

5871

T.C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı
Tez Yönetmeni
Prof.Dr. Özden Vural

**VENÖZ ve ARTERYEL TROMBOZLU OLGULARDA
DOĞAL İNHİBİTÖRLER ve AKTİF PROTEİN C DİRENCİ**

T 58719

Uzm. Dr. A.Muzaffer DEMİR

**T.C. YÜKSEKÖRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Edirne - 1997

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve tez çalışmalarında büyük katkıları olan hocam, sayın Prof.Dr. Özden Vural'a; gerek öğrenciliğim, gerekse hematoloji eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı öğretim üye ve yardımcılara; laboratuvar çalışmalarında katkıları olan hematoloji laboratuvarımız çalışanlarına ve Bio. Çetin Koç'a; çalışma arkadaşlarıma ve tezin çizim ve yazımında yardımcı olan eşim Dt.Nuran Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. A.Muzaffer Demir

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	2
İçindekiler.....	3
Giriş ve Amaçlar.....	4
Genel Bilgiler.....	6
Gereç ve Yöntemler.....	33
Bulgular.....	39
Tartışma.....	52
Sonuç.....	64
Özet.....	66
Kaynaklar.....	67

GİRİŞ ve AMAÇLAR

Her yıl binlerce kişi miyokard infarktüsü, stroke ve pulmoner emboli gibi tromboz olaylarından etkilenmekte ve bu olguların yüzlercesi ise, ölümlerine sonuculanmaktadır. Tromboembolizmin sık rastlanması, ölümlere yol açması ve oluşturduğu kronik tablolarla, büyük bir sosyo-ekonomik sorun olduğu aşikardır. Venöz tromboz olaylarına yol açan, bilinen pek çok neden olması yanında, olguların büyük bir kısmında bir neden bulunamamaktadır (1,2). Bazı klinik tabloların trombozu kolaylaştırdığı bilinmekte, bu duruma tromboz oluşumuna yatkınlık tabloları (hiperkoagülabilitate tabloları) denmektedir. Malign hastalıklar, cerrahi girişim, immobilizasyon, travma, oral kontrseptif kullanımı ve gebelik gibi durumlar tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (2). Bu nedenle tromboz olayı, kalıtsal ve edinsel bilinen pek çok etkenle ortaya çıkan multifaktöriyel klinik bir tablo olarak kabul edilmektedir. Pıhtılaşma sistemi, pıhtılaşma sistem inhibitörleri ve fibrinolitik sistem hakkındaki bilgilerin gelişmesi ile, bu sistemlerde rol oynayan proteinlerin tromboz oluşumunda önemli işlevleri olduğu gösterilmiştir (3).

Trombofilia terimi, 50 yaşın altında ve bilinen risk etmenlerinin saptanamadığı tromboza yatkınlık tablolarını tanımlamaktadır. Trombofilia düşünülen bir olguda, pıhtılaşma sisteminin aşırı uyarılması (hiperaktif koagülasyon), pıhtılaşma sistem inhibitörlerinin (antikoagülan sistemin hipoaktivasyonu) veya fibrinolitik sistemin baskılanması düşünülmelidir. Doğal pıhtılaşma inhibitörlerinde ve fibrinolitik sistemde rol oynayan proteinlerin eksikliğinde veya işlevsel bozukluğunda, tromboz oluşumunun kolaylaştığı (hiperkoagülabilitate tabloları) bilinmektedir. (4,5). Bu durum kalıtsal tromboza yatkınlık durumları (herediter trombofilia) olarak adlandırılmıştır. Ancak

kalıtsal trombofiliye neden olan, antitrombin III (AT III), protein C, protein S ve plazminojen eksikliği ve disfibrinojenemiler, olguların %9-21'de etyolojik neden olmakta, geri kalan olgularda ise hala bir neden bulunmamaktadır. Bu bilinen tablolara ek olarak, 1993 yılında Dahlback ve arkadaşları (6), ailesel olarak tromboza yatkınlığı olan ve birbiri ile akraba olmayan 3 olguda, bilinen genetik bozukluklar dışında bir olayın tromboz oluşumunu kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir. Bu üç olgunun plazmasına aktif protein C (aPC) eklendiğinde, aktif parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) beklenen uzama saptanamamış ve bu olayı aktif protein C'ye karşı yanıtın yetersizliği, yani aPC direnci olarak tanımlamışlardır. Bu ve daha pek çok çalışmacı, venöz tromboembolizm'li (VTE) olgularda, aPC direncini %20-40, ailesel tekrarlayan trombozlarda ise bildirilen oranın %60'lara kadar çıktığını saptadılar (6-10). Olguların %70-80'inin etyolojik nedeninin saptanamadığı bir klinik tabloda, %60'lara çıkan bir neden bulunması, büyük bir heyecan yaratmış; ve bu konuda yapılan araştırma sayısını artırmıştır. Bu tablonun, bilinen diğer ailesel trombozlarda olduğu gibi, bir gen mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı kanıtlanmıştır (11). aPC'nin, F V'i parçaladığı nokta olan 506. aminoasit değişmiş, arginin (Arg) yerine glutamin (Gln) gelmiştir (11). Olguların büyük çoğunluğunda bu mutasyon gösterilmesine rağmen, geri kalan olgularda bir neden bulunamamıştır. Ayrıca bu genetik patolojinin, normal sağlıklı popülasyonda da sık rastlanıldığı bildirilmiştir (9,10,11).

Çalışmamızda VTE'de yeni tanımlanan ve trombozu kolaylaştıran bu bozukluğun,

- i) olgularımızda ne oranda görüldüğünü,
- ii) sağlıklı kontrol grubunda görülme oranını,
- iii) aPC direncinin VTE yanında, arteriyel trombozda ne oranda etkili olduğunu,
- iv) aPC direnci yanında diğer bilinen doğal inhibitör eksikliklerinin (Antitrombin III, protein C ve protein S) olgularımızda ne oranda görüldüğünü, saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM (VTE)

VTE geçiren olguların yaklaşık % 90'ı klinik bulgu vermemekte, ancak klinik olarak sessiz geçen tromboz olayının oluşturduğu komplikasyonlar çok önemli olmaktadır. Tutulan uzuvda kronik ağrı, şişlik ve deri ülserleri gibi belirti veren post-flebitik sendrom, hastanın yaşam kalitesini ve iş gücünü etkileyen önemli bir komplikasyondur. Post-flebitik sendrom kadar sık olmasada, özellikle hastanede yatan hastalarda ani-beklenmedik ölümlere yol açabilen pulmoner emboli (PE) tablosu ile derin ven trombozu (DVT) arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin ne derecede önemli olduğu, hem prospektif çalışmalarla, hem de post-mortem otopsi çalışmaları ile kanıtlanmıştır (12-14). Olguların çoğu sessiz seyrettiğinden, VTE'in gerçek insidansı hakkındaki veriler genellikle hastane kayıtlarına dayanmakta, VTE'in Avrupa toplumdaki prevalansı yaklaşık 48-100 / 100.000 olduğu bildirilmektedir. Anderson ve arkadaşlarının yaptığı Worcester çalışmasında (1), ilk VTE atağı sıklığını 48/100.000, tekrarlayan atak sıklığını ise 36/100.000 olarak saptamışlardır. Hastaneye yatan 100 olgunun 4'ü PE geçirmekte, bu olguların biri veya ikisi ölmektedir. Pek çok olgu subklinik seyrettiği için, bu sayıların daha yüksek olması olasıdır. Freiman ve arkadaşlarının yaptıkları post-mortem çalışmada (13), farklı nedenlerle ölen kişilerin otopsisinde klinik bulgu vermemiş PE sıklığını, %64 olarak bildirmişlerdir.

TROMBOZ OLUŞUMUNU KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLER (HİPERKOAGÜLABİLİTE TABLOLARI)

Tromboz oluşumunu kolaylaştıran klinik durumlar, iki ana başlık altında toplanmaktadır. Birincisi daha çok genç yaşta ortaya çıkan ve ailesel geçiş gösteren hiperkoagülabilité durumları; ikincisi ise her yaş grubunda ortaya çıkabilen, fakat bazı risk etmenlerinin tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı tablolardır. Kalıtsal hiperkoagülabilité tablolarını, edinsel durumlardan ayıran bazı özellikler vardır. VTE'in erken yaşta görülmesi, en az bir aile bireyinde eksikliğin gösterilmesi ve/veya tromboz öyküsünün olması, sık rastlanılmayan bölgelerde trombozun görülmesi (mezenterik ven veya sinüs venöz trombozun görülmesi), kolaylaştırıcı risk faktörleri olmadan tekrarlayan VTE, antikoagülan tedavi altında tekrarlayıcı VTE'in görülmesi ve warfarine bağlı deri nekrozu gibi özellikler sayılabilir.

Primer ve sekonder hiperkoagülabilité olarak tanımlanan bu klinik tablolar Tablo I'de özetlenmiştir. Trombozu kolaylaştıran pek çok klinik tablo tanımlanmış olmasına rağmen, bu klinik tabloların ne derecede bağımsız bir risk faktörü olduğu ortak bir kabul görmemiştir. Tanımlanan bu risk faktörleri, 1995 yılında toplanan iki komite tarafından değerlendirilmiştir. "Ad Hoc Committe on Reporting Standarts of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery" ve "The North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery"nin tromboz oluşumuna yol açtığını kabul ettiği risk faktörleri aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır (15).

Tablo I. Hiperkoagülabilité (Tromboz Oluşumuna Yatkınlık) Tabloları

A)Fizyolojik Durumlar

Hamilelik (Özellikle 3. Trimestr ve lohusalık döneminde)
Cerrahi girişim sonrası, İmmobilizasyon, İleri yaş, Şişmanlık

B)Kalıtsal Durumlar

Antitrombin III Eksikliği , Protein C Eksikliği, Protein S Eksikliği,
Aktif Protein C Resistans, Disfibrinojenemi, Heparin Kofaktör II Eksikliği
Displazminojenemi, FXII Eksikliği,

C)Edinsel Durumlar

Maligniteler

Yüzeysel gezici tromboflebit, Non-bakteriyel trombotik endokardit
Yaygın damar içi pıhtılaşmasında tromboz, Kanseri tedavisi ile ilişkili (L-asparaginaz,
mitomisin vs.)

Östrojen Kullanımı (Oral kontraseptif kullanımı, dietilstilbestrol tedavisi)

Nefrotik Sendrom, Heparine bağlı trombositopeni, Trombotik trombositopenik purpura,
Miyeloproliferatif Hastalıklar, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri, Hiperlipidemi,
Lupus antikoagülanı, Diabetes Mellitus, Homosistinüri, Hiperviskozite, Nörolojik
Hastalıklar,

Konjestif Kalb Yetersizliği, Protrombin kompleks konsantrasyonunun infüzyonu

i) Geçirilmiş DVT öyküsü : Alt uzuvların birinde, DVT geçirme öyküsü olan bireylerin, tekrar bir DVT atağı geçirme riski yüksektir. Önceden DVT geçirmiş kişilerde cerrahi sonrası yapılan DVT taramasında, öyküsü olanların olmayanlara oranla daha yüksek oranda ikinci atağı geçirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda

yapılan multivariate analizinde, DVT öyküsünün bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (2,15).

ii) **Operasyon ve diğer travmalar** : VTE ile cerrahi girişim arasında ilginç bir ilişki vardır. Objektif tanı kriterleri ve otopsi sonuçları değerlendirildiğinde, abdominal, ürolojik, ortopedik girişim ve travma sonrası sık olarak VTE ve /veya PE geliştiği gösterilmiştir. VTE girişim sırasında veya sonrasında oluşmakta ve en sık ortopedik girişimler sonrasında ortaya çıkmaktadır. Cerrahi girişimler sonrası tromboz rastlanma oranları Tablo II'de gösterilmiştir (16). Haake ve Berkman (17), total kalça replasmanı sonrası, fatal PE rastlanma sıklığını %0.006-6.7 arasında, kalça kırığı sonrasında ise %3.6-12.9 olarak bildirmişlerdir. Yine ayrı bir çalışmada ise, elektif kalça cerrahisi sonrası 2 hafta içinde VTE gelişme oranını %54 olarak bildirmiştir (2). *Cerrahi girişim sonrası tromboz oluşumu, altta yatan hastalığına, girişim öncesi-sonrası dönemin trombojenik bileşenlerine ve oluşan travmanın etkisi ile ortaya çıkmaktadır.* Cerrahi girişimin, VTE oluşturma riski derecelendirilmiş ve bu derecelendirme Tablo III'de verilmiştir (16).

Tablo II. Farklı Cerrahi Girişimler Sonrası VTE Rastlanma Sıklığı

Ortopedik Girişim	
Diz Protezi	65-75%
Kalça Kırığı Cerrahisi	6-65%
Elektif Kalça Cerrahisi	50-55%
Büyük Abdominal Girişim	
Kanser	30-35%
Kanser dışı Hastalık	25-29%
Küçük Abdominal Girişim	
İngüinal Herni	10-12%
Ürolojik Girişim	
Retropubik prostatektomi	30-35%
Diğer İşlemler	20-25%
Transuretral prostatektomi	10-12%

iii) **Gebelik ve lohusalık dönemi** : VTE hamilelik ve postpartum dönemde, hamile olmayan ve oral kontraseptif (OKS) kullanmayan kadımlara göre 5 kez daha sık görülmektedir. *Tromboz oluşumu gebeliğin fizyolojik değişimlerine ve bu dönemdeki ek travmatik ve cerrahi girişim bileşenlerine bağlıdır.* Tromboz gelişimi açısından, antepartum ile postpartum dönem arasında da büyük fark vardır. Antepartum dönemde tromboz gelişme insidensi 1000 hamilelikte 0.008-0.15 iken, postpartum dönemde ise 0.07-0.25'tir (2,15). Gebelikte özellikle 3. trimesterde tromboz gelişme sıklığı artar.

Gebelikte F II, F VII, F VIII ve fibrinojen düzeyleri artar, AT III ve protein S düzeyleri düşerken, protein C düzeyi normal kalır. Fibrinolitik sistem ise inhibe olmaktadır (18).

Tablo III: Cerrahi Girişimin Risk Sınıflaması

Risksiz	40 yaşın altında ve risk faktörünün olmaması 40 yaşın üstünde ve küçük cerrahi işlem
Düşük Risk	40 yaşın üstünde ve büyük abdominal girişim fakat ek risk faktörünün olmaması
Orta Risk	Büyük Cerrahi girişim ve risk faktörünün olması
Yüksek Risk	40 yaşın üstünde ve Kalça-Diz Cerrahisi ve Diğer önemli risk faktörlerinin olması (VTE anamnezi, pıhtılaşma bozuklukları, pelvik malignite)

iv) Hormonal Tedavi ve Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı : Uzun süreli *ethinyl estradiol*'ün kullanımının, VTE gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Ancak 50 µgr/gün dozunun üstündeki dozlarda kullanımının tromboz için bir risk faktörü olduğu, fakat daha düşük dozlarda ise risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (19). Post-menoposal dönemde, östrojen replasmanı ile VTE arasında bir ilişki olmadığı öne sürülmektedir (2). Toplumda OKS kullanımı ile tromboz gelişim riski arasındaki bağ büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. *OKS kullananlarda AT III düzeylerinin düştüğü, hatta aktivitenin %50'nin altına inebileceği bildirilmiştir.* OKS kullanımında gelişen VTE'in, daha önceki kullanımlarla ve kullanım süresi ile ilişkili değildir. 30-100 mgr arasındaki dozlarda pıhtılaşma sistemi uyarılmakta ve doza bağlı olarak plazma F VII ile fibrinojen konsantrasyonu artmaktadır. Tromboz riski, OKS kullanımına başladıktan sonra, ilk 4 ay içinde artmakta ve kesildikten ancak 3 ay sonra ortadan kalkmaktadır. OKS kullananlarda tromboz oluşum riskini önceki genel düşüncenin aksine yaş, sigara içimi ve hipertansiyon etkilememekte, ancak OKS kullanımı ile obesite arasındaki direkt ilişki bilinmektedir (20).

v) Kalb Hastalıkları : Miyokard infarktüsünün VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu kesin olmasada, miyokard infarktüsü geçiren kişilerin ilk 10 günlük dönemde DVT'u geçirme insidensi %20-40 olarak saptanmışlardır (2). Yapılan post-mortem bir çalışmada, miyokard infarktüsü geçirmiş kişilerde PE rastlanma sıklığı %8 oranında bildirilmiş, buna karşılık konjestif kalb yetersizliğinde PE gelişiminin daha sık

olduğunu ileri sürülmüştür. Yinede miyokard infarktüsü ve konjestif kalb yetersizliğinin ek bir risk faktörü olması kesinlik kazanmamıştır (2,15).

vi) Kanser ve Kanser Tedavisi : Kanser ile VTE arasındaki ilişki ilk olarak Trousseau tarafından bildirilmiştir (2). Post-mortem yapılan bir çalışmada PE sıklığının, kanserli hastalarda, kanser dışı ölümlere oranla 2 kez daha sık rastlanıldığı bildirilmiştir (2). Kakkar ve arkadaşları (21), kanserli hastalar arasında görülen VTE sıklığını, kanserli olmayan hastalara oranla 3 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Laparotomi yapılan ve heparin uygulanmayan kanser dışı hastalıkların %28'inde, kanserli hastaların ise % 60'ında VTE oluştuğu gözlenmiştir (22). Kanser hiperkoagülabilité için iyi bir model olup, hastaların %95'inde pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu olabileceği gösterilmiştir. *Kanserli hastaların cerrahi girişim sırasında gelişen VTE'in, kanserin varlığına, cerrahi girişimin genişliğine, hastanın yaşına ve doku tipine bağlı olduğu öne sürülmüştür.* Nitekim otopsi çalışmalarında solid tümörlü hastaların %50'sinde tromboz görüldüğü bildirilmiş, özellikle adenokanser (müsinöz adenokanser) ve beyin gliomasında sık olduğu gözlenmiştir (15). Kanserli olgularda VTE'in klinik özelliği yüzeysel, derin, gezici ve ilerleyici nitelikte olmasıdır. *Kanserdeki hiperkoagülabilitenin sorumlusu olarak fazla miktarda olan doku faktörü gösterilmiştir.* Kanser büyüyüp yayıldıkça normal dokuya zarar vermekte, doku faktörü açığa çıkmakta ve koagülasyon uyarılmakta, buna ek olarak da trombositler aktifleşmektedir. Kanser hücreleri doğrudan doku faktörü üretmekte ve böylece trombin doğrudan kanser hücrelerin yüzeyinde oluşabilmektedir. Kansere yanıt olarak monositler ve makrofajlar tarafından salınan doku faktörü ile birlikte, İL-1 ve TNF gibi sitokinlerde pıhtılaşma sisteminin uyarılmasında etkili olmaktadır. Kanser dışında kanser kemoterapisinde, VTE oluşturduğu bilinmektedir. İleri dönem hastalarda, kemoterapi sonrası %18 oranında VTE görülmüştür (23). Ayrıca evre II meme kanserli hastaların kemoterapisi sonrası VTE görülme sıklığı %6.8 iken, hiç kemoterapi görmemiş olanlarda bu oran %0'dır (2).

vii) Yaş : İlerlemiş yaşın, VTE için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Hastane otopsi kayıtlarında 40 yaşın altında, PE rastlanma sıklığı çok az iken, ileri yaşlarda bu oran artmaktadır. Bu artış cinsiyetle de ilgili olup, bu sıklık erkeklerde daha fazladır (23). Fakat bu bulgulara karşın Sigel ve arkadaşları (24), VTE ile yaş arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Bu farklılık olasılıkla tanı yöntemlerinden kaynaklanmaktadır.

viii) **Obesite** : Aşırı şişmanlık orta derecede bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aşırı şişmanlarda VTE % 48 oranında görülürken, normal ve hafif kilolu olgularda ise % 24 oranında görülmektedir (25).

ix) **Varriköz Venler** : Varriköz venler ile postoperatif VTE arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş, fakat bağımsız bir risk faktörü olduğu ispatlanmamıştır (15).

x) **İmmobilizasyon** : Deneysel çalışmalarda, venöz stazın VTE oluşumunda çok etkili faktör olduğu bildirilmiş, insanlarda ise baldır kaslarının kasılmalarının olmaması ve uzamış venöz stazın soleal bölgede tromboz oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (2). İmmobilizasyon süresi ve nedeni, VTE oluşumunu etkilemekte; otopsi ve klinik araştırmalar alt ekstremitte paralizisi ve alt ekstremitelerin uzun süreli immobilizasyonun VTE oluşumunu kolaylaştırdığı ispatlanmıştır. Bu nedenle immobilizasyonun, bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (15,25).

xi) **Kan Grubu** : VTE A kan grubunda, 0 kan grubuna göre daha sık rastlanılmaktadır. Hamilelik ve lohusalık döneminde VTE geçirenlerde kan grubu bakılmış ve A grubunun 0 grubuna göre daha sık bulunmuştur (26).

xii) **İrk**: Epidemiyolojik çalışmalar, VTE'in oluşumunda genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığını göstermiştir. Postmortem çalışmalarda, VTE ve PE'in Amerikalı zencilerde ve beyazlarda aynı yaş ve seksteki Uganda'lılara göre daha sık olduğu bildirilmektedir (2). VTE sıklığı Boston'da %27 iken, Japonya'da %5'dir. Asya ve Uzakdoğu'da da seyrek olduğu bildirilmişse de, o kadar seyrek olmadığı postoperatif dönemdeki hastaların incelenmesi ile ortaya konmuştur (27).

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PATOGENEZİ

Venöz trombüs, kan akımının yavaşladığı ve/veya türbülans olduğu büyük ven damarlarında ve sinüslerde, çoğunluğu fibrin ve eritrositlerden ve daha az oranlarda ise lökosit ve trombositlerden oluşan birikintilerden meydana gelmektedir. Trombüsün oluşumu, gelişimi ve dağılması trombojenik uyarılarla, koruyucu mekanizmalar arasındaki dengelere bağlıdır. VTE oluşumunda, staz ve hiperkoagülabilitenin birlikteliğinin daha çok etkili olduğu, fakat staz ve endotel zedelenmesinin birlikteliğinin ise, daha az etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (28). Damar zedelenmesinin VTE patogenezindeki rolü, arteryel trombozda önemli olup, VT'da ise o kadar etkin olmamaktadır. VTE'de, bölgesel olarak damar içi uyarılarla pıhtılaşma başlamakta, var olan staz aktifleşmiş pıhtılaşma proteinlerin o bölgeden temizlenmesini

engellemekte ve akımın türbülant olmasını sağlamaktadır. Doku zedelenmesi ile de, İL-1 ve TNF, endotel hücrelerinden ise doku faktörü ve PAI-1 sentezi ve salınımı artmakta, trombinin koagulan etkisini baskılayan trombomodulin düzeyinde azalma sonucunda tromboz oluşmaktadır.

Tromboza karşı olan koruyucu sistemler ise ; aktifleşmiş pıhtılaşma proteinlerinin kan akımı ile seyrelmesi (dilüsyonu) ve olay bölgesinden temizlenmesi; endotelden salınan bölgesel etkili trombosit inhibitörleri; plazmada bulunan ve dolaşan fizyolojik pıhtılaşma inhibitörleri; trombin-trombomodulin-protein C sistemi; fibrin parçacıklarının mononükleer fagosit sistem ile temizlenmesi; ve fibrinolitik sistem ile oluşmuş fibrinin eritilmesi gibi sistemlerdir (2,3).

i) Trombojenik Etmenler :

A) Pıhtılaşma Sisteminin Uyarılması : Sistemin uyarılması fibrin oluşumu ile sonlanan bir dizi karmaşık olayları içerir. Pıhtılaşma proteinleri proenzim veya zimojen olarak inaktif bir durumda bulunmaktadırlar. Faktörler, serin proteazlar veya enzimatik aktivitesi olan protein/fosfolipid kompleksleri ile uyarılarak aktifleştirilir. Pıhtılaşma sisteminin uyarılması *intrinsek (kontakt protein yolu)* ve *ekstresek (doku faktörü-DF-yolu)* yolla olmaktadır. Bu iki yol arasında birbiri ile etkileşen ve kendi kendini sınırlayan veya uyaran mekanizmalar vardır. FVII, FXIIa ile uyarılabilmekte ve FVIIa ise FIXa'yı direkt olarak aktifleştirebilmektedir. Bu nedenle pıhtılaşma sistemini kontakt protein ve doku faktörü yolları diye ayrılması ancak *in vitro* (cansız) ortamda olmakta, *in vivo* (canlı) ortamda gösterilememektedir. Çünkü doku faktörü ve FVIIa kompleksi güçlü bir FIX ve FX uyarıcısıdır. FXa ve trombin, hem kontakt protein yolu ile, hem de doku faktörü yolu ile oluşmakta; trombin FVIIIa ve FVa üzerinden pıhtılaşmayı tekrar uyarmaktadır. Fakat beraberinde trombomodulin-protein C-protein S sistemi ile de pıhtılaşmayı inhibe etmektedir

a) Doku Faktörü Yolu (Ekstresek Sistem): *In vivo* pıhtılaşmanın temelini, hem kan hem de damarsal elemanların işlevlerini içeren doku faktörü yolu (ekstresek sistem) oluşturmaktadır. Bu yolda rol oynayan kritik protein DF'ü olup, FVII'nin ve FIX'un birlikte uyarılmasını sağlamaktadır. DF'ü tek bir polipeptid zincir yapısında, membran proteinidir. DF'ünün görevi, kontakt fazda yüksek molekül ağırlıklı kininojenin, intrinsek sistemde FVIII'in ve ortak yolda FV'in görevine benzemekte, yani bir kofaktör rolü üstlenmektedir. DF ve FVIIa kompleksinin inhibe olması ancak FXa'nın

varlığında mümkün olmakta, inhibisyonu sağlayan proteine doku faktörü yolu inhibitörü (extrinsic pathway inhibitor, lipoprotein associated coagulation inhibitor veya tissue factor pathway inhibitor) olarak adlandırılmaktadır. DF'ünün yapımı-salınımı inflamatuvar sitokinlerin ve endotoksinin etkisi ile artmakta ve pıhtılaşma uyarılmaktadır. Oluşan FXa önce FVIIa'yı uyarmakta ardından ise inhibe etmektedir.

b)Kontakt Proteinler Yolu (İntrensek Sistem): Bu yolun uyarılması, yabancı ve negatif elektrik yüklü yüzeyle, inflamatuvar sitokinlerle, kompleman aktivasyonu ile, fibrinolizis ile, kinin oluşumu ile ve uyarılmış trombositlerle olmaktadır. Bu yolda anahtar rolü FXII oynamakta, aFXII prekallekrein ve kallekrein yolu ile kendi kendinin aktivasyonuna (otoaktivasyonuna) neden olmaktadır. aFXII, FXI'ı aktifleştirmekte ve aFXI, yüksek molekül ağırlıklı kininojenin kofaktörlüğünde FIX'u uyarmaktadır. FXIIa'nın etkisi ile yüksek molekül ağırlıklı kininojen'den bradikinin oluşturmakta ve bu molekül sepsis patogeneğinde hipotansiyondan sorumlu tutulmaktadır. Bilindiği gib, FIX aynı zamanda DF+FVIIa ile de uyarılabilmektedir. FIXa, FVIII'in eşliğinde FX'u uyarmaktadır. (Şekil 1)

Hem DF hemde kontakt protein yolu ile oluşabilen FXa, FVa, Ca⁺⁺ ve fosfolipid varlığında protrombinin trombin dönüşmesini sağlar. Trombin oluşumundan sonra, fibrinojenden fibrin oluşumu ve oluşmuş fibrinin stabilizasyonu aşaması gelmektedir.

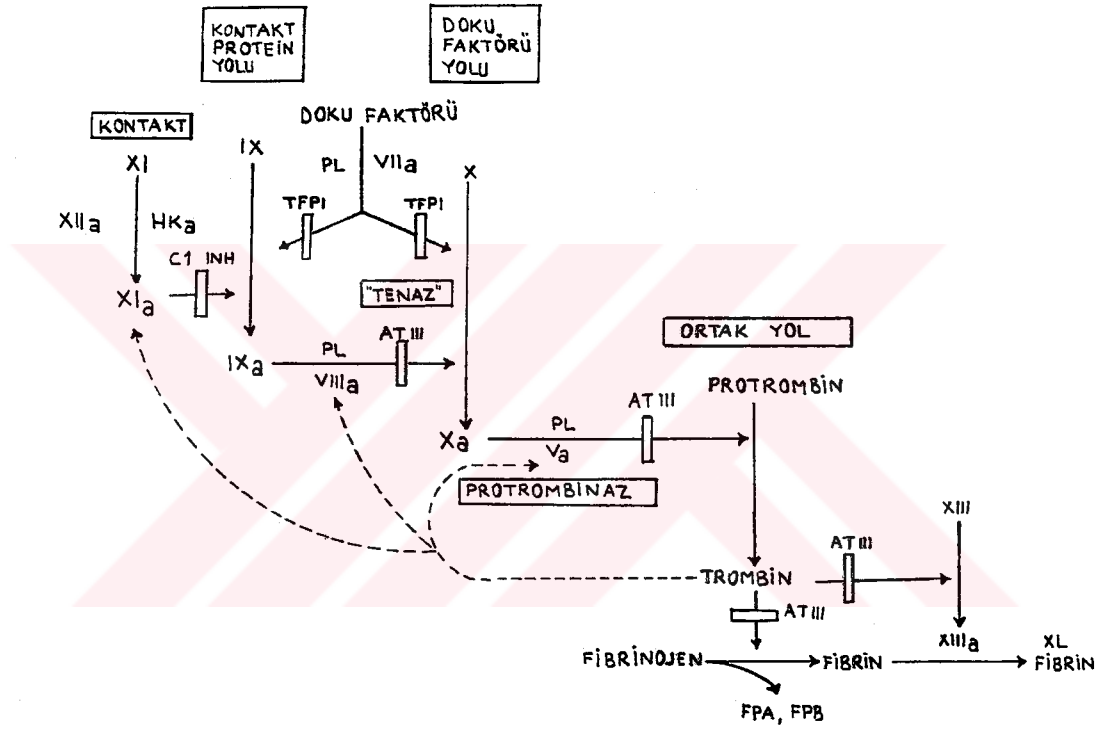
Özetle pıhtılaşma proteinlerini; negatif yüklü yüzey ile uyarılabilen kontak yol proteinler, K vitamini ile aktifleşen Gla kökü içeren proteinler, enzimatik aktivitesi olmayan profaktör görevi gören proteinler veya moleküller ve trombin olarak sınıflayabiliriz.

B)Venöz Staz : Staz uzamış immobilitate, venöz sistemindeki bir daralma-tıkanma (obstriksiyon) , venöz sistemdeki genişleme (dilatasyon) ve artmış kan viskozitesi sonucu olmaktadır.

C)Damar Duvarı Zedelenmesi : Endotel zedelenmesi ve bu yolla yapımı artan ve salınan maddelerin pıhtılaşma sistemini uyarması sonucu tromboz olmaktadır.

ii)Koruyucu Etmenler :

Doğal İnhibitörler : Vücudumuzda bir taraftan kanamayı önleyen hemostaz mekanizması, diğer taraftan tromboz oluşumunu inhibe eden doğal inhibitörler sistemi



ŞEKİL 1. PIHTILAŞMA SİSTEMİ

vardır (29). Vücudumuzun tromboza karşı en güçlü savunması, doğal inhibitörlerden önce, endotel hücre tabakası tarafından yapılmaktadır. Endotel hücrelerinin ürettiği ve salgıladığı bazı maddelerin etkisi ile güçlü bir antitrombotik savunma oluşur. Ayrıca endotel hücresi doğal inhibitörlerin düzenlenmesinde de rol oynar. Endotel hücrelerinin lümen yüzeyinde ince bir heparin/heparan sülfat tabakası vardır. Endotelin antitrombosit ve antitrombotik etkisi olan ürettiği ve salgıladığı maddeler; prostasiklin, 6-keto-PGE₁, EDRF (NO), 13-HODE, Protein S, trombomodulin, t-PA, heparin, heparan sülfat v.d.leridir. Endotel hücresinin antitrombosit ve antitrombotik etkisi Şekil II'de özetlenmiştir. Endotelin non-trombojenik etkisinin dışında, kan akımının devamlılığı ve aktif faktör-inhibitör komplekslerinin hepatic klirensi sayılabilir. (Şekil 2)

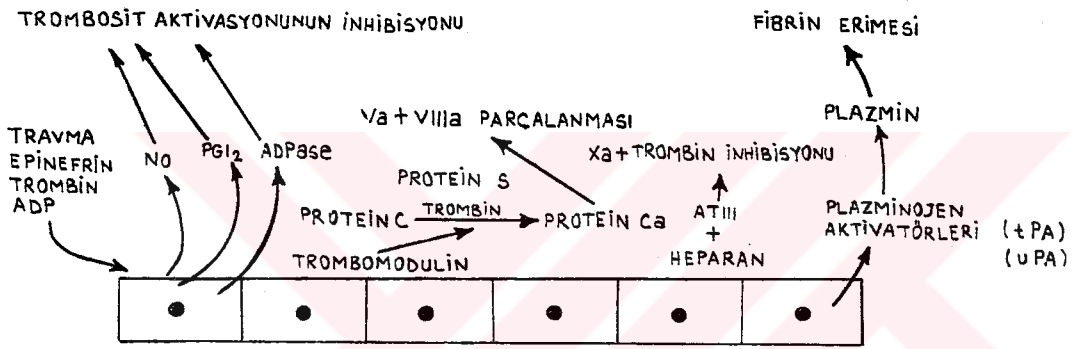
Pıhtılaşma sistemi, serin proteazların aktivasyon zinciri olduğu için bu sistemin sınırlandırılması ve kontrolü ancak bu proteazların inhibisyonu ile mümkün olmaktadır. İnhibitör proteinler olarak adlandırılan bu moleküller içinde, önemli görevleri olan ve çok iyi bilinen bazı proteinlerle birlikte, inhibisyonda rolleri daha az olan ve işlevleri kesinlik kazanmayan proteazlarda vardır. Tüm plazma proteaz inhibitörleri Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. Bazı Plazma Proteaz İnhibitörleri

	Plazma		Moleküler Ağırlık (Dalton)	Hedef Enzimler
	<u>Konsantrasyonu</u> µgr/dl	nM		
α ₁ -Proteaz İnhibitör	2500	4500	55000	FXI, Elastaz
α ₂ -Makroglobulin	2500	340	725000	Kallikrein,Plazmin, Trombin
C ₁ İnhibitör	240	230	105000	aFXII, Kallikrein
α ₂ -Antiplasmin	70	105	67000	Plazmin
Heparin Kofaktör II	40	60	65000	Thrombin
Protein C İnhibitör (PAI-3)	5	1	53000	Protein C, Kallikrein
TFPI	0.1	0.025	40000	DF+FVIIa, DF+FVIIa+FXa

ARTERYEL TROMBOZ PATOGENEZİ

Arteryel trombozun oluşumunda, damar duvar endoteli, düz kas hücreleri ile kanın hücresel (trombosit, monosit ve lenfosit) ve plazma bileşenleri rol oynamaktadır. Endotel hücre tabakasının zedelenmesi, ardından kanın bileşenleri ile endotel altı bağ dokusu arasında gelişen olaylar, lipid birikimi, intimo-medail hiperplazi ve plak oluşumu aterogenezin seyrini oluşturmaktadır. Trombosit ve fibrin birikimi ardından, trombüs oluşumu ve trombüsün organizasyonu, arterin daralması sonucu



ŞEKİL 2. ENDOTELİN TROMBOREZİSTAN ÖZELLİĞİ

ilgili organın kanlanması bozulması, aterosklerotik vasküler hastalığın klinik tablosunu meydana getirmektedir.

Aterogenez patogenezinde, hemostatik değişimlerin rol oynayabileceği 1841 yılında Rokitansky tarafından, lipid birikiminin önemi ise Virchow tarafından bildirilmiştir (30). 1940'lı yıllarda ise aterosklerotik plak gelişiminde, vasküler trombozun ve trombüs organizasyonunun önemi Duguid tarafından vurgulanmıştır (31). Vasküler dokudaki ilk değişimler lipidlerin ve hücrel bileşen olarak monositlerin birikimi ile oluşmaktadır. Monosit ve buraya göç etmiş makrofajlardan salınan toksik maddelerin, meydana getirdiği minimal kronik zedelenme ve ardından trombositlerin devreye girmesi patogenezin başlangıcını oluşturmaktadır. Uyarılmış trombositlerden ve zedelenmiş endotelden salınan sitokinlerin etkisi ile; düz kas hücrelerinin çoğalması-göçe zorlanması ve lipid tabakasının birikimi sonucu, subendotelyal dokuda fibrointimal plak meydana gelmektedir. Fibrointimal plak, kolay parçalanabilen ve tromboz oluşumuna kolaylaştırıcı rol oynar. Oluşan trombüsün organizasyonu ile aterosklerotik plak büyür ve koroner-serebral yetersizlik gibi klinik bulgular oluşturacak damar tıkanıklığını meydana getirir.

Duguid'den sonra Crawford ve Levene (31) bilinen histolojik fibrin boyaları ile subendotelyal dokuda fibrin birikintilerinin olduğunu göstermişlerdir. Ardından damar duvarında, fibrinojenin arttığı ve fibrin yıkım ürünlerinin ve plazminojenin azlığı gösterilmiştir. Aterogenezde fibrin oluşumunun uyarılması yanında, fibrinolitik sistemin işlevinin azalması dikkati çekmiştir. Ayrıca fibrinolitik sistem aktivatörlerinin önemli ölçüde azaldığını, plazmada serbest plazmin düzeyinin azaldığı, buna karşın antiplazmin düzeyinin önemli ölçüde yüksek olduğunu ve buna bağlı olarak fibrinolitik sistemin uyarılmasının azaldığını göstermişlerdir (30,31).

Kadish (31) yukarıda bildirilen teorilere ek olarak, in vivo fibrin oluşumu ardından endotelin bozulması ve aterom plağının oluşumunda trombositlerin agregasyonu ve uyarılmasının önemli olduğunu vurgulamış; uyarılmış trombositlerden salınan bazı sitokinler yolu ile fibrointimal plağın gelişmesi ve organizasyonu kolaylaştığı bildirilmiştir (30).

Kronik minimal endotel zedelenmesine, lipoproteinlerin, monositlerin, trombositlerin ve pıhtılaşma sisteminin uyarılmasına yetersiz, fibrinolizizi eklemekle aterogenez patogenezindeki suçlanan etmenleri sıralayabiliriz.

DOĞAL İNHİBİTÖRLER

Kalıtıl tromboza yatkınlık tablolarını, edinsel durumlardan ayıran bazı özellikler vardır. VTE'in erken yaşta görülmesi, en az bir aile bireyinde eksikliğin gösterilmesi ve/veya tromboz hikayesinin olması, beklenmeyen bölgelerde trombozun görülmesi (mezenterik ven veya sinün venöz trombozun görülmesi), kolaylaştırıcı risk faktörleri olmadan tekrarlayan VTE, antikoagülan tedavi altında tekrarlayıcı VTE'in görülmesi ve warfarine bağlı deri nekrozu gibi özellikler sayılabilir (2,3).

Bilinen doğal inhibitörler etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılırlar (32).

i) Trombin (IIa), IXa, Xa, XIa ve XIIa gibi serin proteazları inhibe edebilen anti-trombinler (*serpinler*).

ii) FVa ve FVIIIa'yı inhibe eden *trombomodulin-protein C-protein S* sistemi

iii) DF+FVIIa+FXa kompleksini inhibe eden *doku faktör inhibitörü*

Serpinler : Protrombinazın etkisi ile oluşan trombin, pıhtılaşma sisteminde önemli rol oynayan bir maddedir. Trombin yalnız fibrinojeni fibrine dönüştürmekle kalmaz, beraberinde trombositler uyarır, FV ve FVIII'i aktifleştirir ve karşıt etki olarak oluşan FVa ve FVIIIa'yı inhibe eden trombomodulin-protein C-protein S sistemini uyarır. Böylece antitrombinler kanın akışkanlığında kilit molekül olmaktadır. Kanda dolaşan, etki açısından heparine bağlı veya heparinden bağımsız bir çok antitrombinler vardır. (Tablo IV). Bunlar arasında klinik olarak önemli olanların Antitrombin III (AT III) ve heparin kofaktör II olduğu bilinmekte, bu ikisi arasında ise AT III'ün yeri daha önemli olmaktadır (32-34).

HEPARİN-ANTİTROMBİN III SİSTEMİ

20. yüzyılın başında, defibrine edilmiş plazma veya serumun trombinin etkisini yok ettiği gösterilmiş ve bu verilerle kanda antitrombin etkisi olan maddelerin varlığı öne sürülmüştür. 1916'da McLean'ın heparini elde etmesinden sonra, Brinkhouse ve arkadaşları (35), heparinin antikoagülan etkisini ancak kanda bir kofaktör aracılığı ile olabileceğini göstermişler ve buna heparin kofaktör adını vermişlerdir. 1968'de Abilgeard ve arkadaşları, insan serumundan ayırdıkları α_2 -globulin yapısındaki glikoprotein, hem antikoagülan hem de heparin kofaktör

etkisinin olduğunu göstermişlerdir (36). AT III konusunda, ilk geniş araştırmayı Seegers ve arkadaşları 1952 yılında bildirmişlerdir (36-38).

İnsan AT III'ü, 58000 dalton ağırlığında ve plazmada yaklaşık 140 µg/ml düzeyinde bulunur. Karaciğerde yapılan bir glikoprotein olup, AT III'ü kodlayan gen 16 kilobaz büyüklüğünde ve 1. kromozomda (q23-25) yer almaktadır. İnsanlarda AT III'ün normal aktivitesi 80-120% iken, bebeklerde normal erişkinlerin %50'si kadardır. İlk altı ay içinde ise, normal değerlere ulaşır.

İşlevsel olarak molekülün iki önemli bölgesi vardır. Biri heparin ve diğer fizyolojik glikozaminoglikanları bağlayan heparin bölge, diğeri ise trombini bağlayan bölgedir. Trombini bağlayan kısma arginin-serin bölgesi, heparini bağlayan kısma ise lizin bölgesi adı verilmiştir. Trombin-Antitrombin ilişkisi birebir olup, heparinin yokluğunda bu birlikteliğin oluşumu yavaştır. Ortamda polisakkaridlerin varlığı, lizin kısmındaki birebir kompleks oluşumu dramatik olarak artmaktadır (38).

AT III, intrinsek sistemde rol alan hemostatik enzimlerin çoğumu ve trombini inhibe ederek antitrombinik etki göstermektedir. İnhibisyona uğrayan faktörler FIXa, FXa, FXIa ve FXIIa'dır. Heparinin varlığında, bu inhibisyon dramatik olarak artmaktadır. Serin proteazların inhibisyonunun %70'inden AT III, geri kalan % 25-30'inden ise α₂ mikroglobulin sorumlu olmaktadır. AT III'ün FXIIa'ya etkisi az olmakta, FXIIa'nın inhibisyonunda etkili olan asıl molekül C₁ inhibitör olmaktadır. Bu bilgiler ışığında, Heparin-Antitrombin III sistemi, pıhtılaşmanın daha çok intrinsek yolunu etkilemekte; FVIIa+DF'üne, plazma kalleikrein ve plazmine az etkili olmakta ve protein C sistemine ise etkili olmadığını düşünülmektedir (38).

Heparin : Yüksek moleküllü sülfatlanmış glikozaminoglikan olup, bütün memeli canlıların mast hücrelerinde bulunmaktadır. Mast hücrelerinin yaygınlığı nedeniyle karaciğer, kalb, akciğer, böbrekler ve ince barsaklar gibi vücudun çeşitli yerlerinde bulunurlar. İn vivo ortamda, heparin ince bir tabaka halinde endotel yüzeyinin kaplamaktadır. Heparin molekülü, *serglisin* adı verilen karbonhidrat-protein yapısında bir çekirdek protein zinciri içerir. Bu çekirdek protein zincire, uridin difosfat kullanılarak, glikoziltransferazlarla pek çok yan zincirler bağlanır. Polimerizasyon sonrası oluşan son ürün heparin proteoglikan olup, değişen oranlarda 30000-100000 molekül ağırlıklı polisakkarid zincirler içerir. Heparinin antikoagülan özellik kazanması için, glukozamin köklerinin 3 nolu O₂'in sülfatlanması gerekmektedir. Özet olarak elde

edilen heparinin kaynağı ne olursa olsun, içeriğinde uronik asid ve glukozamin vardır. Memeli hücreleri, *heparan sülfat proteoglikan* adında, heparin proteoglikana benzer maddeler yapıp salgırlar. 50-150 glikozaminoglikan ünitesi içeren yan zincirle çekirdek proteinine sahip olup, glikozaminoglikan yan zinciri heparinkine benzer. Heparin ve heparan sülfat proteoglikanlar arasında belirgin farklılıklar vardır. Birincisi, heparinin çekirdek proteini küçük bir molekül olup, yapısı basit olmasına karşın, heparan sülfatın ki, daha büyük moleküldür ve yapısı karmaşıktır. İkinci olarak heparin mast hücreleri granüllerinde bulunurken, heparan sülfat hücre yüzeyinde ve hücreler arası matrikste bulunmaktadır. Üçüncü olarak N-asetil glukozaminoglikan yapısı heparinde daha büyük ve karmaşıktır (38).

Ortamda heparin yokken 1 µgr AT III, 1 Ü trombini inhibe ederken, ortamda heparin varlığında aynı miktarda AT III, 750 Ü trombini inhibe etmektedir (33). Heparin parçalara ayrıldığında, ayrılan parçanın moleküler ağırlığı ne kadar büyürse anti-FXa etkisi azalır, anti-trombin aktivitesi de o kadar artar. 16 residülü heparin molekülü'nün anti-FXa aktivitesi 560 (spesifik molar aktivitesi) ve 140 anti-trombin (spesifik molar aktivitesi) iken, octasakkarid içeren bir heparin parçasının anti-FXa aktivitesi 221, anti-trombin aktivitesi ise < 0.1 (spesifik molar aktivitesi)'dir.

Heparinin *antikoagülan etkisi dışında*, endotel hücresi üzerinde büyüme faktörü etkisi, damar düz kas hücresinin proliferasyonunun engellenmesi, lipoprotein lipazının aktivasyonu, aldosteron salınımının engellenmesi ve platelet aggregasyonunun uyarılması gibi işlevleri vardır (38).

Heparin Kofaktör II (HK II) : Bu molekül ile ilgili kimyasal bilgiler tablo IV'de bildirilmiştir. Heparin kofaktör II, trombini inhibe eden bir molekül olup, aynı etkiyi gösteren AT III'den iki yönden ayrılmaktadır. Birincisi sadece trombini inhibe etmekte, FIXa ve FXa'yı inhibe etmemektedir. İkincisi ise HK II'nin etkisinin arttırmak için dermatan sülfat (heparan sülfat proteoglikan) gerekmektedir. Dermatan sülfat, spesifik hegzasakkarid dizisi içeren HK II'yi bağlayan polisakkarittir. HK II'nin hemostasis üzerine etkisi çok iyi bilinmemesine rağmen, eksikliğinde tromboz oluştuğu bildirilmiştir (39).

AT III Eksikliği : AT III eksikliğinde, tekrarlayan-ailesel tromboz atakları oluşur. Genetik geçişi otozomal dominant olup, yıllık prevalansı yaklaşık 1/2000-5000'dir. İlk kez 1965 yılında Egeberg (39), tekrarlayıcı ve ailesel tromboz hikayesi olan

Norveç’li bir ailede, AT III aktivitesini %40-50 olarak buldu. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, genel populasyonda AT III eksikliğinin insidensini, %0.2-%0.4 olarak saptamışlardır (40,41). ATIII eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık %65’i, en az bir kez trombotik bir atak geçirirler. Ancak atak yaşı genellikle 10 yaşından sonra olur ve rastlanma yaşı, yaşlanmayla birlikte artar ve 50 yaş civarında sıktır (40). İlk atakta yaklaşık %42 oranında kolaylaştırıcı bir risk faktörü saptanmazken, %58’inde bilinen risk faktörlerinden biri saptanır. Tekrarlayıcı tromboz yaklaşık %60’ında rastlanırken, pulmoner embolizm ise, yaklaşık%40’ında görülür (3).

Kalıtsal AT III eksikliği, iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo V). *Tip I* klasik eksiklik durumu olup, biyolojik olarak normal olan molekülün yapımının az veya hiç olmamasıdır. Bu tabloda, molekülün hem biyolojik hem de immunolojik aktivitesi düşüktür. *Tip I*’de moleküler bozukluğun temelinde, genin büyük bir segmentinin delesyonu veya daha sık olarak rastlanılan ise küçük delesyonların, insersiyonların veya prematüre stop kodon oluşturan tek baz çiftinin substitüsyonları vardır. AT III eksikliğinin ikinci tipinde ise (*Tip II*), genin bazı özel bölgelerinde eksiklik sonucu, moleküler eksiklik vardır. Molekülün biyolojik aktivitesi düşük olurken, immunolojik aktivitesi normal olarak bulunmaktadır. Verilere bakıldığında, 40 yaşından önce tekrarlayan trombozlu AT III eksikliği olan bireylerin, küçük bir kısmında bu bozukluğa rastlanırken; tip I ve tip II eksikliğin yaklaşık olarak eşit sıklıkta görüldüğü öne sürülmüştür (42). AT III’ün fonksiyonel eksikliğini, ilk kez Sas ve arkadaşları (43) bildirmişlerdir. İki türlü fonksiyonel eksiklik tanımlanmıştır. Birincisi antitrombin-heparin kofaktör ilişkisindeki bozukluk (*Tip IIb*, Toyama tipi AT III anormalliği), ikincisi ise antitrombin-trombin ilişkisindeki eksiklik (*Tip IIa*, Aomori tipi AT III anormalliği) olarak bildirilmektedir (44). Bu iki işlevsel eksiklikte, mutasyon tip IIa’da karkosi terminal ucunda, tip II b’de ise aminoterminal ucundadır (44,45). Tip IIa’da Arginin yerine Histidin gelmiş, tip IIb’de ise Arginin yerine Sistein gelmiştir (45).

Bazı nadir durumlarda, tip I ile tip II arasında ayırım yapmak zor olmaktadır. Hem immunolojik hem de biyolojik yöntemlerle AT III düzeyi düşük olmakta, beraberinde elektroforetik ve fonksiyonel olarak ta anormal molekül gösterilebilmektedir (45).

AT III düzeyinin tayininde, immunolojik yöntem biyolojik yöntemle göre pek büyük bir farklılık göstermemekte, aradaki fark çok az olmaktadır. *Eğer tek bir yöntem ile AT III düzeyi saptanacak ise, AT-heparin kofaktör ilişkisini gösteren yöntemi*

kullanmakta fayda vardır. Yukarıda bildirildiği gibi AT III eksikliğinin, yıllık prevalansı immunolojik yöntem kullanıldığında 1/2000-5000 iken, son yıllarda fonksiyonel yöntemler kullanıldığında bu rakam değişmiştir. Genel popülasyonda 1/250-500 olarak bildirilmiştir (41). Kalıtsal AT III eksikliği dışında, edinsel pek çok durumda AT III düzeyleri düşmektedir (Tablo VI).

Tablo V: Kalıtsal ATIII Eksikliğinin Sınıflaması

Tipi ATIII	Antijen	Heparin Kofaktörü	Progresif
I (Klasik)	Düşük	Düşük	Düşük
II			
Trombin Bağlayan			
Yerde Bozukluk	Normal	Düşük	Düşük
Heparin Bağlayan			
Yerde Bozukluk	Normal	Düşük	Normal

TabloVI : Edinsel AT III düşüklüğü gösteren durumlar

Akut Tromboz
 Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması(DIC)
 Karaciğer Parankim Hastalığı
 (protein sentezinin azalması)
 Nefrotik Sendrom (idrarla kayıp)
 Oral kontraseptif kullanımı (hafif derecede azalma)
 OKS dışında östrojen kullanımı
 Pre-eklampsi ve eklampsi
 L-aspariginaz tedavisi
 Heparin tedavisi

TROMBOMODULİN-PROTEİN C VE PROTEİN S SİSTEMİ

Hemostazın kontrolünde heparin-ATIII sisteminden sonra, ikinci zimojen-protein sistemi Protein C antikoagülasyon yoludur. Protein C ve etkilerinin varlığı 1960'lı yılların başında bilinirken, elde edilmesi ancak 1976 yılında Stenflo tarafından olmaktadır (3). 1961'de Seegers ve Ulutin (46) "Autoprothrombin IIa" adıyla ilk kez insandan elde etmişler, daha sonra bu maddenin Protein C olduğu anlaşılmıştır (47). Protein C eksikliğine bağlı olarak saptanan, kalıtsal tromboz olayı ise ilk kez Griffin (48) tarafından 1981'de bildirilmiştir.

Protein C'nin Yapısı: İnsan protein C molekülünün yapısını kodlayan gen, kromozom 2 q13-q14'e yerleşmiş, yaklaşık 11 kilobaz içeren bir gendir. Dokuz eksonu, 436 aminoasidli bir öncü proteini kodlar. Geriye kalan 98 ekson, K vitaminine bağlı proteinleri kodlayan genlerin yapısı ile benzerdir. Protein C'nin yapısı, diğer K vitaminine bağlı proteinlerin yapısı ile benzerlik gösterir. Yapısında hafif zincir üzerinde

Ca⁺⁺ iyonunu bağlayan Gla kısmı, epidermal büyüme faktörü kısmı (iki kısım) ve ağır zincir üzerinde serin proteaz kısmı olarak tanımlanan 3 bölümü vardır. Olgun protein C molekülünün yaklaşık %25'i karbonhidrattır. Glikozillenmemiş (N-oligosakkaridlenmemiş) moleküller isimlendirilmiş olup; birincisine β protein C, diğerine ise γ Protein C denilmiştir (3,49).

Protein C'nin Fizyolojisi: Protein C plazmada 4 mg/L konsantrasyonunda bulunur ve yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. Plazma düzeyi cinse göre değişmemekte, fakat yaşla az da olsa önemli ölçüde artmaktadır (dekat başına yaklaşık %4) (3,49). Protein C'nin en önemli aktivatörü trombin olup, in vitro ortamda protein C- trombin ilişkisi oldukça sınırlı-yavaş ve fizyolojik olarak önemli derecede olmamaktadır. Esmon ve Owen (50), bu tepkimenin hızlandırılması için, kritik derecede önemli olan bir endotelial faktöre ihtiyaç olduğunu gösterdiler. "Trombomodulin" adı verilen bu endotelial faktörün, etkisi ile tepkime hızı, yani protein C'nin uyarılması 20.000 kat artmaktadır. Trombomodulin'in varlığı endotelial hücre kültürlerinde de gösterilmiş ve kısa bir zaman sonra ise, tavşan akciğer dokusundan elde edilmiştir (50-52). Trombin dışında, protein C'yi aktifleştiren bazı maddeler bildirilmiştir. Trombomodulin'in varlığında, FXa etkili bir protein C uyarıcısı ve trombomodulin'in yokluğunda Agkistrodon contortrix contortrix adlı bakır başlı yılan zehiri protein C'yi uyarabilmektedir (49).

Aktif protein C (aPC) antikoagulan etkisini, pıhtılaşma sisteminde önemli kofaktör görevleri olan, FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak parçalayarak yapmaktadır (53). FV ve FVIII birbirine benzer molekül yapısındadırlar ve yüksek molekül ağırlıklı (≈ 300.000 Da) glikoproteinlerdir. Plazma FVIII yoğunluğu (0.1-0.2 mg/L), FV'in yoğunluğundan (≈ 10 mg/L) 50-100 kat daha azdır. Her iki proteinde tek zincir yapısında sentezlenir. FVIII plazmada Ca⁺⁺ ile bağlanarak heterodimer yapısında dolaşmasına rağmen, FV plazmada tek zincir halinde dolaşmaktadır. FVIII ve FV'in uyarılması trombin ile olmakta; aPC esas olarak, FVIIIa ve FVa'yı parçalamakta; fakat aktif olmayan FVIII ve FV'e etki etmemektedir. FXa ve protrombin de FVIII ve FVa'ya bağlanmakta, hatta FXa ile aPC FVIIIa-FVa'ya bağlanmak için bir yarış içinde olmaktadır. FXa, FVIIIa-FVa'yı aPC'nin yıkıcı etkisinde korumaktadır (53,54).

aPC aynı zamanda fibrinolitik sistem ile de ilişkide olup, fibrinolizizi uyarmaktadır. Etkisini plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) ile kompleks oluşturup,

PAI'ün fibrinolizisi düzenleyici etkisini ortadan kaldırarak yapmaktadır. Böylece plazmin serbest kalmaktadır (49,54).

Protein C'nin Düzenlenmesi: Protein C karaciğerde ve bir olasılıkla karaciğere ek olarak endotelde yapılmakta; fakat yapımının düzenlenmesinde etkili faktörler henüz bilinmemektedir. aPC'nin yarılanma ömrü çok kısa olup, yaklaşık 20-30 dakikadır. aPC'nin inhibisyonu en az iki sistemle olmaktadır. Birincisi, protein C inhibitör olarak bilinmekte ve yapısı kalleikrein bağlayan proteine oldukça benzemektedir. Molekül ağırlığı 57.000 Da olup, plazmada yaklaşık 5 mg/L düzeyinde bulunmaktadır. Heparin aPC ile protein C inhibitör arasındaki etkileşme hızını 30 kat arttırmaktadır. Protein C inhibitör aynı zamanda trombin, FXa, tPA, kalleikrein, tripsin ve kimotripsin gibi enzimatik etkileri olan proteinlerin etkilerinin de inhibe eder ve bu inhibisyonun hızı heparin ile artar. aPC'nin ikinci ana inhibitörü ise, α_1 -antitripsin olup, esas olarak heparinin yokluğunda etki etmektedir. Bunun dışında ayrıca, α_2 -makroglobulin, α_2 -antiplazmin, elastaze ve katepsin G tarafından da inhibe olmakta, fakat bu proteinlerin etkilerinin ve işlevlerinin önemi anlaşılamamıştır (54). Protein C'nin özellikleri tablo VII'de özetlenmiştir.

TabloVII : Protein C'nin Özellikleri

-
- I. Yapısal
 - a. Sülfidril bağlarla birbirine bağlanan glikoprotein yapısında iki zincirden yapılmıştır.
 - b. Moleküller ağırlığı 62000 Da
 - c. Vitamin K'ya bağlı sentezlenir ve 10 adet γ -karboksiglutamik asid kökü içerir.
 - II. Aktivasyon
 - a. Ağır zincirin N-terminal ucundan parçalanarak aktifleşir.
 - b. İn vitro trombin ile aktivasyon yavaştır (Ca^{++} ile inihbe olur).
 - c. Trombin-trombomodulin kompleksi ile aktivasyon hızlı olup Ca^{++} 'a gereksinim vardır.
 - III. İşlev
 - a. Proteolitik olarak FVa ve FVIIIa'yı parçalar.
 - b. Plazminojen aktivatör inaktivatörü nötralize ederek trombolizi kolaylaştırır.
 - IV. Normal konsantrasyon
4.8 \pm 1.0 μ g/ml veya 100 \pm 30% aktivitededir.
-

Protein C Eksikliği: İlk kez 1981 yılında Griffin ve arkadaşları (48), protein C'nin antijenik yapısı normalin %50'sinin altında ve tekrarlayıcı tromboz anamnezi olan bir hasta tarif etmişlerdi. Ardından pek çok araştırmacı, heterozigot protein C eksikliği bildirmişlerdir (55,56). Protein C eksikliğinin heterozigot şekli otozomal dominant, homozigot şekli ise otozomal resesif geçişlidir. Protein C eksikliği olan aile bireylerinin, yaklaşık %75'i bir veya birkaç kez trombotik bir olay geçirirler. İlk atak yaklaşık %70 oranında spontan olup, ancak %30'unda uyarıcı bir faktör

gösterilebilmiştir. İlk 20 yaş içinde tromboz rastlanma oranı az iken, 50 yaşına doğru rastlanma sıklığı artmaktadır. En sık rastlanma yeri ise alt uzuv derin venleri, iliofemoral ve mezenterik venlerdir. Bu hastaların ise yaklaşık %40'ı, pulmoner embolizme adaylardır. Venöz sistem dışında, arteriyel sistemde de tromboz görülmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından iskemik strokta da, heterozigot protein C eksiliği olduğu gösterilmiştir (57,58).

Heterozigot protein C eksikliği klinik bulgu vermezken, homozigot şekli ise purpura fulminans denen ağır klinik tablo oluşturur. Purpura fulminans tablosu için aktivitenin %1'in altında olması gerekir. Warfarin'e bağlı deri nekrozu, heterozigot protein C eksiliği sonucu meydana gelen tablodur. Tipik olarak yüksek doz ilaç başlandıktan sonra, ilk bir kaç gün içinde uzuvlarda, gövdede cild nekrozları meydana gelmekte ve bu tablo geçiçi olarak hiperkoagülabilitateye bağlanmaktadır. Coumarin'e bağlı deri nekrozu, klinik ve patolojik olarak neonatal purpura fulminans tablosuna benzemektedir. İlaç başlandıktan sonra, K vitaminine bağlı faktörler arasında yanlanma ömrü en kısa olan protein C'dir. Bu nedenle zaten düşük olan düzey, daha da düşmekte ve böylece ağır protein C eksikliği oluşmakta, geçiçi hiperkoagülabilitate tablosu meydana gelmektedir. Genelde protein C aktivitesi %20'nin altında olupta, ilaç kullanılan kişilerde görülür (3,49,56).

Protein C eksikliği, immunolojik ve fonksiyonel ölçümlere göre iki ana gruba ayrılmaktadır.

- i) Klasik tip/Tip I, hem immunolojik hem de biyolojik ölçümlerde plazma düzeyi normalin %50'sinin altına inmiştir. Tip I'de genetik bozukluk olarak, protein C geninde büyük sayıda farklı mutasyon yanında, mis-sens ve non-sens mutasyon en sık rastlanılan bozukluktur. Ayrıca bu genetik bozukluklara ek olarak, promotor mutasyon, çerçeve kayması delesyonu ve insersiyonu görülebilmektedir.
- ii) Tip II, immunolojik olarak normal protein C düzeyleri varken, biyolojik olarak düşük saptanılan durumdur. Yaklaşık 22 adet nokta mutasyonuna bağlı tip II protein C eksikliği bildirilmiştir (Tablo VIII)(3).

VTE'li hastaların %2-5 'inde protein C eksikliği saptanmıştır. Bu prevalans genç ve tekrarlayan VTE'de %10-15'e kadar çıkmaktadır (3). Edinsel protein C eksikliğine yol açan klinik tablolar;

- i) karaciğer hastalığı, ii) ciddi infeksiyon ve sepsis, iii) yaygın damar içi pıhtılaşması

iv) erişkinin sıkıntılı solunum sendromu, v) ameliyat sonrası dönem, vi) solid tümörlerde, vii) kanser kemoterapisinde viii) üremi' dir (3,49).

Tablo VIII: Heterozigot Protein C Eksikliğinin Tipleri

Tip	Antijen	Aktivite	
		Amidolitik	Koagülant
I (Klasik)	Düşük	Düşük	Düşük
II	Normal	Düşük	Düşük
	Normal	Normal	Düşük

PROTEİN S

İnsan protein S molekülü tek zincirli bir yapıya sahip olup, plazma düzeyi yaklaşık 22 mg/L olarak bildirilmiştir. Plazma düzeyi erkeklerde, kadınlara göre %10-15 oranında daha yüksek olmaktadır. 70.690 Da'luk molekülün 7.8%'i karbonhidrattır. Aktif protein S geni ve psödogeni, 3. kromozoma yerleşmiş olup, bu gen 676 aminoasidlik proteini kodlar. Protein S karaciğerde, endotelde ve olasılıkla megakaryositlerde yapılır. Endotel yüzeyinde ve trombositlerin α granüllerinde bulunur (49,59). Protein S'in hemostaz üzerindeki antikoagülan etkisi tartışılmayacak kadar kesin olup, antikoagülan etkisinin ölçülmesi ise oldukça güçtür. Protein S, aPC'nin FVa üzerindeki etkisini 1-25 kat arttırmaktadır. Aynı etki FVIIIa üzerinde de vardır (49). Protein S'in yapımının düzenlenmesi hakkında çok az şey bilinmektedir. Protein S plazmada %60 oranında, non-kovalent bağ ile C4b-bağlayıcı protein adı verilen yüksek molekül ağırlıklı bir proteine bağlı olarak bulunur (59). 570.000 Da ağırlığında, akut faz reaktanı bir glikoprotein olan, C4b-bağlayıcı protein'in %20'lik kısmı küçük molekül ağırlıklı olup, bu kısmı Protein S'te bağlayamaz. Protein S ve C4b-bağlayıcı protein arasındaki bu ilişki ile, protein S'in kompleman sisteminin uyarılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Kompleman sisteminin hücre yüzeyinde veya fosfolipidlerle aktivasyonuna yardımcı olmakta, bu yolla C4b'nin olay yerinde birikerek, komplemanın klasik yolla uyarılması kolaylaşacaktır. Bağlı protein S'in bu faydası varken, antikoagülan etkisi ise gösterilememiştir (3,59).

Protein S'in parçalanması ise; trombin, yüksek konsantrasyonda protein C, kallikrein, α -kimotripsin gibi proteinlerle olmakta; inaktivasyona uğrayan protein S'in Ca^{++} bağlama yeteneği azalmakta ve antikoagülan etkisi kaybolmaktadır.

Protein S Eksikliği : İlk kez 1984 yılında Comp (60) ve Schwartz (61) birbirinden bağımsız farklı zamanlarda protein S eksikliğini tarif etmişlerdir. Heterozigot protein S eksikliği kalımsal olarak otozomal dominant geçişli, daha ağır tipleri ise otozomal resesif geçişli olduğu bildirilmiştir. Heterozigot protein S eksikliği klinik olarak, ATIII ve protein C eksikliği gibi tablo oluşturmaktadır. Sıklığı protein C eksikliğine rastlanma sıklığından daha azdır (61). Derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, pulmoner emboli, aksiller, mezenterik ve serebral ven trombozu rastlanılan trombotik tablolardır. Ayrıca tıpkı protein C eksikliğinde olduğu gibi, heterozigot protein S eksikliğinde de warfarine bağlı deri nekrozu geçiren bir olgu bildirilmiştir (62). Arteriyel tromboz ile kalımsal protein S eksikliği ilişkisine de dikkat çekilmiştir (63-65). Genç arteriyel trombozlu olgularda, protein S eksikliğinin bir risk faktörü olduğu herkes tarafından kabul görmüş değildir (3,49). Trombotik olaya rastlama yaşı ortalama 28 olup, 15-68 yaş dağılımında görülmektedir. İlk atağın %58'lik kısmı spontan olup, risk faktörü ancak geri kalan kısımda gösterilebilmektedir (3).

Klasik protein S eksikliğinin laboratuvar bulgusunda, hem total, hem de serbest protein S aktivitesi normalin %50'nin altına inmiştir. Klasik tipte, protein S geninin kısmi delesyon gösterilmiştir. Ayrıca nokta mutasyonu olarak mis-sens, nonsens mutasyon; tek baz çifti insersiyonu, propeptid mutasyonu ve çerçeve kayması anormallikleri de bildirilmiştir. *Diğer kalımsal protein S eksikliğinde* ise total protein S antijen düzeyi normalken, serbest protein S aktivite düzeyi normalin %40 altındadır. Bu tipteki bozukluğun patofizyolojik temeli tam bilinmemekle beraber, olasılıkla protein S ve C4b bağlayan protein arasındaki ilişkide bozukluk olduğu bildirilmektedir.

TROMBOMODULİN

Trombomodulin beyin kapiller endoteli hariç, tüm endotel hücre yüzeyinde yerleşmiş integral bir proteindir. Yapısı düşük dansiteli lipoprotein reseptörünün yapısına benzerdir. Trombomodulin geni 20p12-cen'da yerleşmiş, 60.300 Da ağırlığında, 575 aminoasidlik bir protein molekülünü kodlar. Protein C ve Protein S'de olduğu gibi yapısında, epidermal büyüme faktöre benzer bir bölüm, ayrıca kondritin sülfat ve galaktozaminoglikan kısmı içerir. Bir hücre yüzeyinde yaklaşık 50.000 adet trombomodulin molekülü olduğu ileri sürülmüştür (61).

Trombomodulin kan ve lenfatik damaların endotelinde, epidermisin squamöz epitelinde, mezotel hücrelerinde, plasental sinsiotrofoblastların maternal yüzünde bulunur. Ayrıca endotel hücreleri yanında, az miktarda trombomodulin trombositler, monositler ve nötrofillerde de bulunur. Plazmada ve idrarda da çözülmüş halde trombomodulin bulunmakta, *plazma düzeyi in vivo endotel zedelenmesinin iyi bir göstergesi olduğu bilinmektedir*. Trombomodulinin hücre yüzeyinde ortaya çıkması, inflamatuvar durumda salınan bazı mediatörlerle engellenebilmektedir. İL-1, TNF ve endotoksin ortama salındığında, yaklaşık 8 saat içinde trombomodulin hücre yüzeyinden kaybolur. Bu baskılanma yanında, retinoik asit gibi hücre içi cAMP düzeyini arttıran bazı maddeler ve histamin H₁ reseptörlerinin uyarılması, trombomodulinin hücre yüzeyindeki molekül sayısını artırır.

Trombomodulin pıhtılaşma sistemini 3 yolla etkilemektedir. Birincisi, protein C'nin trombin ile aktivasyonunda kofaktör rolü oynamakta ve protein C aktivasyon hızını 1000 kat arttırmaktadır. İkincisi, trombomodulin trombinin bağlayarak pıhtılaşma sisteminde, trombinin diğer basamaklardaki etkisini yok eder ve büyük moleküller üzerindeki proteolitik etkisini engellemektir. Trombin ile trombomodulin arasında hirudin ve fibrinojen gibi büyük molekülleri bağlamak için bir yarış vardır. Üçüncüsü ise, yapısında galaktozaminoglikan içerdiğinden ATIII yolu ile trombinin inaktivasyonunu arttırmaktır. Ortamdaki kalsiyum iyonu trombin ile protein C'nin uyarılmasını inhibe ederken, ortamda trombomodulin varlığında bu olayı aktive eder. (53,54). Trombomodulin, trombin ile birbire olarak birleşir ve bu kompleks protein C'nin aktivasyonunu 1000 kat artırır. Bu olay fosfolipid ile birlikte veya hücre yüzeyinde olmaktadır. *Trombomodulinin eksikliği veya yapısal bozukluğu ile ilgili bir tromboza yatkınlık durumu daha bildirilmemiştir.*

DOKU FAKTÖRÜ YOLU İNHİBİTÖRÜ (DFYİ)

(TISSUE FACTOR PATHWAY INHIBITOR)

(Extrinsic pathway inhibitor, Lipo-protein associated coagulation inhibitor LACI)

Son yıllarda doku faktörünün, hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda pıhtılaşma sisteminde çok önemli görevler üstlendiği gösterilmiştir. Damar zedelenmesi sonucu, subendotelyal doku faktörü ve FVII'nin bir araya gelmesi ile FIX ve FX uyarılmaktadır. Bu yolun serum ve plazma ile inhibisyonu 1950'lerin başından beri

bilinmesine rağmen, bu inhibitörün elde edilmesi ve saflaştırılması 30 yıldan fazla zaman almıştır. Plazma lipoprotein fraksiyonunda yer alan (Doku Faktörü Yolu İnhibitörü) DFYİ'ü, 38000 Da ağırlığında ve geni kromozom 2q'de yer almaktadır. Damar endotel hücreleri yanında, hepatositlerde de yapılmaktadır. DFYİ'ü kanda 3 ayrı şekilde bulunmaktadır. Toplam damar içi havuzun büyük bir kısmı %50-80'i, damar duvarına yapışık durur ve heparin injeksiyonu ile plazmaya serbestlenir. %10-50'si ise, plazmada lipoproteinlere bağlı olarak bulunur ve plazma düzeyi yaklaşık 50-150 ng/ml'dir (66-68). Diğer geri kalan küçük bölümü ise, trombositlerde bulunmaktadır. DFYİ'ünün heparine bağlı salınımı, dermatan sülfat hariç diğer tüm glikozaminoglikanlar tarafından oluşturulabilmektedir. DFYİ'ü ile lipoproteinler arasında kovalent bağın işlevi tam bilinmemekte olup, LDL ile daha fazla olmak üzere, HDL ve apolipoproteinlerle kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleksin işlevi ile ilgili bazı savlar ileri sürülmüştür. DFYİ lipoproteinlerle aterosklerotik plağa taşınmakta ve oradaki doku faktörünün etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır diye düşünülmektedir. DFYİ'nün etkili olması için önce FXa ile birleşmesi gerekir ve ardından doku faktörü+FVIIa kompleksini inhibe eder. Yani DFYİ'nün etkili olması için önce FXa'nın oluşması gereklidir. *Plazma düzeyinin düşük olduğu durumlar bilinmesine rağmen, düşük düzeye bağlı bir tromboz olgusu bildirimemiştir.* Yaygın damar içi pıhtılaşmasında, sepsis ve kanser de plazma düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (67,69).

AT III, protein C ve protein S eksikliklerinin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo IX'da verilmiştir.

AKTİF PROTEİN C'YE KARŞI YETERSİZ ANTİKOAGÜLAN YANIT (AKTİF PROTEİN C DİRENCİ-REZİSTANSI)

Trombofilia, bilinen risk etmenlerinin olmadığı, 50 yaşın altındaki erişkinlerde görülen trombotik olaylara yatkınlık olarak tanımlanabilir. Trombotik olaylar, pıhtılaşma sisteminin hiperaktivasyonuna ve antikoagülan ve/veya fibrinolitik sistemin hipoaktivasyonuna bağlı olarak gelişir. Bilindiği gibi VTE etyolojisinde, daha önce bilinen kalıtsal doğal inhibitör eksiklikleri olguların ancak %9 ila 21'lik kısmından sorumlu olduğu gösterilmiştir (3,70). Böylece olguların %60-80'inde neden bulunamamıştır. 1993'de Dahlback ve arkadaşları (6), birbiri ile akraba olmayan 3 hastanın plasmasına, aPC eklenmesinde beklenen antikoagülan etkisinin az veya hiç

olmaması durumunu bildirmişlerdir. Plazmaya aPC eklendiğinde aPTT uzaması beklenirken, bu grup hastalarda beklenen uzama daha az veya hiç olmamaktadır. Bu durumu aPC direnci (resistansı) olarak tanımlamışlardır. Plazmada protein C'ye karşı antikor, aPC'nin işlevini bloke eden lupus antikoagülanın varlığı, aPC'ye karşı hızlı etkili inhibitörün varlığı, fonksiyonel protein S eksikliği ve FV-FVIII molekülünde anormallik olasılığı düşünülmüştür (6). Dahlback ve Hildebrand (71), bu grup hastaların plazmalarına saf FV eklendiğinde bu durumun düzeldiğini, daha sonra Dahlback (72) ve Griffin'in (7) yaptığı çalışmalarında bozukluğun, FV molekülünde olduğunu göstermişlerdir. Yine 1994'de Bertina ve arkadaşları (11), bu hastalarda, aPC'nin FV'ı parçaladığı ağır zincir üzerindeki noktada, bir missens mutasyonun varlığına dikkat çekmişlerdir (73,74).

FV molekülü yapısında 2196 aminoasid içeren, 330.000 molekül ağırlığında tek bir glikoprotein zincirinden meydana gelmektedir. Multimodüler protein olan FV'in yapısı FVIII ile büyük benzerlik göstermektedir. Trombin tarafından parçalanılan FV ağır ve hafif olmak üzere iki parçaya ayrılır. Ağır zincir üzerinde iki kısım (A1,A2), hafif zincir üzerinde ise 3 kısım (A3,C1,C2) vardır. Trombin tarafından parçalanarak aktifleşen FV, aPC tarafından parçalanır. aPC, FVa'yı 3 yerinden parçalar. Arginin 306, arginin 506 ve arginin 679 noktaları aPC için spesifik noktalar. 506 noktasında arginin yerine glutamin gelmesi ile oluşan mutant FVa, normal prokoagülant etkisine devam eder (FVa: Q⁵⁰⁶). Fakat oluşan mutant FVa, aPC'nin parçalayıcı etkisine karşı dirençli olacak ve hiperkagülabilité tablosu meydana gelecektir (75). FV ve FVa'nın yapısındaki anormallik, amino asid mutasyonu ve/veya anormal posttranslasyonel modifikasyon sonucu meydana gelmektedir (76). aPC dirençli (resistanslı) olguların %90-95'inde, FVa: Q⁵⁰⁶ mutasyonu gösterilmiştir (8,11,77,78). Ailesel VTE geçiren bu hastalarda, yapılan aPC direnci taraması ve DNA çalışmalarında otozomal dominant genetik geçişli olduğu gösterilmiştir (9,78).

aPC direncinin VTE'in güçlü ve sık rastlanılan bir risk faktörü olduğu gösterilince, bu direncin saptanması önem kazanmaktadır. VTE'de risk faktörü olması yanında, genel popülasyonda rastlanma oranının yüksekliği de, önemini bir kat daha arttırmaktadır. Heterozigot aPC resistansı, diğer bilinen herediter doğal inhibitör eksikliklerden 6.5-8 kat, homozigot aPC resistansı ise 30-140 kat, daha sık VTE'e yol açmaktadır. aPC direnci kantitatif olmayan, aPTT uzamasına dayanan bir tarama testi ile yapılmakta, hasta plazmasında iki kez aPTT ölçüm yöntemine dayanmaktadır

(75,76). İlkinde ortamda aPC varlığında, ikincisinde ise ortamda aPC olmadan aPTT ölçümü yapılır. Normal bir kişide ortamda aPC olunca, aPTT uzayacaktır. Fakat aPC direncinde, ortamda aPC olduğunda aPTT uzaması, ortamda aPC olmadığı duruma eşit veya hafif uzaması görülecektir (10). Bu iki sonuğun birbirine oranlanması ile, aPC duyarlık oranı (aPS-Sensitivity Ratio) elde edilir.

$$aPC-SR: aPTT+aPC/aPTT-aPC$$

aPC-SR'nin etkilendiği pek çok durum vardır.

- i) Pek çok ülkede antikoagülan madde olarak %3.8'lik sitrat kullanılmakta, fakat bazı yerlerde ise %3.2'lik sitrat tercih edilmektedir. Sitrat yoğunluğu aPC-SR'ı etkilemekte, %3.8'lik sitrat kullanıldığında aPC-SR %6 oranında artmaktadır.
- ii) aPC'nin elde ediliş yöntemi, insan kaynaklı olup olmaması ve ortamdaki aPC yoğunluğu aPC-SR'ı etkilemektedir. Ortamdaki aPC yoğunluğu aPC-SR'ı yükseltmekte ve ideal aPC yoğunluğu 0.7 µg/ml olması gerekmektedir.
- iii) Ortamdaki CaCl₂ yoğunluğunda aPC-SR' değişmekte, yoğunluk artınca, aPC-SR'de artmaktadır. İdeal CaCl₂ yoğunluğu ise 33mM'dır.
- iv) Kullanılan örneklerin dondurulup ve çözünmesinin de aPC-SR'ı etkileyebileceği düşünülmüş ve bir örnek 1-10 kez dondurulup çözündürülmüş, aPC-SR'nin ancak sadece %4 oranında arttığı saptanmıştır. Bu oranın ise göz ardı edilebilecek kadar düşük olduğu savunulmuştur. *aPC-SR'in örneğin hazırlanmasındaki aşamalardan pek fazla etkilenmediği ileri sürülmüştür.*
- v) Ortamdaki protein S yoğunluğu da aPC-SR'ı etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Aktivite olarak %20'nin, u/ml olarak 0.3'ün altında olmadığı sürece protein S yoğunluğu aPC-SR'ı değiştirmemektedir. Protein S sıfır olduğunda, aPC-SR 2.10 iken; n-aPC-SR 0.67 (normalin alt sınırı 0.84)'dir. aPC-SR normalken, n-aPC-SR düşük bulunur, fakat bunlarda FV Leiden mutasyonu gösterilememiştir.
- vi) Diğer pıhtılaşma faktörlerinin aktivite düzeyleride önem kazanmaktadır. FII, FX, FIX, FVIII ve FV aPC-SR üzerinde etkili olmakta, aPC-SR en fazla FII düzeyinden, daha az olarak da FX düzeyinden etkilenmekte, FV düzeyinden ise pek etkilenmemektedir. Faktörlerin aktiviteleri düştükçe, aPC-SR artmaktadır.
- vii) Oral antikoagülan tedavi FII ve FX düzeyini değiştirdiği için önemli olmaktadır. aPC-SR saptanırken, hastanın oral antikoagülan tedavi almamış olması gerekmektedir.

Heparin tedavisi de aPTT süresini uzattığı için, ortamdaki heparin uzaklaştırıldığından sonra aPC-SR saptanmalıdır.

Yukanda etmenler göz önüne alındığında, aPC-SR'nin saptanmasında laboratuvarlar arasında fark olmaması için belli bir standardizasyona gidilmiş ve bu sorun normalleştirilmiş aPC-SR (n-aPC-SR) ile çözümlenmiştir (79).

n-aPC-SR: Hasta aPC-SR/ Normal plazma Havuzu aPC-SR'ı

100 kişilik sağlıklı ve gönüllü bireyden elde edilen sonuca göre, aPC-SR 4.12 ± 0.96 , n-aPC-SR ise 1.07 ± 0.14 olarak saptanmıştır.

aPC direncini, protombin zamanı üzerinden ve kromojenik yolla saptamak da mümkündür. Bu iki yolla elde edilen sonuçlar aPTT üzerinden elde edilen sonuçlar ile paralellik gösterir (80,81).

DNA analizi ile n-aPC-SR karşılaştırıldığında, n-aPC-SR 1.07 ± 0.14 iken, heterozigotlarda 0.57 ± 0.04 , homozigotlarda ise 0.43 ± 0.01 olarak saptanmıştır.

aPC-SR üzerine cinsiyetin etkisinde gösterilmiş, erkeklerde kadınlara göre %6 oranında yükseklik saptanmıştır (80,82,83). Fakat Svensson ve arkadaşları aPC-SR ile yaş, cins ve ağırlıkla arasında bir ilişki saptamamışlardır (10). VTE'in önemli risk faktörlerinden biri olan, gebelik ile aPC direnci arasında ilginç bir ilişki vardır. Gebelik sırasında tromboz geçiren kadınların %60'ında, aPC direnci gösterilmiştir. Bununla birlikte OKS kullanımı sırasında ise kadınların %30'unda tromboz saptanmıştır. Heterozigot bireylerin OKS kullanımı ile tromboz riski 35 ila 50 kat, homozigot bireylerde ise yüzlerce kat arttığı bildirilmiştir. Ancak ilginç olan bir bulgu; aPC dirençli olgularda üçüncü kuşak östrojen içeren OKS'ler, birinci kuşak östrojen içeren OKS'lere nazaran daha büyük tromboz riski taşımaktadır (75).

Genel popülasyonda heterozigot aPC resistans rastlanma sıklığı %1.7-9.5, homozigoluk prevalansı ise 1/1600 olup, aPC resistanslı birinin aPC resistanslı biri ile evlenmesi olasılığı %5'dir. Ailesel trombozda aPC resistansı rastlanma sıklığı %20-60 oranında bildirilmiştir. Bilindiği gibi genetik hastalıklar, etnik grup ve coğrafik yerleşimden etkilenmektedir. Rees ve arkadaşları, FV Leiden'in dünya dağılımını saptamak için, hemoglobinopati taraması yapılmak üzere gönderilen örneklerden, FV Leiden sıklığını araştırmışlardır. Allel sıklığı, Avrupa'da en sık Yunanistan'da %7 olmak üzere diğer ülkelerde ise; İngiltere'de %4.4, İzlanda'da %2.6, Almanya'da %

2.0 ve İtalya'da ise % 0 olarak bulunmuştur. Yakın Asya'da 0.6%, diğer kıtalarda ise %0 olarak saptamışlardır (84,85).

Ayrıca arteriyel trombozda aPC direncinin rolü olduğu, olgu bildirimleri ile gösterilmiş, fakat patofizyolojideki yeri henüz kesinlik kazanmamıştır (86-90).

aPC direnci gösteren arteriyel trombozlu bireylerin tümünde, FV Leiden mutasyonu saptanamamıştır (91). FV Leiden dışında aPC direnci oluşturan, fakat bu güne kadar bilinmeyen yeni genetik defektlere bağlı olabilir. Stroke'da aPC resistansı gösterilmiş, fakat FV Leiden saptanamamıştır (91). Stroke'da FV Leiden dışında aPC resistansı yapan neden araştırılmalıdır. FV Leiden dışında resistans yapan nedenler; henüz tanımlanamayan aPC'ye dirençli FVIII molekülü, disfonksiyonel protein S molekülü, OKS gibi çeşitli hormon tedavileri, lupus antikoagülanı ve antifosfolipid antikorları gibi durumları sayabiliriz. Gebelikle ilişkili VTE'in %60'ında ve OKS' ile ilişkili VTE'in %30'unda aPC resistansı saptanmıştır (91).

FİBRİNOLİTİK SİSTEM BOZUKLUKLARI

Genel olarak fibrinolitik sistemin trombozun önlenmesindeki önemi, pıhtılaşma inhibitörlerine göre daha azdır. Tromboza neden olan fibrinolitik sistem anormalliklerine seyrek olarak rastlanılır. Eğer pıhtılaşma sistemin doğal inhibitörleri iyi çalışıyorsa, fibrinolitik sistemdeki bir bozukluk (örneğin yüksek PAI-1 düzeyi) tek başına tromboz riskinde artmaya neden olmaz. Bu nedenle altta yatan pıhtılaşma eğilimi nedenini araştırmak için, fibrinolitik sistem bozukluklarının rutin olarak taranması gerekli değildir (68).

Kalıtsal fibrinolitik sistem bozuklukları: Disfibrinojenemi : Çoğunlukla kanama diyatezi ile karşımıza çıkarsa da, bir kısmında plazminin eritici etkisine dayanlı fibrin oluşumu ile karakterize disfibrinojenemi olguları bildirilmiştir. Şimdiye dek 100'den fazla değişik bozuk işlevli fibrinojen bildirilmiştir. Bu olgularda anormal fibrinojen molekülü fibrinolitik sistemle ortadan kaldırılmayacak kadar dayanıklıdır ve hiperkoagülabiliteye yol açar (3). Olguların pek çoğu semptomsuzdur ya da hafif-orta derecede kanama eğilimi vardır. %10-15'inde ise genellikle, nadiren arteriyel trombozlar olabilir (92).

Kalıtsal hipoplazminojenemi şimdiye dek sadece 8 ailede tanımlanmıştır. Hastaların çoğunda normal plazminojen molekülü var ama miktarı azalmıştır. Genetik

geçışı iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, otozomal resesif olduğu izlenimi vermiştir. Kalıtsal plazminojen anormalliğinin, herkeste tromboz riskini arttırdığı gösterilememiştir. Plazminojen düzeyi %40'ın altına indiği zaman, daha çok venöz tromboz, daha az oranda da arteriyel tromboz görülmektedir. Hipoplazminojenemi dışında, plazminojen molekülünün işlevsel bozukluğu da, tekrarlayan tromboembolilere yol açar. Damar duvarından defektif plazminojen salgınına bağlı ailesel hiperkoagülabilité olgularında bildirilmiştir (3,68). Plazminojen sentez ve salgınına bağlı bu defektin, primer endotel hücre disfonksiyonuna işaret ettiği de belirtilmiştir. Ayrıca plazminojen aktivatörlerinin dolaşan inhibitörlerden kaynaklanan aktivasyon bozukluğuda tromboza yol açabildiği gösterilmiştir (3,68,92).

Edinsel fibrinolitik sistem bozuklukları daha sık olarak görülmektedir. Endotel hücre sisteminin bozulmasında yaygın ateroskleroz etken olup, fibrinolitik sistem aktivitesinde azalmaya yol açar. Kanser, infeksiyon ve akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik sistem inhibitörlerinde artış gözlenir (3,68).

Tablo IX: ATIII, Protein C ve Protein S Eksikliğinin Özellikler

	ATIII Eksikliği	Protein C Eksikliği	Protein S Eksikliği
İlk Bildirim	Egeberg 1965	Griffin 1981	Comp 1984
Genetik Geçiş	O.D*	O.D/O.R**	O.D
İnsidens	1/2000-5000	O.D 1/16000 O.R 1/300	1/16000
Trombofili %'si	%5	%5	%5
Fizyolojik Etki	Serin Proteaz İnhibitörü	FVIIIa ve FVa İnhibisyonu; Plazminojen Aktivasyonu	Protein C kofaktörü
Heterozigotlarda Aktivite	30-70%	14-70%	30-65%(total) 15-50%(Serbest)
Klinik Bulgu	DVT, MVT, PE CVT	DVT, MVT, PE SVT,KDN	DVT, MVT, PE
Homozigotlarda Aktivite	Bildirilmemiş	<5%	<5%
Homozigotlarda Klinik	İn Utero ölüm	Neonatal Purpura Fulminans,SVT	DVT, PE, Neonatal Purpura Fulminans
Tip II Eksiklik	Evet	Evet	Evet
Laboratuvar Tanısı	Aktivite Azalması	Aktivite Azalması	Serbest Protein S Aktivitesinin Azalması
Tedavi	Heparin, Coumarin ATIII Replasmanı	Heparin, Coumarin	Heparin, Coumarin

* OD. Otozomal Dominant, **OR. Otosomal Resesif

GEREÇ ve YÖNTEMLER

GEREÇLER:

i) Çalışma Gruplarının Tanıtımı :

1991 yılından bu yana, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Göğüs-Kalb ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Derin Ven Trombozu tanısı alan hastalar, çalışmanın ilk grubunu oluşturdu. Hastane arşivinden hastalarla ilgili bilgiler elde edilerek, 80 eski olgu hastaneye davet edildi. Ancak 80 hastanın 31'i çağrımıza yanıt verdi. Venöz trombozu grubuna, sinüs venöz trombozu olan 2 olgu ve retinal ven trombozu olan 4 olgu da eklenmiştir. Toplam olgu sayıları Tablo X'dedir.

Çalışmanın ikinci grubunu, arteriyel trombozu olan olgular oluşturdu. Bu grup içinde, 40 yaşında veya daha genç 14 akut miyokard infarktüsü geçirmiş olgu, periferik arter hastalığı olan bir olgu ve tıkaçıcı serebrovasküler hastalığı olan iki genç olgu vardır.

Sağlıklı ve gönüllü, aynı yaş grubunda toplam 49 denek kontrol grubunu oluşturdu.

Tablo X : Tromboz Yeri	(n)	(%)
Venöz Tromboz		
Derin Ven Trombozu	31	(%83.78)
Retinal Ven Trombozu	4	(%10.81)
Sinüz Venöz Trombozu	2	(%5.40)
Arteriyel Tromboz		
Akut Miyokard İnfarktüsü	14	(%82.35)
SVH (Tıkaçıcı Arter)	2	(%11.76)
SVH+Periferik Arter.Hast.	1	(%5.88)
Kontrol	49	
Toplam		103

ii) Olguların Seçimi : Olguların anamnezleri alınarak, tam bir fizik muayaneleri yapıldı. Venöz trombozlu olgular, çalışmaya alınırken aşağıdaki özelliklere dikkat edilmiştir.

- i) Tromboz atağını 70 yaş ve daha genç yaşta geçirmiş olmalarına,
- ii) Son tromboz atağından en az 3 ay geçmiş olmasına,
- iii) Oral antikoagülan kullanmıyor olmasına,

- iv) Bilinen bir malign hastalığın olmamasına,
- v) Klinik olarak karaciğer parankim hastalığının olmaması,
- vi) Akut ve kronik iltihabi bir hastalığı olmaması dikkat edilmiştir.

Bu grubun özellikleri Tablo XII'da verilmiştir.

Arteryel trombozu olan olguların,

- i) 40 ve daha genç yaşta tromboz atağını geçirmiş olmalarına,
- ii) Son tromboz atağından en az 3 ay geçmiş olmasına,
- iii) Oral antikoagülan kullanmıyor olmasına,
- iv) Bilinen bir malign hastalığın olmamasına,
- v) Klinik olarak karaciğer parankim hastalığının olmaması,
- vi) Akut ve kronik iltihabi bir hastalığı olmamasına dikkat edilmiştir.

Arteryel grubun özellikleri ise Tablo XI'da verilmiştir.

Kontrol grubuna sağlıklı ve gönüllü, hiç bir ilaç kullanmayan, olgular ile akrabalığı olmayan ve anamnez ve fizik muayenesinde malign bir hastalık saptanmayan, aynı yaş ve cinsteki kişiler alınmıştır.

iii) **Hastalığın Tanısı:** Venöz tromboz grubunda hastaların tanısı esas olarak klinikle konmuş, daha sonra yapılabilen tetkiklerle tanı doğrulanmıştır. 31 DVT olgusunun %77.5'de (24/31), tanıyı doğrulamak için doppler ultrasonografisi kullanılmıştır. 7 (%22.5) tanesinde ise, tanı klinik ile konmuştur. Hiç bir olguya tanıyı doğrulamak için, venografi yapılmamıştır. SVT'unun tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi kullanıldı. RVT'unda tanısı ise, oftalmolojik muayene ile konuldu.

Akut miyokard infarktüsü tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği tanı kriterlerine göre yapıldı. Elektrokardiyografik değişimler ve kardiyak enzim değişimleri dikkate alındı (93). Hastaların bazılarının anjiyografi sonuçları ve trombolitik tedavi uygulanıp uygulanmadığı belirtildi. Serebral arteriyel trombozlu olguların tanısı ise; yeni oluşmuş nörolojik defisit ve bu defisitinin 24 saatten daha uzun sürmesi ve bilgisayarlı tomografide doğrulanmış, infarktın görülmesi ile konulmuştur. Periferik arter hastalığı tanısı ise, periferik anjiyografi ile konulmuştur.

iv) **Hastaların Risk Saptaması :** *VT'lu hastaların* risk saptaması, "Ad Hoc Committee on Reporting Standards of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and The North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery'nin" önerdiği, An Update: Reporting standards in Venous

Disease adlı yayından yararlanılarak yapıldı (15). Arteriyel trombozda ise ERICA ve MONICA çalışmalarında, belirten risk faktörleri kabul edildi (94,95). Bu bilgiler ışığında hastaların öyküleri ve eski dosyaları incelendi, hastaların tam bir fizik muayenesi yapıldı. Risk parametrelerinden biri olan, obesitenin saptanması ise, vücut kitle indeksine göre yapıldı. Vücut Kitle İndeksi (BMİ), ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edildi (VKİ: Ağırlık/ Boy m²). 25'in üstündeki oranlar obez olarak kabul edildi.

Arteriyel trombozlu olguların risk saptanmasında; Kolesterol değeri % 200 mg'ın üstündeki değerler hiperkolesterolemi olarak kabul edilmiştir. Obesite saptanması, tıpkı VT'da yukarıda belirtildiği gibi yapıldı.

YÖNTEMLER

- i) **Kan Örneklerinin Alınması** : Olguların tümünden, aç karnına antekübital bölgeden, 9 birim kan, 1 birim %3.8'lik Na-Sitrat oranında kan alındı. 2000g'de 10 dakika santrifüje edilerek, elde edilen trombositten fakir plazma, 1 cc'lik hacimlerdeki ependorf tüplerde, -80°C'lik derin dondurucuda (Herause) çalışılıncaya kadar saklandı.
- ii) **Laboratuvar Çalışması** :
 - a) *Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)*: Pıhtılaşma sisteminin intrinsek yolunu (kontakt faz protein yolu) ölçen bir test olan aPTT, C.K. Prest for Activated Partial Thromboplastin Time (Diagnostica Stago,France) adlı hazır kit kullanılarak saptandı. 32±4 sn değerleri normal olarak kabul edildi.
 - b) *Protrombin Zamanı* : Pıhtılaşma sisteminin ekstrinsek yolunu (doku faktörü yolunu) ölçen bir testtir. Neoplastine CI Plus (Diagnostica Stago,France) ticari kiti kullanılarak tayini yapıldı. Normal değerler olarak, 12-14 sn arasındaki değerler kabul edildi.
 - c) *Fibrinojen* : Kantitatif fibrinojen tayini koagülometrik yöntemle, Fibri-prest (Diagnostica Stago,France) hazır kiti kullanılarak yapılmıştır. Normal değerleri 200-400 mg/dl olarak alındı.
 - d) *Faktör V*: Faktör V aktivitesi, FV'den yoksun plazma (Stago Deficient V; Diagnostica Stago-France) kullanılarak yapıldı. Normal değerler olarak 70-120 % olarak kabul edildi.

- e) *Faktör VIII* : Faktör VIII koagulan aktivitesine, tek basamaklı (one-stage) FVIII'den yoksun plazma ile bakılmıştır. Kullanılan kit, STA-Deficient VIII (Immunodepleted Plasma, Diagnostica Stago-France) olup, 60-150 % arası değerler normal olarak kabul edildi.
- f) *Antitrombin III*: AT III düzeyi immunofotometrik (mikrolateks partikül) yöntemi kullanılarak, spektrofotometrik olarak saptandı. Ticari kit olarak Liatest AT III (Diagnostica Stago) kullanıldı. Ortalama değer± 2SD'nin altındaki değerler, düşük olarak kabul edildi. Kullanılan spektrofotometre ise, Spekol 210'dur.
- g) *Protein C* : Protein C aktivitesi koagülometrik yöntemle, Staclot Protein C (Diagnostica Stago-France) hazır kiti kullanılarak yapıldı. Kontrol grubumuzun ortalama değeri ± 2SD'nin altındaki değerler, düşük olarak kabul edildi.
- h) *Protein S* : Protein S'in fonksiyonel aktivitesi koagülometrik yöntemle ve Staclot Protein S (Diagnostika Stago,France) kiti kullanılarak saptandı. Ortalama değer± 2SD'nin altındaki değerler, düşük olarak kabul edildi.
- i) *aPC Sensitivite Oranının Saptanması* : Aktif protein C olarak insan kaynaklı protein C (Purified APC, Diagnostika Stago, France) kullanıldı. Dilüsyon sonrası yoğunluğu 1µgr/ml olacak şekilde distile su ile sulandırıldı. aPC direnç testi, PTT Automated üzerinden yapıldı. Çalışma yöntemi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

	Küvet I	Küvet II
*Örnek Plazma	100 µl	100 µl
*PTTA	100 µl	100 µl
Karıştır ve 37°C'de inkübasyon	3 dak.	3 dak.
*37°C'de ısıtılmış CaCl ₂	100 µl	-
*APC + 37°C'de ısıtılmış CaCl ₂	-	100 µl
Karıştır ve pıhtılaşma zamanını kaydet		

Elde edilen değerler yarı otomatik koagülometreye (ST4, Diagnostica Stago, France) yüklenmiş ve aşağıdaki formülle aPC duyarlılık oranı saptanmıştır.

$$APC-SR: APTT+APC (KüvetII) / APTT-APC (Küvet I)$$

Teknik ve bireysel hatalardan sonuçların etkilenmemesi için, aPC-SR değeri normalize edilmiştir (81).

$$n.APC-SR: APC-SR / Normal Plazma APC-SR$$

Ortalama değerden, 2 standart sapmanın çıkarılması ile elde edilen değer (3.35±2(0.76); <1.83) altındaki değerler düşük olarak kabul edilmiştir. n.aPC-SR için ise 0.53'ün altı patolojik olarak değerlendirilmiştir (0.99±2(0.23); <0.53).

j) Tüm çalışmalarda yarı otomatik koagülometre (ST4, Diagnostika Stago, France) kullanıldı. Düşük çıkan sonuçlar 3 kez çalışılarak ortalamaları alındı.

iii) İstatistiksel Yöntemler :

Bulgular bilgisayara yüklendi ve SPSS paket programında istatistiksel analiz ve karşılaştırmalar yapıldı. Yöntem olarak t-testi, Mann Whitney U testi ve korelasyon analizi kullanılmıştır. Relatif tromboz riski, odds ratioya göre saptandı.

Tablo XI : Arteriyel Tromboz Grubunun Özellikleri

AS	Yaş	Cins	Tromboz Tipi ve Yaşı	Aile Öyküsü	Sigara	VKI*	Diabet	Koles-terol	Hiper-tansiyon	OKS **	Anjiyografi	Trombolitik Ted.
YE	35	E	AMİ-34	Abi-Mİ	Eski İçici	24	H	210	H		LAD'de%40	Hayır
FB	40	E	Peri.Art.Trom+SVH-30	Y	Eski İçici	25	H	174	E		İliak Ve Femo.%100	Hayır
EÇ	39	E	AMİ.İki Kez-32-38	BabaSVH	Eski İçici	23	H	205	E		Normal	Hayır
AG	32	E	AMİ-32	Hala-Mİ	Eski İçici	26	H	215	H		Normal	Streptokinaz
CK	38	E	AMİ.37	Abi-Mİ	Hala İçici	23	H	217	E		RCA'da%40-50	Hayır
NS	38	E	AMİ-37	Baba.Mİ	Eski İçici	25	H	140	H		Yapılamadı	
MÖ	33	E	AMİ-31	Dayı-Mİ	Eski İçici	25	H	156	H		RCA'da%95	Hayır
HG	40	E	AMİ-38	Y	Hala İçici	25	H	185	H		Yapılamadı	Hayır
ŞA	41	E	AMİ-40	Y	Eski İçici	25	H	214	E		LAD-MID%75	Hayır
RS	38	E	AMİ-37	Y	Eski İçici	24	H	226	H		Normal	Hayır
MA	40	E	AMİ-39	Y	Hala İçici	26	H	230	H		Yapılamadı	
AP	40	E	AMİ-39	Y	Hala İçici	23	H	289	H		RCA	Streptokinaz
IS	32	E	AMİ-30	Anne Mİ	Eski İçici	27	H	180	H		Prox.%100 LAD Prox.%100	Hayır
ŞrA	32	E	Geçici İskemik Atak	Y	İçmiyor	30	H	210	H			
ŞŞ	39	K	Stroke+AMİ	Baba-Mİ	İçmiyor	24	H	181	H	H		
BA	40	E	AMİ+39	Y	Eski İçici	25	H	135	H		LAD Prox.%25	Hayır
BF	40	E	AMİ+39	Y	İçmiyor	28	H	210	H		Yapılamadı	

*Vücut kitle indeksi ** Oral Kontraseptif

Tablo XII : Venöz Tromboz Grubunun Özellikleri

AS	Yaşı	Cins	VTE Tipi	PE*	AS/İAY**	Aile Öyküsü	Gebelik	P.partum	OKS	Cerrahi	İmmobi	Obesite	Travma
FE	53	K	DVT	Y	İkinci-23	Y	H	E	E	H	H	E	H
NK	26	K	DVT	Y	Birinci-23	Y	E	H	H	H	H	H	H
BD	36	E	DVT	Y	Birinci-36	Amca-DVT				H	H	H	H
MA	70	E	RVT	Y	Birinci-70	Y				H	H	H	H
DA	54	E	DVT	Y	Üçüncü-41	Y				H	H	H	H
SG	21	E	DVT	Y	İkinci-20	Y				H	H	H	E
GA	46	K	DVT	Y	İkinci-39	Abla-DVT	H	H	H	H	H	H	H
HY	62	E	DVT	Y	Birinci-61	Y				H	H	H	H
MU	43	E	DVT	Y	İkinci-39	Y				H	H	H	H
SÖ	70	K	RVT	Y	Birinci-70	Y	H	H	H	H	H	H	H
EP	55	E	DVT	Y	Birinci-54	Y				E	H	H	H
NK	33	E	DVT	Y	Birinci-32	Y	E	H	H	H	H	H	H
BA	46	K	DVT	Y	Birinci-45	Y	H	H	H	H	H	H	H
ÜŞ	49	K	DVT	Y	Birinci-47	Y	H	H	H	H	H	H	H
AK	61	K	DVT	Y	Birinci-59	Y	H	H	H	H	H	H	H
AI	45	K	RVT	Y	Birinci-45	Y	H	H	H	H	H	H	H
SiÖ	27	K	DVT	Y	Birinci-25	Hala-DVT	H	E	H	H	H	H	H
NS	31	K	DVT	Y	Birinci-29	Y	H	H	H	H	H	H	H
NG	58	E	DVT+Mİ	Y	İkinci-56	Y				H	H	E	H
RM	25	K	DVT+SVT	Y	İkinci-20	Y	H	H	H	H	H	H	H
YS	25	K	DVT	Y	Birinci-24	Y	H	E	H	H	H	H	H
FY	70	K	DVT	Y	Birinci-67	Y	H	H	H	H	H	H	H
MO	68	E	DVT	Y	İkinci-63	Y				H	H	H	H
YK	64	E	DVT	Y	Birinci-63	Y				H	H	H	H
TS	60	E	RVT	Y	Birinci-60	Y				H	H	H	H
DK	32	K	DVT	Y	Birinci-25	Y	H	E	H	H	H	H	H
EE	66	K	DVT	Y	Birinci-46	Y	H	H	H	E	H	H	H
UI	20	K	DVT	Y	Birinci-19	Y	H	E	H	H	H	H	H
RuB	38	K	DVT	Y	Birinci-35	Y	E	H	H	H	H	H	H
YE	21	K	DVT	Y	Birinci-20	Y	H	H	H	H	H	H	H
AS	43	E	DVT	Y	Birinci-41	Y				H	H	H	H
NE	46	K	DVT	Y	Birinci-20	Y	H	H	H	H	H	H	H
CK	38	E	DVT	Y	Birinci-34	Anne-DVT				H	H	H	H
RaB	44	E	DVT	Y	Birinci-43	Y				E	H	H	H
ND	52	K	DVT	Y	Birinci-52	Y	H	H	H	H	H	H	H
AT	56	K	DVT	Y	Birinci-55	Y	H	H	H	E	H	H	H
ReB	35	K	SVT	Y	Birinci-34	Y	H	H	H	H	H	H	H

*Pulmoner Emboli **Atak Sayısı/Atak Yaşı

BULGULAR

i) Olgu ve Kontrol Gruplarının Tanıtımı :

Venöz tromboz grubunda, toplam 37 olgu olup, bunların 31'i derin ven, 4'ü retinal ven, 2'si sinüs venöz trombozudur (Tablo XIII). VT grubunda (n=37) 15 erkek (%40.5), 22 kadın (%59.5) olup, ortalama yaş 45.65 ± 15.48 yıl (20-70)'dir (Tablo XII). Çalışılan tüm parametrelerin sonuçları Tablo XXVIII ve XXXI'de verilmiştir.

Arteriyel tromboz grubunda 16 erkek (%94), 1 kadın olup, yaş ortalaması 37.71 ± 4.69 yıl (32-40)'dir. Olguların 14'ü Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ), 2'si Serebrovasküler Hastalık (SVH) ve bir tanesi ise, periferik arter hastalığı+SVH'dir. (Tablo XIII). Çalışılan tüm parametrelerin sonuçları Tablo XXIX ve XXXII'de verilmiştir.

Kontrol grubunda ise, 17 erkek (%35), 32 kadın (%65) olup, yaş ortalaması 40.53 ± 9.47 yıldır (25-63). Grupların özellikleri tablo XI'da, çalışılan tüm parametrelerin sonuçları ise, Tablo XXX ve XXXIII'de verilmiştir.

Gruplar arasında yaş dikkate alındığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t= 1.351$, $p=0.181$).

Tablo XIII : Tromboz Yerleri ve Olgu Sayıları

	(n)	(Top.%)	E (%)	K (%)
Venöz Tromboz				
Derin Ven Trombozu	31	(%83.78)	13(%42)	18(%58)
Retinal Ven Trombozu	4	(%10.81)	2(50)	2(%50)
Sinüz Venöz Trombozu	2	(%5.40)	-	2(%100)
Arteriyel Tromboz				
Akut Miyokard İnfarktüsü	14	(%82.35)	14(%100)	-
SVH (Tıkayıcı Arter H)	2	(%11.76)	1(%50)	1(%50)
Periferik Arter Hast.	1	(%5.88)	1(%100)	-
Kontrol	49			
Toplam	103			

Venöz Tromboz

ii) Saptanabilen risk faktörleri : *Venöz tromboz grubunda*, olguların saptanabilen risk faktörleri tablo XIV'de özetlenmiştir. Tabloda olmayan risk etmenleri olgularda saptanmamıştır.

Tablo XIV: VT Grubunda'da Risk Faktörleri

Kolaylaştırıcı Etmenler	Gebelik	Lohusalık	OKS	Cerrahi	Obesite
Sayı/Yüzde	3/22K	5/22K	1/22K	4/37	2/37
	(%13.63)	(%22.72)	(%4.54)	(%10.81)	(%5.4)

iii)VT atak sayısı : 7 olgu (%18.91) ikinci atağını geçirirken, bir tanesi üçüncü atağını (%2.70) geçirmiştir. Geri kalan olgular ise (%78.37), sadece bir atak geçirmişlerdir (Tablo XV). Tekrarlayan trombozularda, toplam doğal inhibitör eksiklik oranı, 8/37 (%21.62)'dir. Üçüncü atağı geçiren olguda, serbest protein S eksikliği (aktivite %48.6) saptandı, fakat aile öyküsü yoktu. İkinci atak geçiren bir olguda, yine protein S eksikliği (aktivite %33.4), 2 olguda protein C eksikliği (aktivite %45.4, %52.9), bir olguda AT III eksikliği (aktivite %72), bir olguda aPC direnci (aPC-SR 1.55, n.aPC-SR 0.46) saptandı ve iki olguda da doğal inhibitör eksikliği saptanamadı.

Tablo XV: Tekrarlayan Tromboz Grubu

İkinci Atak	Toplam	7
	Protein C Ek.	2
	Protein S Ek.	1
	AT III Ek.	1
	aPC Direnci	1
	Saptanamayan	2
	Üçüncü Atak	Toplam
	ProteinS Ek.	1

iv)VT'da aile öyküsü: 2 olguda (%5.4), birinci dereceden, yine 2 olguda (%5.4) ikinci dereceden akrabada tromboz öyküsü vardı. Diğer olgularda ise, ailede tromboz öyküsü yoktu. Amcasında tromboz öyküsü olan bir olguda, protein C eksikliği (aktivite %40.5) saptandı (1/4). Diğerlerinde ise herhangi bir doğal inhibitör eksikliği gösterilemedi (3/4).

v)İlk atak geçirme yaşı : Olgular tromboz atağını 40 yaşından önce ve sonra geçirenler diye iki gruba ayrılmıştır. Ortalama ilk atak geçirme yaşı 41.49 ± 16.07 (19-70) yıldır. İlk atak geçirme yaşı ile ilgili özellikler Tablo XVI'de sunulmuştur.

Tablo XVI : 40 yaş öncesi tromboz geçiren olgularında DİE*

VT Yaşı	n (%)	DİE*	DİE Olmayanlar	Tüm Olgular
		n (%)	n (%)	n (%)
≤ 40	18 (%54.54)	6/18(%33.33)	12/18(%66.66)	6/12 (%50)
> 40	19 (%46.46)	6/19(%31.57)	13/19(%68.42)	6/12 (%50)

* Doğal inhibitör eksikliği

aPTT ve protein C dışında, diğer tüm parametreler dikkate alındığında, 40 yaş öncesi ve sonrası tromboz atağını geçirmek istatistiksel olarak anlamlılık taşımamaktadır. 40 yaşından önceki grupta, aPTT daha kısa ve protein C ise daha düşük bulundu. (kontrol aPTT-tekrarlayan grup aPTT, $z=2.47$, $p=0.013$; kontrol PC-tekrarlayan grup PC, $z=3.5$, $p=0.0005$)

vi) Diğer Parametreler: PT, aPTT, Fibrinojen, FV ve FVIII değerleri Tablo XVII'de verilmiştir.

aPTT düzeyleri dikkate alındığında kontrol ile çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptandı.(kaPTT-dvtaPTT, $t=3.022$, $p=0.004$; kaPTT-miaPTT, $t=4.194$, $p=0.000$). Çalışma gruplarında, kontrole göre kısalmış olarak saptandı.

Protein C aktivitesi çalışma gruplarında, kontrole göre daha düşük bulundu (kPC-dvtPC $t=4.927$, $p=0.000$; kPC-miPC $t= 4.162$, $p=0.000$).

Gruplar arasında, diğer çalışılan parametrelerde istatistiksel farklılık saptanmadı. FV aktivite düzeyleri hem kontrol grubunda, hem de iki çalışma grubunda düşük çıkmış ve FV düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (kFV-dvtFV $p=0.687$; kFV-miFV $p=0.641$).

vii)VT'da Doğal İnhibitörler : 37 olguda rastlanılan toplam inhibitör eksiklik prevalansı % 32.43'dir. Hiç bir olguda bileşik, birden fazla doğal inhibitör eksikliğine saptanmadı.

AT III düzeyi : 37 olgunun, 2 tanesinde (2/37, %5.40) AT III değeri 2SD'nin altında bulunmuştur. Ortalama tromboz geçirme yaşı 40.00 ± 28.28 (20-60) yıldır. Bir olguda farklı zamanlarda ve farklı yerleşimde VT görülmüştür. Olguların özellikleri Tablo XVIII'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda teknik nedenlerden dolayı, ancak 45 denekte AT III düzeyi çalışıldı. Kontrol grubunda, ortalama $\pm 2SD$ 'dan düşük değer elde edilmedi.

Tablo XVIII: AT III Eksikliği Olan Olguların Özellikleri

A.S	Cins	Yaş	VT	İlk VT	Atak	Aile	Risk	% Aktivite	Kon.Ort.
			Tipi	Yaşı	Sayısı	Öyküsü	Etmeni		% Aktivite
R.M	K	25	DVT+SVT	20	İkinci	Yok	Yok	72	103.42±14.19
T.S	E	60	RVT	60	Birinci	Yok	Yok	66	
ort								69±4.24	103.42±14.19

Protein C düzeyi : 5 olguda (5/37, %13.51) protein C aktivite düzeyi ort.±2SD'nin altında bulunmuştur. Olguların hepsi erkektir. İkisinde tekrarlayan tromboz, birinde de aile öyküsü vardır. Olguların özellikleri Tablo XIX'de özetlenmiştir. Protein C eksikliği olan bir olguda hem venöz, hem de arteriyel tromboz öyküsü vardır. Bu olgu VT grubunda değerlendirilmiştir. Protein C eksikliği olan grupta tromboz atağı geçirme yaşı 53.60±14.01 (36-70) yıldır.

Protein C eksikliği olan grubun, relatif tromboz geçirme risk oranı odds ratio ile hesaplandı (Tablo XX).

Tablo XIX: Protein C eksikliği Olan olguların Özellikleri

A.S	Cins	Yaş	VT	İlk VT	Atak	Aile	Risk	% Aktivite	Kon.Ort.
			Tipi	Yaşı	Sayısı	Öyküsü	Etmeni		% Aktivite
B.D	E	36	DVT	36	Bir	Amca	Yok	41.7	85.75±15.93
M.A	E	70	RVT	70	Bir	Yok	Yok	40.5	
N.G	E	58	DVT+AMİ	56	İki	Yok	Obesite	45.4	
M.O	E	68	DVT	63	İki	Yok	Yok	52.9	
Ra.B	E	44	DVT	43	Bir	Yok	Cerrahi	46.6	
Ort								45.42±4.88	85.75±15.93

Tablo XX: Protein C Eksikliğinde Relatif Tromboz Riski

<u>n</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>%95 Confidence Interval</u>
5	1.7	(-2.16,3.10)

Kontrol grubunda teknik sorunlar dolayısıyla, 48 denekte protein C çalışıldı. Kontrol grubun da ise, sadece bir bireyde protein C eksikliği (aktivite %44.3) saptandı (2.08%). Sağlıklı ve tromboz öyküsü tanımlamayan bireyin, babası ve kız kardeşinde (OKS sonrası) DVT atağı öyküsü mevcuttur. Birey bu güne kadar ki yaşamında, tromboz oluşumunu kolaylaştırıcı risk faktörü ile karşılaşmamıştır.

Protein S düzeyi : Bu grupta tromboz geçirme yaşı 26.60 ± 9.58 (20-41) yıldır. %13.51 (5/37) oranında protein S eksikliği saptandı. Olguların 3'ü kadın, 2'i ise erkektir. 2 olguda tekrarlayan (birinde iki, diğerinde üç kez) tromboz öyküsü varken, hiç birinde aile öyküsü yoktu. Olguların özellikleri Tablo XXI'de verilmiştir. Kontrol grubunda, ancak 45 denekte protein S çalışılabildi. Kontrol grubunda ortalama $\pm 2SD$ 'dan düşük değer elde edilmedi. Tıpkı protein C eksikliğinde olduğu gibi protein S eksikliğinde de, relatif tromboz riski saptandı (Tablo XXII).

Tablo XXI: Protein S Eksikliği Olan Olguların Özellikleri

A.S	Cins	Yaş	VT	İlk VT	Atak	Aile	Risk	% Aktivite	Kon.Ort.
		Yaşı	Tipi	Sayı	Öyküsü	Öyküsü	Etmeni		% Aktivite
D.A	E	54	DVT	41	Üç	Yok	Yok	48.6	91.78 \pm 17.76
S.G	E	21	DVT	20	İki	Yok	Travma	33.4	
N.L.K	K	33	DVT	32	Bir	Yok	Gebelik	23.6	
Y.E	K	21	DVT	20	Bir	Yok	Yok	24.5	
N.E	K	46	DVT	20	Bir	Yok	Yok	53.8	
Ort								36.78\pm13.83	91.78\pm17.76

Tablo XXII: Protein S Eksikliğinde Relatif Tromboz Riski

n	Odds Ratio	%95 Confidence Interval
5	5.606	(3.22,9.35)

Aktif Protein C Direnç Testi : aPC direncinin değerlendirilmesinde, aPC-SR ve n.aPC-SR değerleri kullanıldı. Ort. $\pm 2SD$ 'nin altındaki değerler, düşük olarak kabul edildi. Bu şekilde sadece 2 olguda (%5.40) aPC direnci saptanırken, kontrol grubunda ise semptomsuz bir denekte, ağır derecede aPC direnci saptandı (%2.70). Hasta ve kontrol grubunun n.aPC-SR değerleride, aPC-SR ile paralellik gösteriyordu (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: aPC Direnci Saptanan Olguların Özellikleri

A.S	Cins	Yaş	VT	İlk VT	Atak	Aile	Risk	aPC-SR	n.aPC-SR	Ort.	Ort.
		Yaşı	Tipi	Sayı	Öyküsü	Öyküsü	Etmeni			aPC-SrR	n.aPC-SR
M.U	E	42	DVT	39	İki	Yok	Yok	1.55	0.46	3.07 \pm 0.76	0.91 \pm 0.23
B.A	K	46	DVT	45	İlk	Yok	Yok	1.27	0.37		
ort								1.41\pm0.2	0.42\pm0.06	3.07\pm0.76	0.91\pm0.23

Bu iki olguda da, VT yeri derin VT olup, sadece birinde tekrarlayan tromboz vardı. Yine olguların sadece biri, 40 yaş öncesi tromboz atağı tarif ediyordu.

aPC-SR ve n.aPC-SR'in yaş ve cinsiyetle bir ilişkisi saptanamadı(Tablo XXIV).

Tablo XXIV : aPC-SR ve n.aPC-SR'in ve Yaş ile İlişkisi

aPC-SR	Cins	r=0.0063	p=0.966*
aPC-SR	Yaş	r=0.061	p=0.967*
n.aPC-SR	Cins	r=0.0074	p=0.960*
n.aPC-SR	Yaş	r=0.0043	p=0.977*

*Anlamli değil

VT grubunda, istatistiksel olarak yeterli sayıda aPC direnci olan olgu saptayamadığımızdan, relatif risk saptaması yapılamamıştır. Fakat saptanan aPC-SR değerlerini <3 ve >3 değerler olarak gruplayınca , istatistiksel olarak odds ratio saptaması yapabildik. VT grubunda odds ratio 0.57 (2.0287;0.888 %95 CI) iken, AT grubunda ise odds ratio 0.339 (1.081;0.627) hesaplandı.

Saptanabilen tüm doğal inhibitör eksiklikleri Tablo XXV'de verilmiştir.

Tablo XXV : VT'da Doğal İnhibitör Eksikliği Olan Olgular ile Kontrol Değerlerinin Karşılaştırılması

Doğal İnhibitör		Eksikliği Olan Olgular	Sağlıklı Kontrol
AT III	n	2	45
	x±SD	(69±4.24)	103.42±14.19
	(Dağ.Gen)	(66-72)	(84-142)
Protein C	n	5	48
	x±SD	(45.42±4.88)	85.75±15.93
	(Dağ.Gen)	(40.50-52.9)	(60.50-135.60)
Protein S	n	5	45
	x±SD	(36.78±13.83)	(91.78±17.76)
	(Dağ.Gen)	(23.6-53.8)	(68.20-133.80)
aPC Direnci	n	2	49
	x±SD	1.41±0.20	3.35±0.76
	(Dağ.Gen)	1.27-1.55	(0.50-5.24)
n.aPC-SR	n	2	49
	x±SD	0.42± 0.06	0.99±0.23
	(Dağ.Gen)	0.37-0.46	(0.14-1.54)

Arteriyel Tromboz

i) Yaş: Olguların ortalama yaşı, 37.71±4.69 yıldır (32-40). AT grubunda, hasta seçme kriterimiz 40 yaş ve altı olduğundan, bu grubu VT ve kontrol grubu ile kıyaslayamayacağımız için bu yönde istatistiksel inceleme yapılmamıştır.

i) **Saptanabilen Risk Faktörleri: Sigara:** Olguların 10/17'si (%58.82) eski içici olup, halen sigara içmemektedir. 3'ü (%17.64) halen içici, 4'ü (%23.52) ise hiç sigara kullanmamıştır. 3 olguda (%17.64) *obesite*, 4 olguda (4/17,%23.52) *hipertansiyon*, 10 olguda (10/17, %58.82) *hiperkolesterolemi* (% 200 mg'm üstündeki değerler hiperkolesterolemi olarak kabul edilmiştir) saptandı; olguların hiç birinde *diabetes mellitus* mevcut değildi. Olguların hepsine anjiyografi yapılamamıştır. Olguların anjiyografik özellikleri ve trombolitik tedavi yapıp yapılmadığı tabloda verilmiştir (TabloXXVI).

ii) **AT'da Atak Sayısı:** Bir hastada, iki kez AMİ saptandı. İki olguda, farklı zamanlarda farklı yerleşimli tromboz saptandı (Tablo XI).

iii) **Ailede AT Öyküsü :** Tablo XI'da özetlenmiştir.

iv) **AT'da Atak Geçirme yaşı :** Ortalama tromboz geçirme yaşı 35.29 ± 3.62 'dir.

v) **AT'da Doğal İnhibitörler :** 17 olgunun 5'inde doğal inhibitör eksikliği (%29.41) saptandı. Bu olguların 3 tanesi protein C, bir tanesi AT III ve sonuncusu ise protein S eksikliğidir (Tablo XXVII).

VT grubunda da belirtildiği gibi, protein C eksikliği saptanan bir olguda, hem venöz hem de arteriyel tromboz saptandı. Bu olguda eklenirse, 4 protein C eksikliği olgusu saptanmış olmaktadır (Tablo XXVII).

Tablo XXVI: Arteriyel Trombozda Risk Faktörleri

Risk	Hasta Sayısı (n/17, %)
Sigara	
Eski İçici	10/17(%58.82)
Halen İçiyor	3/17(%17.64)
İçmiyor	4/17(%23.52)
Hipertansiyon	4/17(%23.52)
Diabet	Yok
Hiperkolesterolemi	10/17(%58.82)
Şişmanlık	3/17(%17.64)
Aile Öyküsü	
1° Akraba	6/17(%35.29)
2° Akraba	2/17(%11.76)
Öykü Yok	9/17(%52.94)

Antitrombin III: Arteriyel trombozda bir olguda (%5.88), AT III eksikliği (aktivite %67.5) saptandı. Aile öyküsü olan olgu, aynı zamanda sigara içmekte idi.

Protein C : 3 olguda protein C eksikliği (%17.64) saptandı. 2 olguda, risk faktörü olarak sigara, bir olguda ise hiperkolesterolemi saptandı. Bir olguda aile öyküsü olup, tekrarlayan tromboz görülmemiştir. Olgularımızın ortalama tromboz geçirme yaşı 36.67 ± 4.04 (32-39) yıl olarak bulundu.

Tablo XXVII: Arteriyel Trombozda Doğal İnhibitör Eksikliği Olan Olgular

Doğal İnhibitör	A.S	Cins	Yaş	AT Tipi	İlk AT Yaşı	Atak Sayısı	Aile Öyküsü	Risk Etmeni	% Aktivite	Kon.Ort. % Aktivite
AT III	İ.S	E	32	AMİ	30	İlk	Anne	Sigara	67.5	110.32±21.79
Protein C	B.F	E	40	AMİ	39	İlk	-	Kolesterol	52.7	68.01±12.35
	B.A	E	40	AMİ	39	İlk	-	Sigara	47.0	
	A.G	E	39	AMİ	39	İlk	Baba	Sigara	45.6	
	N.G*E		58	AMİ	56	İki	Yok	Obesite	45.4	
Protein S	F.B	E	40	Per.Ar.	30	İki	-	Sigara+	30.8	86.68±21.27
				+SVH				Hipertan.		

*Hem arteriyel hem de venöz tromboz geçirmiştir ve VT grubunda değerlendirilmiştir.

Protein S : Tekrarlayan ve farklı yerleşimli tromboz olgusunda, protein S eksikliği (%5.88) saptandı. Bu olguda hem hipertansiyon hem de sigara risk faktörü idi.

Aktif Protein C Direnci : aPC-SR kontrol ortalama değerinden 2SD çıkarıldığında, hiç olguda apc direnci saptanmamıştır. Aynı durum n.aPC-SR için de geçerlidir.

vi) Diğer Parametreler: Yalnızca aPTT ve protein C düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. (kaPTT- miaPTT $t=3.022, p=0.004$; kPC-miPC $t=4.162, p=0.000$).

Tüm parametrelerin düzeyleri Tablo XXVII, XXVIII, XXIX ve ortalama±standart sapma değerleri ise Tablo XXXX'da verilmiştir.

Tablo XXVIII: Venöz Trombozlu'lu Olguların Toplu Sonuçları

A.S	PT Sn	aPTT sn	Fibrinojen %mg	FV %Akt.	FVIII %Akt.	ATIII %Akt.	Pro. C %Akt.	Pro. S %Akt.	APC-SR	n.aPC-SR
F.E	12	26	314.7	53	149.2	94	64	116.6	2.64	0.78
N.K	13.7	28.4	317.9	30.4	148.1	131	65.4	57.9	3.8	1.13
B.D	13.8	30.1	275	26.6	136.4	130	41.7	92.2	3.5	1.04
MA	14.7	28.9	354.4	46.7	124.9	125	40.5	70.8	3.84	1.14
DA	13.4	30.7	324.6	36.4	93.5	130	60.5	48.6	3.09	0.92
S.G	12.7	29.6	362.7	38.8	137.4	116	78	33.4	3.29	0.98
GA	12.4	26.5	293.6	45.5	144.8	121	62	81	4.04	1.2
H.Y	14.1	28.5	421.5	42.1	91.6	130	75	67.6	3.68	1.09
M.U	11.6	26.1	296	44.3	117	130	77.8	66	1.56	0.46
S.Ö	11.8	27	305.3	69.3	88	94	66.1	92.2	4.95	1.47
E.P	12.6	26.8	502	63.1	123.6	86	108.4	114.6	3.27	0.97
N.LK	14	28.9	362.7	38.8	119.5	106	77	23.6	3.28	0.97
BA	12.9	23.2	296	53.5	124	82	67.1	85	1.27	0.37
Ü.Ş	13.1	26.8	214.4	47.5	117	96	82.1	150	3.72	1.11
A.K	13	29	385.2	65.7	88	84	70.8	70.8	2.35	0.7
A.İ	12	29.1	282.7	48.4	142.6	125	73.8	150	2.46	0.73
Si.Ö	11.9	30.1	280.1	38.2	94	102	78.2	150	2.19	0.65
N.S	11.8	22.1	305.1	31.8	110	106	65.1	114.6	2.21	0.65
N.G	12.5	24.8	238.3	43.9	117	94	45.4	150	2.19	0.65
R.M	14	27.5	317.9	33.5	161	72	70.2	114.6	3.2	0.95
Y.S	12.9	28.8	324.6	39.8	98	125	97.5	81	3.75	1.11
F.Y	13.6	24.6	335.2	43.6	122.2	142	65.9	150	2.67	0.79
M.O	13.7	27	220.8	44.3	150.4	116	52.9	150	3.01	0.89
Y.K	12.9	27.8	346.5	39.4	136.4	137	64.5	123.9	3.6	1.09
T.S	12.6	30.6	267.8	40.4	108.2	66	67.7	88.7	2.47	0.73
D.K	13.4	30.4	270.2	38.5	108.2	94	54	114.6	3.68	1.09
E.E	11.9	25.2	439.2	48.8	122.2	82	79.1	70.8	3.49	1.04
U.İ	11.9	27	288	35.6	98	87	70	84.1	2.61	0.77
R.B	13	28.9	415.9	37	124.1	85	75	68.2	2.87	0.85
Y.E	12.9	29.2	288	34.8	108.2	140	60.5	24.5	4.14	1.31
A.S	12.7	25.6	305	41.1	86	116	82.8	77	2.96	0.88
N.E	14	25.1	265.4	49.7	137.4	121	66.3	53.8	3.97	1.18
Ç.K	12.8	29.6	331.6	41.1	104	116	73.6	103.7	2.91	0.86
Ra.B	14	24.4	258.6	37.6	99	110	46.6	127.6	2.66	0.79
N.D	12.9	28.7	250.1	45.5	84	129	92.9	108.5	3.2	0.95
A.T	11.3	22.5	308.3	56.6	99	129	76.8	77	2.33	0.69
Re.B	13.6	25.4	305	67.8	104	94	70.8	75.3	2.65	0.79

Tablo XXIX: Arteriyel Trombozlu Grubun Toplu Sonuçları

A.S	PT sn	aPTT sn	Fibrinojen %mg	FV % Akt.	FVIII % Akt.	AT III % Akt.	Pro.C % Akt.	Pro.S % Akt.	aPC- SR	n-aPC- SR
Y.E	12.1	27.1	324.6	47.5	93.5	126	85.9	82.2	2.29	0.68
F.B	14	26	502	40.5	98	142	70.1	30.8	2.86	0.85
E.Ç	12.3	23.3	290.8	38.2	124.9	102	65.5	84.8	3.9	1.16
A.G	12.3	22.7	227.5	30.4	144.8	126	45.6	75.4	2.54	0.75
C.K	12.4	22.4	302.3	46.3	93.5	104	65.2	123.5	2.74	0.81
N.S	13.6	27.9	167.3	34	104	98	65	75.4	2.06	0.61
M.Ö	12.2	28.5	263.1	56.1	96	142	85.9	100.4	3.54	1.05
H.G	11.8	25.9	296	39.8	70	131	66.3	80.8	3.57	1.06
Ş.A	12.1	29.6	222.4	38.2	94	94	76.4	90.9	2.71	0.8
R.S	12.5	25.6	267.8	44.3	110	86	65.2	66.5	3.52	1.05
M.A	11.8	27.1	380.5	39.8	65	94	68.5	82.2	2.27	0.67
A.P	13.9	25.6	346.5	43.9	67	92	88.6	95.6	2.36	0.7
İ.Ş	12.5	27.7	346.5	43.2	117	87.5	65.1	95.1	3.06	0.91
Şr.A	12.3	29.6	317.9	35.3	110.5	131	76.8	90.9	3.57	1.06
Ş.Ş	13.2	38	335.2	44.3	171.4	94	66.4	120.9	4.05	1.2
B.A	13.5	27	258.6	48.8	88	116	47	91.5	2.56	0.76
B.F	15.1	27.7	296	44.3	94	130	82.7	-	2.65	0.79

Tablo XXX: Kontrol Grubunun Toplu Sonuçları

A.S	Yaş	Cins	PT sn	aPTT sn	Fibrin. %mg	FV %Akt	FVIII %Akt	AT %Akt	III Akt	Pro.C% Akt	Pro.S% Akt	aPC-SR	n.aPC-SR
B.T	39	K	12	27	216	39.4	137.4	94	96.6	!	!	2.26	0.67
S.B	45	K	12.4	24.3	258.6	42.8	124	100	68.9	68.9	75.3	3.49	1.04
S.G	45	K	13.5	27.2	367	39.1	134.4	114	90.1	98.9	2.65	0.79	
Ş.A	25	K	12.4	30.7	216	42.1	164.9	86	80.7	88.7	3.4	1.01	
Sv.A	28	K	13.3	26.6	240.2	38.5	91.6	116	44.3*	72.7	4.01	1.19	
Şb.A	23	E	13.5	27.7	285.3	45.5	106.6	96	83.8	76.7	3.2	0.95	
İ.E	45	E	11.9	32.2	331.6	45.5	94	140	81.5	118.3	3.12	0.93	
Z.U	33	K	12.4	33	240.2	32	108.2	84	87	98.9	3.18	0.94	
G.Ç	36	E	12.4	32.2	214.4	42.8	91.6	142	61.2	78.7	3.28	0.97	
A.G	30	K	12.3	28	248	!	114.5	102	71.9	!	4.21	1.25	
A.D	35	E	12.3	29.9	296.4	41.8	143.6	106	60.5	68.2	2.87	0.85	
M.B	45	E	12.9	31.7	278	39.1	128.6	125	87.1	133.8	4.04	1.2	
H.K	33	K	12.9	32	280.1	47.5	124	94	86.5	133	2.86	0.85	
A.K	32	K	13	25	290.8	49.2	91.6	86	86.4	133	2.56	0.76	
F.A	30	K	12.4	24.3	285.3	37.6	128.6	115	70.5	78.4	3.22	0.96	
C.G	36	K	11.6	26	196.8	40.4	119.5	94	73.6	85.3	4.6	1.37	
S.Y	32	K	12.4	27.7	254.3	31.3	100.8	106	106.1	89.4	2.85	0.85	
A.Ç	26	K	12	29.9	230.9	36.4	108.2	116	95.6	109.6	4.62	1.37	
H.B	29	K	13	31	280.1	38.5	100.8	100	101	81.3	2.97	0.88	
N.K	39	E	12	32.2	321.2	41.1	150.4	100	95.4	99.4	3.88	1.15	
İ.İ	41	E	12.4	29.7	229.2	46.3	124	96	75.9	98.9	4.21	1.25	
O.Y	35	K	12.8	29.7	302.3	38.2	142.6	94	73.8	118.3	2.87	0.85	
LE	49	E	13	24.2	248	38.5	119.5	100	85.4	79.2	3.95	1.17	
R.C	43	K	13.1	32	260.9	37	94	125	82.9	106.1	2.87	0.85	
Y.G	51	E	12.9	29.4	302.3	46.7	114.5	116	90.1	80.8	2.9	0.86	
D.Ç	28	K	14.1	34	263.1	40.7	119.5	131	105.4	80.8	3.33	0.99	
S.D	32	K	12.9	27.6	248	37.3	88	110	83.8	90.1	2.44	0.72	
V.S	46	K	13.7	27.5	362	48.8	114	87	125.2	74.6	2.67	0.79	
E.Y	31	K	12.9	30	321.2	40.4	119.5	94	90.1	79.2	3	0.89	
E.G	26	K	13	32.2	277.5	82	96	96	82.9	118.3	3.18	0.94	
Ş.Ş	33	K	12.4	30	263.1	78.4	92	121	105.4	94.6	3.51	1.04	
E.D	30	K	12.2	30.8	285.3	46.3	100.8	94	79.4	120.8	3.22	0.96	
Ş.Ç	21	K	13.4	30	275	31.5	149.2	106	60.8	92.7	3.49	1.04	
Ö.T	28	E	12.5	30.5	272.6	40.1	138.4	102	80	68.8	2.8	0.83	
A.C	53	E	12.4	27.7	390	48.4	90	!	92.6	79.2	4.01	1.19	
T.S	46	K	13.5	29.9	308.3	44.3	92	94	115.8	88.7	3.74	1.11	
S.E	27	E	13.5	28.3	216	42.5	92	85	92.6	99.4	3.76	1.12	
Z.Ç	32	K	12.9	32.2	197.4	44.7	103.2	104	73.6	78.4	3.71	1.1	
N.Y	22	K	13	29.9	277.5	42.8	100.8	!	62.4	108.7	3.42	1.02	
B.B	24	K	12.4	33.1	321.2	34.5	148.1	!	79.4	72.4	4.96	1.48	
N.K	37	E	13.5	32.2	250.1	39.4	88	102	91.7	78.4	3.48	1.03	
E.T	35	K	12.9	26	294.6	33	137.4	!	83.1	81	3.8	1.13	
S.T	33	E	11.9	27.7	390	42.1	140.5	116	75.9	88	3.55	1.05	
R.E	35	E	12	29.9	314.7	36.7	96	88	84	81.7	2.77	0.82	
N.B	31	E	13	29	305.3	!	98	94	135.6	!	3.1	0.92	
İ.O	35	E	12.9	30	246	76.4	116.1	98.8	68.5	88.7	0.6	0.14	
H.E	45	K	12.4	30.5	371.4	!	110.5	96	86.4	!	5.24	1.56	
E.Ü	40	K	12.9	33	282.7	!	94	88	104.9	81.7	3.26	0.97	
B.Ö	38	K	12	32.2	308.3	!	93.5	100	64.2	81	3.08	0.91	

Tablo XXXI : Venöz Tromboz Grubun'da Çalışılan Parametrelerin Toplu Sonuçları

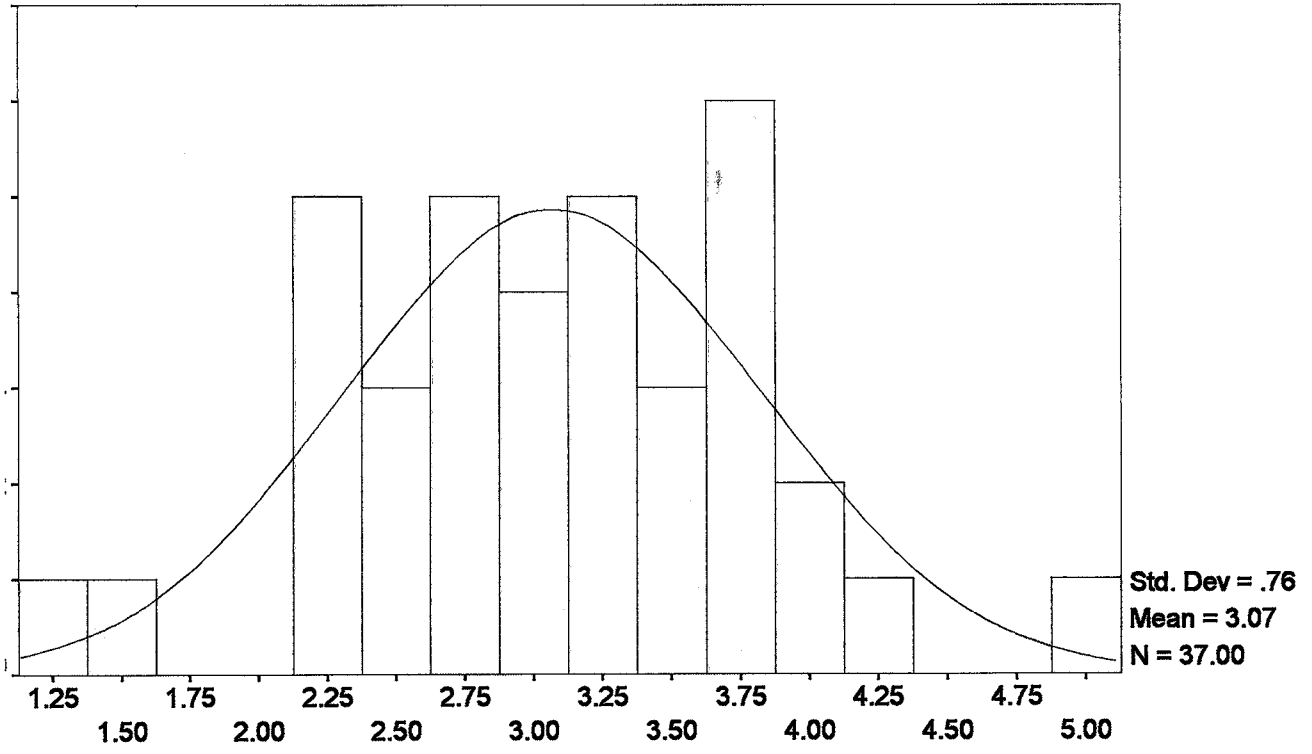
Parametre	Olgu Sayısı	Ort. ± SD	Dağılım Genişliği
Yaş	37	45.65±15.48	20-70
PT Sn.	37	12.92±0.84	11.3-14.70
aPTT Sn.	37	27.32±2.31	2.10-30.70
Fibrino%mg	37	315.41±60.2	214.4-502
F V % Akt.	37	44.3±10.15	26.6±69.3
FVIII%Akt.	37	116.67±20.9	84-161
ATIII%Akt.	37	109.27±20.6	66-144
Pro.C %Akt.	37	69.35±14.23	40.5-108.4
Pro.S %Akt.	37	92.65±36.12	23.6-150
aPC-SR	37	3.07±0.76	1.27-4.95
n.aPC-SR	37	0.91±0.23	0.37-1.47
Tromboz Yaşı	37	41.49±16.07	19-70

Tablo XXXII: Arteriyel Tromboz Grubun'da Çalışılan Parametrelerin Toplu Sonuçları

Parametre	Olgu Sayısı	Ort. ± SD	Dağılım Genişliği
Yaş	17	37.71±4.69	32-50
PT Sn	17	12.8±0.92	11.8-15.1
aPTT Sn	17	27.16±3.51	22.4-38
Fibrinojen %mg	17	302.65±73.64	167.3-502
F V % Akt.	17	42.05±6.12	30.4-56.1
F VIII % Akt.	17	102.45±27.01	65-171.4
AT III % Akt.	17	110.32±21.79	67.5-142
Protein C % Akt.	17	68.01±12.35	45.6-88.6
Protein S % Akt.	16	86.68±21.27	30.8-123.5
aPC-SR	17	2.96±0.62	2.06-4.05
n.aPC-SR	17	0.88±0.18	0.61-1.20
Tromboz Yaşı	17	35.29±3.62	30-40

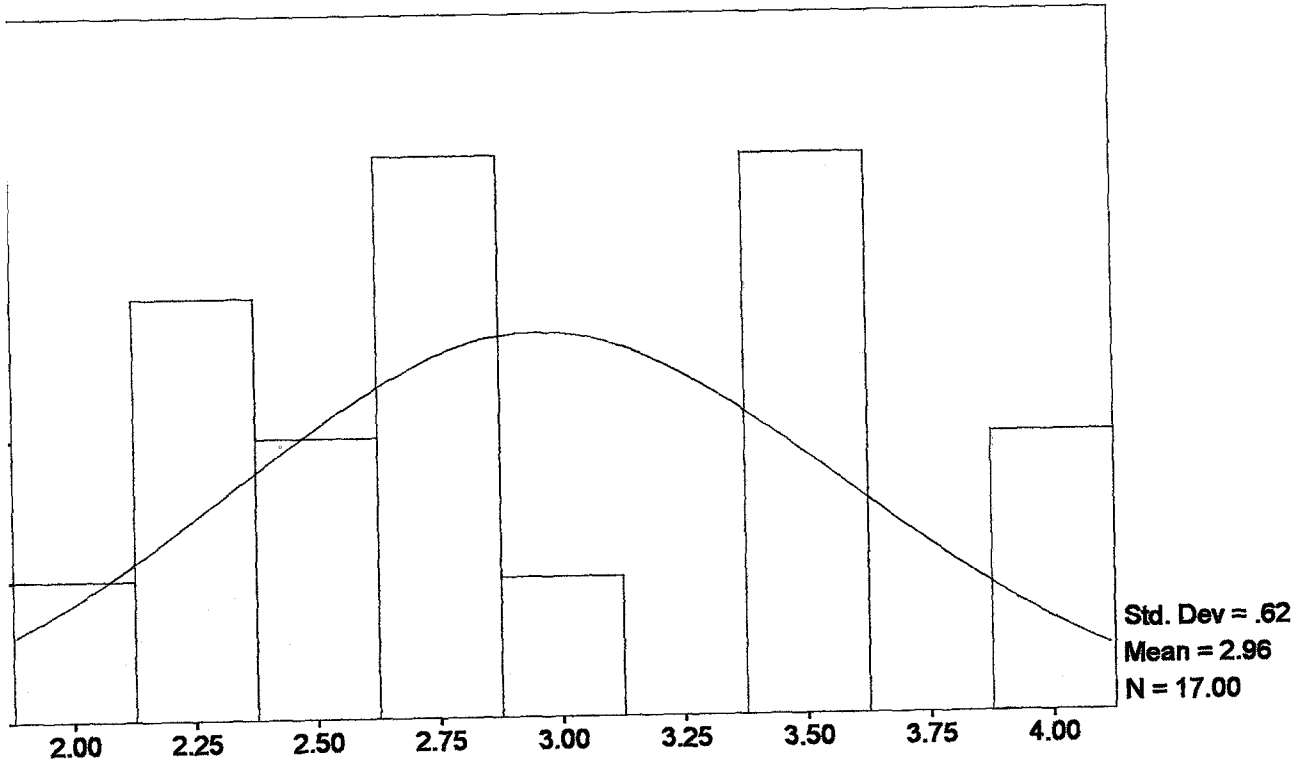
Tablo XXXIII: Kontrol Grubunda Çalışılan Parametrelerin Toplu Sonuçları

Parametre	Olgu Sayısı	Ort.± SD	Dağılım Genişliği
Yaş	49	40.53±9.47	21-53
PT Sn	49	12.72±0.55	11.6-14.1
aPTT Sn	49	29.55±2.53	24.2-34
Fibrinojen %mg	49	279.9±46.88	196.8-390
F V % Akt.	44	43.35±10.76	31.3-82
F VIII % Akt.	49	113.89±20.39	88-164.9
AT III % Akt.	45	103.42±14.19	84-142
Protein C % Akt.	48	85.75±15.93	60.5-135.6
Protein S % Akt.	45	91.78±17.76	68.2-133.8
aPC-SR	49	3.35±0.76	0.50-5.24
n.aPC-SR	49	0.99±0.23	0.14-1.56



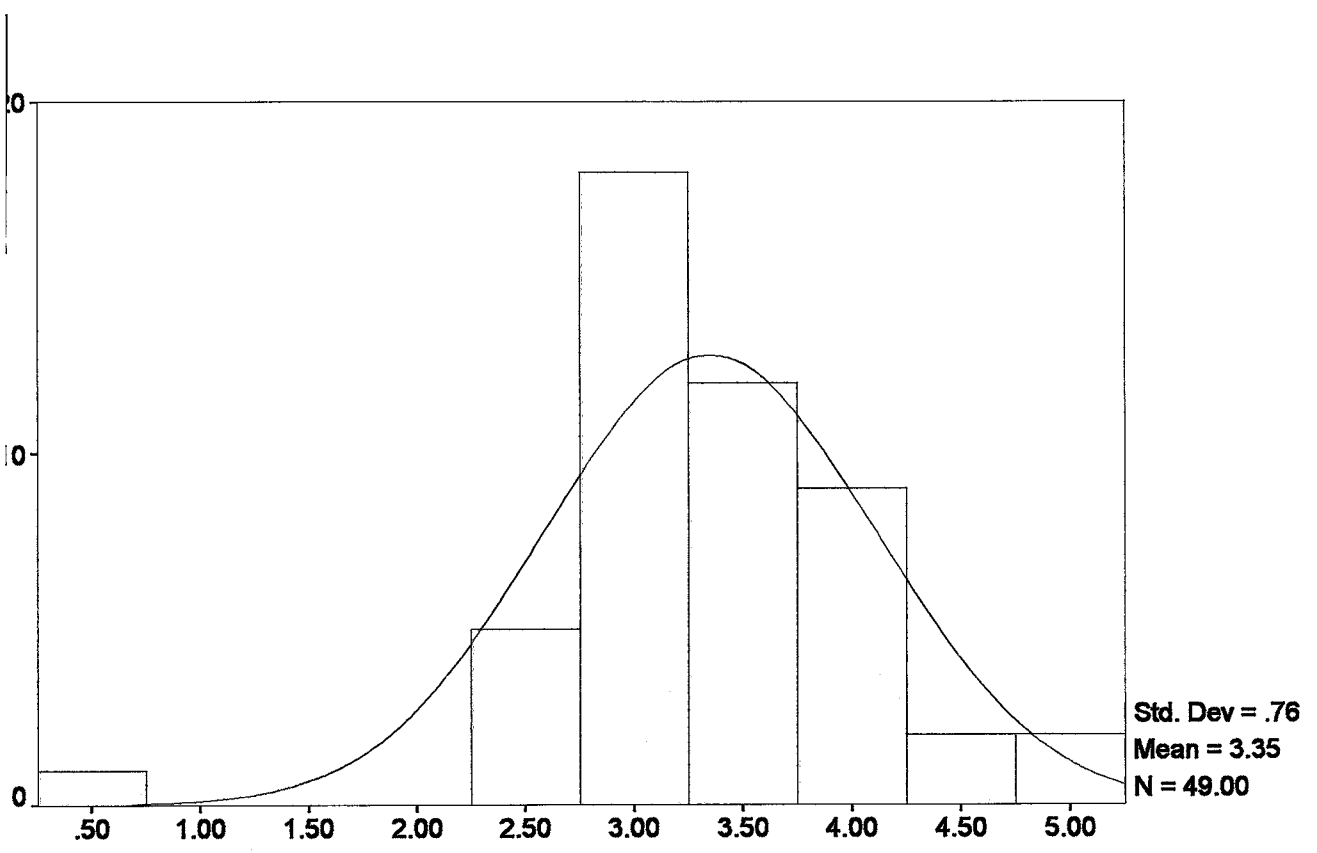
VTAPCSR : Venöz tromboz grubunun aPC-SR'i

* Hasta Sayısı



ATAPCSR : Arteriyel tromboz grubunun aPC-SR'i

* Hasta Sayısı



KAPCSR : Kontrol grubunun aPC-SR'i

* Denek Sayısı

TARTIŞMA

Genel popülasyonda, tromboembolik olaylara, kalıtsal kanama diyatezi tablolarına göre daha sık rastlanıldığı, Miletich ve arkadaşları (96) tarafından bildirilmiştir. İn vivo ortamda fibrin oluşumu, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler tarafından sınırlandırılmaktadır. Doğal antikoagülasyon sisteminde, kalıtsal bir aksaklığın tromboembolik komplikasyonlar oluşturduğu, herkes tarafından kabul edilmektedir. Ancak antikoagülasyon sisteminde rol oynayan proteinlerin, her birinin eksikliğinde tromboz oluşmadığı da bilinmektedir. α_2 makroglobulin, α_1 antitripsin ve C₁-inaktivatör gibi, antikoagülan işlev gören proteinlerin eksikliğinde tromboz tanımlanmamıştır. Bu gün eksikliğinde tromboz olduğu bilinen proteinler olarak, AT III, protein C, protein S ve Heparin Kofaktör II'yi sayabiliriz. Daha öncede belirtildiği gibi, 1993'de FV'deki bir nokta mutasyonunun (FV Leiden) da tromboz patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (6).

Venöz Tromboz

37 olguluk VT'lu grubumuzda, 12 olguda doğal inhibitör eksikliği (%32.43) ve iki olguda aPC direnci (%5.4) saptandı. Yanlız doğal inhibitörler ele alındığında, farklı ülkelerde ve farklı özelliklere göre seçilen hasta gruplarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ben-Tal ve arkadaşları'nın (97) İsrail'de yaptıkları, trombofilia tanımlayan 107 olguluk çalışmalarında, doğal inhibitör eksikliğini (AT III, Protein C, Protein S) %21.5 olarak bildirmişlerdir. Almanya'dan bildirilen ve 45 yaşından önce tromboz geçiren olguların çalışma kapsamına alındığı bir araştırmada, toplam inhibitör eksiklik oranını %20.7 (98); İtalya'da yapılan ve yine juvenil trombozuların alındığı çalışmada ise, %20 olarak bildirilmişlerdir (99). Bizim çalışmamıza, 70 yaşında ve 70 yaşından önce tromboz atağını geçiren olgular alınmıştır. Bilindiği gibi doğal inhibitör eksikliği sonucu meydana gelen trombozların %60'ı, 15 ila 35 yaş arasında görülür. Fakat yaşla birlikte tromboz atağına rastlanma olasılığı artmaktadır (3). *Elde ettiğimiz sonucun bildirilen çalışmalara göre, yüksek olması olasılıkla hasta yaşı ile ilgili olduğu kanısındayız.* Nitekim Grossman ve arkadaşları (100), çalışmalarında hasta yaşını 79 yaş ve altı olarak almışlar ve toplam eksiklik oranını %42.9 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca Hollanda'da ailesel trombozullarda %29.1 (101), İspanya'da

birinci tromboz atağı geçiren olgularda, %10.7 (102), İsveç'te ise %5.3 gibi oranlar bildirmişlerdir (103).

40-45 yaşlarından önce nedeni açıklanamayan venöz trombozlu olgularda, yaklaşık %15-25 oranında doğal inhibitör eksikliği saptanmaktadır. Bu grubun küçük bir kısmında, arteriyel trombozlu olgular oluşturmaktadır. AT III eksikliği olan grubun tromboz geçirme yaşı ortalama 40 ± 28.28 yıl iken, protein C eksikliği olan grubun 53.6 ± 14.01 yıl, protein S eksikliği olan grubun ise, 26.60 ± 9.58 yıl olarak saptandı. Tüm VT grubu dikkate alındığında, ortalama tromboz geçirme yaşı 41.49 ± 16.07 (19-70) yıldır. *Görülüyor ki, en erken yaşta tromboz geçirme riski protein S eksikliğinde ortaya çıkmaktadır.*

Yeni doğan döneminde saptanan trombotik olaylarda, nedeni saptanamayan 40-45 yaşından genç olgularda görülen, VTE ve/veya pulmoner emboli (PE) tablolarında, sözü edilen proteinlerin eksiklikleri araştırılmalıdır. VT grubumuzda, RVT'lu olguların dışındaki, *DVT+SVT'lu olguların % 54.54 (18/33) 40 yaşından önce tromboz atağı geçirdiği saptandı. Bu 18 olgunun ancak 6'sında doğal inhibitör eksikliği mevcuttu.* 40 yaşından önce ve sonra tromboz atağı geçiren, iki grup arasında çalışılan parametreler bakımından *aPTT ve protein C* dışında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır (*aPTT*, $t = 2.255$, $p = 0.024$; *protein C* $t = 4.927$, $p = 0.000$). Doğal inhibitör eksikliği dışında, hiç bir parametrenin, 40 yaşından önce tromboz geçirmesinde etkili olduğu saptanmamıştır. Nitekim doğal inhibitör eksikliği saptadığımız olguların, sağlıklı gruba göre tromboza rastlanma riski, odds ratiolar ile saptanmıştır. İstatistiksel ölçümlerin sağlıklı yapılabilmesi için, sadece protein C ve protein S eksikliği saptanan gruplar sayısal değer olarak elverişli olmuştur. *Protein C eksikliğinde odds ratio 1.7 olarak saptanırken, protein S eksikliğinde ise 5.6 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre protein S eksikliğinin, protein C eksikliğine göre daha kolay tromboza yol açmakta olduğunun düşünmekteyiz.*

VT atağının tekrarlama olasılığının varlığı ve bunun bağımsız bir risk faktörü olduğu da bilinmektedir. Olgularımızın %21.61'da, birden fazla tromboz atağı saptanmıştır. 8 olgunun sadece ikisinde doğal inhibitör eksikliği saptanmamıştır. *Yani tekrarlayan trombozluların % 87.5'unda (6/8), doğal inhibitör eksikliği saptanmıştır.* Heijboer ve arkadaşları (4), 23 doğal inhibitör eksikliği olgusunun 10'unda (%43.47) tekrarlayan tromboz atağı saptamışlardır.

VTE'de ailesel öykünün yeri yadsınmaz. Sadece 4 olgumuzda (%10.81) aile öyküsü ve yine sadece *birinde doğal inhibitör eksikliği saptanmıştır.*

Protein C eksikliğinde, ilk tromboz atağında yaklaşık %70 oranında risk faktörü saptanamazken, ancak %30'unda uyarıcı bir risk faktörü gösterilebilmiştir (3). *Bizim VT'lu olgularımızın %57.1'inde bilinen risk faktörleri saptanırken, geri kalan olgularda ise saptanamamıştır. Saptadığımız risk faktörleri arasında lohusalık birinci sırayı alırken, bunu sıklık sırası olarak gebelik, cerrahi girişim, şişmanlık ve OKS kullanımı takip etmektedir.* Bu oranlara göre, olgularımızın yarısından fazlasında risk faktörleri trombozu oluşumunu kolaylaştırmıştır diye biliriz.

*Kalıtsal AT III eksikliği, iyi bilinen trombofilia nedenlerinden biridir. Genç yaşta ve tekrarlayan tromboz atağı geçiren kişilerde, AT III eksikliği düşünülmelidir. AT III eksikliği olan kişilerin %51'inde VT, %2'sinde ise, arteriyel tromboz atağı görüldüğü bildirilmiştir (104,105). VT grubumuzda, iki olgunun AT III düzeyleri 2 SD'un altında saptandı. Ortalama tromboz geçirme yaşları 40.00±28.28 (20-60) yıldır. Birinci olgu, ilk tromboz atağını 20 yaşında geçirmiş ve atak tekrarlamıştır. Olgunun klinik tablosu, klasik AT III eksikliği tablosuna uymaktadır. AT III eksikliği olan olguların yaklaşık %85'i, 50 yaşından önce mutlaka bir VT atağı geçirmektedirler ve bu olguların %66'sı, ise 15 ila 35 yaşları arasındadır (106). Ayrıca AT III eksikliğinde, tromboz sık rastlanılmayan bölgelerde de görülebilmektedir. Mezenterik veya serebral venler bu bölgelerdendir (106,107). Birinci olgumuzda, hem DVT, hem de seyrek rastlanılan bir bölge olan serebral sinüs venlerinde tromboz saptandı. VT grubumuzda bir SVT'lu olgu daha vardı, fakat bu olguda çalışılan doğal inhibitörlerden birinin eksikliği gösterilemedi. AT III eksikliği olan diğer olgumuzun özelliği ise, ilk atağını 60 yaşında geçirmiş olması yanında, yerleşiminin sık rastlanılmayan bir bölgede yani retinal vende görülmüş olmasıdır. AT III eksikliği saptanan çalışmalarda bildirilen oranlar, %2 ila 13 arasındadır. *Bizim saptadığımız oran %5.4'tür. Scharrer %5 (98), Briet %4.4 (101), Felez %3.2 (102), Mannucci %7.5 (99), Malm %1.2 (103), Grossman %12.9 (100), Ben-Tal ise %7.5 (97) olarak bildirmişlerdir. Oranların farklı olmasında, hasta seçme kriterlerinin farklı olmasının etken olduğu kanısındayız.**

Kalıtsal heterozigot protein C eksikliğinin genetik geçişi otozomal dominant olup, protein C eksikliğinin daha ağır şekillerinin genetik geçişi ise, otozomal resesiftir. Klinik tablosu tıpkı kalıtsal AT III eksikliği gibi olup, protein C eksikliği olan aile

bireylerinin yaklaşık %75'i, yaşamları boyunca bir veya birden fazla tromboz atağı geçirirler (108,109). Olguların yaklaşık %70'inde, ilk atakta kolaylaştırıcı etmen saptanamamaktadır. 5 olgumuzun ikisinde risk faktörü mevcut olup, birinde cerrahi girişim diğeri ise obesite vardı. Olgularımızın ortalama tromboz geçirme yaşı 53.60 ± 14.01 (36-70) yıl olarak saptandı.

Nedeni açıklanamayan genç VTE'de, kalıtsal protein C eksikliği prevalansı %4-8 oranındadır (108-110). Fransa'da 45 yaşından önce tromboz atağı geçiren 117 hastada protein C eksikliğini %6.8 oranında (111), Hollanda'da %8.1 (101), Almanya'da %9.4 (98), Amerika'da %12.7 (100), İtalya'da ise %7.5 (99) oranında bildirilmiştir. *Bizim elde ettiğimiz oran ise %13.51'dir.* Grossman ve arkadaşlarının (100) elde ettikleri orana, çok yakın bir oran elde edilmiştir. *Bunun olası nedeni ise, hasta seçerken aynı yaş grubunu almış olmamızdır.* Nitekim bilindiği gibi, protein C eksikliğinde tromboz atağına rastlanma oranı yaşla birlikte artmaktadır. Bir olgumuz hem VT, hemde AT atağı geçirmişti. Önce DVT'u ardından, akut miyokard infarktüsü geçirmişti. Bu olgumuzda risk etmeni olarak şişmanlık ve sigara içimi öyküsü vardı. Tromboz atağı rastlama yaşı ise ilginç olarak 56'dır. Bir olguda ise, aile öyküsü vardı.

Kalıtsal protein C eksikliğinde, tıpkı AT III eksikliğinde olduğu gibi beklenmedik yerlerde, tromboz görülme olasılığı vardır (38). Wintzen ve arkadaşlarının (112) çalışmasında, %6 oranında serebral tromboz olgusu, Ben-Tal ve arkadaşları (97) ise, %37.5 gibi yüksek bir oran bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda ise, sadece bir olguda RVT, diğerlerinde ise DVT mevcuttu. Ayrıca bir olgumuzda hem arteryel, hemde venöz tromboz saptandı. *Protein C eksikliğinin nadirde olsa, arteryel tromboz oluşumunda rol oynadığını söyleyebiliriz.*

Miletich ve arkadaşları (113), semptomsuz protein C eksikliği olabileceğini, sağlıklı kan vericiler arasında yaptıkları çalışmada gösterdiler. Biz de, sağlıklı ve tromboz geçirmemiş kontrol grubunda, sadece bir olguda protein C eksikliği saptadık (1/48, %2.08). Miletich ve arkadaşlarının bildirdikleri oranda %2'dir. Bizim olgumuzun babası 58 yaşında, kız kardeşi ise OKS kullanımı sonrası 22 yaşında, DVT atağı geçirmiştir.

Kalıtsal protein S eksikliğinin klinik tablosu, kalıtsal AT III, protein C eksikliğinin tablosuna benzerdir. Kalıtsal protein S eksikliğinde, ilk trombotik atak ortalama 28 yaşında görülmekte (3,61,114,115), bizim protein S eksikliği olan grubun

trombotik atak geçirme yaşı ise, 26.60 ± 9.58 yıldır. Atakların %56'sında risk faktörü saptanabilmekte iken, bizim bulduğumuz oran ise %40'dır. 5 olgunun ikisinde risk faktörü saptanmış ve bu risk faktörlerinin biri gebelik iken, diğeri ise travmadır. Aksiller, mezenterik ve serebral venlerde tromboz görülebildiği gibi, tıpkı protein C eksikliğinde olduğu gibi warfarine bağlı deri nekrozu görülebilmektedir (62). *Bizim VT grubumuzda 5 olguda protein S eksikliği saptandı (%13.51)*. Ben-Tal %2.8 (97), Rodgers %5-6 (116), Gladson %5 (117), Pabinger %5 (108), Scharrer %6.3 (98), Briet %13.2 (101) ve Grossman %17.3 (100) olarak bildirmişlerdir. Yukarıda da belirtildiği gibi, aradaki farklılık çalışmaya kabul edilme kriterlerine bağlıdır. 5 olgumuzun 3'ü, 45 yaşından önce ilk atağı geçirmiş ve ikisinde tekrarlayan tromboz saptanmıştır. Hatta bir olgumuz, 3 defa atak geçirmişti. Fakat ilginç olan hiç bir olgumuzda aile öyküsü yoktu. Yukarıda da sözü edildiği gibi, beklenilmeyen yerlerde tromboz görülürken, bizim olgularımızda böyle bir durum saptanmamış olup, tümü DVT geçirmiştir.

Bazı çalışmalarda trombofilik hastaların bir kısmında, birden fazla doğal inhibitör eksikliği bildirilmiştir(118,119). *Bizim çalışma grubumuzda, kombine eksiklik saptanamadı.*

Olgularımız toplu olarak değerlendirildiğinde, *protein C ve protein S eksikliği eşit sayıda, ATIII eksikliği ise daha az sayıda saptanmıştır*. Protein S eksikliği genel popülasyonda, protein C'e göre daha az rastlanılmasına rağmen, trombozlu olgularda hemen hemen eşit sıklıkta görülmektedir (4,115). *Ayrıca protein S eksikliğinde tromboza rastlanma yaşı, diğer eksiklik gruplarına göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır. Ek bir bulgu olarak tromboz riski protein S eksikliğinde daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır.*

Arteriyel Tromboz

AT'da, VT'a oranla doğal inhibitör eksiklik sıklığı daha az oranda saptanmıştır (%29.41; %32.43). 17 olgunun 5'inde, doğal inhibitör eksikliği (%29.41) bulunmuştur. Bu olguların 3 tanesi protein C, bir tanesi AT III ve bir tanesi ise protein S eksikliğidir. Olguların ortalama tromboz geçirme yaşı, 35.29 ± 3.62 yıl (30-40) olup, 3 portein C olgusunun ortalama tromboz yaşı ise, 36.67 ± 4.04 (32-39) yıldır.

Bilindiği gibi fibrin oluşumu, plazma doğal inhibitör yoğunluğu ile ilgili olduğundan, bu inhibitörlerden birinin eksikliği ateroskleroz ve arteryel tromboz oluşumunu değiştirebileceği düşünülebilir. Fakat VT'da rolleri kesinleşmesine rağmen, arteryel trombozdaki rolleri hala tartışmalıdır. Meade ve arkadaşlarının (120) yürüttüğü Northwick Park Heart Study çalışmasında, hemostatik dengenin koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olarak, sadece fibrinojen ve FVII'yi bildirilmişler, doğal inhibitörlerin (AT III, Protein C, Protein S) bu riski arttırmadığını ileri sürmüşlerdir. *Bizim arteryel trombozlu grubumuzda, en sık karşılaştığımız risk faktörü sigara içimidir. Olguların yarısından fazlasında (%58.82) hiperkolesterolemi, yaklaşık yarısına yakın bir kısmında aile öyküsü (%47.05), %23.52'sinde hipertansiyon ve %17.64'ünde ise obesite saptanmıştır. Fibrinojen değerleri açısından, diğer gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanamadı.*

Doğal inhibitör eksikliğinde oluşan arteryel tromboz olguları, sadece bir iki olguluk bildiriler şeklinde literatürde yer almaktadır. Conard ve arkadaşları (30), 16 ailede anjiyografi ile tanı konmuş akut arteryel trombozunda, sadece bir bireyde AT III eksikliği saptamışlardır. Johnson ve arkadaşları (104), ATIII eksikliği olan bir ailenin 2 bireyinde tekrarlayan arteryel tromboz atakları geçirdiğini bildirmişlerdir. Tekrarlayan tromboz VT'lu olgular kadar olmasada, AT'lu olgularda da görülmektedir. *Sadece bir olguda iki kez atak öyküsü vardı ve iki atak yeri de farklı idi.* Bizim olgularımız arasında, 30 yaşında AMİ'ü tanısı anjiyografi ile doğrulanmış olan bir AT III eksikliği olan olgu vardı. Bu olguda risk faktörleri olarak sigara, obesite ve aile öyküsü vardı. Bu olgumuzun annesinde de, genç yaşta AMİ geçirme öyküsü mevcut olmasına rağmen, ailede AT III düzey taraması yapılamadı.

AT III eksikliği dışında, bir diğer çalışmalarında Grewal ve arkadaşları (121), arteryel trombozu olan 22 ailede, 3 protein C eksikliği olgusu saptamışlardır. Bunlarla birlikte kalıtsal protein C eksikliği olan gençlerde, iskemik atak ve miyokard infarktüsü geçiren olgular da bildirilmiştir (57,58,121). Protein C eksikliği olan olgu sayımız 3'dür. Bu sayıya ek olarak VT geçiren grupta bir olgunun hem VT, hem de AT geçirdiği saptanmıştı. Bu olguda eklenirse olgu sayısı 4 olacaktır. İki olgumuz 39 yaşında, bir diğeri ise 32 yaşında AT geçirmiştir. Protein C eksikliğinde, tromboz geçirme yaşı 36.67 ± 4.04 (32-39) yıldır. *Bu grubun VT grubuna göre daha erken AT geçirmesi, sadece bizim arteryel trombozlu olgularda yaş sınırlaması getirmemizden*

kaynaklanmaktadır. Yani protein C eksikliğinde AT daha erken yaşta ortaya çıkıyor diyemeyiz. Protein C eksikliği olan AT grubunda, aile taraması yapma imkanımız olmadı.

Protein S eksikliğinde arteriyel tromboza, diğer inhibitör eksikliklerinden daha fazla rastlanılmaktadır (65). Ancak protein S eksikliğinin arteriyel tromboz için, bağımsız bir risk faktörü olduğu, hala herkes tarafından kabul görmemektedir. 37 olguluk bir çalışmada, 45 yaşından önce arteriyel tromboz geçirmiş grupta, 3 protein S eksikliği saptanmış, ancak bu olgularda rastlanılan tromboz oranı normal topluma göre yüksek bulunmamıştır. Bu nedenle protein S eksikliğinin arteriyel tromboz için, bağımsız bir risk faktörü olduğu hala tartışmalıdır (60,61,122). Bizim çalışma grubunda sadece, bir tek protein S eksikliği saptandı. Bu olguda, hem periferik, hem de serebral arteriyel tromboz öyküsü vardı. Serebral trombozu 30 yaşında geçirmiş, risk faktörleri olarak sigara içimi ve hipertansiyon mevcuttu.

aPC Direnci

Protein C, fizyolojik inhibitörler sisteminin ana moleküllerden biri olup, gerek heterozigot, gerekse homozigot eksiklikleri morbidite ve mortalite bakımından, tüm dünyada önemli sosyo-ekonomik sorun oluşturmaktadır. Protein C ile birlikte, AT III, protein S ve heparin kofaktör II eksiklikleri VTE etyolojisinin, ancak %30'dan daha az kısmında sorumlu olmaktadırlar. 1993 yılında, tanımlanan aPC direnci ise, seçilmiş VTE olgularında yaklaşık % 20-60'ında saptanabilmektedir. aPC direncinin nedeni olarak, FV geninde nokta mutasyonu saptandıktan sonra, genetik geçişin otozomal dominant olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu genetik anormalliğin dünya yüzeyinde dağılımına bakıldığında, Avrupa ve Avrupa kökenli toplumlarda sık olduğu, fakat Asya ve Uzak Doğu toplumlarında hemen hemen hiç rastlanılmadığı bildirilmiştir (84,85).

Bu bilgilerin ışığında, bölgemizde rastlanılan VTE olgularında, aPC direnci incelenmesi yapılmıştır. aPC direnci taraması aPTT üzerinden yapılarak, direnç varlığını saptamada, aPC ve normalize edilmiş aPC duyarlılık oranları kullanıldı. *VT grubunda, aPC-SR'in <1.83'ün, n.aPC-SR <0.53'ün altında sadece iki olgu saptanmıştır (%5.40).* Bulduğumuz bu oran, daha önce yurt dışından bildirilen çalışmalardaki oranlardan oldukça düşüktür. Griffin ve arkadaşları (7), nedeni saptanamayan juvenil ve tekrarlayan trombozlularda, aPC direncini %52-64 oranında bildirmişlerdir. Bizim hasta seçme kriterlerimize uygun olarak hasta seçen Koster ve

arkadaşlarının (123), çalışmasında ise, aPC direncini %21 olarak bildirilmiştir. Faioni ve arkadaşlarının (124) çalışmasında ise oran %33'dür. Cadroy (83) ise yukarıda bildirilen oranlar içinde en düşük oranı saptamıştır (%19). Görüldüğü gibi bildirilen oranların tümü bizim oranın çok üstündedir. Gerçekte bu farklılığın hasta seçme kriterlerinden kaynaklandığını düşünsek, hasta seçme kriterlerimize uyan Koster'in çalışmasında da, saptadıkları oran yine bizden yüksetir. Akla gelen ikinci bir olasılık ise, bu farklılığın çalışılan olgu sayısının azlığından veya coğrafik yerleşimde de kaynaklanabildiğidir.

Bilindiği gibi, özellikle FII ve FX düzeyindeki düşüklükler aPC duyarlılık oranını arttırmaktadır (79). Biz çalışmamızda bu faktörlerin düzeyinden etkilenen protrombin zamanı testi ve klinik-laboratuvar olarak karaciğer parankim hastalığının olmamasını dikkate alındı. Çalışmamızda bildirilen faktör düzeylerine bakmamak, çalışmamızın bir eksiği olabilir. Belkide aPC-SR'lerin düzeyinin yüksek çıkması veya diğer bir deyişle aPC direnç oranının bu kadar düşük çıkması, belki bu savla açıklanabilir. Fakat kontrol grubu ile aPC-SR oranları arasında bir istatistiksel bir fark saptanmadığından, bu savımızda yerinde olmadığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Nitekim Ronde ve arkadaşlarının (79), çalışmasında aPC duyarlılık oranı FII ve FX düzeylerinden etkilenmediğini göstermişlerdir. Venöz ve arteriyel tromboz gruplarının ortalama aPC-SR değerleri, kontrol grubunun değerlerine göre bir az düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (KaPC-SR-VTaPC-SR $t=1.7$, $p=0.093$; kaPC-SR-ATaPC-SR $t=1.914$, $p=0.06$).

Legnani (125), aPC direncinin çok yüksek oranda biyolojik olaylardan etkilendiğini ve direnç saptanan olguların bir kaç kez farklı zamanlarda kontrol edilmesi gerektiğini ileri sürmüştür. Bizim oranlarımız düşük çıktığından, olgularımızı tekrar incelenmeyi düşünmekteyiz. Sağlıklı sonuçlara ulaşmak için, denek sayılarını da artırmak gerekecektir.

Acaba bu farklılık, genetik bozukluğun coğrafik dağılımından mı kaynaklanıyor ? diye düşünülebilir. Bölgemizde FV Leiden sıklığı konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Gerçekte aPC direnci olan, olguların tümünde olmasa da büyük çoğunluğunda (yaklaşık %95'inde) FV Leiden mevcuttur. Bizim çalışmamızda tamamen sağlıklı 49 deneklik kontrol grubunda, sadece bir olguda aPC direnci saptandı (%2.04). Avrupa kökenli normal popülasyonda, aPC direnci sıklığı yaklaşık %5-7

olarak bildirilmiştir. Bizim bulduğumuz oran yine görüldüğü gibi daha düşüktür. Olasılıkla bu genetik anormallik, bölgemizde az rastlanılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, örneğin Yavuz ve arkadaşları (126), 11 VT'lu olgunun ikisinde (%18,2); 92 deneklik kontrol grubunda ise %4,3 oranında aPC direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmada direnç sınırını 2.36 olarak saptamışlardır. Tüm çalışmalar toplu olarak değerlendirildiğinde, bizim sınır değerimiz diğer çalışmaların tümünden daha düşük olarak saptanmıştır. Farklılığın bir nedeni de bu olmaktadır. Özçelik ve arkadaşları (127), normal ve tromboz atağı geçirmemiş 120 kişide, FV Leiden allel sıklığını %4.58, taşıyıcılık oranını ise %9.16 olarak saptamışlar, fakat hiç homozigot birey bulamamışlardır. Toplumumuzda FV Leiden sıklığının, Avrupa'nın beyaz topluluğuna eşit oranda olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca Gürgey ve arkadaşları (128), 12 trombozlu ve 20 kontrol bireyi içeren bir çalışmada trombozlualarda %40, kontrolde %5 sıklıkta FV Leiden bildirmişlerdir.

aPC direnci saptanan 2 olguda DVT geçirmiş ve her ikisinde 2 kez atak geçirmişlerdir. Olguların biri 39, diğeri ise 45 yaşında ilk ataklarını geçirmişler ve her ikisinde de aile öyküsü mevcut değildi.

aPC-SR'ların, cinsiyet ve yaş değişkenleri ile etkilenip etkilenmediği de incelenmiştir. Leiden Thrombophilia Study'de erkeklerin antikoagülan yanıtının daha iyi olduğunu ve yaşla birlikte aPC-SR'in arttığını bildirmişlerdir (123). Svensson ve Dahlback'e göre aPC-SR değerleri yaş ve cinsiyetle etkilenmemektir (10). *Bizim çalışmamızda da, Svensson ve Dahlback'in bulgularını destekler veriler elde edilmiştir.* Ancak erkeklerde kadınlara göre %6 oranında yükseklik saptanan çalışmalarda bildirilmiştir (80,81).

Çalışılan parametreler içinde sadece aPTT ve protein C, hem venöz hem de arteryel grupta kontrol grubuna göre farklı bulunmuştur. Bu bulguyu Svensson ve Dahlback'in (10) çalışmasında desteklemektedir (kaPTT-VTaPTT $t=0.322$, $p=0.004$; kaPTT-ATaPTT $t=4.194$, $p=0.000$).

Bizim olgu ve kontrol plazmalarımız -80°C 'lik derin dondurucuda çalışılınca kadar saklandı. *Olgu ve kontrol gruplarının FV düzeyleri düşük olarak saptanmasına rağmen, bu düşüklüğün aPC direncini etkilemediği görüldü.* Nitekim Ronde ve arkadaşları (79), FII, FV, FVIII, FIX, ve FX düzeylerine göre aPC direncini incelemişler, FV dışında diğer faktörlerin aktivitelerinde saptanan düşüklüklerin, aPC

direncini etkilediğini göstermişlerdir. FV aktivitesi %20 iken aPC-SR 3 civarında, %100 iken de aynı sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların tümünde, toplanılan hasta ve kontrol plazmaları -70°C'lik derin dondurucularda biriktirilip, daha sonra çalışılmıştır. Plazmaların uzun süre derin donducuda bekletilmesi, donmuş plazmanın çözündürülüp tekrar dondurulması, ve çözüldükten 2 saat sonra bile aPC-SR'in etkilenmediği ileri sürülmüştür (78,123,129). Hem çalışma grubu, hem de kontrol grubu plazmaları beklediği için, aPC-SR yerine n.aPC-S'in dikkate alınması daha doğru olacak kanısındayız. FV düzeyleri düşük olarak saptanmasına rağmen, FVIII düzeyleri çalışılan gruplarda düşük olarak saptanamadı.

FV genetik mutasyonun, aPC direnci ile ilişkili olabileceği Bertina ve Zöller'in çalışmalarında gösterilmiştir (9,11,130). Ronde ve arkadaşları (79), FV Leiden'in heterozigotluk ve homozigotluk durumuna göre, aPC-SR ve n.aPC-SR oranlarını karşılaştırmışlardır. aPC-SR <2.16, n.aPC-SR <0.84'ün altında resistans olarak kabul edilmiş ve n.aPC-SR değeri 0.45-0.70 arasında FV Leiden mutasyonun heterozigot, <0.45'in altında ise homozigotluk durumunun olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgilere göre, *olgumuzun birinin homozigot (n.aPC-SR=0.37), diğerinin heterozigot (0.46) olabileceğini ileri sürebiliriz.* Kontrol grubunda rastlanılan denekte, ise heterozigotluğun olabileceği var sayımında bulanabiliriz.

Protein C ve protein S eksikliklerinde, aPC oranının etkilenip etkilenmediği düşünülmüş ve Griffin ve arkadaşları (7), protein C-protein S düzeyleri ile etkilenmediğini çalışmalarında bildirmişlerdir Ronde ve arkadaşları (79), özellikle protein S aktivitesinin %20'nin altında olduğu durumlarda etkilendiğini, %20'nin üstünde ise bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. *Bizim çalışmamızda protein S düzeyleri ile aPC-SR arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı ($r=-0.256$, $p=0.125$).* Aynı durum, protein C için de geçerlidir ($r=0.039$, $p=0.815$). Svensson ve Dahlback'da (10), serbest protein S düzeyleri ile aPC-SR arasında bir ilişki saptayamamışlardı. Griffin ve arkadaşları (7), heterozigot protein C ve S eksikliği olan 22 olguda aPC-SR değerlerinin etkilenmediğini göstermişlerdir.

Doğal inhibitör eksikliklerin, normal popülasyona göre tromboz riskini %5-10 oranında arttırdığı bilinmektedir. Ancak aPC direncinin tanımlanmasından sonra, aPC direnci ile birlikte diğer proteinlerin genetik mutasyonları tromboz riskini daha da arttırmaktadır (88). FV mutasyonunun heterozigot tipi, tromboz riskini 5-10 kez

arttırırken, homozigot tipi ise 50-100 kez arttırmaktadır. Bizim saptadığımız aPC dirençli, olgu sayısı istatistiksel çalışmalar için yeterli olmaması yanında, yeterli olgu sayısı protein C ve S eksikliğinde saptandı. *Protein C eksikliği için tromboz riski kontrol grubuna göre 1.7 kat, protein S için ise 5.6 kat olarak bulundu.* aPC direnç oranları, 3'ün altında ve 3'ün üstündeki oranlar diye iki gruba ayrılmış ve tromboz riski saptanmaya çalışıldı. 3'ün altındaki grupta odds ratio VT grubunda 0.57 olarak saptanırken, AT grubunda ise 0.34 olarak hesaplanmıştır.

Tromboza yatkınlığı olan bazı ailelerde, birden fazla genetik anormallik gösterilmiştir. aPC direncinin, protein S ve protein C eksikliği ile birlikteliği bildirilmiştir (118,119,129). Bizim çalışmamız genetik bir çalışma olmadığından, bu konuda bir yorum yapılamamaktadır. *aPC direnci ile diğer protein eksikliklerinin birlikteliği saptanmamıştır.*

Bilindiği gibi kalıtsal inhibitör eksikliğinde, tromboz atağı erken yaşta ortaya çıktığından, biz de VT grubumuzu 40 yaş öncesi ve sonrası tromboz geçiren olgular olarak ikiye ayırdık. *Çalışılan parametrelerle ilişkili olarak iki grup arasında bir farklılık saptanamadı.* Kalıtsal inhibitör eksikliğinin ikinci özelliği ise, tromboz atağının tekrarlamasıdır. *Nitekim tekrarlayan trombozlu olgularımızın, protein C düzeyleri diğer tromboz atağı tekrarlamayan ve kontrol grubuna göre daha düşük saptandı* ($z=3.5, p=0.0005$). *Yine aPTT değerleri tekrarlayan trombozda daha düşüktü* ($z=2.47, p=0.013$). Lensen ve arkadaşları (131), aPC direnci olan olgular ile heterozigot protein C eksikliği olan olguları, tromboz geçirme yaşlarına göre incelemişler ve her iki grubun ortalama tromboz geçirme yaşlarının aynı olduğunu, fakat aPC direnci olan olguların tromboz geçirme riskinin, heterozigot protein C eksikliğinden daha az olduğunu vurgulamışlardır.

Arteriyel tromboz ile aPC-SR ilişkisi, VT-aPC direnci arasındaki gibi kesin olmadığı düşüncesi vardır. Heterozigot FV Leiden'e sahip bireylerde, arteriyel tromboz riski normal popülasyondan farklı değildir. *Bizim AT'lu grupta, hiç bir olguda aPC direnci saptanmadı.* Ayrıca arteriyel tromboz grubunda, *aPC direncinin, diğer bilinen risk faktörleri ile ilişkili olmadığını ve tromboz riskini belirgin oranda arttırmadığını saptadık* (odds ratio 0.339; %95 CI 2.299,-1.621).

Bu konuda yapılan en geniş çalışmalardan biri, Emmerich ve arkadaşlarının (132) çalışmasıdır. Yalnız bu çalışmada FV Leiden sıklığı araştırılmış, aPC-SR saptanmamıştır. Miyokard infarktüsü geçiren 643 kişi ile yaş açısından uyumlu 726

sağlıklı birey incelenmiş, heterozigotluk prevalansı infarktüsülerde %5.1 iken, sağlıklı grupta %4.6 olarak saptamışlardır. Heterozigotluğun infarktüs riskini arttırmadığını, ancak, homozigot bireylerde arteriyel tromboz görülebileceğini bildirmişlerdir. Linblad ve arkadaşları (89), periferik arteriyel trombozu olan 3 olguda aPC direnci (<1.6) bildirmişlerdir. Cushman ve arkadaşları (133), farklı yerleşimli arteriyel trombozlu olguda, aPC direncini normal gruptan farklı bulmamışlardır. Bu çalışmaların sonuçları yanında, Marz ve arkadaşları (134), 224 miyokard infarktüsü olgu ile 196 sağlıklı bireyde FV Leiden sıklığını araştırmışlar ve heterozigotluk oranını %9 olarak saptamışlardır. Heterozigot FV Liden'in, miyokard infarktüsü riskini arttığını bildirmişlerdir.

FV Leiden homozigot bireylerde, arteriyel tromboz görüldüğü bilinmektedir. Holm ve arkadaşları (86), homozigot genç (40 yaşından küçük) iki kadın hastada miyokard infarktüsü saptamışlar ve FV Leiden'in miyokard infarktüsü için risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür.

Miyokard infarktüsü ve periferik arteriyel hastalık dışında, görülen arteriyel trombozlu olgular, aPC direnci açısından incelenmiştir. Ridker ve arkadaşlar (82), stroke geçirmiş 209 kişilik bir grupta, heterozigotluk durumun normal popülasyondan farklı olmadığını bulmuşlardır. Yine bu çalışmada miyokard infarktüsü, 374 olgu ve 121 derin ven trombozlu olgu da vardır. Miyokard infarktüsünde rastlanılan heterozigotluğun, normal popülasyondan farklı olmadığı ancak, venöz trombozda oranın yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Stroke'da da tıpkı miyokard infarktüsü ve periferik arteriyel hastalıkta olduğu gibi aPC direnci tromboz riskini arttırmamaktadır. Fisher ve arkadaşları (90), stroklu 63 olgunun 6'sında aPC direnci saptarken, genetik olarak FV Leiden mutasyonu saptayamamışlardı. Fakat bir Avusturya çalışmasında, aPC direncini %20 olarak bulmuşlar ve stroke'un aPC direnci ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (87).

aPC direnci beklenen düzeyde saptanamamış, bu durumda olasılıkla FV Leiden mutasyonun bölgemizdeki sıklığından kaynaklandığı savını önesürmekteyiz. Bu durumu doğrulamak için, bir sonraki çalışmamızın FV Leiden mutasyonunun bölgemizdeki sıklığını taramak yönünde olması gerektiği düşüncesindeyiz.

SONUÇ

Bu çalışmada doğal inhibitör eksikliği, VT grubunda %32.43, AT grubunda ise, %29.41 oranında saptandı. aPC direncini VT grubunda %5.40 olarak bulurken, AT grubunda ise, hiç bir olguda gösterilemedi.

VT grubunda, protein C ve protein S'in *fonksiyonel* eksikliğini eşit sayıda (5'er olgu, %13.51) saptarken, AT III eksikliği (*immunolojik yöntemle*) ancak 2 olguda (%5.40) gösterildi. Sağlıklı kontrol grubunda ise, semptomsuz 1 protein C eksikliği olgusu (%2.08) saptandı.

Çalışma grubumuzda, protein C ve protein S eksikliği eşit sayıda saptanmasına rağmen, protein S eksikliğinde tromboz daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve tromboz riski protein C eksikliğine göre daha yüksek olmaktadır. Hem protein C ve protein S eksikliğinde trombozu kolaylaştıran risk faktörleri eşit oranda (%40) saptanmıştır. Yani olguların %40'ında risk faktörü saptanırken, %60'ında ise gösterilememiştir.

AT III eksikliğinde, 2 olguda da risk faktörü mevcut değildi ve tromboz geçirme riski olgu sayısının azlığı nedeniyle hesaplanamadı. AT III eksikliğinde, tromboz geçirme yaşı, protein S eksikliğine göre daha geç yaşta olmaktadır.

VT grubunda, 7 olguda atak tekrarlamış; 6 olgu 2 atak geçirirken, bir olgu ise 3 kez geçirmişti. Tekrarlayan olguların, ikisinde protein C, ikisinde protein S ve birinde AT III eksikliği saptanırken, diğer ikisinde ise bir eksiklik mevcut değildi.

%5.4 olguda birinci dereceden, %5.4 olguda ikinci dereceden akrabalık vardı. 4 olgunun sadece birisinde, protein C eksikliği saptandı.

Protein C eksikliği olan 5 olgunun birinde, hem arteryel hem de venöz tromboz mevcut iken, diğer olgularda RVT ve DVT vardı. AT III eksikliğinde de RVT, DVT ve SVT saptanırken; protein S eksikliğinde ve aPC direncinde tüm olgular DVT geçirmişlerdi.

40 yaş altı ve 40 yaşından büyük grup karşılaştırıldığında, sadece aPTT ve protein C düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptandı.

VT grubunda sadece 2 olguda ise, aPC direnci mevcuttu (%5.40). aPC direncinin cinsiyet ve yaşla etkilenmediğini saptadık. Tromboz geçirme riski, tıpkı AT III eksikliğinde olduğu gibi, olgu sayısının azlığı nedeniyle saptanamadı. Bu iki olguda

da risk faktörü mevcut değildi. Bu iki olgunun biri 2 kez atak geçirirken, diğeri ilk atağını geçirmişti.

AT grubunda saptanan %29.41'lik doğal inhibitör eksikliğinde, bir olguda AT III eksikliği (%5.88), 3 olguda protein C eksikliği (%17.64) ve bir olguda ise, protein S eksikliği (%5.88) vardı. Olguların tümünde rastlanılan ana risk faktörü sigara idi. Olgu seçiminde yaş sınırlaması getirildiği için, tromboz geçirme yaşı konusunda bir yorum yapılamamaktadır. Olgu sayılarının azlığı nedeniyle tromboz geçirme riski hesaplanamamıştır. AT grubunda doğal inhibitör eksikliğinin, tromboz oluşumunda rolü konusunda, olgu sayısının azlığı nedeniyle yorum yapılmamıştır.

Protein S eksikliği dışında diğer eksikliklerde, olgular sadece AMİ geçirirken; protein S eksikliği olan olguda hem periferik arteriyel, hem de serebrovasküler hastalık saptanmıştı. Protein S eksikliği olan olguda tromboza iki kez rastlanırken, diğer olgularda tromboz ilk kez ortaya çıkmıştı.

5 olgunun ikisinde (%40), birinci dereceden akrabalık vardı.

aPC direnci hiç bir olguda saptanamadı. AT grubunda etyolojik bir önemi olamayacağı kanısındayız.

ÖZET

VTE'in, kardiyovasküler olaylar arasında miyokard infarktüsü ve stroktan sonra üçüncü sırayı alması ve pulmoner emboli gibi ölümcül komplikasyonlara yol açması önemini bir kat daha arttırmaktadır. VTE etyolojisinde kalıtsal hiperkoagülabilitate tabloları %30'undan daha azından, aPC direnci ise %20-60'ından sorumlu olmaktadır. Bu amaçla bölgemizde, 70 yaşından küçük yaşta VTE tanısı alan 37 olgu (31 DVT, 4 RVT, 2 SVT), kıyaslama olasılığı olsun diye; 40 yaşından önce arteriyel tromboz atağı geçiren 17 olgu (14 Mİ, 2 tıkaçıcı SVH, 1 periferik arteriyel hastalık) ve 49 sağlıklı-gönüllü denek çalışma gruplarını oluşturdu. AT III düzeyi immunofotometrik (Liatest, Diagnostica Stago), protein C ve serbest protein S düzeyi koagülometrik (Diagnostica Stago), aPC direnci ise aPTT Automated ve insan kaynaklı purified APC kullanılarak (Diagnostica Stago), aPTT üzerinden yapıldı. Tüm çalışmalarda, ST4 yarı otomatik koagülometre (Diagnostica Stago) kullanıldı. VT grubunda %32.43, AT grubunda ise, %29.41 oranında doğal inhibitör eksikliği saptandı. VT'da AT III eksikliği %5.40 (2 olgu), protein C eksikliği %13.51 (5 olgu), protein S eksikliği %13.51 (5 olgu); AT'da AT III eksikliği %5.88 (1 olgu), protein C eksikliği %17.64 (3 olgu) ve protein S eksikliği %5.88 (1 olgu) oranında saptandı. aPC direnci olarak VT grubunda 2 olgu (%5.40) saptanırken, AT grubunda hiç bir olguda aPC direnci gösterilemedi. Kontrol grubunda bir olguda (%2.08), protein C eksikliği saptandı. Protein S eksikliğinde tromboz atağı, diğer protein eksikliklerine göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve protein S eksikliği protein C eksikliğine göre daha fazla tromboz riskine yol açmaktadır. VT grubunda ana risk faktörü olarak lohusalık dönem saptanırken, arteriyel trombozda ise sigara içimi ilk sırayı almıştır. Arteriyel tromboz grubunda, protein S eksikliği hem periferik hem de serebral arteriyel tromboza neden olmuştur.

aPC direnci beklenen düzeyde saptanamamış, bu durumda olasılıkla FV Leiden mutasyonun bölgemizdeki sıklığından kaynaklandığı savını önesürmekteyiz. Bu durumu desteklemek için, bir sonraki çalışmamızı FV Leiden mutasyonunun bölgemizdeki sıklığını taramak olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ: A population-based perspective of the incidence and case-fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 151:933-937, 1991
- 2) Salzman EW, Hirsh J: The epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Salzman EW (eds): Hemostasis and thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, 3th Edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994, p 1275-1296
- 3) Bauer KA: The hypercoagulable State. In Ratnoff OD, Forbes CD (eds): Disorders of Hemostasis., 3th Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, p 228-258
- 4) Heijboer H, Brandjes DPM, Büller HR, Struk A, Wouter TC: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 323:1512-1516, 1990
- 5) Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 331:1630-1641, 1994
- 6) Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl.Acad. Sci.* 90:1004-1008, 1993
- 7) Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA: Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 82:1989-1993, 1993
- 8) Sun X, Evatt B, Griffin JH: Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 83:3120-3125, 1994
- 9) Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, Reitsma PH: High risk thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (Activated protein C resistance). *Blood* 85:1504-1508, 1995
- 10) Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 330:517-522, 1994
- 11) Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H, Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64-67, 1994
- 12) Hull RD, Raskob GE, Coates G, Panju AA: Clinical validity of a normal perfusion lung scan in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 97:23-25, 1990
- 13) Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S: Frequency of thromboembolism in man. *N Eng J Med* 272:1278-1280, 1965
- 14) MacIntyre IMC, Ruckley CV. Pulmonary embolism: A clinical and autopsy study. *Scott Med J* 19:20-22, 1974
- 15) Porter JM, Moneta GL: International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: An update. *J Vasc Surg* 21:635-645, 1995
- 16) Lorenzo FD, Kakkar VV: Deep vein thrombosis. London, Martin Dunitz Ltd. 1996
- 17) Haake DA, Berkman SA: Venous thromboembolism after hip surgery. *Clin Orthop* 242:212-215, 1989
- 18) Togli MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Eng J Med* 335:108-114, 1996
- 19) Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE: Oral contraceptive estragen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 133:32-37, 1991
- 20) WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 346: 1575-1582, 1995
- 21) Kakkar VV, Howe CT, Nicolades AN: Deep vein thrombosis of the leg : Is there a high risk group? *Am J Surg* 120: 527-530, 1970

- 22) Goodnough LT, Saito H, Manni A: Increased incidence of tromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five drug chemotherapy regimen: A study of 159 patients. *Cancer* 54:1264-1267, 1984
- 23) Coon WW, Willis PW, Keller JB: Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumsh Community Health Study. *Circulation* 48:839-841, 1973
- 24) Sigel B, Ipsen J, Felix WR: The epidemiology of lower extremity deep vein thrombosis in surgical patients. *Ann Surg* 179:278-290, 1974
- 25) Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K: Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression calf. *Br Med J* 1:131-135, 1972
- 26) Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K: Blood group and blood clotting. *Lancet* 1223-225, 1971
- 27) Dhillon KS, Askander A, Doraisamy S: Postoperative deep vein thrombosis in Asian patients is not a rarity: A prospective study of 88 patients with no proflaxis. *Br J of Bone and Joint Surgery* 78(3): 427-430, 1996
- 28) Thomas DP, Merton RE, Wood RD, Hockley DJ: The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. *Br J Haematol* 59:449-451, 1985
- 29) Ulutin ON: Doğal İnhibitörler. *Klinik Gelişim* 4:1484-1488, 1991
- 30) Conard J, Samama MM: Inhibitors of coagulation, atherosclerosis and arterial thrombosis. *Semin in Thromb and Hemost* 12(2):87-90, 1986
- 31) Nordoy A: Haemostatic factors in coronary heart disease. *J Int Med* 233: 377-383, 1993
- 32) High KA: Antithrombin III, Protein C, and Protein S. Naturally occurring anticoagulant proteins. *Arch Pathol Lab Med* 112:28-36, 1988
- 33) Bick RL: Clinical relevance of antithrombin III. *Seminars Thrombosis and Hemostasis* 8 (4) : 276-287, 1982
- 34) Briet E, Engesser L, Brommer EJP: Regulation of blood coagulation and thrombosis. *Haemostasis* 15:228-232, 1985
- 35) Brinkhouse KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH: Inhibition of blood clotting and unidentified substances which act in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin to thrombin. *Am J Physiol* 125:683-687, 1939
- 36) Abilgaard U: Purification of two progressive antithrombins of human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 19:190, 1967
- 37) Seegers WH, Miller KD, Andrews EB, Murphey RC: Fundamental interaction and effect of storage, other adsorbents and blood clotting plasma antithrombin activity. *Am J Physiol* 169:790, 1952
- 38) Rosenberg RD, Bauer KA: The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, (eds). 3th Edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 3th Edition, 1994, p 837-860
- 39) Egeberg O. Inherited AT III Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13:516-530, 1965
- 40) Meade T, Dyer S, Howarth D, Imeson J, Stirling Y: Antithrombin III and procoagulant activity: Sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol* 74:77, 1990
- 41) Tait R, Walker I, Davidson J, Islam S, Mitchell R: Antithrombin III activity in healthy blood donors: Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br J Haematol* 75:141, 1990 (letter)
- 42) Harper P, Luddington R, Daly M: The incidence of dysfunctional antithrombin variants: Four cases in 210 patients thromboembolic disease. *Br J Haematol* 77:360, 1991
- 43) Sas G, Blasko G, Banhegyi D: Abnormal AT III (AT III Budapest) as a cause of familial thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 32:105-115, 1974
- 44) Sakuragawa N: Normal and abnormal AT III. In. Ulutin ON (eds): Lectures XIIIth Meeting of the international society of haematolog (European&African Division), Istanbul, Meta Basım Yayım Sanayi ve Tic. Ltd. Ş, 1995, p 178-182
- 45) Cosgriff T, Bishop D, Hershgold E: Familial AT III deficiency: its natural history, genetics, diagnosis and treatment. *Medicine* 62:209-217, 1983

- 46) Seegers WH, Ulutin ON: Antithrombin II anticoagulant (autoprothrombin II-A). *Thromb Haemost* 6:271, 1961
- 47) Seegers WH, Novoa E, Henry RL, Hassauno HI: Relationship of new vitamin K-dependent protein C and old autoprothrombin II-A. *Thromb Res* 8:543, 1976
- 48) Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 68:1370-1373, 1981
- 49) Broze JG, Miletich JP: Biochemistry and physiology of protein C, protein S and thrombomodulin. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, (eds). *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practices.* 3th Edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1994, p 259-276
- 50) Esmon CT, Owen WG: Identification of an endothelial cell cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2249, 1981
- 51) Owen WG, Esmon CT: Functional properties of an endothelial cell cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* 256:5532, 1981
- 52) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT: Isolation of a membran-bound cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* 257:859, 1982
- 53) Clause HL and Comp PC: The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Eng J Med.* 314:1298-1304, 1986
- 54) Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235:1348-1352, 1987
- 55) Bertina RM, Broekmans AW, van der Linden I, Mertens: Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 45:237-241, 1982
- 56) Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD: The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood* 73:712-717, 1989
- 57) Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reuthern GM: Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 21:1077-1080, 1990
- 58) Camerlingo M, Finnazi G, Casto L: Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 41:1371-1373, 1991
- 59) Furmaniak-Kazmierczak E, Hu CY, Esmon CT: Protein S enhances C4b binding protein interaction with neutrophils. *Blood* 81(2): 405-411, 1993
- 60) Comp PC, Esmon CT: Recurrent venous thromboembolism in patient with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 311:1525-1528, 1984
- 61) Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64: 1297-1300, 1984
- 62) Freidman KD, Marlar RA, Houson JG, Montgomery RR: Warfarin-induced skin necrosis in a patient with protein S deficiency. *Blood* 68 (Suppl 1): 333a, 1986 (Abstr)
- 63) Coller BS, Owen J, Jesty J: Deficiency of plasma protein S, protein C of antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 7:456-462, 1987
- 64) Mannucci PM, Tripodi A, Bertina RM: Protein S deficiency associated with juvenil arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 55:440, 1986
- 65) Allart CF, Aronson DC, RuysT: Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 64: 206-210, 1990
- 66) Sandset PM: The role of tissue factor pathway inhibitor as a physiological anticoagulant. In. Ulutin ON, (eds): *Lectures XIIIth Meeting of the international society of haematolog (European&African Division), Istanbul, Meta Basım Yayım Sanayi ve Tic. Ltd. Ş,* 1995, p 183-189
- 67) Rapaport SI: The Extrinsic Pathway Inhibitor: A regular of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis* 66 (1): 6-15, 1991
- 68) Özdemir O, Dündar S: Trombotik Hastalıklara Yaklaşım. *Tromboz Bülteni* 1:3-23, 1996
- 69) Broze GJ, Girard TJ, Novotny WF: The lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Prog Hemot Thromb* 10:243, 1991
- 70) Rodgers GM: Activated protein C resistance and inherited thrombosis. *Am J Clin Pathol* 45:261-262, 1995

- 71) Dahlback B, Hildebrand B: Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc. Nat. Acad. Scien. USA.* 90:1004-1008, 1994
- 72) Dahlback B: Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 24:139-151, 1994
- 73) Majerus W: Bad blood by mutation. *Nature* 369:14-15, 1994
- 74) Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Büller H, Berends F, ten Cate JW, Mertens K, van Mourik JA: Association of idiopathic thromboembolism with single point mutation at Arg⁵⁰⁶→Gln of factor V. *Lancet* 343:1535, 1994
- 75) Hillarp A, Zöller B, Dahlback B: Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *Am J Med* 101:534-540, 1996
- 76) Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 83:607-614, 1995
- 77) Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B: Activated protein C resistance caused by Arg⁵⁰⁶→Gln mutation in factor Va. *Lancet* 343:1362, 1994
- 78) Zöller B, Dahlback B: Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 343:1536, 1994
- 79) Ronde H, Bertina RM: Laboratory diagnosis of APC-Resistance: A critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria. *Thromb and Haemost* 72:880-886, 1994
- 80) Vasse M, Leduc O, Borg JY, Chretien MH, Monconduit M: Resistance to activated protein C: evaluation of three functional assays. *Thrombosis Research* 76 (1): 47-59, 1994
- 81) Varadi K, Moritz B, Lang H, Bauer K, Preston E, Peake I, Rivard GE, Keil B, Schwarz HP: A chromogenic assay for activated protein C resistance. *Br J Haematol* 90:884-891, 1995
- 82) Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently health men. *N Eng J Med.* 332:912-917, 1995
- 83) Cadroy Y, Sie P, Boneu B: Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. *Blood* 83:2008-9, 1994 (letter)
- 84) Rees DC, Cox M, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346:1133-1134, 1995
- 85) Rees DC: The population genetics of factor V Leiden (Arg⁵⁰⁶→Gln). *Br J Haematol* 95:579-586, 1996
- 86) Holm J, Zöller B, Svensson PJ, Berntop E, Erhardt L, Dahlback B: Myokardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 344:952-953, 1994 (letter)
- 87) Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A: Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance. *Stroke* 26:885-890, 1995
- 88) Halbmayr WM, Haushofer A, Schön R, Fischer M: The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein C (APC resistance) among patients suffering from stroke of venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinol* 5:51, 1994
- 89) Linblad B, Svensson PJ, Dahlback B: Arterial and venous thromboembolism with fatal outcome in a young man with inherited resistance to activated protein C. *Lancet* 343:917, 1994
- 90) Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF, Xei D, Gruber A, Paganini-Hill A, Griffin JH: Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginin⁵⁰⁶→glutamin mutation. *Stroke* 27:1163-1166, 1996
- 91) Hallgren M, Svensson PJ, Dahlback B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 173:210-213, 1995
- 92) Naeye RL: Thrombotic state after a hemorrhagic diatesis, a possible complication of therapy with epsilon aminocaproic acid. *Blood* 19:694-701, 1962
- 93) WHO Ischemic heart disease registers: report of the fifth work group including a second revision of the operating protocol, Copenhagen, Denmark, April 26-29, 1971. Copenhagen, Denmark: WHO, Regional Office for Europe, 1971
- 94) Monica (WHO). *Circulation* 90: 583-612, 1994
- 95) Erica. *Eur. Heart J* 9(suppl)1:1-36, 1988

- 96) Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bovill EG: Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 72:477-480, 1993
- 97) Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U: The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. *Thrombosis and Haemostasis* 61(1):50-54, 1989
- 98) Scharrer I, Hach-Wunderle V, Heyland H, Kühn C: Incidence of defective t-PA release in 158 unrelated young patients with venous thromboembolism in comparison to PC, PS and AT III, fibrinogen and plasminogen deficiency. *Thromb Haemostas* 58:72, 1987 (Abstr)
- 99) Mannucci PM, Tripodi A: Diagnostic screening of congenital thrombotic syndromes. *Thromb Haemostas* 58:250, 1987 (Abstr)
- 100) Grossman B, Duncan A: Prevalence of primary coagulation deficiencies in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 58:72, 1987 (Abstr)
- 101) Briet E, Engesser L, Brommer EJP, Broekmans AW, Bertina RM: Thrombophilia: Its cause and a rough estimate of its prevalence. *Thromb Haemostas* 58:39, 1987 (Abstr)
- 102) Felez J, Rodriguez-Pinto-R, Oliver A: Multicentric Spanish Study of biological causes of deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 58:72, 1987 (Abstr)
- 103) Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B: Protein S and the fibrinolytic system in patients with a history of thrombosis. *Thromb Haemostas* 58:229, 1987 (Abstr)
- 104) Johnson EJ, Prentice CRM, Parapia LA: Premature arterial disease associated with familial antithrombin III deficiency. *Thrombosis and Haemostasis* 63 (1): 13-15, 1990
- 105) Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA: Thrombosis in antithrombin III deficient persons report of a large kindred and literature review. *Ann of Intern Med.* 116:754-761, 1992
- 106) Thaler E, Lechner K: Antithrombin III deficiency. *Clin Hematol* 10:369-390, 1981
- 107) Michiels JJ, van Vilet HHD: Hereditary AT III deficiency and venous thrombosis. *Neth J Med* 27:226-31, 1984
- 108) Pabinger I. Clinical relevance of protein C. Review article. *Blut* 53:63-75, 1986
- 109) Gladson CL, Griffin JH, Hach V, Beck KH, Scharrer I: The incidence of protein C and protein S deficiency in young thrombotic patients. *Blood* 66 (Suppl 1): 350a, 1985 (Abstr)
- 110) Broekmans AW, van der Linden IK, Jansen-Koeter Y, Bertina RM: Prevalence of protein C and protein S deficiency in patients with thrombotic disease. *Thrombos Res Suppl.* VI.135, 1986
- 111) Horellou MH, Conrad J, Bertina RM, Samama M: Congenital protein C and thrombotic disease in nine French families. *Br Med J* 289:1285-1287, 1984
- 112) Wintzen AR, Broekmans AW, Bertina RM: Cerebral hemorrhagic infarction in young patients with hereditary protein C deficiency: Evidence for spontaneous cerebral venous thrombosis. *Br Med J* 290:350-352, 1985
- 113) Miletich J, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Eng J Med* 317:991-996, 1987
- 114) Broekmans AW, van der Linden IK, Veltkamp JJ, Bertina RM: Prevalence of isolated protein C deficiency in patients with venous thrombotic disease and in the population. *Thromb Haemost* 50:350 (Abstr), 1983
- 115) Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJP, Bertina RM: Hereditary protein S deficiency: Clinical manifestations. *Ann Intern Med* 106:677-682, 1987
- 116) Rodgers GM, Chandler WL: Laboratory and clinical aspects of inherited thrombotic disorders. *Am J Hematol* 41:113-122, 1992
- 117) Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH: The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 59 (1): 18-22, 1988
- 118) Gandrille BS, Greengard JS, Alhenc-Gelas M, Juhan-Vague I, Abgaril JF, Jude B, Griffin JH, Aiach M and the French Network on the behalf of INSERM: Incidence of activated protein C resistance caused by the ARG 506 GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C deficient patients. *Blood* 86 (1): 219-224, 1995

- 119) Koeleman BPC, Reitsma PH, Allart CF, Bertina RM: Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 84 (4); 1031-1035, 1994
- 120) Meade TW, Mellows S, Brozovic M: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2:533-537, 1986
- 121) Grewal RP, Goldberg MA: Stroke in protein C deficiency. *Am J Med* 89:538-539, 1990
- 122) Girolami A, Simioni P, Lazzaro AR, Cordiano I: Severe arterial cerebral thrombosis in a patient with protein S deficiency (moderately reduced total and markedly reduced free protein S): A family study. *Thromb Haemost* 61:144-147, 1989
- 123) Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 342:1503-1506, 1993
- 124) Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM: Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemostas* 70:1067-1071, 1993
- 125) Legnani C, Palareti G, Biagi R, Coccheri C: Activated protein C resistance in deep-vein thrombosis. *Lancet* 343:541-542, 1994 (letter)
- 126) Yavuz AS, Karalar S, Tangün Y: Aktive protein C'ye direncin normal ve venöz trombozlu kişilerde araştırılması. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi 11-14 Nisan 1996 Holiday Inn, Crown Plaza İstanbul, Özet Kitabı, s 221.
- 127) Özçelik T, Özbek U, Tangün Y: Türk FV Leiden sıklığı. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi 11-14 Nisan 1996 Holiday Inn, Crown Plaza İstanbul, Özet Kitabı, s 67
- 128) Gürgey A, Mesci L, Renda Y, Olcay L, Koçak N, Erdem G: Trombozlu çocuklarda FV Leiden mutasyonu. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi 11-14 Nisan 1996 Holiday Inn, Crown Plaza İstanbul, Özet Kitabı, s 68.
- 129) Legnani C, Palareti G, Biagi R: Editorial evaluation of activated protein C resistance in stored plasma. *Lancet* 343:1288-1290, 1994
- 130) Zöller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B: Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 85 (12): 3518-3523, 1995
- 131) Lensen RPM, Rosendaal FR, Koster T, Allart CF, de Ronde H, Vandenbroucke JP, Reitsma PH, Bertina RM: Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 88:4205-4208, 1996
- 132) Emmerich J, Poirier O, Evans A, Marquez-Vidal P, Arveiler D, Luc G, Aiach M, Cambien F: Myocardial infarction, Arg 506 to Gln factor V mutation, and activated protein C resistance. *Lancet* 345:312, 1995 (letter)
- 133) Cushman M, Bhushan F, Bovill E, Tracy R: Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 72(4):643-651, 1994 (letter)
- 134) Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M: Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 345:526-527, 1995 (letter)

T.C. Sağlık Bakanlığı
DOKÜMANTASYON MERKEZİ