

Alsó végtagi mélyvénás thrombosis miatt thrombolysisen átesett betegek thrombophilia vizsgálata

DR. GYEVNÁR ZSUZSANNA, DR. SAFRANKÓ ANDRÁS,
DR. VERZÁR ZSÓFIA, DR. KOLLÁR LAJOS

ÖSSZEFOGLALÁS

A mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolisatio ma is vezető helyet foglal el a kórházi halálozási statisztikákban. A szerzők célja a mélyvénás thrombosis rizikófaktorainak részletes ismertetése, különös tekintettel az esetleges genetikai háttérre, majd ennek tükrében saját beteganyagukban ezen genetikai eltérések azonosítása. Irodalmi adatok alapján a mélyvénás thrombosis mögötti leggyakoribb genetikai eltérés a Leiden mutáció. Saját beteganyagukban a 7 mélyvénás thrombosison átesett fiatal, vizsgált beteg közül 5 esetben sikerült ezt a mutációt igazolni. Egyéb eltérést – valószínűleg a kis esetszám miatt – nem tudtak igazolni. Az ismert genetikai kockázati tényezők mellett meglévő egyéb rizikófaktorok közötti kapcsolat pontos felmérésére további, nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

KULCSSZAVAK

mélyvénás thrombosis, Leiden mutáció, thrombophilia

Bevezetés

A mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolisatio ma is vezető helyet foglal el a kórházi halálozási statisztikákban. A pulmonalis emboliák 90%-a alsó végtagi vagy medencei gyűjtőerekből származik. Egyes patológiai adatok szerint minden második alsó végtagi mélyvénás thrombosis szövődik embolisatióval, ugyanakkor az alsó végtagi vénás occlusiók közül minden ötödik klinikailag tünetmentes marad.

THROMBOPHILIA EXAMINATION OF DEEP VENOUS THROMBOSIS PATIENTS TREATED WITH THROMBOLYSIS

Zsuzsanna Gyevnár M. D., András Safrankó M. D.,
Zsófia Verzár M. D., Lajos Kollár M. D.

Deep venous thrombosis is one of the leading causes of death among hospital patients. The aim of the study was to analyse the risk factors of deep venous thrombosis, especially the possible genetic causes, and on this basis, to identify the genetic mutations responsible for the thrombosis in these patients. According to the literature, the Leiden mutation is the most common genetic disturbance behind deep venous thrombosis. In their own experience, Leiden mutation was confirmed in 5 cases among the 7 young patients tested. Other genetic factors were not found – probably due to the small number of examined patients. It would be necessary to perform studies on a larger population to evaluate the link between the known genetic disturbances and other general risk factors.

KEYWORDS

deep venous thrombosis, Leiden mutation, thrombophilia

A mélyvénás thrombosis rizikófaktorai

A nem és életkor etiológiai szerepe bizonyított (46 év feletti férfiaknál ötször, nőknél kétszer gyakrabban alakul ki, a férfi:nő arány 1:2-2.5). Az alsó végtagon hétszer gyakrabban jelentkeznek a tünetek, a bal oldal érintettsége a jobb oldalhoz viszonyítva 6:1 (a jobb arteria iliaca communis és a bal vena iliaca communis kereszteződéséből adódó véna leszorítás és többnyire a kismedence területén észlelhető vénafejlődési variánsok, ún. „véna-sarkantyúk” következtében).

Thrombophyliák	
Örökletes	Szerzett
1. Antithrombin III. hiány	1. Antiphospholipid syndroma
2. Protein C-hiány	2. Paroxismalis éjszakai haemoglobinuria
3. Protein S-hiány	3. Nephrosis syndroma
4. APC rezisztencia	4. Malignus betegségek
5. Thrombomodulin defektus Prothrombin allél 20210A	
6. Hyperhomocysteinaemia	
7. Dysfibrinogenaemia	

I. táblázat: Thrombophyliák felosztása.
Table I. Classification of thrombophilias.

Egyéb kockázati tényezők:

1. Graviditas, szülés, gyermekágy.
2. Anticoncipiens, oestrogen tartalmú gyógyszerek szedése.
3. Korábbi thromboemboliás megbetegedés.
4. Tumoros megbetegedések.
5. Gyulladásos megbetegedések.
6. Kiterjesztett műtétek utáni állapot.
7. Végtagi, medencei traumák.
8. Vérbépző rendszeri megbetegedések (polycythaemia vera).
9. Tartós fekvéssel együtt járó belgyógyászati betegségek.
10. Az alvadási rendszer primer (például endogen anticoagulansok hiánya) és secunder zavarai (vese- és májbetegségek stb.).

A kórkép kialakulásában alapvetően 3 fő tényezőnek (Virchow-triász) van szerepe:

1. az érfal károsodásának (például trauma, műtét stb.),
2. a vénás áramlás lelassulásának (immobilizáció, például gipszkötések, tartós külső kompresszió),
3. a vér fokozott alvadákonyságának (öröklött vagy szerzett thrombophylia).

Ad 1. érfal károsodása: az endothel-károsodás következtében aktiválódnak a plazma alvadási faktorai.

Ad 2. vénás áramlás lelassulása, vénás stasis: a vénák tartós statikai igénybevétele (ülés, egyhelyben állás), külső kompressziója (kismedencei tumor, terhesség, Baker cysta stb.), dilatatója (varicositas, terhesség, oestrogen tartalmú gyógyszerek szedése) a vénás visszaáramlást nehezítve növeli a thrombosis rizikóját.

Ad 3. a vér fokozott alvadákonysága: veleszületett primer (antithrombin III.-, Protein C-, Protein S-hiány), vagy szerzett secunder (malignus daganatok, anticoncipiens, vese- és májbetegségek) okokkal függ össze.

Öröklött vagy szerzett thrombophylia

Az öröklött vagy szerzett thrombophylia a haemostasiset procoagulatio irányba eltolva elindítója lehet a mélyvénás thrombosisnak. Leginkább akkor kell gondolni thrombophyliára, ha fiatal egyéneken különösebb ok nélkül, ismételt, minimális provokáló tényező mellett, akár vénás és artériás területen egyaránt, többszörös, vagy szokatlan lokalizációban phlebothrombosis alakul ki (**I. táblázat**).

Öröklött thrombophyliák (II. táblázat)

1. Antithrombin III deficiencia

Az antithrombin III egy szerin proteáz inhibitor, amely funkcionálisan semlegesíti a thrombint és a Xa, IXa, XIa és XIIa faktort. Az AT III kötődését a thrombinhoz a heparin serkenti. Az AT III deficiencia AD domináns módon öröklődő betegség, melynek következtében nő a thromboemboliák kialakulásának veszélye. A szerzett AT III deficiencia májbetegségek, vesebetegségek, consumptív thrombohaemorrhagias állapotok következtében vagy bizonyos gyógyszerek (heparin, L-asparaginase) alkalmazása során alakulhat ki.

2. Protein S deficiencia

AD módon öröklődik. Szerzett protein S deficiencia alakulhat ki terhesség során vagy fogamzásgátló gyógyszerek szedése következtében.

3. Aktivált protein C deficiencia

A protein C akkor aktiválódik, amikor a thrombin az endothelsejtek felszínén található thrombomodulinhoz kapcsolódik. A protein C inaktíválja az Va és VIIIa faktort. Hypercoagulatio állapotot írtak le thrombomodulin, protein C, protein S és újabban az V. faktor olyan mutációja esetén, amely rezisztens a protein C inaktíválására.

Az APC rezisztencia egyes családokban AD módon öröklődik, míg más családokban ismeretesek heterozigóta protein C deficiens betegek, akik teljesen tünetmentesek.

Az APC antikoaguláns hatását azáltal fejt ki, hogy neutralizálja az Va és VIIIa faktort. APC rezisztenciában szenvedő betegek többségénél egyetlen pontmutáció igazolható az V faktor génjében (Leiden mutáció). Az APC rezisztencia a leggyakoribb olyan öröklődő rendellenesség, amely hypercoagulatio állapotot okoz. A vénás thrombosis kockázata APC rezisztenciában öt-tízszeres heterozigótákban, és ötven-százszoros a homozigótákban. Az APC-rezisztencia általában nem jár az artériás thromboemboliás események fokozott kockázatával.

Az APC rezisztencia klinikai laboratóriumi diagnózisa egy aPTT alapú teszt, melyhez APC-t adnak. Normál APC hozzáadására az aPTT megnyúlik. A beteg plazmáját adva hozzá az aPTT nem nyúlik meg hasonló mértékben.

4. Prothrombin gén mutációi

A prothrombin a szerin proteáz thrombin prekursora, mely utóbbi a haemostasis és a thrombosis folyamatában kulcsszerepet játszik prokoaguláns és antifibrinolyticus hatásán keresztül. A prothrombint egy 14 exonból álló 21 kb hosszúságú gén kódolja, amely a 11-es kromoszómán a 11q11-q12 pozíciójában található. A faktor II G20210A mutációjáról kimutatták, hogy kapcsolatban van a mélyvénás thrombosis megnövekedett kockázatával. Heterozigóták esetében a kockázat közel háromszoros, homozigóta eset még nem ismeretes.

5. Hyperhomocysteinaemia

1969-ben McCully (1) írta le először a magas homocystein koncentrációval együtt járó súlyos atherosclerost és kiterjedt artériás thrombost. Úgy vélte, hogy a hyperhomocysteinaemia okozza az érfal megbetegedését és a

<i>Defektus</i>	<i>Pathomechanizmus</i>	<i>Előfordulás</i>	<i>Thromboembolia veszélye</i>
AT III deficiencia	Csökkent a thrombin, IXa, XIIa inaktiválása, csökkent az endogen és exogen heparin hatása	Az összes thrombosisos beteg 2%-ában	Nagyon magas
Protein C deficiencia	Csökkent a Va és VIIIa faktor inaktiválása	Ritka	Heterozigótáknál kissé emelkedett
Protein S deficiencia	Csökkent a protein C aktivitás a kofaktor alacsonyabb aktivitása miatt	Ritka	Heterozigótáknál kissé emelkedett
APC-rezisztencia (Leiden mutáció, az V. faktor génjének mutációja az 1691-es helyen)	Az Va faktort nem hasítja az aktivált protein C	Az összes thrombosisos beteg kb. 35%-ában	
Prothrombin (II. faktor) dimorfizmus (mutáció a 20210-es pozícióban: G-A csere)	A plazma prothrombin szintje emelkedett	Az összes thrombosisos beteg kb. 10%-ában	Heterozigótáknál 3,5-szeres
Dysfibrinogenaemia	Csökkent a thrombin kötődése vagy zavart az abnormális fibrin miatt a t-PA indukálta fibrinolysis	Ritka	Heterozigótáknál kissé emelkedett
Hyperhomocysteinaemia	Vénás+artériás thrombosisok	Ritka	Heterozigótáknál kissé emelkedett

II. táblázat. Öröklött thrombophiliák.

Table II. Inherited thrombophilias.

következményes thrombotikus folyamatokat. Később több vizsgálat erősítette meg McCully véleményét és ma már egyértelműnek látszik, hogy a hyperhomocysteinaemia az atherosclerosis, valamint az artériás és vénás thrombosis önálló rizikófaktora. A súlyos hyperhomocysteinaemia ritka. A mérsékelt hyperhomocysteinaemia a populáció 5-7%-ában fordul elő, és kezdetben nem okoz tüneteket. A 30-40 évesek között azonban már gyakori a korai coronari sclerosis, valamint kialakulnak a visszatérő artériás és vénás thrombosisok.

A homocystein egy sulfur gyököt kötő aminosav, amely a methionin metabolizmusa során alakul ki:

methionin > *homocystein* > *cystathionin* > *cystein* > *glutathion*.

A homocystein visszaalakul methioninná (itt a B12 vitamin a kofaktor), miközben a methyl-tetra-hydro-folát (MTHF) tetra-hydro-foláttá alakul. Ebben a folyamatban vesz részt a methylene-tetra-hydro-pholate-reductase (MTHFR) enzim, melynek örökletes hibája szintén anyagcsere zavarhoz vezet.

A homocystein koncentráció két ok miatt válik kórosan emelkedetté:

1. Genetikai defektus
2. Vitamin hiány

Ad. 1. Cystathion-beta-synthase hiány súlyos hyperhomocysteinaemiához vezet. A homozigóta forma ritka: 200 000 születésre esik 1.

Az MTHFR gén hibája esetén (C677T pontmutáció) növekszik a homocystein koncentráció. Ez a génhiba a kanadai átlagpopulációban 5-15%-ban fordul elő.

Ad. 2. A homocystein metabolizmushoz szükség van különböző vitaminokra (B6, B12, folsav). Hiányukban a homocystein koncentráció jelentősen emelkedhet.

A homocystein károsító hatásai, melyek fokozott thrombosiskészséget eredményeznek:

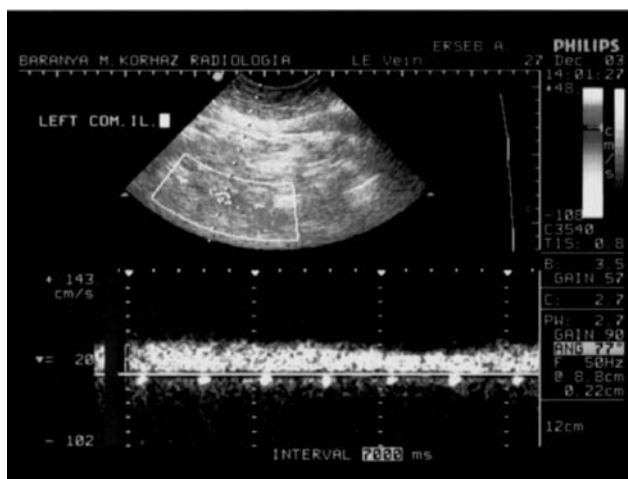
- növeli a F XII. hatását,
- növeli a F V. aktivitását,
- a thrombomodulin expresszióját gátolja,
- a t-PA kötődését gátolja az endothelialis sejthez (a plasminogénhez kötődést nem gátolja),
- a szöveti faktorok expresszióját indukálja,
- az endothelium heparán-szulfát expresszióját csökkenti,
- erősíti a thrombin formációt,
- prothrombotikus környezetet eredményez.

Célkitűzés

A mélyvénás thrombosis számos rizikófaktora, hajlamosító tényezője ismeretes. Adott esetben ezek felmérése, számbavétele a prevenció alkalmazása végett szükséges. Vizsgálatunk célja iliaca szintű mélyvénás thrombosis miatt thrombolysisen átesett betegeinknél a fő rizikófaktorok azonosítása volt, különös tekintettel az esetleges genetikai háttérre.

Beteganyag és módszer

Kórházunk Intenzív osztályán 2000 januárja és 2003 decembere között 23 beteget kezeltünk magasra terjedő, v. iliacát érintő mélyvénás thrombosis miatt. A diagnózis alapját a részletes anamnesis felvétel, fizikális vizsgálat,



1. ábra. Vena iliaca communis szintjéig terjedő mélyvénás thrombosis.

Fig. 1. Deep venous thrombosis up to the level of the common iliac vein.

D-dimer teszt és az érintett vénák duplex ultrahang vizsgálata képezte (1. ábra). (A kapcsolódó irodalomban egyéb diagnosztikai módszerekről is olvashatunk.)

Betegeink életkora széles határok között mozgott, az átlagéletkor 52,3 év volt. 23 betegünk közül 7 volt 30 év alatti, fiatal nő. Esetükben genetikai vizsgálatra is sor került. Ennek során Leiden mutációt, prothrombin dimorfizmust, valamint az MTHFR és CBS (cystathion-beta-synthase) gén mutációját vizsgáltuk.

Eredmények

Betegeink a diagnózis megállapítását követően fibrinolyticus terápiában részesültek, sebészi kezelésre egyik esetben sem volt szükség. A betegek állapota szignifikánsan javult a kezelés alatt, fatális kimenetel, súlyos szövődmény nem volt.

30 év alatti 7 betegünk közül – akiknél genetikai vizsgálatra is sor került – kettőnél volt pozitív a családi anamnesis. 7-ből 6 esetben jelent meg a dohányzás, mint rizikófaktor és mind a 7 beteg orális antikongienciens szedő volt. Genetikai vizsgálatunk során betegeinknél 7-ből 5 esetben (71,4%) találtunk kóros eltérést. Mind az 5 esetben Leiden mutációt igazoltunk.

Megbeszélés

Leiden mutáció

A vénás thrombosis leggyakoribb öröklődési oka az aktivált protein C (APC) rezisztencia. Az APC rezisztens fenotípus az V-ös faktort kódoló génen bekövetkező (G1691A) pontmutációval van kapcsolatban. A pontmutáció eredményeként a fehérjében az egyik APC hasítási hely károsodik, így az V-ös faktor rezisztenssé válik az APC-re. A Leiden (APC) mutáció detektálása az adott génszakasz PCR amplifikációját követő restrikciós endonukleázzal való hasítással történik.

Irodalmi adatok szerint Leiden mutáció esetén a thrombosis rizikója kétszeres, orális antikongienciens szedő nők rizikója pedig 4-szeres. E kettő összesen nyolcszoros rizikófaktorozást jelent vénás thrombosis tekintetében. Tanulmányunk során mi is hasonló kockázatonövekedést

tapasztaltunk. 1994-ben ismerték fel az aktivált protein C elleni örökletes rezisztenciát, amelynek hátterében Bertina és munkatársai (9) az V. faktor génjének 1691. pozícióján létrejövő G → A szubsztitúciót mutatták ki, mely a fehérje 506-os aminosav-pozíciójának glutamin → arginin cseréjét okozza. A mutáció következtében gátolt az antikoaguláns rendszerben központi szerepet játszó aktivált protein C proteolitikus hasítása az V. faktoron, így a kontroll alól felszabaduló koagulációs kaskád a thrombophylia irányába tolódik el. Az eddigi vizsgálatok szerint az APC rezisztencia az egyik legjelentősebb oka a vénás thrombosisoknak és szerepet játszhat a műtétet követő thrombotikus betegségek, terhességgel, antikongienciens szedéssel kapcsolatos szövődmények kialakulásában. Populációgenetikai vizsgálatok szerint a Leiden mutációt hordozó egyének aránya az átlagpopulációban 5-10% közötti.

Prothrombin gén mutációi

Egy leideni munkacsoport (6) vizsgálatai alapján 1996 óta ismeretes a prothrombint kódoló gén 20210 G-A mutációja. A 20210 pozícióban lévő allélon G-A báziscsere megy végbe, s ez emelkedett prothrombin koncentrációt eredményez. Ezt a prothrombotikus állapotot mélyvénás thrombosison átesett betegeknél igazolták. Megállapították, hogy a II. faktor G20210A-variánsa önálló rizikófaktor. A mutáció prevalenciája egészségeseknél Európában átlagosan 1,0% (8), északon ennél alacsonyabb, dél felé haladva a gyakoriság nő.

Az egészségesek körében végzett első hazai vizsgálatokban (7) a II faktorvariáns előfordulását 1,4%-nak találták, míg thrombophylia betegeknek a prevalencia 3,9%.

Irodalmi adatok szerint tehát a prothrombin G20210A mutáció, mely emelkedett prothrombin szintet eredményez, egyértelműen fokozott kockázatot jelent vénás thrombosis tekintetében. Tekintettel a kis esetszámmra, betegeink között prothrombin gén mutációt nem találtunk.

MTHFR (5, 10- methylene-tetra-hydro-pholate-reductase) és CBS (cystathion-beta-synthase) gén mutációi

Az 5, 10- methylene-tetra-hydro-pholate-reductase lényeges szerepet játszik a folsav metabolizmusában. Az MTHFR-t kódoló gén 677-es pozíciójában bekövetkező C-T mutáció egy csökkent aktivitású termolabilis enzimet, így következképpen enyhe homocystein szint emelkedést eredményez. Az MTHFR defektusa autoszomális recesszív betegség, mely klinikai tünetek széles spektrumát mutatja.

Kang és munkatársai a fentiek szerint határozták meg a hyperhomocysteinaemia fokát (III. táblázat) (11, 12).

Bár tanulmányunk során a fenti mutációk egyikét sem sikerült betegeinkben kimutatni, a hyperhomocysteinaemia bizonyítottan fokozott kockázatot jelent coronaria, cerebrovascularis és perifériás érbetegségekre, valamint mélyvénás thrombosisra nézve. Den Heijer munkacsoportja szerint 22 μmol/l feletti (egészségesekben: 5-15 μmol/l) homocystein koncentráció felett a mélyvénás thrombosis rizikója négyszeresére, a visszatérő vénás thrombosisok rizikója pedig kétszeresére növekszik (10). A hyperhomocysteinaemia és a vénás thrombosisok

kialakulása közötti összefüggést kutató tanulmányok között ellentmondás is van. Brattstrom és munkatársai (2) nem találtak szignifikáns különbséget az egészséges felnőttek és 42 thromboemboliában szenvedő beteg homocystein koncentrációja között. Hasonló eredményekről számolt be Amundsen és munkacsoportja (3). Ezzel szemben Bienvenue és munkatársai (4) a mélyvénás thrombosisban szenvedőknél szignifikánsan magasabb homocystein koncentrációt igazoltak: a betegek 37,5%-ában lehetett hyperhomocysteinaemiát igazolni.

A Leiden mutáció és a hyperhomocysteinaemia együttesen jelentősen megnöveli a thrombosis kialakulásának kockázatát (5).

A plasma homocystein szintjét genetikai és környezeti tényezők (köztük elsősorban táplálkozási faktorok) határozzák meg. A genetikai faktorok közül a CBS és MTHFR gén mutációja emelendő ki.

Cystathion-beta-synthase hiány súlyos hyperhomocysteinaemiához vezet (több mint 400 $\mu\text{mol/l}$). A homozigóta forma ritka: 200 000 születésre esik 1.

Az MTHFR gén hibája esetén (C677T pontmutáció) növekszik a homocystein koncentráció. Ez a génhiba a kanadai átlagpopulációban 5-15%-ban fordul elő.

Fiatal korban bekövetkező magasra terjedő mélyvénás thrombosis esetén, különösen, ha az bizonyítható ok nélkül, szokatlan lokalizációban vagy ismétlődően jön létre, mindenképpen gondolnunk kell az esetleges genetikai rendellenességre, melyet genetikai vizsgálatokkal igazolhatunk. A leggyakoribb ilyen rendellenesség a Leiden mutáció, melyet 7 betegünk közül 5 esetében sikerült igazolnunk. Ezen kívül célszerű a vizsgálatot kiterjeszteni néhány egyéb, gyakrabban előforduló mutációkra is (MTHFR, prothrombin gén mutációi).

Egyéb mutációk, illetve hajlamosító tényezők – például dohányzás, orális antikoncipiens szedés – együttes jelenléte esetén a mélyvénás thrombosis rizikója megsokszorozódik. A rizikófaktorok meglétéről a betegek részletes felvilágosítása szükséges, ugyanis thrombophylia esetén az orális antikoncipiens szedése ellenjavallt, a dohányzás mindenképpen kerülendő. Thrombophyliaiban szenvedő betegeinknél egyes állapotok (például graviditás, szülés, gyermekágy) esetén fokozott körültekintés, ellenőrzés, illetve orvosi beavatkozások (például műtét) és egyes belgyógyászati kórképek (gyulladásos megbetegedések, tartós immobilizációval együtt járó állapotok) esetén megfelelő thrombosis prophylaxis alkalmazása szükséges.

Tekintettel a kis esetszámra, a kockázat pontos felmérésére további, nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

Rövidítések jegyzéke

AD: autoszomalis domináns,
 APC: aktivált protein C,
 aPTT: aktivált partialis thromboplastin time,
 AT: antithrombin,
 CBS: cystathion-beta-synthase,
 C-T mutáció: citozin-timin mutáció,
 G-A báziscsere: guanin-adenozin báziscsere,
 MTHF: methylene-tetra-hydro-pholate,
 MTHFR: methylene-tetra-hydro-pholate-reductase,

Enyhe	15-30 MMOL/L
Közepes	30-100 $\mu\text{mol/l}$
Súlyos	100 $\mu\text{mol/l}$

III. táblázat. Hyperhomocysteinaemia fokának meghatározása Kang szerint.

Table III. Degree of hyperhomocysteinaemia according to Kang.

PCR: protein C rezisztencia,
 t-PA: tissue plasminogén aktivátor.

Irodalom

- Amundsen, T., Ueland, P. M., Waage, A.: Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 1321-1323.
- Balogh I., Póka R., Pfiégler Gy., Dékány M., Boda Z., Muszbek L.: High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. *Thromb. And Haemostasis* 1999; 81:660-1.
- Bertina, R. M., Koeleman, B., P., C., Koster, T., Rosendaal, F. R., Dirven, R. J., de Ronde, H., van der Velden, P. A., Reitsma, P. H.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369, 64-67.
- Bienvenue, T., Ankri, A., Chadefauz, B. et al.: Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis; relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Throm. Res.* 1993; 70: 123-129.
- Brattstrom, L., Tengborn, L., Lagerstedt, C. et al.: Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991; 21: 51-57.
- Den Heijer, M., Koster, T., Blom, H. J. et al.: Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 759-762.
- Kang, S. S., Wong, P. W., Malinow, M. R.: Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann. Rev. Nutr.* 1992; 12: 279-298.
- Kang, S. S., Wong, P. W., Norusis, M.: Homocysteinaemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987; 36: 458-462.
- Losonczy H., Nagy I., Menyhei G.: Combined coumarin and oral pentosan polysulfate (PPS) treatment of postthrombotic syndrome. *Thrombosis and haemostasis*, 1991; 65 (6) 1133.
- McCully K. S.: Vascular pathology of homocysteinaemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1969; 56: 111-128.
- Menyhei G.: Plethysmographia és izotóp venographia értéke az akut mélyvénás thrombosis diagnózisában. – Interpress, Pécs, 1988; 17-20.
- Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., Bertina, R. M.: A common genetic variation in the 3', -untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
- Rosendaal, F. R., Doggen, C. J. M., Zivelin, A., Arruda, V. R., Aiach, M., Siscovick, D. S. et al.: Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. And Haemostasis* 1998; 79: 706-8.
- Selhub, J., D'Angelo: Hyperhomocysteinaemia and thrombosis: acquired conditions. *Thromb. And Haemostasis* 1997; 78: 527-531.

Dr. Gyevnár Zsuzsanna
 Baranya Megyei Kórház, Sebészet
 Pécs, Rákóczi u. 2.