

RİSK FAKTÖRLERİ

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; "1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilite, 3- Staz" olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75'inde bu üç faktörden birine yol açan edinisel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (34). Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik olgularda gizli kanser ve trombofili olasılığı daha yüksektir (3,35). Edinsel ve kalıtsal risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir (36).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45-90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırır(1,13). Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri Tablo 2'de gösterilmiştir (37).

Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini artırır (25). Cerrahinin immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklar-daki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servisin-

de yatan hastaların %40'ında, dahili servislerde yatan hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir. Hastanedeki ölümlerin %10'unun sebebi PTE'dir (17).

İnme geçiren hastalarda DVT riski %30-80 bulunmuştur. PTE riski ise %10 kadardır (38). VTE oranı miyokard infarktüsü geçiren hastalarda %5-35, Konjestif kalp yetersizliği (KKY) hastalarında %9-21 arasındadır (25,39,40). Ejeksiyon fraksiyonu düşükçe emboli riski artmaktadır (41). KOAH hastalarında akut ataklarda %3.3-8.9 oranında PTE saptanmıştır (42-45).

Diabetes mellitus hastalarında da pulmoner emboli riski yüksektir (3,46). Malign hastalıklar ile VTE ilişkisi iyi bilinmektedir (47). Kanser hastalarında %4-28 oranında VTE saptanır (48-50). Over, pankreas, mide, mesane, uterus, böbrek, beyin, kemik ve akciğer kanserlerinde risk daha yüksektir. Tanı konulduğunda metastatik olan kanserlerde, lokalize olanlara göre risk 1.4-21.5 kat fazladır (51). İmmünespresif ya da sitotoksik kemoterapi alan hastalarda risk daha da artar (47).

Tablo 1. VTE risk faktörleri (36)

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive Protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibriyojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

Tablo 2. Cerrahi girişimlerin DVT ve ölüme yol açan PTE riskleri (37)

Cerrahi girişim türü	DVT riski (%)	Ölüme yol açan PTE riski (%)
Kalça kırığı	25-35	2-4
Kalça replasmanı	20-30	2-4
Diz replasmanı	20-30	2-4
Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi	20	0,5-1,0
Kanser dışı abdominal cerrahi	5-7	0,5
Koroner arter by-pass cerrahisi	5-7	0,5

İdiyopatik VTE olgularının %7-12'sinde dikkatli klinik değerlendirme, rutin kan testleri ve akciğer grafisi ile daha önce tanı konulmamış kanser tanısı konulabilir (10,25). Ancak ileri kanser araştırmasının sürviye katkısı gösterilmediğinden kanser tanısı yönünden tarama önerilmez (9,25).

Santral venöz kateter ya da transvenöz pacemaker uygulanan hastalarda üst ekstremitede DVT veya PTE gelişme riski artmaktadır (52,53). Travmalı hastalarda PTE riski %0.13-1.5 olarak hesaplanmıştır (54-56). Bu hastalarda PTE riski genellikle 5-7. günler arasında daha yüksektir.

PTE riski gebelikte beş kat artmaktadır (57). Özellikle post-partum dönemde, pre-eklampsi gelişenlerde, sezaryen operasyonu geçirenlerde ve çoğul gebeliklerde risk yüksektir (10). Oral kontraseptif kullanımı da riski arttıran diğer bir faktördür (25,58). Postmenapozal hormon replasman tedavisi VTE riskini 2-5 kat artırır (59,60). Risk yaşla birlikte ve obeziteyle artar. Hormon replasman tedavisinde östrojenin dozu arttıkça ve progesteron eklendikçe risk yükselir (60). Herediter trombofil VTE olgularının yaklaşık %25-50 'sinde bulunur (10). Antifosfolipid sendromu olgularının üçte birinde DVT ve %10'unda pulmoner emboli saptanır (61). Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri, homozigot faktör V Leiden mutasyonu VTE riskini artırır (9,10). Protrombin G20210A mutasyonunun ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonlarının da riski artırdığına dair bulgular mevcuttur (62). Araştırılan diğer faktörlerle ilişkili sonuçlar çelişkilidir.

Kalıtsal trombofil faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofil ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li

grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir (Tablo-3). Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE'de anlamlı olduğu bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ise sağlıklı toplumda da yüksek olması nedeniyle ülkemizde anlamlı risk faktörü olarak saptanmamıştır (63-81).

Bazı hasta gruplarında genetik risk faktörlerinin özellikle araştırılması gerekir (82,83). Bu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kırk yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan VTE atakları olanlarda
- Ailesinde VTE öyküsü saptananlarda
- Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremiteler, batin içi venler) tromboz gelişenlerde
- Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlarda
- Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda
- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda

Trombofil araştırmasına Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu ve antifosfolipid antikoru varlığı incelemeleri ile başlayıp, ardından daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun bir yaklaşımdır (83).

Tromboz sonrası akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre geçtikten sonra (yaklaşık 3-6 hafta) yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir. İleri yaşlarda VTE insidansı artar ancak, ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (9,10). Obezite VTE riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar (3,84,85). Sıkışık pozisyonda dört saat-

Tablo 3. Ülkemizdeki kalıtsal risk faktörlerinin sağlıklı toplumda ve hasta gruplarındaki oranları (63 - 81)

	Sağlıklı toplum (%)	DVT'li hastalar (%)	PTE'li hastalar (%)	VTE'li hastalar (%)
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot + homozigot)	2-12	24.6-28.8	7.9-21	5.4-35
Faktör V Leiden mutasyonu (homozigot)	0-3.0	0-1.6	*	2.6-4.8
Faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot)	0-8.8	22.9-28.8	*	17-30
Protrombin 20210A mutasyonu	0-4.8	6.5	0-7.7	5.7-11
Protein C eksikliği	0-2	5.4	2.5	5.8-13.5
Protein S eksikliği	0-3.0	5.4	3.8	3.1-13.5
Antitrombin III eksikliği	0-0.5	0	2.5	1.0-5.4
Antifosfolipid antikoları	6.1	*	*	*
Artmış faktör VIII	3.0-9.4	*	53.3	53.1-55
Artmış faktör IX	4.7	*	*	*
Hiperhomosisteinemi	8.9	5.4	8.8	11.5-17.6
Kalıtsal trombofil	15.1	37.4	7.9-8.6	41.6

* Veri yok

ten uzun süren yolculukların VTE riskini arttırdığına dair bulgular olmakla birlikte (57,86), halen bu konu tam aydınlatılamamıştır (87,88).

KAYNAKLAR

- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 610-9.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; A 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 585-93.
- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259-70.
- Barritt DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1: 729-32.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
- Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest* 2007; 131:517-23.
- Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117; 19-25.
- Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205.
- Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397-402.
- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
- Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1208-14.
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. 2003; 290: 1071-4.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
- Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903-8.
- Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91: 187-95.
- Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128; 1593-600.
- Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-36.
- Ogren M, Bergqvist D, Eriksson H, et al. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23796 consecutive autopsies. *Eur Heart J* 2005; 26; 1108-14.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Circulation* 2003; 108: 2726-9.
- Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: Suppl: 1635-1715.
- Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-4.
- James E. Dalen. Pulmonary Embolism: What have we learned since Virchow? Natural History, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-56.
- Markel A, Meissner M, Manzo RA, et al. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombosis extension. *Int Angiol* 2003; 22: 376-82.
- Piovella F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515-22.
- Nijkeuter M, Honevs M, Davidson B, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism; a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
- Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.

38. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1187-94.
39. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005; 128: 2576-80.
40. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
41. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
42. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-8.
43. Akgun M, Meral M, Onbas O, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. *Respiration* 2006; 73: 428-33.
44. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62: 121-5.
45. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6.
46. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005; 128: 3568-71.
47. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, et al. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 694-9.
48. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
49. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: An underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164: 190-4.
50. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 17-21.
51. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-64.
52. Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, Reekers JA. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: More often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50: 238-42.
53. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, et al. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 325-30.
54. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report—Part 1: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000; 49: 132-9.
55. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg* 2004; 240: 490-6.
56. Jay Menaker J, Stein DM, Scale TM. Incidence of early pulmonary embolism after injury. *J Trauma* 2007; 63: 620-4.
57. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: (10 Suppl) S294-S300.
58. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
59. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-80.
60. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 (suppl A): 18-27.
61. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
62. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729-36.
63. Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 627-34.
64. Demir M, Vural O, Sunar H, et al. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2000; 41: 436-40.
65. Duran R, Biner B, Demir M, et al. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2005; 11: 83-8.
66. Ateş A, Duzgun N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 157-63.
67. Yilmazer M, Kurtay G, Sonmezer M, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin 20210 G-A mutations in controls and in patients with thromboembolic events during pregnancy or the puerperium. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 304-8.
68. Akar N, Akar E, Dalgin G, et al. Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1528-9.
69. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249.
70. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67: 107-11.
71. Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004; 19: 164-6.
72. Gurgey A, Unal S, Okur H, et al. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22: 309-14.
73. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, et al. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2002; 19: 709-11.
74. Akar N, Akar E, Misirlioglu M, et al. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis Research* 1998; 92: 79-82.
75. Akar N, Akar E, Yilmaz E. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000; 65: 88.

76. Oguzulgen IK, Demirtas S, Erkekol FO, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, Factor-V Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 73-7.
77. Erkekol FO, Ulu A, Numanoglu N, Akar N. High plasma levels of factor VIII: An important risk for isolated pulmonary embolism. *Respirology* 2006; 11: 70-4.
78. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey. *Angiology* 2006; 57: 193-6.
79. Kalkanli S, Ayyildiz O, Tiftik N, et al. Factor V Leiden mutation in our region. XIX. National Gevher Nesibe Meeting. Congress and Workshop of Hematology-Oncology, Congress Book (Turkish). Nevsehir, Turkey, May 24-26, 2001, pp106.
80. Ozbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996; 64: 291-2.
81. Okumus G, Kiyani E, Arseven O, et al. Hereditary thrombophilic risk factors and venous thromboembolism in Istanbul, Turkey: The role in different clinical manifestations of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2008; 14: 168-73.
82. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann. Intern Med* 1984; 100: 59-60.
83. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
84. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89: 493-8.
85. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118: 978-80.
86. Canegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case study control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006; 3: e307.
87. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *British J Haematol* 2005; 130: 671-80.
88. Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic Review & Meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004; 4: 1-8.