

Derin Ven Trombozu Olan Hastaların Takibinde D-Dimer Testinin Önemi

The Importance of D-Dimer Test in the Follow Up of Patients With Deep Venous Thrombosis

Meral Ekim¹, Hasan Ekim^{2*}

¹Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Yozgat

ÖZET

Amaç: Derin ven trombozu (DVT) tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen, nüks etmeye kuvvetli bir eğilim gösterdiğinden, pulmoner emboli ve post-trombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Hastalığın tekrarlanmasından kaçınmak için, warfarin tedavisinin süresi uzatılabilir. Ne yazık ki, DVT hastalarında antikoagülan tedavinin optimal süresi belirsizdir. Antikoagülan tedavi tamamlandıktan bir ay sonra yapılan D-dimer testi hastalığın rekürrens riski hakkında fikir verebilir. Çalışmamızın amacı warfarin tedavisi tamamlandıktan sonra idiyopatik DVT rekürrenslerini değerlendirmede D-dimer testinin prediktif değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız hastanemizde idiyopatik DVT tanısı konulan 70 hastayı kapsamaktadır. DVT tanısı Wells Skorlama sistemi ve D-dimer testiyle kondu ve venöz Doppler ultrasonografiyle kesinleştirildi. Tüm hastalar da warfarin kesildikten yaklaşık bir ay sonra D-dimer testi uygulandı ve 18 ay süreyle izlendiler.

Bulgular: Hastalarımızın 36'sı erkek ve 34'ü kadındı, yaşları 32 ile 76 arasında değişmekteydi (ortalama 54.3±13.2 yıl). D-dimer testi 21 (%30) hastada pozitif bulundu. Venöz Doppler ultrasonografik incelemede D-dimer testi pozitif olan bu 21 olgunun 12'sinde (%57,4) rezidüel venöz obstrüksiyon (RVO) tespit edilirken, D-dimer negatif olan 49 olgunun ise ancak 10'unda (%20,4) RVO tespit edildi. Hem D-dimer testi pozitif ve hem RVO olan 12 olguda, antikoagülan tedavi 6 ay süreyle uzatıldı. Antikoagülan tedavi süresi uzatılmayan geri kalan 58 hastanın 8'inde (%13,8) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen olguların birinde homozigot FVL polimorfizmi tespit edildi.

Sonuç: DVT olan hastalarda warfarin tedavisi kesildikten bir ay sonra yapılan D-dimer testi rekürrens olaylarını tahmin etmede yararlı olabilir. D-dimer testi pozitif ve RVO olan hastalarda antikoagülan tedavinin tekrar başlanması faydalı olabilir. Bununla birlikte D-dimer seviyelerini etkileyen diğer klinik durumlarda göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: D-dimer, Coumadin, Antikoagülasyon, Venöz Tromboz

ABSTRACT

Objective: Although deep venous thrombosis (DVT) is a treatable disease, it has a strong tendency to recur leading to serious complications such as pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. To avoid recurrences, the duration of warfarin treatment may be prolonged. Unfortunately, the optimal duration of anticoagulation treatment in patients with DVT is uncertain. D-dimer testing one month after the completion of anticoagulant therapy may give an idea about the risk of recurrence of disease. The aim of this study was to investigate the predictive value of D-dimer testing for recurrent events after withdrawal of warfarin therapy in patients with DVT.

Materials and Methods: This study was carried out in our University Hospital and included 70 patients with unprovoked DVT. The diagnosis of DVT was based upon Wells scoring system and D-dimer testing and confirmed by venous Doppler ultrasonography. All patients underwent D-dimer testing approximately one month after warfarin withdrawal and they were followed for 18 months.

Results: There were 36 male and 34 female patients ranging in age from 32 to 76 years, with a mean age of 54.3±13.2 years. Twenty one (30%) patients had positive D-dimer testing. While 10 (20.4%) of the 49 patients with negative D-dimer testing had residual venous obstruction (RVO), 12 (57.4%) of the 21 patients with positive D-dimer testing had RVO. In 12 patients with positive D-dimer testing and RVO, duration of coumadin therapy was prolonged for 6 months. In the remaining 58 patients, DVT recurred in 8 (%13.8) patients, of whom one was found to be homozygous FVL polymorphism.

Conclusion: D-dimer testing should be useful to predict recurrent events one month after the discontinuing of warfarin therapy in patients with DVT. Resumption of anticoagulation therapy may be useful in patients with positive D-dimer testing and RVO. However, other clinical conditions affecting the D-dimer levels should be taken into consideration.

Key Words: D-dimer, Coumadin, Anticoagulation, Venous Thrombosis.

Giriş

Derin ven trombozu (DVT) tedavisi ne kadar uzun sürerse sürsün antikoagülan tedavi kesildikten sonra hastalığın rekürrens riski vardır. Tekrarlayan rekürrensler sonucu ise pulmoner emboli gibi öldürücü, post-trombotik sendrom gibi kronik maluliyetlere yol açabilen ciddi komplikasyonların gelişme riski vardır. DVT geçiren hastaların üçte birinde rekürrensler nedeniyle post-trombotik sendrom gelişmektedir. Hastaların 2 yıllık izlenmesinde %3'ünde ciddi, %10'unda orta derecede ve %30'unda hafif derecede post-trombotik sendrom geliştiği gözlenmiştir (1). Dolayısıyla, DVT kronik bir hastalık olarak da değerlendirilebilir.

Post-trombotik sendrom hafif şişme, venöz ekzema, pigmentasyon gibi hafif belirtiler gösterebildiği gibi, ciddi ödem, venöz klodikasyon, kronik ağrı ve tekrarlayan ülserler gibi ciddi belirtiler de gösterebilir. Maalesef hastaların %5-10'unda ise post-trombotik sendrom bulguları ciddi olabilmektedir (2). Dolayısıyla bu ciddi komplikasyondan kaçınmak için DVT tedavisi tamamlandıktan sonra da rekürrenslerin önlenmesi için hastaların takibi gerekmektedir.

Antikoagülan tedavinin süresinin uzatılması DVT rekürrensini önlemede epey etkin ise de, antikoagülan tedaviye bağlı %1-3 arasında değişen yıllık majör kanama riski de bu sürenin uzatılmasının önünde en büyük engel olarak durmaktadır (3).

D-dimer seviyelerinin ölçülmesi antikoagülasyon sürelerinin ayarlanmasında önemli bir rol oynayabilir (4). Yaklaşık 80 kDa moleküler ağırlığa sahip olan D-dimer, çapraz bağlı fibrinin yıkımı sonucu oluşan bir üründür. D-dimer'in üzerinde bulunan özgün epitoplara karşı gelişen monoklonal antikorlar, sadece fibrin ile çapraz reaksiyona girdiğinden, D-dimer testi diyagnostik açıdan yüksek özgüllüğe sahiptir (5). Ayrıca, pozitif D-dimer testinin antikoagülan tedavi sonrası venöz tromboembolizm (VTE) rekürrensi için prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (6).

Amacımız coumadin tedavisi sonlandırıldıktan sonra idiyopatik DVT rekürrenslerini değerlendirmede D-dimer testinin prediktif değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Aralık 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında idiyopatik DVT nedeniyle tedavi edilen ve onamı alınan 70 hastayı kapsamaktadır. Travma, cerrahi girişim, uzun süre yatak istirahadı, malignite, ortopedik girişim, gebelik ve lohusalık gibi provoke edici etkenler bulunan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmamız için Fakültemizin Klinik Araştırmalar Etik

Kurulunun (07.10.2013/197) onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonuyla uyumlu olarak yürütüldü. DVT tanısı için Wells Skorlama sistemi, D-dimer testi ve venöz doppler ultrasonografik inceleme yapıldı. B-mode venöz Doppler incelemesinde kompresyona yanıt olmaması ve renkli Doppler görüntülemeye spontan akımın olmaması DVT tanısını kesinleştirdi. Pelvis, uyluk ve popliteal bölgenin derin venleri tutulmuşsa proksimal DVT olarak kabul edildi. Sadece baldır venleri tutulmuşsa distal DVT olarak kabul edildi.

Hastalar oral coumadin tedavisi kesildikten sonra 18 ay takip edildi. Tüm hastalara 2 yıl süresince diz altı 40 mmHg basınçlı elastik varis çorabı giymeleri önerildi.

Hastalarımızda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve oral warfarin tedavisi eş zamanlı başladı ve en az beş gün birlikte kullanıldı. İki ardışık ölçümde INR değerleri hedef değerlere (2-3 arası) ulaşıncaya parenteral DMAH tedavisine son verilerek oral coumadin tedavisine en az 6 ay süreyle devam edildi.

Hastalarımızda DVT tedavisi sonlanıp oral antikoagülan tedavi kesildikten 30-35 gün sonra D-dimer testi ve mutasyon analizleri (FVL, PT G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C) için kan numuneleri alındı. D-dimer seviyesi, ticari bir kit (Abbott Laboratories) ve analizör (Architect C8000; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) kullanılarak türbidimetrik olarak belirlendi. D-dimer seviyesinin cut-off değeri 500 ng/ml olarak kabul edildi. D-dimer seviyesi cut-off değerinin (500 ng/ml) üstündeyse pozitif, cut-off değerinin altında ise negatif olarak kabul edildi. Hem D-dimer testi pozitif hem kontrol venöz Doppler ultrasonografide venöz obstrüksiyon (RVO) tespit edilen hastalarda oral antikoagülan tedaviye tekrar başlandı.

Bulgular yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak eşleştirilmiş t testi (sample t-test) ile yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastalarımızın 36'sı erkek ve 34'ü kadın idi ve yaşları 32 ile 76 arasında değişmekteydi (ortalama 54.3 ± 13.2 yıl).

Warfarin tedavisi kesildikten 30-35 gün sonra uygulanan D-dimer testi 21 (%30) hastada pozitif ve 49 (%70) hastada negatif bulundu. Venöz Doppler ultrasonografik incelemede D-dimer testi pozitif olan 21 olgunun 12'sinde (%57,4), D-dimer testi negatif olan 49 olgunun ise 10'unda (%20,4) RVO tespit edildi. RVO bakımından D-dimer pozitif olgular ve negatif olgulardaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$, Tablo 1). Hem D-dimer testi pozitif ve hem RVO olan 12 olguda antikoagülan

Tablo 1. D-dimer pozitif ve negatif olgularda gelişen rezidüel venöz obstrüksiyon ve rekürrens dağılımları

Parametreler	D-dimer pozitif olgular	D-dimer negatif olgular	P değeri
Olgu sayısı ve yüzdeleri	21 (%30)	49 (%70)	0.04
Rezidüel venöz obstrüksiyon gelişen olgular	12 (%57.4)	10 (%20.4)	0.03
Rekürrens gelişen olgular	7 (%33.3)	1 (%2.0)	0.01

Tablo 2. Homozigot FVL mutasyonu olan olgularda diğer mutasyonların dağılımı

Cinsiyet	FVL	PT G20210A	MTHFR 1298	MTHFR 677
Erkek	Homozigot	WT	WT	WT
Kadın	Homozigot	WT	WT	WT
Erkek	Homozigot	WT	WT	Heterozigot
Kadın	Homozigot	WT	Homozigot	WT
Erkek	Homozigot	WT	Heterozigot	Heterozigot

FVL, Faktör V Leiden; PT G20210A, protrombin gen mutasyonu; MTHFR, metientetrahidrofolat redüktaz; WT (wild type) mutasyon olmayan.

tedavi 6 ay süreyle uzatıldı. Antikoagülan tedavi süresi uzatılan hiçbir olguda rekürrens gelişmedi. Ama bir olguda medikal tedaviye yanıt veren majör kanama oldu. Antikoagülan tedavi süresi uzatılmayan 58 hastanın 8'inde (%13,8) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen olgulardan 7'sinde D-dimer pozitif ve 1'inde D-dimer negatif idi. Rekürrens gelişen olguların birinde homozigot FVL polimorfizmi tespit edildi.

Hastaların 30'unda (%42,8) FVL polimorfizmi (24'ünde heterozigot FVL, 6'sında homozigot FVL) ve 5'inde (%7.1) heterozigot PT G20210A polimorfizmi tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Fibrin yıkımını sonlandıran enzim olan plazmin, fibrinin lizin içeren karboksi terminal kısmına bağlanarak, fibrin molekülünün alfa, beta ve gama zincirini yıkar ve büyük moleküler ağırlığı olan yıkım ürünlerini açığa çıkarır. Bu fibrin yıkım ürünlerinden birisi olan D-dimer'in seviyesi koagülasyon ve fibrinolitik sistem aktive olduğunda dramatik olarak yükselir. Koagülasyon aktivasyonunun ve endojen fibrinolizisin nonspesifik global bir belirteci olan D-dimer'in (7), yarılanma ömrü yaklaşık sekiz saat olup, böbrekler ve retikuloendotelial sistem vasıtasıyla vücuttan atılır (5). Özellikle Wells skoru düşük olan hastalarda D-dimerin negatif olması VTE tanısını ekarte etmekte yararlıdır.

VTE'de fibrin yıkım ürünleri arttığından dolayı D-dimer seviyelerinin artması beklenir. Ancak, VTE dışında sigara kullanımı, hamilelik, travma, cerrahi

girişimler, enfeksiyonlar ve malign hastalıklar da D-dimer seviyesini yükseltebilir (8).

Oral antikoagülan tedavi kesildikten sonra VTE rekürrens riski birinci yılın sonunda %11 iken üçüncü yıl sonunda %19,6 olmakta, beşinci yıl sonunda %29,1 ve 10. yıl sonunda %39,9 olmaktadır (9). Görüldüğü gibi yeterli tedaviye rağmen VTE tanısı konulan olguların takip eden beş yıl içinde dörtte birinden fazlasında rekürrens gelişmektedir (9). DVT tedavisinde uzun süreli vitamin K antagonistleriyle tedavi rekürrensleri önlemede etkili olabilirse de kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden optimal antikoagülan tedavinin süresi tartışmalıdır (4).

Rekürrens antikoagülan tedavi esnasında bile oluşabilir. Antikoagülan tedavinin ilk üç ayı içerisinde %5,5 rekürrens gelişebilir. Tabiatıyla antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra rekürrens riski daha da artmaktadır. Rekürrens riski antikoagülan tedavi sona erdikten sonra 6-12 ay içinde artmakta ve daha sonra gittikçe azalmaktadır ama kesinlikle de bu risk yok olmamaktadır. Bundan dolayı VTE aralıklı olarak tekrarlayan kronik bir hastalık olarak düşünülebilir (1).

Cerrahi girişim gibi provoke edici faktörlerle ilişkili sekonder VTE olgularında rekürrens oranı daha az olup ilk iki yıl için yıllık rekürrens oranı %0,7'dir. Cerrahi girişim harici provoke edici faktörlerle (hareketsizlik, gebelik, doğum kontrol hapı kullanma, vs) ilişkili VTE'de ise bu süreler içindeki yıllık rekürrens oranları %4,2 olarak tespit edilmiştir. Her hangi bir provoke edici risk faktörü bulunmayan idiyopatik VTE olgularındaysa aynı rekürrens oranı daha fazla olup, yıllık %7,4'dür (10). Başka bir

çalışmadaysa on yıl içinde idiyopatik DVT geçiren hastaların %52'sinde, sekonder DVT geçirenlerin ise %22'sinde rekürrens geliştiği bulunmuştur (7).

Kanser ile ilişkili VTE olgularında uygun antikoagulan tedavi yapılmazsa birinci yılda rekürrens riski %21'e yaklaşır. Kanserli hastalarda DMAH tedavisi oral warfarin tedavisinden daha etkilidir (10).

Yaklaşık 18 aylık bir takipte D-dimer pozitif hastalarda %15, negatif hastalarda ise %6,2 oranında rekürrens geliştiği bildirilmiştir (4). D-dimer pozitif hastalarda antikoagulan tedavi süresi uzatılınca rekürrens riski %1'in altına inmektedir (4). Serimizde antikoagulan tedavi süresi uzatılan olgularda rekürrens görülmemiştir.

D-dimer seviyesi negatif olanlarda antikoagulan tedavinin uzatılmasıyla ilgili risk-fayda ilişkisi belirsizdir. Ancak, antikoagulan tedavinin tamamlanarak warfarin'in kesildiği hastalarda bir ay sonra D-dimer testinin ölçüldüğünde testin pozitif çıktığı hastalarda negatif olanlara göre VTE rekürrensini 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (4). Yine bir meta-analizde D-dimer pozitif olanlarda rekürrensini iki kat arttığı bildirilmiştir (6). Bundan dolayı antikoagulan tedavi kesildikten bir ay sonra ölçülen D-dimer seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda serimizde olduğu gibi eşlik eden RVO'da varsa antikoagulan tedavi süresinin uzatılması rekürrens riskini azaltacağından yararlı olacağını düşünüyoruz.

Lümeni tıkayan inatçı rezidüel trombus kalması hem obstrüksiyon yaparak venöz dönüşü engeller hem venöz kapak hasarı nedeniyle reflüye neden olduğundan post-trombotik sendrom gelişmesine bir eğilim oluşturabilir. Tromboze venlerin hızlı rekanalize olması ven kapak hasarını azaltacağından venöz yetmezlik gelişmesini önleyebilir (2). Tedavi sonrası kontrol amacıyla uygulanan ultrasonografik incelemede rezidüel tromboz görülmesi DVT rekürrensi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve antikoagulan tedavi süresinin inatçı rezidüel tromboz tespit edilen olgularda uzatılmasıyla rekürrens riskinin %40 azalabileceği bildirilmiştir (11). Sürekli D-dimer seviyesi negatif olanlarda veya süratle venöz rekanalizasyon gelişenlerde oral antikoagulan tedaviye daha emniyetli bir şekilde son verilebilir (11). Dolayısıyla RVO olan olgularda, D-dimer testi de pozitifse antikoagulan tedavinin süresinin uzatılması yararlı olacaktır. Ancak idiyopatik VTE olgularında RVO ile rekürrens arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu (10), hatta RVO ile rekürrens riski arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (1,12).

Trombofilinin VTE rekürrensinde risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır (9). Rekürrens riski için antifosfolipid antikor sendromu hariç trombofili

taraması önerilmemektedir. Protein C, proten S ve antitrombin yetmezlikleri VTE rekürrensiyle ilişkiliyse de warfarin tedavisi esnasında sonuçları yanlış çıkacağından bu risk faktörlerine bakılmaz (10). FVL mutasyonu tek başına veya PT G20210A mutasyonu ile birlikte rekürrens riskini arttırırken tek başına PT G20210A mutasyonunun rekürrens artışıyla ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (13). Ancak, geniş kapsamlı bir araştırmada da homozigot FVL, homozigot PT G20210A ve kombine heterozigot FVL ve PT G20210A polimorfizmlerinin VTE rekürrensi için risk faktörleri olmadığı tespit edilmiştir (14). MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının da VTE ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (15).

Antikoagulan tedavi kesildikten sonra ne zaman rekürrens gelişeceği veya antikoagulan tedavi sürerken ne zaman kanama olacağı kolayca tahmin edilemez. Bu nedenle 6 aydan daha uzun bir süre antikoagulan tedavi pek önerilmemektedir (16). Hastalığın akut fazının etkili olarak tedavi edilmesi rekürrens riskini azalttığından (17) idiyopatik DVT hastalarının en az 6 ay süreyle tedavi edilmesini uygun olacağını düşünüyoruz. Ancak, rekürrens riskiyle kanama komplikasyonu arasında bir denge kurmak gerektiğinden her hasta için biyokimyasal parametreler dikkatlice değerlendirilerek karar verilmesi uygundur.

DVT akut bir hastalık olduğu gibi rekürrenslerle seyrettiğinden dolayı post-trombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara da neden olabileceğinden aynı zamanda kronik bir hastalık olarak ta değerlendirilmelidir. Her ne kadar DVT rekürrensi ilk yıldan sonra azalmaya başlarsa da hiçbir zaman sıfıra inmez. Bu nedenle D-dimer testiyle hastaların izlenmesi önemlidir. Ancak D-dimer seviyelerini değerlendirirken, D-dimer seviyesini etkileyen diğer klinik durumlar da göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Palareti G. Recurrent venous thromboembolism: What is the risk and how to prevent it. Scientifica (Cairo) 2012; 2012: 391734.
2. de Wolf MAF, Wittens CHA and Kahn SR. Incidence and risk factors of the post-thrombotic syndrome. Phlebology 2012; 27(Suppl 1): 85-94.
3. Bauer KA. Duration of anticoagulation: Applying the guidelines and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 210-215.
4. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tostetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation

- therapy. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1780-1789.
5. Noyan T. Klinik tanı ve laboratuvar pratiğinde D-dimer testi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2012; 10(1): 35-40.
 6. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, Oosterwijk FL, and Huisman MV. Elevated d-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7(4): 611-618.
 7. Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circ* 2011; 123(6): 664-667.
 8. Kantarcı UH, Yener AÜ, Gedik HS, Bilgin BÇ, Baykan AH, Karaçelik M, et al. Derin ven trombozu tanısında D-dimer testinin bir tarama testi olarak etkinliğinin araştırılması. *Damar Cer Derg* 2012; 21(3): 269-275.
 9. Kearon C and Hirsh J. Current concept: management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997;336(21):1506-1511.
 10. Barnes GD, Kanthi Y and Froehlich JB. Venous thromboembolism: predicting recurrence and the need for extended anticoagulation. *Vasc Med* 2015; 20(2): 143-152.
 11. Prandoni P, Noventa F and Milan M. Aspirin and recurrent venous thromboembolism. *Phlebology* 2013; 28(Suppl 1): 99-104.
 12. Cosmi B, Legnani C, Lorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deepvenous thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(3): 356-365.
 13. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 577-585.
 14. Lijfering WM, Middeldorp SM, Veeger Nic JGM, Hamulyak K, Prins MH, Büller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Cir* 2010; 121(15): 1706-1712.
 15. Beyan C. Trombofili. *HematoLog* 2014; 4(3): 389-400.
 16. Baglin T. Unprovoked deep venous thrombosis should be treated with long-term anticoagulation-no. *J Thromb Haemost* 2007; 5(12): 2336-2339.
 17. Hass B, Pooley J, Harrington AE, Clemens A and Feuring M. Treatment of venous thromboembolism-effects of different therapeutic strategies on bleeding and recurrence rates and considerations for future anticoagulant management. *Thromb J* 2012; 10(1): 24.