

Genç bir hastada nadir bir akut karın sebebi: Portomezenterik ven trombozu-Tanı süreci ve tedavi planlaması nasıl olmalıdır?

Portomesenteric venous thrombosis as a rare cause of acute abdomen in a young patient: What should be the process of diagnosis and management?

Mehmet İnan¹, Tansel Sarioğlu², Tülay Hakkı Serhat²

Akut karınla ve asit ile başvuran genç bir hastada tanı süreçlerinde radyolojik tetkiklerin yerini gözden geçirmek, nadir olarak görülen portomezenterik venöz tromboz ön tanısının hangi durumlarda düşünülmesi gerektiğinin altını çizmek ve trombofilik faktörlerin taranma endikasyonlarını ve antikoagulan tedavinin süresini tartışmak amaçlanmıştır. Karın ağrısı ile başvuran hastada teşhis süreçleri ile birlikte genetik ve edinsel trombofilik risk faktörleri incelendi. Abdominal BT ve abdominal Doppler US portomezenterik venöz tromboz teşhis ve takibinde yardımcı olmuştur. Taranan kalıtsal veya edinsel trombofilik faktörlerden PT G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları, lupus antikoagulanı ve faktör VIII yüksekliği birlikte saptanmış, antikoagulan tedavi olumlu sonuç vermiş, hastanın asidi hızlı bir şekilde azalmış, yemek sonrası tekrarlayan karın ağrıları düzelmiştir. Hastanın 6 ay sonra yapılan kontrollerinde portomezenterik trombozun kaybolduğu görülmüştür. Sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran ama ultrasonografik olarak akut apandisit gösterilemeyen hastalarda eğer asit de varsa ameliyat öncesi BT ile değerlendirilmeleri uygundur. Abdominal BT ve Doppler US portomezenterik trombozis teşhis ve takibinde yardımcı olmuştur. Hiçbir lokal veya genel trombofilik faktör taşımayan portomezenterik venöz trombozisi olan hastada birden çok genetik veya kazanılmış trombofilik faktör laboratuvar taraması ile saptanmıştır. Bu tür hastalarda hayat boyu antikoagulan tedavi verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Portomezenterik ven trombozu, antikoagulan tedavi, akut karın

To correct portomesenteric venous thrombosis in a young patient with acute abdomen. To discuss the indication for radiological evaluation and laboratory investigation of thrombophilic risk factors and the duration of anticoagulation therapy. We investigated acquired and genetic thrombophilic laboratory risk factors during the diagnostic process in a young woman who was admitted with abdominal pain. Abdominal CT and Doppler US were found to be useful radiological tools in the diagnostic and follow-up process for portomesenteric thrombosis. The investigated thrombophilic factors, PT G20210A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C, were positive for heterozygous mutations and high levels of lupus anticoagulant and factor VIII were detected. As a result of anticoagulation treatment, rapid ascites resolution and an improvement in abdominal pain after meals were seen. Follow-up examination after six months showed that the portomesenteric thrombosis had completely resolved. Evaluation by CT is recommended for patients with acute abdomen and ascites, especially if ultrasonography failed to show any specific pathology. Abdominal CT and Doppler US were effective tools for the diagnosis and follow-up of portomesenteric venous thrombosis. Several acquired or genetic thrombophilic factors were identified by laboratory screening in a patient in whom local precipitating factors were absent. For patients with genetic thrombophilic risk factors and thrombosis at an uncommon site in the body, lifelong treatment with anticoagulants is recommended.

Key Words: Portomesenteric venous thrombosis, anticoagulation, acute abdomen

¹Mağusa Tıp Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

²Mağusa Tıp Merkezi Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Dr. Mehmet İnan

Mağusa Tıp Merkezi Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk
Cumhuriyeti
Tel.: +90 392 366 50 85
e-posta:
inanmehmet@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2012
Kabul Tarihi / Accepted: 03.04.2012
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Online Available Date: 28.05.2013

©Telif Hakkı 2013 Ulusal
Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish
Surgical Association

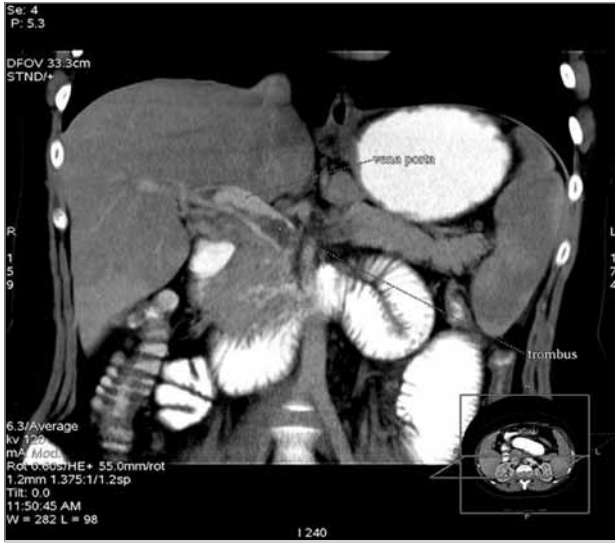
Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

GİRİŞ

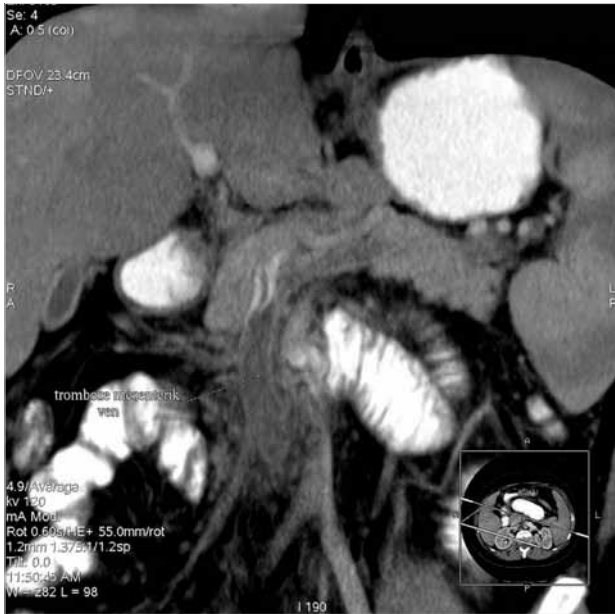
Portomezenterik ven trombozu nadir görülen, mortaliteye yol açan, belirti ve bulguları değişkenlik göstermesi nedeniyle tanı koymakta güçlükler oluşturan bir hastalıktır. Tanı koymada klinik kuşku önemlidir (1-3). Doğuştan veya kazanılmış protrombotik hastalıklar, diğer trombofilik faktörler veya lokal faktörler etiolojide yer almaktadır. Genelde birden çok faktörün birlikte yer aldığı görülür (4). Portal venöz tromboziste abdominal Doppler ultrasonografi (US) ve mezenterik tromboziste portal venöz fazda çekilmiş kontrastlı tomografi (BT) doğru tanı koyma ve hasta takibinde değerli yöntemlerdir (5). Aşağıda sunulan sağ alt kadranda lokalize ağrı ve serbest sıvı ile başvuran olguda tanı süreçleri, rastlantısal olarak konulan portomezenterik trombozis tanısı ile birlikte, trombofilik risk faktörlerinin laboratuvar olarak taranması ve tedavi süresi tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Devam eden karın ağrısı ile başvuran 24 yaşındaki kadın hastanın öyküsünde bir gün önce başlayan ağrıları nedeniyle başka bir hastanede tetkik edildiği, yapılan abdominal US ve diğer tetkiklerde bir patoloji saptanmadığı, bir teşhis konulamaması üzerine kendi isteği ile taburcu olduğu öğrenildi. Yemek sonrası belirgin bir şekilde artan karın ağrıları ile birlikte bulantı, kusma ve iştahsızlığı mevcuttu.



Şekil 1. Abdominal BT: Portal vende trombus



Şekil 2. Abdominal BT: Mezenterik vende trombozis

Hastanın muayenesinde barsak seslerinin azaldığı, sağ alt kadranda hassasiyetin olduğu, hassasiyet olmasına rağmen defansın olmadığı saptandı. Ateşinin 36,7°C, nabzın taşikardik 100/dk, arteriyel tansiyon değerlerinin 110/80 mmHg. olduğu görüldü. Hasta bu bulgularla yatırılarak tetkik edildi. Tekrarlanan US'inde ilk US'de olmayan sağ alt kadranda, sağ parakolik bölgede ve Douglas boşluğunda serbest sıvı, terminal ileum duvarında kalınlaşma (ödem), sağ hipogastriumda sıvı içerik dolu peristaltizmi azalmış ince barsak ansları gözlemlendi. Ayakta direkt karın grafisinde sağ alt kadranda hava sıvı seviyeleri saptandı. Lökosit değeri 8,900/UL, hemoglobin değeri 12 g/dL ve trombosit 265,000/UL olarak ölçüldü. Amilaz, ALT ve AST değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Hasta yatırılarak izleme alındı. Yaklaşık 24 saatlik takibinde ağrıları zaman zaman rahatlamasına rağmen ağızdan sıvı dahi alsa ağrıların şiddetlendiği gözlemlendi. Ağrıların ve muayene bulgularının sağ alt kadrana belirgin bir şekilde yerleşmesi ve kontrol lökositler 11,000/µL'e yükselmesi üzerine Akut apandisit ön tanısı ile hastaya laparotomi planlandı. Mc Burney insizyonu ile karına girildi. Yapılan eksplorasyonda karın içinde yaygın seroanjinöz sıvı

tespit edildi. Terminal ileumdan itibaren 60 cm uzunluğunda ince barsağın ödemli olduğu görüldü. Appendiks ödemli ama infekte değildi. Appendektomi yapıldı, karın eksplere edildi başka bir patoloji saptanmadı. Bunun üzerine appendektomi lojuna hemovak dren yerleştirilerek ameliyat sonlandırıldı. Postoperatif erken dönemde hasta sorunsuz seyretti. Drenden her gün 400 cc civarında seroanjinöz bir sıvının gelmesi üzerine dren çekilmedi. Appendektomi materyalinin patolojik incelemesinde reaktif hiperplazik değişiklikler gösteren appendiks vermiformis olarak bildirildi.

Hastanın karın içinde devam eden assiti nedeni ile Ailevi Akdeniz Hastalığına bağlı serozit olasılığı üzerine kolşisin başlandı. Kolşisinden sonra sıvı miktarı azalmadı. Dren ile taburcu edildi, kontrollere çağrıldı. Drenden gelen sıvı miktarı çok az azalma gösterdi. Postoperatif 15. günde yemek sonrası ağrı şikâyeti ile tekrar başvurdu. Çekilen ayakta direkt karın grafisinde bir adet ince barsak hava-sıvı seviyesi saptandı. Lökosit değeri 8,100/UL olarak bulundu. Bunun üzerine hastaya abdominal BT çekildi. Tomografi sonucunda hastanın portal ven, mezenterik konflüens, splenik ven, superior mezenterik vende yaygın trombozis, karaciğer ve dalak parenkiminde heterojen yamalı kontrast tutulumu, kolon segmentlerinde yaygın ödem ve multipl sayıda mezenterik lenf nodülü tespit edildi (Şekil 1, 2). Portomezenterik tromboz teşhisi ile hastaya fraksiptarin 2x0,6 ünite ve warfarin 5 mg/g başlandı. Tedavi sonrası 2. günde intraabdominal sıvı ortadan kayboldu. Bunun üzerine dreni çekildi.

Yaklaşık 8 aydır warfarin tedavisi alan hastanın INR değerleri 2-2,5 arasında tutulacak şekilde dozu ayarlanmaktadır. Ayrıca hastaya folik asit ve B vitamin kompleksi başlanmıştır. Sekiz aylık süreçte 1,65 m boyundaki hastanın ameliyat öncesi kilosu olan 90 kilogramdan (BMI 33 kg/m²) 65 kilograama inmiştir (BMI 23,9 kg/m²).

Genç yaşta venöz tromboz nedeni ile hastada trombozise yol açan kalıtsal bozukluklardan biri olabileceği düşünüldü. Hastanın Erciyes Tıp Fakültesi'nde yapılan Faktör V G6191A (Laden): Normal, Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat Reduktaz (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu, Protein C: %27,8 (70-140), Protein S: %44,6 (60-130), lupus antikoagülanı: 66,4 sec. (31-44), Faktör 8: %385,1 (40-150) saptanmıştır. Aile öyküsünde hastanın uzak bir akrabasında sık düşük yapması sonucu hamilelik sırasında düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile hamileliğini sürdürdüğü öğrenilmiş, diğer aile fertlerinde trombozise ait bir öykü bulunmamıştır. Üçüncü ayda yapılan kontrol Doppler US'de portal sistemde trombüslerin devam ettiği gözlenmiştir. Altıncı ayda yapılan Doppler US ise portal ven, mezenterik bileşke, splenik ven ve superior mezenterik venlerin lümenlerinin açık olduğu trombozun olmadığı görülmüştür. Hasta halen warfarin tedavisi almaktadır. Ara ara kramp şeklinde karın ağrıları olmasına rağmen, kusma veya akut karın bulguları daha sonra hiç gelişmemiştir. Spazm niteliğindeki bu ağrılar tek doz intramusküler diklofenak sodyuma olumlu yanıt vermektedir.

TARTIŞMA

Portomezenterik venöz tromboz olguları günümüzde oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Her 100 bin kişide 2,7 oranında görülmesi rağmen %20-50 arasında mortalite bildirilmiştir (1-3). Semptom ve bulgularının değişken olması nedeni ile tanı koyma ve

tedavide sıklıkla gecikmeler yaşanabilir. Genelde birden fazla faktörün bir arada bulunması ile venöz trombüsler görülmektedir (4). İleri yaş, intraabdominal enfeksiyonlar, kanser, siroz, doğum kontrol hapı kullanma öyküsü, splenektomi, gastrektomi gibi geçirilmiş üst karın cerrahisi hastalığının oluşmasına yol açan lokal veya genel trombofilik faktörlerdir (5). Bu faktörleri taşımayan akut karınlı hastalarda portomezenterik trombüs hastalığını çoğu zaman ayırıcı tanıda düşünmeyi ihmal etmeyiz. Portal ven trombüslü hastaların ancak %40'ında lokal faktörler saptandığına göre, hastaların yarısından çoğunda trombozisi tetikleyen lokal bir faktör bulunmayacaktır. Bu hastalarda antitrombin III, Protein C ve S eksikliği, Faktör V Laden, Protrombin G20210, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonları gibi kalıtsal veya primer miyeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipit sendrom veya paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi edinsel trombofilik hastalıklar rol almaktadır (6).

Portomezenterik trombüslü hastaların %60'ında assit saptanmıştır (7). Bu nedenle yemek yemenin belirgin bir şekilde karın ağrısını artırdığı, klinik muayene veya US'de assitin saptandığı hastalarda genç olsalar bile portomezenterik trombüs düşünülmelidir.

Öyküsünde ağrılarının sağa lokalize olması, lökosit değerlerinin takip süresince yükselmesi, iştahsızlık bulguları, US'sinde perçekal serbest sıvı gibi bulgular yukarıdaki olgu için akut apandisit tanısını ön plana çıkarmış ve hastaya apandektomi yapılmıştır. Eksplozasyonda karın içinde ciddi bir assit varlığı ve distal ileumda ödem saptanmış, barsak duvarlarında konjesyon veya iskemiyeye bağlı bir renk değişikliği gözlenmemiştir. Apandisit ödemli, ama inflame olmadığı anlaşılmış bu nedenle karın eksplore edilmiş, fakat başka bir patolojiye rastlanmamıştır. Klinik olarak akut apandisit düşündüren ama US'de bu bulgunun desteklenmediği durumlarda seçicilik %61,5 bulunmuştur. Bu tür hastalarda doğru teşhis açısından ameliyat öncesi abdominal BT yararlı olabilmektedir (8). Portal venöz fazda çekilmiş BT portomezenterik tromboz teşhisinde Doppler US ile birlikte değerli tanı yöntemidir ve erken tanı olanağı verir (9). Erken tanı hastaların barsak gangreni, perforasyonu ve peritonit bulgularını büyük ölçüde önleyebilir. Erken veya geç laparotomi gerekliliğini %67 azaltabilir (7).

Yukarıdaki olguda şikâyetlerinin devam etmesi üzerine çekilen abdominal BT ile tanı rastlantısal olarak konulmuştur. Bu olguda rezeksiyon gerektirmeyen bir barsak gangreni ile karşılaşılması muhtemelen parsiyel bir oklüzyon ve genelde gelişen venöz kollaterallere bağlanmıştır (10). Hasta her ne kadar da akut apandisit ön tanısı ile ameliyat edilmiş olsa dahi gerek klinik gerekse patolojik olarak bu tanı desteklenmemiştir. Ameliyat öncesi assitin varlığı göz önünde tutularak, apandisit gibi bir intraabdominal enfeksiyon veya geçirilmiş bir cerrahi portomezenterik trombozun nedeni olarak düşünülmüştür. Oluşan trombozun alta yatan sebebi olarak protrombotik bir hastalık olabileceği düşünülmüştür. Hastanın tedavi sürecinde ameliyattan yaklaşık 5 ay sonra Erciyes Tıp Fakültesi'nde trombofilik risk faktörleri taranmıştır. Faktör V G6191A (Laden) mutasyonu saptanmamış, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C her üçünde heterozigot mutasyonu bulunmuştur. Ayrıca Protein C ve Protein S normalden düşük, Lupus antikoagulanı ve Faktör 8 düzeyi normalden yüksek bulunmuştur. Protein C ve Protein S düşük olması warfarin kullanılmayken

ölçüm yapıldığı için değerlendirmeye alınmasa dahi, lupus antikoagulan yüksekliği antifosfolipit sendromu açısından anlamlıdır. Bununla birlikte Faktör VIII düzeyi de normalin üzerinde bulunmuştur.

Trombofilik için laboratuvar taraması tromboz riski yüksek olan ve antikoagulan tedavisinin yararının zararından daha fazla olduğu bireylerde yapılması önemlidir. Özellikle provoke edilmemiş trombozlarda (lokal faktörlerin rol almadığı) venöz tromboz riskini artıran faktörlerin laboratuvarda saptanma oranı %50'den fazladır. Bu nedenle yukarıdaki olgudaki gibi provoke edilmemiş trombozlarda, genç hastalarda, alışılmışın dışında tromboz yerleşimi olanlarda laboratuvar taraması önerilmektedir (11, 12). Bu öneriye rağmen provoke edilmemiş trombozlarda multifaktöryel protrombotik kalıtsal hastalık saptanma oranı yüksek olmasına rağmen, bu laboratuvar testlerinin yapılmasının gerek akut hastalık tedavisinde gerekse nüks riskini önlemede bir yararı olmadığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (13, 14). Ayrıca trombofilik için laboratuvar tarama programlarının venöz tromboemboli riski açısından yararlı olduğunu gösteren kontrollü randomize bir çalışma henüz mevcut değildir (15). Bu nedenle trombofilik açısından rutin laboratuvar taramalarının terk edilmesini önerenler de vardır (16).

MTHFR C677T heterozigot veya homozigot mutasyonları tek başına venöz tromboz riski açısından düşük bir risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen, Protrombin G20210A mutasyonu ile birlikte olduğu zaman tromboz riskini artırmaktadır (17). Anlatılan olguda da PT G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları, antifosfolipit sendrom varlığı ve faktör VIII yüksekliğinin birlikte olması artmış tromboz riskini göstermektedir (18-20).

Kalıtsal trombofilik olan hastalarda oral antikoagulan tedavisi en az 6 ay INR 2-2,5 aralığında tutulacak şekilde planlanmalıdır. Spontan rekanalizasyon oranı düşüken antikoagulan tedavi ile tam veya tama yakın rekanalizasyon oranı %80'lerdedir (7). Birden çok trombofilik genetik mutasyon taşıyanlarda, serebral veya viseral ven tekrarlayan trombozu olanlarda, homozigot Faktör V Laden mutasyonu olanlarda, antitrombin eksikliği olanlarda, antifosfolipit antikoru taşıyanlarda antikoagulan tedavi hayat boyu devam etmelidir (11, 12, 18). Anlatılan olguda viseral bir trombozun varlığı ve heterozigot dahi olsa birden çok trombofilik genetik mutasyonun bir arada bulunması, yıllık %3 ciddi kanama riskine rağmen, yaşam boyu oral antikoagulan almasının gerekli olduğunu gösterir (21). Bu tür provoke edilmemiş (lokal faktör içermeyen), trombofilik genetik mutasyonlarla birlikte olan venöz trombozlarda nüks riski %25'in üzerinde görülürken, nüks trombozlarda mortalite oranının %5-12 arasında olduğu bildirilmiştir (22, 23).

SONUÇ

Sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran ama ultrasonografik olarak akut apandisit gösterilemeyen hastalarda eğer asit varsa ameliyat öncesi BT ile değerlendirilmeleri uygundur. Abdominal BT ve Doppler US portomezenterik trombozisi teşhis ve takibinde yardımcı olmuştur. Hiçbir lokal veya genel trombofilik faktör taşımayan portomezenterik venöz trombozisi olan hastada birden çok genetik veya kazanılmış trombofilik faktör laboratuvar taraması ile saptanmıştır. Bu tür hastalarda hayat boyu antikoagulan tedavi verilmesi önerilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması - M.İ.; Verilerin elde edilmesi - M.İ., T.S., H.S.T.; Verilerin analizi ve yorumlanması - M.İ., T.S., H.S.T.; Yazının kaleme alınması - M.İ.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Study concept and design - M.İ.; Acquisition of data - M.İ., T.S., H.S.T.; Analysis and interpretation of data - M.İ., T.S., H.S.T.; Preparation of the manuscript - M.İ.

KAYNAKLAR

1. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95: 1245-1251. [\[CrossRef\]](#)
2. Abdu RA, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis--1911 to 1984. *Surgery* 1987; 101: 383-388.
3. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 1994; 20: 688-697. [\[CrossRef\]](#)
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173. [\[CrossRef\]](#)
5. Sacerdoti D, Serianni G, Gaiani S, Bolognesi M, Bombonato G, Gatta A. Thrombosis of the portal venous system. *Journal of Ultrasound* 2007; 10: 12-21. [\[CrossRef\]](#)
6. Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32: 865-871. [\[CrossRef\]](#)
7. Joh JH, Kim DI. Mesenteric and portal vein thrombosis: treated with early initiation of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 204-208. [\[CrossRef\]](#)
8. İnan M, Tulay SH, Besim H, Karakaya J. Akut apandisit tanısında ultrasonografinin yeri ve Alvarado skoru ile karşılaştırılması. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27: 149-153.
9. Bradbury MS, Kavanagh PV, Bechtold RE, Chen MY, Ott DJ, Regan JD, et al. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. *Radiographics* 2002; 22: 527-541.
10. Ohnishi K, Okuda K, Ohtsuki T, Nakayama T, Hiyama Y, Iwama S, et al. Formation of hilar collaterals or cavernous transformation after portal vein obstruction by hepatocellular carcinoma. *Observations in ten patients. Gastroenterology* 1984; 87: 1150-1153.
11. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222-1231. [\[CrossRef\]](#)
12. Liem TK, DeLoughery TG. First episode and recurrent venous thromboembolism: who is identifiably at risk? *Semin Vasc Surg* 2008; 21: 132-138. [\[CrossRef\]](#)
13. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526. [\[CrossRef\]](#)
14. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008; 112: 4432-4436. [\[CrossRef\]](#)
15. Cohn D, Vansenne F, Borgie C, Middledrop S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD007069.
16. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032-2039. [\[CrossRef\]](#)
17. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 51-58. [\[CrossRef\]](#)
18. Yirmibeşoğlu M, Vitoja Sidita, Çalık E, Terzi C. Protrombin 20210 G/A ve MTHFR C677T mutasyonları nedeniyle superior mezenterik ven trombozu: Olgu sunumu. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27: 111-114.
19. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15: 113-119.
20. Bobrow S. Excess factor VIII: A common cause of Hypercoagulability. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 147-149. [\[CrossRef\]](#)
21. Linkins LA, Choi PT, and Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900. [\[CrossRef\]](#)
22. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 366-370. [\[CrossRef\]](#)
23. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692-699. [\[CrossRef\]](#)