

Gebelik ve Puerperium Döneminde Tromboemboli Gelişen Hastalarda Protrombin 20210 G→A Mutasyonu ve Klinik Önemi

PROTHROMBIN 20210 G→A MUTATION AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PATIENTS DIAGNOSED THROMBOEMBOLIC ATTACK DURING PREGNANCY AND PUERPERIUM

Mehmet YILMAZER*, Gülay KURTAY**, Nejat AKAR***, Murat SÖNMEZER*

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Arş.Gör.,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr. Üy.,

***Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, Öğr.Üy., ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı gebelik ve puerperal dönemdeki tromboembolizm ile protrombin 20210 G→A mutasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışma Planı: Biz gebelik ve puerperal dönemde venöz tromboz geçiren 35 kadın ve bir ya da iki normal gebelik geçiren 32 kadını inceledik.

Sonuçlar: Protrombin genindeki G20210A mutasyonu tromboembolik komplikasyonu olan kadınların 2 (%5.7)'sinde saptandı fakat tromboembolik komplikasyonu olmayan kadınların hiçbirinde bu mutasyon saptanmadı.

Tartışma: Protrombin 20210 G→A mutasyonunun prevalansı tromboembolik komplikasyonu olan hastalarda daha yüksektir ancak iki grup arasında biz istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bizim bulgularımızı destekleyecek ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tromboembolizm, Gebelik, Puerperium, Protrombin 20210 G→A mutasyonu

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:239-243

Summary

Objective: The objective of this study is to evaluate the association between venous thromboembolism during pregnancy and puerperal period and prothrombin 20210 G→A mutation.

Study Design: We studied 35 women who had venous thrombosis during pregnancy and during puerperal period and 32 women who had one or more normal pregnancies.

Results: The G20210A mutation on the prothrombin gene was found in 2 (5.7%) women with thromboembolic complication but this mutation was not found in any woman without thromboembolic complication.

Conclusion: The prevalence of the prothrombin 20210 G→A mutation is high in patients with thromboembolic complication but we did not find statistical difference between two groups. Further studies are necessary to confirm and explain our findings.

Key Words: Thromboembolism, Pregnancy, Puerperium, Prothrombin 20210 G→A mutation

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:239-243

Venöz tromboembolik hastalıklar batı toplumlarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. Her yıl 1000 kişiden 1 kişi bu hastalıklardan etkilenir (1).

Tromboembolik komplikasyonlar gebelikte çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilen ve ma-

ternal mortaliteye neden olan en önemli komplikasyonlardır. Birçok araştırmanın sonucuna göre pulmoner emboli gebelik esnasında ve puerperal dönemde ölümlerin en sık ikinci nedenidir ve fatal vakaların %12'sinden sorumludur (2).

Venöz tromboemboli gelişiminde genetik faktörler yüksek oranda rol oynamaktadır. Antitrombin III, protein C, protein S, fibrinolizisi kotlayan genlerdeki anormallikler venöz tromboz için yüksek risk teşkil eder. Genetik analizde olan yeni teknolojik gelişmeler venöz tromboemboli gelişiminde rol oynayan yeni genetik defektlerin saptanmasında yardımcı olmaktadır (3).

Geliş Tarihi: 29.11.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet YILMAZER
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, AFYON

1996 yılında Poort ve arkadaşları venöz tromboembolizm gelişiminde rol oynayan yeni bir risk faktörü yayınladılar (4). Bu mutasyon protrombin geninin translasyona uğramamış 3' nolu bölgesindeki 20210 pozisyonundaki guaninin yerine adenin gelmesi ile oluşur. Protrombin serin proteaz olan trombinin prekürsörüdür. Prokoagülan, antikoagülan, antifibrinolitik aktivite gösterir. Hemostaz ve trombozda önemli rol oynar (4). Venöz tromboz oluşumu için orta derecede risk teşkil eden bu mutasyonun saptandığı kişilerde protrombin seviyesi yüksek olarak bulunmuştur (4,5). Ancak henüz protrombin yükselmesinin mekanizması tam olarak belli değildir ve hipotezlerden ibarettir. Yüksek protrombin seviyesinin tromboemboli gelişimini stimüle ettiği bilinmesine rağmen nasıl stimüle ettiği de hala açık değildir. Normal 20210 GG genotipi olanlarda ortalama protrombin seviyesi 1,05 U/ml bulunurken, 20210 GA genotipi olanlarda ortalama değer, 1,32 U/ml bulunmuştur (4).

Bu mutasyonun dünyadaki prevalans çalışmaları henüz tamamlanmamış olmakla birlikte değişik ülkelerden değişik prevalans çalışmaları yayınlanmaktadır. Oranlar venöz tromboemboli geçiren hastalarda %1-19,3 iken, kontrol grubunda %0-4,3 olarak belirtilmektedir (6). Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türk toplumunda venöz tromboemboli geçirenlerde %6,25, kontrol grubunda ise %2,7 oranında protrombin 20210 G→A mutasyonu prevalansı saptanmıştır. Bu da oldukça yüksek bir orandır (7).

Bu çalışmadaki amacımız gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren kadınlarda protrombin 20210 G→A mutasyonunun yaygınlığı ve rolünün araştırılmasıdır.

Materyel ve Metod

Bu prospektif çalışmada araştırma grubunu Ocak 1995-Mayıs 1999 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'na ve Ankara'da bulunan diğer kadın hastalıkları ve doğum klinikleri ile genel cerrahi kliniklerine, gebelik ve puerperium (doğum ya da sezaryen sonrası 6 hafta) döneminde tromboembolik hadise (derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE), jugular ven trombozu (JVT),

mezenter ven trombozu (MVT)) ile başvuran 35 kadın hasta oluşturmaktadır.

Kontrol grubu olarak ise daha önce normal bir gebelik geçirip doğum yapmış ya da sezaryen operasyonu geçirmiş, gebelik ya da puerperium döneminde herhangi bir tromboembolik hadise geçirmeyen, özgeçmişinde tromboemboli hikayesi olmayan 32 sağlıklı kadın alınmıştır.

Hastalarda tromboemboli teşhisi anamnez, fizik muayene, derin ven trombozu geçirenlerde venöz doppler ultrasonografi, mezenter ven trombozu geçiren bir hastada venöz doppler ultrasonografi, jugular ven trombozu geçiren bir hastada venöz doppler ultrasonografi ve pulmoner tromboemboli geçiren hastalarda akciğer sintigrafisi ile konulmuştur.

Hastaların yaş, coğrafi yerleşim bölgesi, gebelik sayısı, düşük sayısı, tromboemboli aile hikayesi, geçirilmiş tromboemboli hikayesi, oral kontraseptif (OKS) kullanım hikayesi, sigara içimi, diğer medikal ve hematolojik hastalıkları detaylı olarak sorgulanmıştır. Antikoagülan tedavi alan, hemostatik sistemi etkileyecek ilaç kullanan, hematolojik rahatsızlığı olan hastalar araştırmaya dahil edilmemişlerdir.

Araştırma ve kontrol grubunda 10cc venöz kan hastalar açken alındı ve EDTA'lı tüplere konuldu, +4°C'de DNA analizi yapılmaya kadar saklandı. Protrombin 20210 G→A mutasyonu belirlenmesi için DNA konvansiyonel metodlarla ayrıştırıldı. Daha sonra protrombin genindeki 20210 A aleli direkt olarak daha önceden tanımlanan metotla 5'¹TCTAGAAACAGTTGCCTGGC 3'¹ (n+19889-19908) primeri ve 5'¹ ATAGCACTGGGAGCATTGAAGC (n+20233-20212) mutogenik primeri kullanılarak Hind III enzimi ile 37°C'de sindirildi (Promega, Madison, WI) ve %2 agarose jel elektroforeze konularak saptandı (7).

Verilerin istatistiksel analizinde Student's t testi, Ki-Kare testi, Fisher-exact testi kullanılmıştır. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar

Gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren ve araştırma grubuna alınan 35 kadının yaş ortalaması 30.85±4.38 (19-40) olarak saptanmıştır.

Bu kadınlar Anadolu halkını en iyi şekilde yansıtan Orta Anadolu Bölgesinde (Ankara, Çorum, Nevşehir, Niğde, Sivas) doğan ve yaşayan insanlardır. Araştırma grubunda yer alan 9 (%25.7) kadının 1, 12 (%34.3) kadının 2, 14 (%40.0) kadının 3 ve daha fazla gebelik sayısı mevcuttu ve ortalama gebelik sayısı 2.51 ± 1.44 (1-6) olarak saptandı. Yine araştırma grubunda 24 (%68.6) kadında hiç düşük öyküsü bulunmazken 5 (%14.3)'inde 1 düşük, 2 (%5.7)'sinde 2 düşük, 4 (%11.4)'ünde 3 ve daha fazla düşük öyküsü saptanmıştır. 1 kadında 4 gebeliğin hepsi, 1 kadında 5 gebeliğin hepsi düşükle sonuçlanmıştır. Bu grupta ortalama düşük sayısı ise 0.68 ± 1.27 (0-5) olarak saptanmıştır.

Araştırma grubundaki 35 kadının 10 (%28.6) tanesinde 1. derece akrabalarında derin ven trombozu, myokart infarktüsü, serebrovasküler olay (SVO), pulmoner emboli gibi tromboembolik aile öyküsü mevcutken, 8 (%22.9)'inde daha önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü saptanmıştır. Geçirilmiş tromboemboli öyküsü olan kadınların 6'sında geçirilmiş derin ven trombozu, 1'inde superior sagittal sinüs trombozu, 1'inde de geçirilmiş derin ven trombozu + sol atrial appendikste trombus oluşumu hikayesi mevcuttu.

Araştırma grubundaki kadınların 6 (%17.1)'sında (OKS) kullanım öyküsü saptanırken 8 (%22.9) kadında sigara içimi tespit edilmiştir (Tablo 1).

Daha önce en az bir gebelik geçirmiş, doğum yapmış, özgeçmişinde tromboemboli hikayesi olmayan ve kontrol grubuna alınan 32 sağlıklı kadının ortalama yaşı 34.68 ± 9.76 (20-60) olarak saptanmıştır. Bu gruptaki kadınlar da Orta Anadolu Bölgesi'nde doğan ve yaşayan insanlardan oluş-

maktadır. 32 sağlıklı kadının 7 (%21.9)'sinde 1 gebelik, 16(%50)'sında 2 gebelik, 9(%28.1)'unda 3 ve daha fazla gebelik hikayesi mevcuttu. Ortalama gebelik sayısı ise 2.15 ± 0.92 (1-5) olarak saptandı. Bu gruptaki kadınların 22(%68.8)'inde düşük hikayesi yokken 8 (%25.0)'inde 1 düşük, 2 (%6.3)'sinde 2 düşük hikayesi mevcuttu ve ortalama düşük sayısı 0.37 ± 0.60 (0-2) olarak saptandı. Kontrol grubunda hiçbir hastada aile öyküsü ve geçirilmiş tromboemboli öyküsü saptanmazken, 32 kadının 9 (%28.1)'unda oral kontraseptif kullanım öyküsü, 9 (%28.1)'unda sigara içimi saptanmıştır (Tablo 1).

Kontrol grubundaki kadınlar araştırma grubundaki kadınlara oranla biraz daha yaşlı kadınlardır. Bu istatistiksel olarak ta anlamlıdır ($p < 0.05$). Coğrafi yerleşim bölgesi, ortalama gebelik sayısı, ortalama düşük sayısı, aile öyküsü, geçirilmiş tromboemboli öyküsü, oral kontraseptif kullanım öyküsü, sigara içimi açısından araştırma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren ve araştırma grubunda yer alan 35 kadından 2 (%5.7)'sinde protrombin 20210 G→A mutasyonu heterozigotluğu (+) olmasına karşın kontrol grubunda yer alan 32 kadının hiç birisinde (%0.0) protrombin 20210 G→A mutasyonu saptanmamıştır. Ancak araştırma ve kontrol grubunun küçüklüğü nedeni ile bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Protrombin 20210 G→A mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, coğrafi yerleşim bölgesi, ortalama gebelik sayısı, aile hikayesi, geçirilmiş tromboemboli hikayesi, OKS kullanım

Tablo 1. Araştırma ve kontrol grubundaki kadınların özellikleri

| | Araştırma grubu | Kontrol grubu |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Hasta sayısı | 35 | 32 |
| Hasta yaşı ortalaması | 30.85 ± 4.38 (19-40) | 34.68 ± 9.76 (20-60) |
| Coğrafi yerleşim bölgesi | Orta Anadolu Bölgesi | Orta Anadolu Bölgesi |
| Ortalama gebelik sayısı | 2.51 ± 1.44 (1-6) | 2.15 ± 0.92 (1-5) |
| Ortalama düşük sayısı | 0.68 ± 1.27 (0-5) | 0.37 ± 0.60 (0-2) |
| Aile öyküsü (+) | 10 (%28.6) | 0(%0.0) |
| Geçirilmiş tromboemboli öyküsü (+) | 8 (%22.9) | 0(%0.0) |
| Oral kontraseptif kullanım öyküsü (+) | 6 (%17.1) | 9(%28.1) |
| Sigara içimi (+) | 8 (%22.9) | 9(28.1) |

hikayesi, sigara içimi açısından farklılık saptanmamıştır. İlginç olarak protrombin 20210 G→A mutasyonu (-) olan hastalarda düşük sayısı ortalaması protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) olan hastalardan yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) olan kadınların 2'sinde de bacakta derin ven trombozu gelişmiş olmasına rağmen araştırma grubunun küçük olması nedeniyle protrombin 20210 G→A mutasyonu ile tromboembolinin yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$) Protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) olan 2 kadından 1 tanesi gebelik esnasında, 1 tanesi de sezaryen sonrası tromboemboli geçirmiştir. Tromboembolinin oluşum zamanı ve protrombin 20210 G→A mutasyonu arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tartışma

1996 yılında Poort ve arkadaşları tromboemboli geçiren kişilerde protrombin 20210 G→A mutasyonu tanımladıktan sonra protrombin 20210 G→A mutasyonunun venöz tromboemboli gelişimindeki rolü hakkında çalışmalar yapılmaya başlandı. Güncel literatürde yayınlanan raporlardan bir kısmı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Poort ve arkadaşları ilk defa tromboembolik atak geçiren 471 hastadan 29 (%6.2)'unda protrombin 20210 G→A mutasyonu saptarken kontrol grubunda %2.3 oranında protrombin 20210 G→A mutasyonu saptamışlardır ve protrombin 20210 G→A mutasyonu venöz tromboz riskini 2.8 kat artırır demişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar mutasyon

oranının tromboemboli hikayesi ve aile hikayesi olanlarda %18 oranında görüldüğünü rapor etmişlerdir (4).

Makris tromboemboli geçiren hastalarda %7.9 oranında protrombin 20210 G→A mutasyonu saptarken kontrol grubunda %0.7 oranında mutasyon saptadı ve bu mutasyonun venöz tromboemboli riskini arttırdığını yazdı (5).

Juan Carlos Souto da tromboemboli geçiren 116 hastadan 20 (%17.2)'sinde mutasyon saptarken kontrol grubunda 201 kişiden 13 (%6.5)'ünde mutasyon saptadı. Souto ayrıca mutasyona ilk atak geçirenlerde %11.3, rekürrent atak geçirenlerde %24.1 oranında rastladığını bu mutasyonun rekürrent atak geçirenlerde daha sık olduğunu belirtti (6).

Moerlose ise yüzeysel ven trombozu olan 112 hastadan 4 (%3.2)'ünde mutasyon saptarken 180 kişilik kontrol grubunda 2 (%1.1) mutasyon saptadı (8). Prohaska venöz tromboembolisi olan 294 hastadan 17 (%5.6)'sinde mutasyon saptarken kontrol grubundaki 340 kişiden 7 (%2.0)'sinde mutasyon saptamış ve protrombin 20210 G→A mutasyonunun venöz tromboemboli gelişiminde bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (9).

Stefano ise hastalara farklı bir açıdan yaklaşım gruplamıştır. İlk kez tromboembolik atak geçirenlerde protrombin 20210 G→A mutasyonunun prevalansını %0 bulurken, rekürrent (3 veya daha fazla) tromboemboli geçirenlerde %17.1, ailevi tromboembolik hastalığı olan tromboemboli geçiren hastalarda %7.6, kontrol grubunda ise %2.8 oranında mutasyon prevalansı saptamıştır. Sonuç olarak da Stefano rekürrent tromboemboli geçiren

Tablo 2. Protrombin 20210 G→A mutasyonu ve venöz tromboemboli ilişkisi

| | Tromboemboli Geçiren Hastalar | | | Kontrol Grubu | | |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------|------|---------------|------------------------------------|-----|
| | N | Protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) | % | N | Protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) | % |
| Poort(4)* | 471 | 29 | 6.2 | 474 | 11 | 2.3 |
| Makris(5)* | 101 | 8 | 7.9 | 150 | 1 | 0.7 |
| Juan Carlos Souto(6)* | 116 | 20 | 17.2 | 201 | 13 | 6.5 |
| Moerlose(8)* | 112 | 4 | 3.2 | 180 | 2 | 1.1 |
| Prohaska(9)* | 294 | 17 | 5.8 | 340 | 7 | 2.0 |
| Grandone(11)= | 42 | 13 | 31.0 | 213 | 9 | 4.2 |
| A.Ü.T.F.= | 35 | 2 | 5.7 | 32 | 0 | 0.0 |

*Hayatlarının herhangi bir döneminde tromboemboli geçiren hastalar
=Gebelik veya puerperal dönemde tromboemboli geçiren hastalar

ve ailevi tromboembolik hastalığı olanlarda bu mutasyona daha sık rastlandığını ve önemli olabileceğini rapor etmiştir (10).

Güncel literatürde gebelik ve puerperium döneminde gelişen tromboembolik hadiselerde protrombin 20210 G→A mutasyonunun rolünü araştıran fazla sayıda yayın mevcut değildir. Grandone gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren 42 hastadan 13 (%31.0)'ünde protrombin 20210 G→A mutasyonu saptarken kontrol grubuna aldığı 213 sağlıklı kadından 9 (%4.2)'unda mutasyon saptamış ve gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren hastalarda protrombin 20210 G→A mutasyonunun kontrol grubuna göre 10.2 kat fazla olduğunu belirtmiştir. Grandone gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren aile hikayesi ya da geçirilmiş tromboemboli hikayesi olan kişilerde protrombin 20210 G→A mutasyonunun araştırılması gerektiğini savunmuştur (11). Bizim çalışmamızda gebelik veya puerperium döneminde tromboemboli geçiren 35 hastanın 2 (%5.7)'sinde protrombin 20210 G→A mutasyonu saptanırken, kontrol grubunda yer alan 32 sağlıklı kadından hiç birinde bu mutasyona rastlanmamıştır. Araştırma grubundaki kadınlarda kontrol grubuna göre bu mutasyonun oranı fazla olarak saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bizim yaptığımız çalışmada protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) olan ve olmayan hastaları, yaş memleket, ortalama gebelik sayısı, ailevi tromboemboli hikayesi, geçirilmiş tromboemboli hikayesi, OKS kullanım hikayesi, sigara içimi açısından karşılaştırdık ve bu özellikler açısından protrombin 20210 G→A mutasyonu (+) ve (-) olan hastalar arasında anlamlı fark bulamadık. Sadece mutasyon olan kişilerde hiç düşük hikayesine rastlamadık. Bu da muhtemelen araştırma grubunun küçüklüğüne bağlıdır.

Bizim araştırmamızda protrombin 20210 G→A mutasyonu olan 2 hastanın 2'sinde de tromboembolik hadise bacakta tespit edildi. Pulmoner tromboemboli, jugular ven trombozu, mezenter ven trombozu olanlarda bu mutasyona rastlamadık. Ayrıca hastalardan 1 tanesinde tromboembolik hadise gebelikte, oluşurken l'inde sezaryen sonrası gelişmiştir. Araştırma grubunun küçüklüğü nedeniyle tromboemboli gelişme zamanı ve tromboemboli oluşum yerinin protrombin 20210 G→A

mutasyonu ile ilişkisi konusunda net birşey söyleyemiyoruz. Yine bu konuda büyük araştırma gruplarında çalışma yapılması gerekmektedir.

Görüldüğü kadarıyla protrombin 20210 G→A mutasyonu; faktör V Leiden mutasyonuna oranla hem toplumda daha az sıklıkta görülmekte hem de tromboemboli oluşumu açısından faktör V Leiden mutasyonuna oranla daha az risk teşkil etmektedir. Protrombin 20210 G→A mutasyonunun gebelik ve puerperal dönemde veya OKS kullanımı esnasında tromboemboli oluşum riskini arttırdığına dair kesin kanıtlar mevcut olmamakla birlikte bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Perry DJ, Pası KJ. Resistance to activated protein C and factor V Leiden. *Q J Med* 1997;90:379-85.
2. Sachs BP, Brown DAJ, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts: trends and prevention. *N Eng J Med.* 1987;316:667-72.
3. Miletich JP, Prescott SM, White R, Majerus PW, Bowill EG. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993;72:477.
4. Poort SR, Rosendaal FR, Reistma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
5. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, Daly ME, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997;78:1426-9.
6. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Rio E, Oliver A, Mateo J, Borrel M, Fontcuberta J. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
7. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hemat* 1998;58:249.
8. Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: Influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
9. Prohaska W. The prevalence of the prothrombin 20210 G→A mutation is not increased in angiographically confirmed coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1999;81:161-2.
10. De Stefano V. Prevalence of the factor II G20210A mutation in symptomatic patients with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1998;80:342-3.
11. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, Di Minno G. Genetic susceptibility to pregnancy related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methyl-ene-tetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1324-8.

