmayan ve ilk trombüsünü ileri yaşlarda geçiren kişilerde AT III düzeyi istemek çalışmamızda da görüldüğü gibi ek bir fayda getirmemiştir.

Doğal antikoagülanların ölçümleri pek çok edinsel faktörden etkilenmektedir. Özellikle tromboz kliniği ile uyumlu olmayan ve aile öyküsü bulunmayan olgularda sınırdaki düşüklükler şüpheyle karşılanmalıdır.

Otoimmün hastalıkların tarama testi olarak kullanılmakta olan anti nükleer antikor (ANA) testi bazen uygunsuz ve/veya gereksiz istenebilmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre laboratuvar testlerinin yaklaşık % 20'si uygunsuz istenmektedir. Uygunsuz istenen testler, hem yanlış pozitiflik nedeniyle iş gücü kaybı ve gereksiz tanı (overdiagnosis) riski taşımakta hem de istenen tetkikler maliyeti arttırmaktadır[157], [158]. Samancı Aktar ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise 2. basamak bir hastanede 10.659 örnekte % 20 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır[159]. Türkiye'den yapılan bir diğer çalışmada ise 3127 örnek incelenmiş ve % 15,8 ANA pozitiflik oranı saptanmıştır[160]. Üçüncü basamak olan Eskişehir Osmangazi Üniversite Hastanesinde yapılan bir çalışmada istenen 11.407 ANA örneklerinde genel pozitiflik sıklığı % 20,3 olarak bulunmuştur[161]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 226'sında ANA çalışıldığı ve düzeyinin bu hastaların 130'unda (% 58) negatif, 96'sında (% 42) pozitif saptandığı görüldü. Ancak pozitif saptanan 96 hastanın 62'sinde (% 65) düşük titrede olduğundan veya sonraki değerlendirmelerde romatolojik patoloji ile ilişkilendirilmediğinden etyolojik neden olarak kabul edilmemiştir. Beş hastada (% 5) anti fosfolipit antikor sendromu, 2'sinde (% 2) sistemik lupus eritematozus tanısı konmuştur. LA pozitifliği daha az oranda görülmüş (% 19) ancak LA pozitifliği olanlarda % 21 oranında tanıya ulaşmak mümkün olmuştur. Çalışmamız sonucuna göre LA daha değerli bir tarama parametresi olarak kaşımıza çıkmaktadır. Klinik değerlendirme sorası ANA istenmesi en uygunu olacaktır.

Gebelikte kalıtsal olarak ortaya çıkan en sık trombofili nedenleri FVL 1691G>A, protrombin G20210A ve MTHFR gen mutasyonlarıdır[21]. Gebelik kaybı

olanlarda ve in vitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığında da yaygın olarak trombofili taraması yapılmaktadır. Bazı kılavuzlar tekrarlayan gebelik kaybında anti fosfolipid antikor sendromu hariç tarama önermezken, bazı çalışmalar iki - üç ve daha fazla kayıp için genetik mutasyon taraması önerir[9], [10]. Yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde Kutteh ve arkadaşları 50 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 50 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada MTHFR C677T homozigot ya da heterozigot mutasyonunun erken gebelik kaybı ile ilişkisi olmadığını belirlemişlerdir. Tepeli ve arkadaşları Eskişehir bölgesinde, üç veya daha fazla düşük öyküsü olan 101 olguda yaptıkları çalışmada MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki bulmamışlardır[162]. Bazı çalışmalarda gebelerde protrombin G20210 gen mutasyonunun yineleyen gebelik kaybı için 3,2 relatif risk taşıdığı ve FVL mutasyonu ile birlikte görüldüğünde ise bu riskin 3 kat daha arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda yineleyen gebelik kaybında % 4 - 13 oranında protrombin G20210 gen mutasyonu sıklığı bildirilmiştir[21]. Dudding ve arkadaşları tarafından yapılan, FVL mutasyonunun kötü obstetrik olaylarla ilişkisini araştıran bir metaanalizde; ikinci ve üçüncü trimester kayıplarında fetal kayıp sayısı doğru orantılı olarak bir risk artışı olduğunu ve tekrarlayan ikinci/üçüncü trimester kayıplarında FVL mutasyonunun araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir[163].

Bizim çalışmamızda gebelik komplikasyonlarından en çok gebelik kaybı nedeniyle trombofili araştırıldığı (% 95) ve 83 hastadan 78'inde genetik mutasyon analizine bakıldığı görüldü. Araştırma yapılan hastalardan % 21'inde kalıtsal nedenler suçlanmıştı. Etyolojisinde kalıtsal nedenler düşünülen hastalar incelendiğinde etyolojide büyük oranda genetik mutasyonlar sorumlu tutulmuştur. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da FVL 1691G>A geni homozigot ve heterozigot mutasyonları etyolojik nedenler içinde ilk sırada yer almaktadır (sırasıyla % 12 ve % 71).

Tromboprofilaksi uygulamasının obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir. Trombofili olgularında antikoagülan tedavi kullanımının gebelik üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar gözlemsel veya uygun kontrol grubu kullanılmayan, küçük örneklem hacimli çalışmalar olup plasebo kontrollü randomize araştırma bulunmamaktadır[142]. Gebeliği ve trombofilisi olan

gebeliği boyunca ve postpartum 4-6 hafta DMAH tedavisi alan 50 hastanın incelendiği bir çalışmada 61 gebeliğin 46'sının (% 75) canlı doğum ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 50 hastanın tedavi almadıkları bir önceki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 20 olarak belirtilmiştir[143]. Bir başka çalışmada da 85 gebe hastadan DMAH ile tedavi edilen 37 gebeliğin 26'sı (% 70.2) canlı doğum ile sonuçlanırken tedavi edilmeyen 48 hastadan sadece 21'i (% 43.8) canlı doğum ile sonuçlanmıştır[144]. Bizim çalışmamızda da gebelik kaybı nedeniyle trombofili araştırması yapılan 83 hastanın 41'inde herhangi bir etyolojik neden bulunamamış ve trombofili yönünden risk faktörü de tespit edilemediğinden herhangi bir antikoagülan ve/veya antiagregan tedavi planlanmamıştır. Antikoagülan planlanan hastalar incelendiğinde tek anlamlı değişkenin gebelik kaybı trimesteri olduğu görülmektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde kaybı olan tüm hastalara sonraki gebeliklerinde antikoagülasyon planlanmıştır. Gebelik kaybı olan kadınlar geniş bir şekilde araştırıldıkları ve bunların % 21'inde etyoloji kalıtsaldır olarak dosya notu düşüldüğü halde bu durum antikoagülasyon kararını etkilememiştir. Gebelerde kararı etkilemeyecek testlerin istenmesi yorum gücünü yaratmaktadır. Çalışmamızda iç hastalıkları hekimlerinin önerileri kayıt altına alınmıştır. Bu gebelerin bir kısmına iç hastalıkları uzmanı tarafından önerilmediği halde kadın hastalıkları doğum uzmanı tarafından DMAH verilmiş olabilir. Çalışmamızda gebelik sonuçları kayıt altına alınmamıştır.

Trombüsü olan tüm hastalarda temel tedavi antikoagülasyondur. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde araştırma esnasında trombozu bulunan 90 hastanın 14'üne (% 16) herhangi bir antikoagülan tedavi planlanmamıştır. Bunlardan 9'u göz, kalp ve beyni ilgilendiren arter trombüsleridir. Antikoagülasyon kararını etkileyen etyolojilere bakıldığında; FVL mutasyonu, protein C ve S eksikliği ve LA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde antikoagülasyon kararını etkilemekteydi. Bunlar aynı zamanda trombüslerde etyolojide anlamlı bulunan parametrelerdir.

Trombofili araştırmasının en önemli amaçlardan birisi antikoagülasyon süresinin planlanmasıdır. Genelde yapılan 3 aylık tedavi birçok derin ven trombozu için yeterli olmaktadır. Basit veya geçici bir hiperkoagulabilite sendromunda (izole heterozigot mutasyonlar, izole ve hafif protein eksiklikleri, kanser, Behçet hastalığı) ortalama 6 ay yeterli olurken; kombine veya homozigot gen mutasyonlarının olduğu,

nüks risklerinin çok artacağı vakalarda ömür boyu tedavi düşünülebilmektedir. Ayrıca trombofilik hastalarda atipik lokalizasyonlu (mezenter ven trombozu, hepatik ven trombozu, sinus cavernosum trombozu gibi) venöz tromboz olaylarında da nüksleri çok tehlikeli olacağı için ömür boyu tedaviler tercih edilmelidir[92]. Tekrarlayan venöz trombozlarda daha uzun süreli antikoagulan tedavi gerekmektedir[15], [164], [165]. Kalıtsal trombofilisi olan kişilerde ilk DVT atağı geçirildikten sonra optimal tedavi süresi ile ilgili henüz kesin görüş birliği yoktur. İlk ataktan sonra bilinen ve geçici bir risk faktörü varsa uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Ancak bilinen bir risk faktörü olmadan spontan DVT de ise uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmektedir[166]. Kısa süreli tedavide nüks oranının fazla olması uzun süreli tedavilerde de kanama komplikasyonunun fazla olması nedeni ile her hastaya göre tedavi şeklini düşünüp, ona göre karar vermek gerekir. Tedavi devam ettikçe nüks riski düşer[92]. Altta genetik yatkınlık varsa, genetik yatkınlığın ve trombozun ciddiyetine karar verilmelidir. Uzun dönem antikoagulan tedavi ile major kanamanın her yıl % 1,1 - 3,8 oranında artacağı unutulmamalıdır[165], [167], [168].

Bizim çalışmamızda akut trombüslerde daha kısa süre ile (3-6ay) antikoagülasyon planlanırken kronik trombüslerin büyük kısmında 12 aydan uzun süreli antikoagülasyon önerilmiştir ($p=0.001$). Ayrıca çalışmamızda tekrarlayan tromboz öyküleri olan hastalara istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla oranda uzun dönem antikoagülasyon önerilmiştir ($p<0.001$). Aktif malignite varlığında da daha uzun süreli antikoagulan ve/veya antiagregan tedavi planlanmaktadır ($p<0.001$). Uzun dönem antikoagülasyonun önerildiği diğer bir etyolojik faktör de LA pozitifliğidir. LA pozitifliğinde anlamlı bir şekilde daha uzun antikoagülasyon önerilmiştir ($p=0.012$). Bu dört parametre dışında araştırma yapılan diğer nedenler antikoagülasyon süresini etkilememiştir. Özellikle genetik trombofilik testlerin çok yaygın araştırılmasına rağmen, bunlardan etyolojik olarak anlamlı kabul edilenlerin bile antikoagülasyon süresini etkilememesi dikkat çeken bir sonuç olmuştur. Tedaviyi etkilemeyen araştırmaların yapılması zaman ve para kaybına neden olmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Trombofili etyolojisinin araştırılması nedeniyle polikliniklere başvuran hastalar değerlendirilirken detaylı anamnezi, özgeçmişi, soygeçmişi öğrenilmeli, risk faktörleri detaylıca sorgulanmalı; ardından etyolojinin aydınlatılmasına yönelik sadece gerekli görülen laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir.
2. Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada klinisyenler arasında trombofili testlerinin isteminde rasyonellik olmadığı görüldü.
3. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle genetik testlerin endikasyonları dışında da istendiği görülmüştür. Ayrıca FVL, protrombin gen mutasyonu harici gen mutasyonlarının paket program dahilinde bakıldığı ve hastaların büyük çoğunluğunda mutasyon izlendiği ancak etyolojik faktör olarak kabul edilmediği saptanmıştır.
4. İstenilen tetkikler incelendiğinde çoğu hastada anti nükleer antikor çalışıldığı, pek çok hastada pozitiflik saptanmasına rağmen ileri tetkiklerde anlamlı patoloji saptanmadığı görülmüştür.
5. Derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner tromboembolisi (PTE) olan hastalar için tedavide ilk seçenek olarak direkt oral antikoagülanların (DOAK) kullanılması önerilmektedir. Türkiye’de DOAK kullanımı ve reçetelendirilmesi kısıtlıdır. DOAK antidotlarına ulaşım her zaman mümkün olamamaktadır.
6. Antikoagülasyon kararını ve süresini etkilemeyecek tetkiklerin çalışılması kaynakların gereksiz harcanmasına neden olmaktadır.
7. Hastaların takip ve tedavilerinin planlanmasında kılavuzlara uygun hareket edilmesi, aynı zamanda tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. O. Yokuş, Ö. Ş. Balçık, ve M. Albayrak, “Diagnosis and treatment strategies of thrombophilic risk factors”, *J. Clin. Exp. Investig.*, c. 1, sy 2, Ağu. 2010, doi: 10.5799/ahinjs.01.2010.02.0027.
2. F. Rosendaal, “Venous thrombosis: a multicausal disease”, *The Lancet*, c. 353, sy 9159, ss. 1167-1173, Nis. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
3. “Colucci G, Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis* 2020;49: 618-29.”.
4. S. Khan ve J. D. Dickerman, “Hereditary thrombophilia”, *Thromb. J.*, c. 4, s. 15, Eyl. 2006, doi: 10.1186/1477-9560-4-15.
5. “Cohn D, Vansenne F, Borgie C, Middledrop S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007069”.
6. C. Beyan, “TROMBOFİLİLİ HASTADA TANISAL YAKLAŞIM”.
7. C. Ar, “KALITSAL TROMBOFİLİLER 2011: ERİŞKİN GÖRÜŞ”, s. 4, 2010.
8. “Chiasakul T, Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e012877.”.
9. “Hamed B, Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302: 345-54.”.
10. “Arachchillage DRJ, Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost* 2019;45: 50-60.”.
11. T. L. Ortel vd., “American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism”, *Blood Adv.*, c. 4, sy 19, ss. 4693-4738, Eki. 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

12. J. Douketis, C. Kearon, S. Bates, E. Duku, ve J. Ginsberg, "Risk of Fatal Pulmonary Embolism in Patients With Treated Venous Thromboembolism", *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, c. 279, ss. 458-62, Mar. 1998, doi: 10.1001/jama.279.6.458.
13. "Croles FN,Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Bmj* 2017;359: j4452."
14. B. Haznedar ve A. Kalınlı, "Trombofili Hastalığı İle Genetik Bozukluklar Arasındaki İlişkinin Adaptif Ağ Tabanlı Bulanık Mantık Çıkarım Sistemi (Anfis) İle Tespit Edilmesi", *SAÜ Fen Bilim. Enstitüsü Derg.*, c. 20, sy 1, s. 13, Ara. 2015, doi: 10.16984/saufenbilder.40786.
15. P. Prandoni vd., "The long term clinical course of acute deep vein thrombosis", *Ann. Intern. Med.*, c. 125, ss. 1-7, Ağu. 1996.
16. A. A. Pala, "Derin Ven Trombozu Etiyolojisi ve Tanısı", s. 13.
17. B. Furie ve B. C. Furie, "Mechanisms of Thrombus Formation", *N. Engl. J. Med.*, c. 359, sy 9, ss. 938-949, 2008, doi: 10.1056/NEJMra0801082.
18. V. De Stefano, G. Finazzi, ve P. Mannucci, "Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management [see comments]", *Blood*, c. 87, sy 9, ss. 3531-3544, May. 1996, doi: 10.1182/blood.V87.9.3531.bloodjournal8793531.
19. D. A. Lane vd., "Inherited Thrombophilia: Part 1", *Thromb. Haemost.*, c. 76, sy 05, ss. 651-662, 1996, doi: 10.1055/s-0038-1650638.
20. "E. I. Oduah, R. J. Linhardt, ve S. T. Sharfstein, 'Heparin: Past, Present, and Future', *Pharmaceuticals*, c. 9, sy 3, s. 38, Tem. 2016, doi: 10.3390/ph9030038."
21. S. Kafkas ve G. Kadiköylü, "GEBELİK VE KALITSAL TROMBOFİLİ", s. 8.
22. E. Atahan, E. Çağlar, C. Şarkış, ve S. Uğurlu, "Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili", s. 10.

23. E. Nizankowska-mogilnicka vd., “Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous”. 2002.
24. J. A. Rodgers, D. R. Engles, ve R. S. Idler, “Resistance to Activated Protein C and Digital Thrombosis”, *Iowa Orthop. J.*, c. 22, ss. 90-93, 2002.
25. P. Simioni vd., “The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with an Arg⁵⁰⁶ →Gln Mutation in the Gene for Factor V (Factor V Leiden)”, *N. Engl. J. Med.*, c. 336, sy 6, ss. 399-403, Şub. 1997, doi: 10.1056/NEJM199702063360602.
26. J. Emmerich vd., “Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism: Pooled Analysis of 8 Case-control Studies Including 2310 Cases and 3204 Controls”, *Thromb. Haemost.*, c. 86, sy 09, ss. 809-816, 2001, doi: 10.1055/s-0037-1616136.
27. “Foka ZJ, Lambropoulos AF et. al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 2000; 15(2):458–62.”.
28. “Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 700-711.”.
29. “Rosendorff A, Dorfman DM. Activated protein C resistance and Factor V Leiden: a review. *Archives of Pathology, Laboratory Medicine*, 2007;6:10-15.”.
30. “Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):890-891.”.
31. “Smalberg JH, Kruip MJ, Janssen HL, et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:485-493.”.
32. “Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemostasis* 2008;99:675-682.”.

33. “Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. High prevalence of thrombophilic genotypes in patients with acute mesenteric vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:146-149.”.
34. “Eskandari MK, Bontempo FA, Hassett AC, Faruki H, Makaroun MS. Arterial Thromboembolic events in patients with the Factor V Leiden mutation. *Am J Surg* 1998;176(2):122- 125.”.
35. A. Senturk, “Hereditary Thrombophilia”, *Güncel Göğüs Hastalık. Serisi*, c. 3, sy 1, ss. 16-23, Nis. 2015, doi: 10.5152/gghs.2015.033.
36. T. Koster, E. Briet, ve F. R. Rosendaal, “The Leiden Thrombophilia Study (LETS)”.
37. M. Yirmibesoglu, S. Vitoja, E. Calik, ve C. Terzi, “Superior mesenteric venous thrombosis due to prothrombin 20210 g/a and mthfr c677t mutations: case report”, *Turk. J. Surg.*, c. 27, sy 2, s. 111, 2011, doi: 10.5097/1300-0705.UCD.146-11.01.
38. S. Eichinger vd., “The Risk of Early Recurrent Venous Thromboembolism after Oral Anticoagulant Therapy in Patients with the G20210A Transition in the Prothrombin Gene”, *Thromb. Haemost.*, c. 81, sy 01, ss. 14-17, 1999, doi: 10.1055/s-0037-1614409.
39. “LindqvistPG, SwenssonPJ, MarsalK, etal. Activated proteinC resistance and pregnancy. *ThrombHaemost* 1996;81:532-7.”.
40. “RobertsonL, WuO, GreerI. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol*2004,16:4538.”.
41. “MartinelliI, TaioliE, CetinIetal. Mutationsin coagulation factors in women with unexplainedlate fetalloss. *NEnglJMed*2000;43:10158.”.
42. “Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Pampus EC, Koopman MM, Hamulyak K, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but nit for arteriel thromboitc disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1932-1937.”.

43. “Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(12): 3067-3078”.
44. “Pirhoushiaran M, Ghasemi MR, Hami J, Zargari P, Sasan Nezhad P, Azarpazhooh MR, et al. The Association of Coagulation Factor V (Leiden) and Factor II (Prothrombin) Mutations With Stroke. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(11): e11548”.
45. “Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, Erbe M, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thromb Res* 2008; 121(6): 743-750”.
46. “Matthijs S, Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33(6): 588-596”.
47. *Hoffbrand Color Atlas Of Clinical Hematology 4 E 2010*. Erişim: 11 Temmuz 2022.[Çevrimiçi]. Erişim adresi: [http://archive.org/details/ HoffbrandColor AtlasOfClinicalHematology4E2010](http://archive.org/details/HoffbrandColorAtlasOfClinicalHematology4E2010)
48. “Moll S, Varga EA: Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation* 2015;132:e6-9”.
49. “Makris M. Hyperhomocystinemia and thrombosis. *Clin Lab Haem.* 2000; 22: 133- 143.”.
50. “Ann NY. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Acad Sci.* 1997; 811: 48- 58.”.
51. “Boers GH. Hyperhomocystinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost.* 1997; 78 (2): 520- 522”.
52. S. S. Kang, P. W. Wong, A. Susmano, J. Sora, M. Norusis, ve N. Ruggie, “Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease.”, *Am. J. Hum. Genet.*, c. 48, sy 3, ss. 536-545, Mar. 1991.

53. P. M. Ueland, H. Refsum, S. P. Stabler, M. R. Malinow, A. Andersson, ve R. H. Allen, "Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications", *Clin. Chem.*, c. 39, sy 9, ss. 1764-1779, Eyl. 1993, doi: 10.1093/clinchem/39.9.1764.
54. "W. H. Geerts ve J. P. Szalai, 'A Comparison of Low-Dose Heparin with Low-Molecular-Weight Heparin as Prophylaxis against Venous Thromboembolism after Major Trauma', *N. Engl. J. Med.*, s. 7, 1996."
55. P. Tosun Taşar, Ö. Karaşahin, Ö. Özdemir, S. Çeneli, N. H. Turgut, ve F. Demirkan, "Demographic, clinical, and genetic evaluation of patients with suspected inherited thrombophilia", *Van Med. J.*, c. 26, sy 1, ss. 103-108, 2019, doi: 10.5505/vtd.2019.57625.
56. "Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, et al. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501."
57. "Türk Hematoloji Derneği. Kalıtsal trombolifi tanı ve tedavi kılavuzu. Ulusal Tedavi Rehberi 2011".
58. I. Beydilli, N. Kozaci, F. Gungor, ve A. Ari, "Thrombosis in Arterial and Venous System Simultaneously; What is the Reason?", *J. Acad. Emerg. Med. Case Rep.*, c. 5, sy 11, ss. 256-259, Ara. 2014, doi: 10.5152/jaemcr.2014.25348.
59. "Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135(5):367-73".
60. "Baglin T. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(2):127-37".
61. "Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93".
62. N. Köse, T. Yildirim, G. Ergün, ve F. Akin, "HEREDİTER TROMBOFİLİK HASTADA TEKRARLAYAN PULMONER EMBOLİ VE ABDOMİNAL AORTADA MURAL TROMBÜS", s. 4.

63. “Broekmans AW, Bertina RM. Protein C. In: Poller L, editor. Recent advances in blood coagulation. Vol. 4 New York: Churchill Livingstone; 1985,. p. 117-30”.
64. “Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106-12”.
65. “Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thromb Res.* 2005;116:301-6”.
66. “Bauer KA. Antithrombin (AT III) deficiency. UpToDate version 10.2, 2002”.
67. C. Y. Vossen vd., “Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT)”, *J. Thromb. Haemost.*, c. 3, sy 3, ss. 459-464, 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01197.x.
68. D. E. Vaughan, “PAI-1 and atherothrombosis”, *J. Thromb. Haemost.*, c. 3, sy 8, ss. 1879-1883, 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
69. S. J. Dawson, B. Wiman, A. Hamsten, F. Green, S. Humphries, ve A. M. Henney, “The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells”, *J. Biol. Chem.*, c. 268, sy 15, ss. 10739-10745, May. 1993, doi: 10.1016/S0021-9258(18)82047-6.
70. N. C. W. Ter Bogt, T. Hoekstra, M. Roest, L. P. L. Van De Vijver, ve P. Verhoef, “The 4G-allele of the PAI-1 gene is not consistently associated with a higher prevalence of coronary stenosis”, *J. Thromb. Haemost.*, c. 2, sy 9, ss. 1668-1670, 2004, doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00864.x.
71. “Rallidis LS, Megalou AA, Papageorgakis NH, Trikas AG, Chatzidimitriou GI, Tsitouris GK. Plasminogen activator inhibitor 1 is elevated in the children of men with premature myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 76: 41721.”.

72. “Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1: basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 183-93”.
73. “Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, et al. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000; 111: 122-8.”.
74. “Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 907-13.”.
75. “Oguzulgen IK, Yilmaz E, Demirtas S, Erkeköl FO, Ekim N, Demir N, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, factor-V-Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 73-7.”.
76. “Kupeli E, Verdi H, Simsek A, Atac FB, Eyuboglu FO. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: E87-94.21. Nguyen A. Prothrombin GG20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 595-604.”.
77. “Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-7.”.
78. “Elevated Factor VIII Levels and the Risk of Thrombosis”. <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.ATV.21.5.731> (erişim 11 Temmuz 2022).
79. F. Sofi, R. Marcucci, R. Abbate, G. F. Gensini, ve D. Prisco, “Lipoprotein (a) and Venous Thromboembolism in Adults: A Meta-Analysis”, *Am. J. Med.*, c. 120, sy 8, ss. 728-733, Ağu. 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2007.01.029.

80. A. M. Günefl, B. Baytan, ve Ü. Günay, “Çocukluk Çağında Kalıtsal Tromboz”, *Güncel Pediatri*, 2004.
81. M. A. Erkurt, İ. Berber, ve Ö. Trombofili, “Edinsel Trombofili Nedenleri”, *Spec. Top.*, s. 7.
82. “Hylckama V, Helmerhorst F, Vandenbroucke J, Doggen C, Rosendaal F. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case control study. *BMJ* 2009;339:b2921”.
83. “Clin Appl Thromb Hemost . 2018 Mar;24(2):217-225. doi: 10.1177/1076029616683802. Epub 2017 Jan 4”.
84. “Brodsky JA, Brody FJ, Walsh RM, Malm JA, Ponsky JL. Laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2002; 16: 851-854.”.
85. “Blom JW, Vanderschoot JP, Oostinder MJ, et al. İnsidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: result of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529-535.”.
86. “Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338s-400s.”.
87. “Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, et all. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25 year population – based study. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1022-1027.”.
88. G. Elyamany, A. M. Alzahrani, ve E. Bukhary, “Cancer-Associated Thrombosis: An Overview”, *Clin. Med. Insights Oncol.*, c. 8, ss. 129-137, Ara. 2014, doi: 10.4137/CMO.S18991.
89. D. T. Ege, D. E. Duran, D. V. Yüksel, ve D. H. Çakır, “DERİN VEN TROMBOZU ETİYOLOJİSİNDE ÖNEMLİ BİR ETKEN: MALİGNİTE”, s. 5.
90. “Demir AM, Ümit EG. Kanserle İlişkili Tromboz. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):66-74”.

91. J. A. Heit, M. D. Silverstein, D. N. Mohr, T. M. Petterson, W. M. O'Fallon, ve L. J. Melton, "Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study", *Arch. Intern. Med.*, c. 160, sy 6, s. 809, Mar. 2000, doi: 10.1001/archinte.160.6.809.
92. M. H. Kurto, "Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Profilaksi", s. 9.
93. N. Aksu, A. Ünver, I. Yaprak, S. Özinel, C. Dorak, ve H. Erdoğan, "Hypercoagulability in Children With Nephrotic Syndrome", *J. Tepecik Educ. Res. Hosp.*, c. 6, sy 1, ss. 64-71, 1996, doi: 10.5222/terh.1996.72437.
94. P. Hillmen, S. M. Lewis, M. Bessler, L. Luzzatto, ve J. V. Dacie, "Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", *N. Engl. J. Med.*, c. 333, sy 19, ss. 1253-1258, Kas. 1995, doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
95. S. S. Meden, F. Özdem, K. B. Payzin, Ö. G. Sev, ve C. Acar, "Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinürlü Olguların Değerlendirilmesi: İki Merkezin Deneyimi", s. 5.
96. F. Şahin vd., "PNH EĞİTİM VE ÇALIŞMA GRUBU (PNH EDUCATION AND STUDY GROUP – PESG) PNH TANI, TAKİP VE TEDAVİ KILAVUZU".
97. R. D. Küçükkaya, "ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU", s. 3.
98. "Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306".
99. C. Huerta, "Risk Factors and Short-term Mortality of Venous Thromboembolism Diagnosed in the Primary Care Setting in the United Kingdom", *Arch. Intern. Med.*, c. 167, sy 9, s. 935, May. 2007, doi: 10.1001/archinte.167.9.935.
100. "Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009; 7(8): 1297-1303."

101. E. Favaloro, M. Franchini, ve G. Lippi, "Aging Hemostasis: Changes to Laboratory Markers of Hemostasis As We Age-A Narrative Review", *Semin. Thromb. Hemost.*, c. 40, Ağu. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1384631.
102. T. Ç. Omma vd., "Metabolik Sendromlu Hastalarda İnsülin Direnciyle Doku Faktör Yolu İnhibitörü (TFPI) Arasındaki İlişki Relationship between Insulin Resistance and Tissue Factor Inhibitor (TFPI) in Patients with Metabolic Syndrome", s. 6.
103. D. M. Cohn, F. Vansenne, C. A. de Borgie, ve S. Middeldorp, "Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism", *Cochrane Database Syst. Rev.*, c. 2012, sy 12, s. CD007069, Ara. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD007069.pub3.
104. "Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34".
105. "Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2000;41:436-40".
106. "Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005;11:83-8".
107. "Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:157-63".
108. "Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:304-8".
109. "Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78:1528-9".

110. "Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998;92:79-82."
111. "Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005;22:309-14."
112. "Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004;19:164-6."
113. "Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:107-11"
114. "Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002;19:709-11."
115. "Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of factor V 1691 G-A and factor V 4070 A-G mutation in Turkish thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000;65:88."
116. "Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkeköl FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:73-7."
117. "Erkeköl FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: an important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006;11:70-4."
118. "Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006;57:193-6."
119. "Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey, May 24-26, 2001, pp106."

120. "Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-2."
121. "Okumus G, Kiyan E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: the role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2007;14:168-73."
122. "Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11 edition, Philadelphia 2004:1713-58."
123. "Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231."
124. "Liem TK, DeLoughery TG. First episode and recurrent venous thromboembolism: who is identifiably at risk? *Semin Vasc Surg* 2008; 21: 132-138."
125. "Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526."
126. "Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432-4436."
127. "Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032-2039."
128. "Küçükaya RD, Adıgüzel C, Tetik A, et al. Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Özcan M, Atamer T, editors. Ankara: Türk Hematoloji Derneği; 2011"
129. S. Margetić, "Laboratory Investigation of Thrombophilia / LABORATORIJSKO ISPITIVANJE TROMBOFILIJA", *J. Med. Biochem.*, c. 33, sy 1, ss. 28-46, Oca. 2014, doi: 10.2478/jomb-2013-0041.

130. “F. Uresandi vd., ‘Guidelines for the Diagnosis, Treatment, and Follow up of Pulmonary Embolism’, Arch. Bronconeumol. Engl. Ed., c. 40, sy 12, ss. 580-594, Ara. 2004, doi: 10.1016/S1579-2129(06)60379-0.”.
131. G. Merli vd., “Subcutaneous Enoxaparin Once or Twice Daily Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Venous Thromboembolic Disease”, s. 13.
132. M. Alay, C. Demir, M. Atmaca, ve R. Esen, “Oral Antikoagulan Tedavi Seyrinde Kanama Komplikasyonu ile Gelen Hastaların Değerlendirilmesi”, s. 6.
133. “Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol 2011;154(3):311–24.”.
134. “Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl): 160S-198S.”.
135. “Baglin TP, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. Br J Haematol 2006;132(3):277-85.”.
136. D. Oğuz ve A. K. Fenercioğlu, “Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Birinci Basamakta Kullanımı The Use of New Generation Oral Anticoagulants in Primary Care”, s. 6, 2015.
137. R. Trikha ve P. R. Kowey, “Practical Considerations for the Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants”, *Cardiology*, c. 136, sy 2, ss. 115-124, 2017, doi: 10.1159/000447530.
138. “Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Nat Rev Cardiol 2018; 15 (5): 273-81”.

139. G. Agnelli vd., "Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism", *N. Engl. J. Med.*, c. 369, sy 9, ss. 799-808, Ağu. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
140. B. İnce, "New Oral Anticoagulant Drugs for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis", *Turk. J. Cerebrovasc. Dis.*, c. 22, sy 2, ss. 49-51, 2016, doi: 10.5505/tbdhd.2016.83097.
141. M. N. Öğün ve U. Utku, "Nöroloji Klinik Pratiğinde Yeni Oral Antikoagulan İlaçların Kullanımı", s. 4.
142. Y. T. Kafadar, R. Melekoğlu, C. Evrüke, C. Demir, ve F. T. Özgünen, "The evaluation of perinatal outcomes in pregnancies complicated with thrombophilias", *J. Turk. Soc. Obstet. Gynecol.*, c. 11, sy 2, ss. 88-93, Haz. 2014, doi: 10.4274/tjod.60437.
143. B. Brenner, "Maternal anticoagulant prophylaxis for prevention of pregnancy loss in women with thrombophilia", *J. Thromb. Haemost.*, c. 1, sy 3, ss. 416-417, 2003, doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00171.x.
144. H. Carp, M. Dolitzky, ve A. Inbal, "Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia", *J. Thromb. Haemost.*, c. 1, sy 3, ss. 433-438, 2003, doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00066.x.
145. M. O. Akay, "GEBELİK VE ANTİKOAGULASYON", s. 4, 2011.
146. "Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133",.
147. P. H. Reitsma ve F. R. Rosendaal, "Past and future of genetic research in thrombosis", *J. Thromb. Haemost.*, c. 5, ss. 264-269, Tem. 2007, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x.
148. "Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83(5): 657-660."

149. “Albers GW. Antithrombotic therapy for prevention and treatment of ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12(1): 19-22.”.
150. “Rosendaal, F.R., Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost*, 1999. 82(2): p. 610-9.”.
151. “Özbek N. Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. *Turk J Haematol* 2009; 26(1): 9-11.”.
152. “Eichinger, S., et al., The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost*, 1999. 81(1): p. 14-7.”.
153. “De Stefano, V., et al., The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*, 1999. 341(11): p. 801-6.”.
154. “Aznar, J., et al., Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*, 2000. 85(12): p. 1271-6.”.
155. “Larsson, J. and A. Hillarp, The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PLA2 in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Res*, 1999. 96(4): p. 323-7.”.
156. “Balogh I, Szôke G, Kárpáti L, et al. Val34Leu polymorphism of plasma FXIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood* 2000; 96: 2479-86.”.
157. “Lesuis N, Hulscher ME, Piek E, et al. Choosing wisely in daily practice: an intervention study on antinuclear antibody testing by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68: 562–9.”.
158. “Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78962.”.
159. “Samancı Aktar G, Ayaydın Z, Rahmanlı Onur A, Gür Vural D, Temiz H. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde IFA yöntemiyle çalışılan otoantikör

sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Turk J Immunol 2017;5:77–81”.

160. “Mengeloglu Z, Tas T, Kocoglu E, Aktas G, Karabörk S. Determination of anti-nuclear antibody pattern distribution and clinical relationship. Pak J Med Sci 2014;30:380–3.”.
161. D. Üsküdar Cansu, H. Üsküdar Teke, E. Gündüz, ve C. Korkmaz, “Clinical distribution of antinuclear antibody (ANA) requests and positivity in daily practice: which departments request ANA test most frequently?”, *Ulus. Romatoloji Derg.*, c. 11, sy 1, ss. 16-22, Haz. 2019, doi: 10.2399/raed.19.52714.
162. “Şahin F iffet, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofili Mutasyon Sıklıkları. :6.”.
163. “Şahin A, Çiçek MN. Thrombophilia in complicated pregnancies. J Clin Exp Investig. 2013;4(4). doi:10.5799/ahinjs.01.2013.04.0332”.
164. “Lindmarker, P., et al., The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. Thromb Haemost, 1999. 81(5): p. 684-9.”.
165. “Kearon, C., et al., A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med, 1999. 340(12): p. 901-7.”.
166. “De Stefano, V., G. Finazzi, and P.M. Mannucci, Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood, 1996. 87(9): p. 3531-44.”.
167. “Palareti, G., et al., Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet, 1996. 348(9025): p. 423-8.”.

168. “Ridker, P.M., et al., Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*, 1997. 95(7): p. 1777-82.”.



