

# TROMBOFİLİ GENETİĞİ

<sup>1</sup>Reyhan Diz KÜÇÜKKAYA, <sup>2</sup>Müge AYDIN

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

**T**rombofili (*Thrombo-philia: trombozu sevme*) tromboza eğilim yaratan tabloları tanımlamakta kullanılan bir terimdir. Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel (Tablo-1) ve kalıtsal faktörün (Tablo 2) değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Arteriyel ve venöz sistemde trombüs formasyonunun farklı olması, bu iki sistemde farklı etyolojilerin rol oynadığını düşündürmektedir. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozukluklarının önemli rol oynadığı, venöz sistemde ise daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu bilinmektedir (1). Gerçekten şimdiye dek tanımlanan kalıtsal trombofilik sendromların büyük bir kısmında sadece venöz tromboz eğiliminin olması dikkat çekicidir.

## Kalıtsal trombofili

Trombotik olayların ailesel olabileceği yüzyılın başında dikkati çektiği halde, pıhtılaşma sistemi konusundaki bilgilerin netleşmesi ile ancak 1960'ların sonunda kalıtsal trombofililer aydınlatılmaya başlanmıştır. 1965'de antitrombin eksikliği, 1981'de protein C eksikliği ve 1984'de protein S eksiklikleri tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, kalıtsal trombofililerin sadece %15'ini oluşturur (2,3). 1993'de APC direnci (4) ve 1994'de Faktör V Leiden mutasyonunu tanımlamaları trombofilili ailelerin %50'sinde, trombozlu hastaların ise %20'sinde etyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır (5). Yine 1994'de hiperhomosisteineminin (6), 1996'da protrombin geninde bir mutasyonun (protrombin 20210 alleli) kalıtsal trombofiliye yol açtığı gösterilmiştir (7). Bunlar dışında her geçen gün kalıtsal trombofiliye neden olduğu iddia edilen bozukluklar tanımlanmaktadır. Bununla beraber günümüzde hala kalıtsal trombofili düşünülen vakaların %40-60'ında tüm incelemelere rağmen nedeni ortaya koymak mümkün olamamaktadır. Kalıtsal trombofili nedenleri Tablo 2'de özetlenmektedir (1,-3,8-19)

Kalıtsal trombofili nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, yaşamları boyunca hiç bir trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Veya bu

**Tablo 1.** Edinsel trombofili nedenleri

Arteriyel tromboz nedenleri	Venöz tromboz nedenleri
İleri yaş	İleri yaş
Ateroskleroz	Genel cerrahi girişim
Sigara içme	Ortopedik cerrahi girişim
Hipertansiyon	Travma
Diabetes mellitus	İmmobilizasyon
Antifosfolipid sendromu	Antifosfolipid sendromu
LDL kolesterol yüksekliği	Konjestif kalp yetersizliği
Hipertrigliseridemi	Nefrotik sendrom
Sol kalp yetersizliği	Obezite
Atrial fibrilasyon	Malignite
Oral kontraseptif kullanımı	Varisler
Östrojen kullanımı	Gebelik
Lipoprotein(a) yüksekliği	Postpartum dönem
Polistemi	Oral kontraseptif kullanımı
Hiperviskozite sendromları	Östrojen kullanımı
Lökostazis sendromları	Behçet Hastalığı
Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom	
Vaskülitik sendromlar	

kişilerde tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun süren asemptomatik dönemler olabilmektedir. Bu durum, tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin katkısı olduğunu göstermektedir (1,3,8,10-12).

Disfibrinojenemi, hipo-displazminojenemi, heparin kofaktör II eksikliği, histidinden zengin glikoprotein eksikliği veya yüksekliği, FXII eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi yüksekliği, doku plazminojen aktivatör eksikliği, tromboomodulin gen mutasyonları ....

Kalıtsal trombofili tanısı için yapılacak testler oldukça zahmetlidir, pahalıdır (20) ve uygun testler kullanılmazsa yanıltıcı sonuçlar elde edilebileceğinden titizlikle seçilmelidir (Tablo 3)



**Tablo 2.** Kalıtsal trombofili nedenleri

- a) Toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen kalıtsal trombofili nedenleri  
b) Nadir rastlanan kalıtsal trombofili nedenleri:

Bozukluk	Toplumdaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci/FV Leiden mutasyonu	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210 alleli	1-2	6
FVIII yüksekliği	11	25

**Tablo 3.** Kimlerde trombofili taraması yapılmalıdır?

1. 40-45 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboembolizm atakları olanlarda,
2. Alışılmadık bölgelerde (serebral, üst ekstremiteler, batin içi damarlarında) tromboz gelişenlerde,
3. Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda,
4. Ailesinde tromboembolizm öyküsü saptananlarda,
5. Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
6. Neonatal tromboz öyküsü olan kişilerde.

Aşağıda kısaca sık karşılaşılan kalıtsal trombofili nedenleri ve tanı yöntemleri özetlenmiştir:

**Antitrombin (AT) eksikliği:** AT, trombinin primer inhibitörüdür, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibe eder. Dolayısıyla fibrin formasyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörüdür. Etkisi heparin veya heparin benzeri moleküllerin varlığında yaklaşık 1000 kat artar. AT geni 1. kromozomdadır (1q23- 1q24) (1,2,11).

### AT eksikliği heterojen bir bozukluktur

**Tip-I eksiklik:** AT molekülü az miktarda sentezlenir, miktarın azlığına bağlı olarak fonksiyonel testler de bozuk bulunur. Şimdiye kadar bu eksikliğe neden olan 39 mutasyon bildirilmiştir.

**Tip II eksiklik:** Varyant AT molekülü. AT miktarı olarak normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur. Bunun da 3 tipi vardır.

**Tip II RS:** AT'in 'reaktif site' defekti (11 mutasyon tanımlanmıştır)

**Tip II HBS:** 'Heparin binding site' defekti (11 mutasyon tanımlanmıştır)

**Tip II PE:** 'Pleitropic effect'. Multipl fonksiyonel defekt (9 mutasyon tanımlanmıştır).

AT eksikliği araştırılırken ilk aşamada **fonksiyonel testleri** kullanmak önerilmektedir. Böylece hem Tip-I, hem de Tip-II eksikliği olan hastaları yakalamak mümkündür. Fonksiyonel

testlerde plazma kullanılır, serum kullanılmaz. Bu testlerin esası AT'e duyarlı bir enzim (trombin veya FXa) ile plazmanın inkübasyonuna ve sonrasında rezidüel enzimin miktarının ölçümüne dayanır. Rezidüel enzim değişik sentetik substratlarla (kromojenik, esterolitik, florijenik) ölçülebilir (2,12,14).

İkinci aşamada **immünojenik testler** kullanılır. Radial immünoelektroforez ve Laurell elektroimmünoassay sık kullanılan yöntemlerdir. Bu testlerde ticari kitler aracılığı ile bir antiserum eklenerek AT-antikor kompleksleri oluşturulur, plazma veya serumdaki AT miktarı tayin edilir (14).

AT eksikliğine yol açan çok sayıda genetik bozukluk tanımlandığından, **moleküler genetik** araştırmalar oldukça pahalıdır. Sadece özel laboratuvarlarda yapılabilmektedir (2).

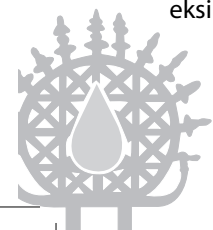
**Testlerin yorumlanması:** Fonksiyonel testlerde AT aktivitesi genellikle %80-120 arasındadır. %70'in altındaki değerler AT eksikliğini gösterir. Trombozun akut döneminde, heparin kullananlarda, karaciğer yetersizliğinde, nefrotik sendromda, yaygın damar içi pıhtılaşmasında, preeklampside, oral kontraseptif kullananlarda, postoperatif dönemde edinsel olarak AT düşük bulunabilir. Kalıtsal eksiklik için, yukarıda sayılan durumların olmadığı gösterilmesi gerekmektedir. Aile üyelerinde AT düzeyinin düşük bulunması, kalıtsal bozukluk tanısını kuvvetle desteklemektedir. Heparin kullanmakta olan hastalarda AT düzeyine heparin kesilip oral antikoagülan tedaviye geçildikten sonra bakılmalıdır (2,13,14). Uzun süre oral antikoagülan kullanmış olan hastalarda ise AT düzeyinin arttığı, dolayısıyla heterozigot eksikliği olan şahısların gözden kaçabileceği bildirilmektedir (10).

**Protein C (PC) eksikliği:** PC pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından kesilerek aktive protein C (APC) halini alır. APC, FVa ve FVIII'a'yı selektif olarak proteolize uğratar. PC geni 2. kromozomdadır (2q13-2q14). PC geninde şimdiye kadar 160'dan fazla mutasyon tarif edilmiştir. İki tip eksiklik tanımlanmaktadır (2,3,10):

**Tip I PC eksikliği:** hem PC miktarı azalmıştır, dolayısıyla fonksiyonel testler de bozuk sonuçlanır.

**Tip II PC eksikliği:** PC miktarı normaldir, ancak PC fonksiyonu bozuktur.

PC eksikliğinin tanısında yine her iki tip eksikliği kapsamı açısından ilk aşamada **fonksiyonel testler** önerilmektedir (1,2,8-11). Bu testlerde amaç, plazmadaki PC'yi APC haline getirmek ve ardından APC'nin antikoagülan aktivitesini pıhtılaşma testlerine dayanarak ölçmektir. Genellikle sentetik substrata dayalı testler uygulanmaktadır. İkinci aşamada **immünojenik testler** kullanılmaktadır. Burada amaç hasta plazmasına anti-PC antikoru ilave edip kantitatif ölçüm yapmaktır. Laurell rocket elektroforezinde poliklonal anti-



korlar eklenip, elektrik akımı uygulanır ve immünopresipitasyon arki ile ölçüm yapılır. Kolorimetrik yöntemde ölçüm yapılacak plazmaya monoklonal anti-PC antikoları eklenir ve antikor-PC kompleksi oluşturulur. Bu karışıma kolorimetrik substratı parçalayan enzim içeren sekonder antikor eklenir ve plazmadaki PC miktarı ölçülür. İmmünojenik testler Tip-II eksikliği olan kişilerde normal sonuçlanır (15). **Moleküler genetik araştırmalar**, çok sayıda mutasyon tanımlandığı için, ancak özel laboratuarlarda uygulanmaktadır (2,12).

**Testlerin yorumlanması:** Fonksiyonel testlerde PC aktivitesi genellikle %70-140 arasındadır. Heterozigot PC eksikliği olanlarda PC aktivitesi %50'den az, homozigotlarda %5'den az bulunmaktadır. Homozigot eksiklik yenidoğanda purpura fulminans denen, cilt kapillerlerinde yaygın trombozlarla seyreden bir duruma neden olabilmektedir. Tromboz sonrası akut dönemde, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, oral antikoagülan kullananlarda, yaygın damar içi pıhtılaşmasında, antifosfolipid sendromunda ve uzun süre hastanede yatan kişilerde edinsel olarak PC düşük bulunabilir (2, 11,12,15).

**Protein S (PS) eksikliği:** PS, APC'nin FVa ve FVIII'yi inaktivasyonunda nonenzimatik kofaktördür. Plazmada %40'ı serbest, %60'ı C4b- bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı dolaşır. Sadece serbest kısmı APC'ye kofaktörlük yapar. PS kendisi de tenaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir, bu reaksiyon APC'den bağımsızdır. PS ayrıca tirozin kinaz reseptörüne ve damar düz kas hücrelerinde spesifik reseptörlere bağlanarak hücre proliferasyonuna katılır. PS geni 3. kromozomdadır (3p11.1 - 3p11.2). Üç tip eksiklik tanımlanmıştır:

**Tip I PS eksikliği:** Total ve serbest PS miktarları azalmıştır ve fonksiyonel testler de bozuk bulunur.

**Tip II PS eksikliği:** Total ve serbest PS miktarları normaldir, PS fonksiyonu bozuktur.

**Tip III PS eksikliği:** Total PS miktarı normaldir, serbest PS miktarı azalmıştır, fonksiyonel test de bozuktur (2,3, 8-10).

PS eksikliğinin laboratuvar tanısı oldukça zordur ve bu konuda hala bir standardizasyon sağlanamamıştır. Her üç tip eksiklikte de fonksiyonel bozukluk olduğundan taramada fonksiyonel testlerin kullanılması önerilmekle birlikte mevcut fonksiyonel testlerin özgüllüğünün düşük olması ve APC direnci olan hastalarda yanlış sonuçlar vermesi fonksiyonel testlerin kullanılmasını kısıtlamaktadır. Öte yandan PS'in plazmada bağlı ve serbest fraksiyonlarının olması, C4b-BP miktarının akut faz reaktanı olarak değişik durumlarda artış azalabilmesi immünojenik testleri de komplike hale getirmektedir (2,11,12,15).

**Fonksiyonel testler**, hasta plazmasındaki PS'in dışarıdan eklenen APC'nin antikoagülan etkisini arttırmasına dayanır. İlk aşamada total ve serbest PS ölçümünün de yapılmasını

önerenler vardır. Bu amaçla **immünojenik testler** kullanılabilir. Total PS ölçümü zordur, çünkü C4b-BP ile bağlı PS'i ayırmak güçtür. Öncelikle bağlı PS'i ayıran enzimler kullanılır. Serbest PS ölçümü için de, plazmadan bağlı kısmın polietilen glikol yardımıyla uzaklaştırılması gerekmektedir. Genellikle her iki ölçüm için *enzyme linked-immunoassay* veya *rocket* immünoelektroforezi tercih edilmektedir. PS geninde 13'den fazla mutasyon bildirildiğinden, **moleküler genetik testler** özel laboratuarlarda yapılabilmektedir (2,12,15).

**Testlerin yorumlanması:** PS ölçümünde kullanılan testlerde görüş birliği olmadığı gibi, sonuçların yorumlanması da tartışmalıdır. Fonksiyonel testlerde PS aktivitesi genellikle %70-140 arasındadır. %30'dan az olması konjenital eksiklik lehine değerlendirilmektedir. Tromboz sonrası akut dönemde, gebelikte ve antifosfolipid sendromunda serbest PS düzeyi azalabilmektedir. Oral antikoagülan kullananlarda, karaciğer yetersizliği olanlarda, oral kontraseptif kullananlarda ve uzun süre hastanede yatan kişilerde ise hem serbest hem de total PS düzeyi azalmaktadır. Akut inflamasyon sırasında C4b-BP miktarı artmakta ve serbest PS fraksiyonu bağlı fraksiyona kaymaktadır. Bu durum serbest PS düzeyini relatif olarak azaltmaktadır. PS eksikliğini yorumlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (15). Son zamanlarda kabul gören görüş, serbest PS ölçümünün total PS ölçümüne göre genetik defektleri yansıtmada daha duyarlı ve özgül olduğu yönündedir (2).

Oral antikoagülan kullananlarda, sentezi K vitaminine bağımlı olan PC ve PS düzeyleri azalmaktadır. Bu hastalarda sağlıklı bir ölçüm yapabilmek için oral antikoagülan kesilip yerine düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalı, 7-10 gün sonra, kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinin doz aralığına göre son heparin dozundan 12 veya 24 saat sonra kan alınıp PC ve PS düzeylerine bakılmalıdır (2). Lupus antikoagülanı (LA), PC ve serbest PS'i kofaktör olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle LA pozitif olgularda PC ve serbest PS düzeyleri düşük bulunabilir. LA pozitif olgularda bu proteinlerin kalıtsal eksikliğini ispatlamak için mutlaka aile taraması yapılmalıdır.

**Faktör V A-506-G (FV LEIDEN) mutasyonu ve APC direnci:** FV karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen tek zincirli bir plazma glikoproteinidir. FVa protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynar. APC, FVa'yı proteolize uğratarak antikoagülan etkisini gösterir. FV geni 1. kromozomdadır (1q21-25). Genin 10. exonun 1691 no'lu nükleotidinde G-C değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini A-506-G şeklinde değiştirmektedir. Bu mutasyonun FVa'nın APC tarafından inaktivasyonunu engellediği gösterilmiştir (5).

Taramada **APC direnci testi**'nin kullanılması pratik ve ekonomiktir. Bu amaçla aktive parsiyel tromboplastin zamanı



(aPTZ)'na dayalı testler kullanılmaktadır. Normalde aPTZ reaksiyonuna dışarıdan APC eklenmesi FVa ve FVIII'nin parçalanmasını arttırarak pıhtılaşma zamanını uzatacaktır. FV Leiden mutasyonu olan kişilerde APC'nin bu etkisine karşı bir direnç olduğundan aPTZ'de beklenen uzama gerçekleşmez. APC ilave edilerek ve edilmeyerek elde edilen aPTZ sonuçları oranlanır ve APC oranı elde edilir. APC oranının belli değerlerin altında olması APC direncini ifade eder (2, 12,13). Standart APC direnci testleri oral antikoagülan veya heparin kullananlarda, gebelerde, PS eksikliği olanlarda, lupus antikoagülanı varlığında, FVIII yüksekliğinde veya pıhtılaşma faktör eksiklikleri olanlarda kullanılamaz (2,12). Bu durumlarda **modifiye APC direnci testi** önerilir. Modifiye testte hasta plazmasına 1/5 oranında FV'den yoksun plazma karıştırılır ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi normalleştirilir. Modifiye testin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olduğundan, taramada kullanılması önerilmektedir (12).

**FV Leiden mutasyonunun araştırılması:** FV geninde mutasyon bölgesi uygun primerler aracılığı ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yoluyla amplifiye edilir. Elde edilen PCR ürünü uygun enzimlerle kesilir ve mutasyon gösterilir. Heterozigot ve homozigot bireyler anlaşılabilir (5).

**Protrombin 20210 alleli:** Protrombin geninde tanımlanan 20210. pozisyonda G-A değişimi plazma protrombin düzeyini arttırır ve venöz tromboz eğilimine neden olur. Tanıda moleküler genetik inceleme önerilir. Mutasyon bölgesini tanıyan primerler aracılığıyla PCR yöntemi kullanılarak gen amplifikasyonu yapılır ve ürün uygun enzimlerle kesilerek mutasyonun varlığı saptanır. Plazma protrombin düzeyinin ölçümü pek çok klinik durumdan etkilenebileceğinden tarama amacıyla kullanılmamaktadır (1,2,7).

#### KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 353: 1167, 1999.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood 87: 3531, 1996.
3. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA.: Inherited thrombophilia: Part-1. Thromb Haemost 76: 651, 1996.
4. 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 USA 90:1004,1993.
5. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 369:64,1994.
6. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Manucci PM: High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. Arterioscler Thromb 14: 1080,1994.

**Hiperhomosisteinemi:** Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofilidenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada, serumda açlık ve metyonin yüklemesinden sonra homosistein düzeylerinin tayini önerilmektedir. Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Hipenhomosisteinemiler hafif (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), orta (30-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ciddi (>100  $\mu\text{mol/L}$ ) hiperhomosisteinemi olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (16). **Homosistein düzeyi** iyon değişim kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek performanslı likid kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) yöntemleri ve ELISA ile belirlenebilir. Oral metyonin yükleme testinde vücut kilogramı başına 0.1 gr metyonin verilir 4-8 saat arasında tekrar ölçüm yapılır. Hastalığın **moleküler genetik tanısında** sistatyonin-beta sentaz (CBS) ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimlerini kodlayan genlerde mutasyonlar (MTHFR'in termolabil varyantı gibi) tanımlanmıştır. Bu genetik bozukluklar dışında başka mutasyonların da var olduğu düşünülmektedir (16,17). Son çalışmalarda MTHFR mutasyonlarının toplumda çok sık görüldüğü, folik asit eksikliği olmayan mutantlarda homosistein düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MTHFR mutasyonları ile tromboz arasındaki ilişki tartışmalıdır (21).

**Faktör VIII (FVIII) düzeyinde artma:** Derin ven trombozlu hastalarda FVIII düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun ailesel olabildiği bildirilmiştir. Ancak henüz FVIII artışına neden olan genetik bir mutasyon tanımlanamamıştır. FVIII düzeyi pek çok gen tarafından kontrol edilmekte ve edinsel olarak da (akut faz reaktanı olarak) artabilmektedir (1,18,19).

7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the protrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 88: 3698,1996.
8. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE: Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. J Int Med 242: 9, 1997.
9. Kolodziej M, Comp PC: Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. Curr Op Hematol 301,1993.
10. Rodgers G.M.: Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology,10<sup>th</sup> Edition. Williams and Wilkins Comp. p:1781-1818, 1998.
11. Bauer K.A.: The Hypercoagulable state. In: Williams Hematology 5<sup>th</sup> edition, McGraw Hill inc. p:1531-1549, 1995.
12. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA.: Inherited thrombophilia: Part-2. Thromb Haemost 76: 824, 1996.
13. Bick RL, Kaplan H: Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Med Clin North Am, 82:409, 1998.



## Trombofili Genetiği

14. Hultin MB: Antithrombin III assays. In: Williams Hematology 5<sup>th</sup> edition, McGraw Hill inc. p.L101, 1995.
15. Comp PC: Protein C and protein S. In: Williams Hematology 5<sup>th</sup> edition, McGraw Hill inc. p.L99, 1995.
16. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 338:1042,1998.
17. D'Angelo A, Selhub J: Homocysteine and thrombotic disease. Blood 90: 1, 1997.
18. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouke JP, Rosendaal FR: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep venous thrombosis. Lancet 345:152,1995.
19. Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Hauwelingen JC: Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. Thromb Haemost 80:561,1998.
20. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P, Regan L, Greer I: Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta analysis and cost effectiveness analysis. Br J Haematol 131:80-90, 2006.
21. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case control studies from the Copenhagen City Heart Study, Blood 104:3046-3051, 2004.

