

Derleme

Kalıtsal Trombofili ve Gebelik

Fahri AKBAŞ, Engin ORAL
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

Yüzyıllardan bu yana, kalıtsal kanama bozukluklarının yaşam boyu sorunlar yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen kalıtsal trombotik bozukluklar yeni tanımlanmaktadır. 1965' te ilk olarak antitrombin (AT) eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofili olarak kalmıştır (1). 'Kalıtsal trombofili' sonraki nesillere aktarılan tromboembolik hastalık riskini artırıcı genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Tipik olarak genç yaşta (40-45 yaş öncesi) gözlenir ve tekrarlama eğilimindedir.

Trombozlar genellikle miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs ve venöz tromboemboli olarak kendini gösterir. 40 yaşın altındaki kadınlarda venöz tromboemboli (derin ven trombozu veya pulmoner emboli), arteriyel tromboemboliden (miyokard enfarktüsü veya serebral enfarktüs) beş kat daha sık görülür (2). Genel olarak bilinen venöz tromboemboliye katkıda bulunan faktörler olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik, cerrahi, travma, immobilizasyon ve malignite sayılabilir. Trombofilisi olan kadınlarda bu faktörlerin bulunması venöz tromboemboli riskini büyük ölçüde artırır. Trombofilili gebe bir kadının ise uterus, plasental veya fetal dolaşımında oluşabilecek trombozlar, fetal kayıp ve muhtemelen preeklampsi riskini artırır.

1980'lerden sonra önce Protein C (PC) ardından Protein S (PS) eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır (3) (Tablo 1). 1994' te aktive olmuş protein C direncine sebep olan faktör V genindeki bir nokta mutasyon tanımlanmıştır (4). Faktör V Leiden mutasyonu olarak adlandırılan bu mutasyon, kalıtsal trombofilinin en sık rastlanan sebebidir (5-8). 1994'te hiperhomosisteineminin genetik olarak geçtiği ve trombozlara neden olduğu bulunmuştur (9). 1996' da protrombin genindeki bir nokta mutasyonun tromboza karşı eğilimi artırdığı saptanmıştır.

Tablo 1. Kalıtsal Trombofili Parametreleri Tanımlanma Tarihleri

Antitrombin II eksikliği	1965
PC eksikliği	1981
PS eksikliği	1982
APC direnci	1993
FV Leiden G5061A mutasyonu	1994
MTHER C667T mutasyonu	1994
Protrombin G20210A mutasyonu	1996

Trombofili yukarıdaki nedenler gibi kalıtsal olabileceği gibi edinilmiş de olabilir. Bilinen tromboz için birçok edinilmiş faktör olmasına rağmen bunların çok azı gerçek hemostatik sistem anormallikleridir. Buna en önemli örnek antifosfolipid sendromudur.

Tromboembolik hastalıkların cerrahi operasyon geçirenlerde ve maternal morbidite ve mortaliteye olan katkıları düşünüldüğünde, trombofilinin tanınması ve gerekli tedavinin uygulanması birçok komplikasyonu engelleyecektir.

KALITSAL TROMBOFİLİ

Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, hastaların yarısından fazlasında tekrarlayıcı olmak üzere venöz tromboemboliler, pozitif aile hikayesi ve genç yaşta görülmesidir (10). Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Oral kontraseptif kullanan trombofilili hastalar genellikle ilk tromboz ataklarını tedaviye başladıkları yıl içerisinde geçirirler. Bu gibi durumlarda trombofili taraması sonucu bir neden bulunamaması, tromboza genetik bir eğilimi tamamen ekarte etmez ve bu hastalar gebelikte "yüksek riskli" olarak değerlendirilmelidirler.

Genel olarak bakıldığında kalıtsal trombofili, çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olur. Maternal tromboembolik ataklar bu hastalarda, normal popülasyona göre 8 kat artmıştır (11). Yapılan çalışmalarda sayılar değişmekle birlikte, kalıtsal trombofililerin ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskini artırdığı, ağır preeklampsi ol-

gularının %50'sinde bulunduğu gösterilmiştir (12-14).

AT sistemi:

AT yaklaşık 60kD molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir (15). Karaciğer tarafından sentezlenir ve plazma yarı ömrü 65 saattir (16). AT serin proteaz inhibitör ailesine dahildir ve trombinle birlikte koagülasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIa'yı inhibe ederek etki gösterir (15). ATIII eksikliği ilk olarak 1965'te Norveç'te bir ailede tanımlanmıştır (17). Antitrombin III eksikliği heterojen bir bozukluktur ve sebebinde otozomal dominant olarak geçen 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Antitrombin III eksikliğin görülme sıklığı, sağlıklı kişilerde, çeşitli çalışmalarda 1/600 ile 1/5000 arasında bildirilmektedir (18). Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır (19). Otozomal dominant geçiş gösterir. Venöz tromboembolilerin %2 ile %6' sından sorumludur. ATIII eksikliği olanların %85' inde 50 yaşına kadar tromboemboli gözlenir (20).

PC sistemi:

Protein C vitamin K' ya bağlı 62kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir (21-23). Trombinin trombomoduline bağlanması PC aktivasyonuna neden olur (23). PC koagülasyon faktörleri Va ve VIIIa'yı inhibe eder. Aktive olmuş protein C'nin temel ko-faktörü, 69 kD molekül ağırlıklı vitamin K'ya bağlı bir glikoprotein olan Protein S'tir. Karaciğer tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (24).

PC sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer (25). Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (3). Venöz tromboembolilerin %3' ünden sorumludur. Protein C eksikliği olanların %75' inde 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay gözlenir (26-27).

Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (28). Venöz tromboembolilerin %2' sinden sorumludur. Protein S eksikliği olanların %70' inde 60 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Protein C ve Protein S ile ilgili tromboza eğilimi artıran 170'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Protein C ve Protein S ile ilgili bozukluklar birlikte rastgele popülasyonlarda %5, seçilmiş popülasyonlarda %15 kadar oranlarda tromboz etyolojisinde saptanmıştır (10).

Her ne kadar gebelikte birçok koagülasyon faktörünün seviyesi değişiyor olsa da, fonksiyonel ve antijenik protein C seviyelerinde değişme olmaz (29). İlk ve ikinci trimesterlerde total protein S sevi-

Tablo 2. Koagülasyon İnhibitörlerinin Özellikleri (30)

Inhibitör	Plazma Aktivitesi (%)	Plazma Konsantrasyonu (µg/dl)
Antitrombin III	85-130	18-30
Protein C	70-140	0.4
Protein S	70-140	2.5

yesi değişmezken serbest protein S anlamlı olarak düşmektedir (29). Bu yüzden gebe bir kadında trombofilik araştırılırken protein S seviyesinin gebelikte değişiminden haberdar olmak ve anormal sonuçların gebelik sonrasında tekrarlanması faydalı olacaktır.

Koagülasyon inhibitörlerinin plazma normal değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Aktive olmuş protein C direnci:

Aktive olmuş protein C direnci (APCD) ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır (31). Olguların büyük çoğunluğunda bu olay, protein C nin aktif faktör V' i inaktive etmesini önleyen bir faktör V geni nokta mutasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Aktive olmuş protein C direncindeki temel mutasyon %95 oranında faktör V geni 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesi sonucu oluşmaktadır. Buna Faktör V Leiden mutasyonu denilmektedir. Antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri kadar tromboz riski taşımaya da, beyaz ırkta %5 görülme sıklığıyla Faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboemboli için en önemli kalıtsal risk faktörü olarak görülmektedir (32,33). Yapılan çeşitli çalışmalarda bulunan APCD prevalansları ve Faktör V Leiden mutasyonunun ırklara göre dağılımı Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Temel tarama testinde, aktive edilmiş protein C eklenmiş test plazma aPTT değerinin, aktive edilmiş protein C eklenmemiş aPTT'ye oranı ikinin altındaysa, aktive olmuş protein C direncinin olduğu söylenir. Fakat bu yöntem heparin gibi birçok dış etkenden etkilenebildiği için sonucun moleküler olarak doğrulanması gereklidir (34).

Hiperhomosisteinemi:

Homosistein, methioninin metabolik dönüşümüyle oluşan bir amino asittir. Hiperhomosisteine-

Tablo 3. APCD Genotip Prevalansı

Çalışmacı	N	FVL Mutasyonu	%
Dizon-Townson ve ark. (1996)	86	3	3.4
Brenner ve ark. (1997)	39	19	48.7
Grandone ve ark. (1997)	43	7	16.3
Matz ve ark. (1997)	100	6	6
Ragan ve ark. (1998)	257	15	5.8

Tablo 4. FVL'leiden Mutasyonu: İrklara Göre Görülme Sıklığı

İrk	n	FVL (+)	%
Bayaz	1880	68	3.6
Siyah	154	0	0
Asyalı	14	0	0
Bayaz kontrol	300	12	4

mi tanısı için açlık homosistein seviyesi veya daha zor bir test olan methionin yükleme testi kullanılmaktadır (35). Methionin yükleme testi özellikle gebelerde, akut hiperhomosisteineminin endotel hasarı yapıcı etkisi olduğu için, dikkatle yapılmalıdır (36). Kalıtsal homosisteinemi, metionin homosistein metabolizmasındaki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkar ve folat, vitamin B6, vitamin B12 eksikliklerinden ve metotreksat gibi ilaçlardan ters olarak etkilenir.

Hiperhomosisteineminin erken yaşta görülen ve tekrarlayan venöz tromboemboliler ile ilgili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (9,37). Homosistein metabolizmasında mutasyonu olan gebelerin fetuslarında iki kat artmış nöral tüp defekti riski vardır (38). Bu hastalarda aynı zamanda 17 hafta öncesi tekrarlayan fetal kayıpların kontrol grubuna göre 2 ile 3 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (39). Komplikeasyonlu gebeliklerin (preeklampsi, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği) bu hasta grubunda daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (40,41).

Protrombin gen mutasyonu:

Protrombin trombinin öncü molekülüdür ve 11. kromozomun uzun kolundaki bir genle kodlanmıştır. Artmış tromboz riski ile ilgili olarak protrombin geninde bir mutasyon saptanmıştır. Bu nokta mutasyon seçilmiş hastalarda (aile hikayesi olan fakat diğer bilinen trombofilili etkenleri ekarte edilen) hastalarda %18 sıklığında, kendisinde tromboz olanların %6'sında ve normal popülasyonda %2'sinde saptanmıştır (42). Bir diğer çalışmada bu oranlar benzer olarak bulunmuştur (43).

Trombomodulin gen mutasyonu:

Trombomodulin trombinin endotelial hücre reseptörüdür. Trombinin protein C'yi aktive etmesinde önemli rol oynar (44). Yeni olarak trombomodulin geninde bir mutasyon tespit edilmiştir (45).

Bunların dışında O kan grubu venöz tromboz riskini, nedeni bilinmeyen bir şekilde iki kat artırmaktadır (33). Fibrinojen seviyesindeki artış tromboemboli için 4 kat artmış riski (27) ve koagülasyon faktörü VIII seviyesindeki artış 4.8 kat artmış riski (33) ifade etmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Doğal antikoagulan sistemdeki bozukluklar klinik olarak benzer bulgular verirler. Venöz tromboemboli tipiktir. En sık olarak alt ekstremitelerde derin ven trombozu gözlenir. ATIII, PC ve PS eksikliği olanlarda mezenterik ve serebral venler gibi olağan olmayan yerlerdeki trombozlar, toplamın %5'inden az gözlenir. ATIII, PC ve PS eksiklikleri olanların %60 ile %80'inde 40-45 yaşına kadar venöz tromboemboli gelişir ve bunların yansında daha sonra tekrarlar (28, 46-48). ATIII eksikliği için risk PC ve PS eksikliklerine göre daha fazladır (49). Bunun yanında aktive olmuş protein C direnci olanlarda yukarıdaki gruba göre tromboz riski daha azdır. (8,50). Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansının fazla olması nedeniyle, diğer genetik eksikliklerle beraber gözlenmesi nadir değildir (51-53).

Venöz tromboembolilerin yaklaşık yarısı alaka- lı risk faktörleriyle beraber oluşur (cerrahi, gebelik, immobilizasyon) (28,46-48). ATIII eksikliğinde gebelikte tromboz sıklığı %31- %44 arasında bildirilmiştir, PC ve PS eksikliği için %10- %19 arasında değerler mevcuttur (54-56). Aktive olmuş protein C direncinde bu oran %28 dir (57). Trombotik olaylar genellikle doğum sonrasında görülür (54,57). Oral kontraseptif kullanımı, özellikle ATIII eksikliğinde ve Faktör V Leiden varlığında tromboz riskini önemli oranda artırır (58,59).

Çeşitli çalışmalarda hafif veya orta hiperhomosisteineminin felç, myokard enfarktüsü ve periferik arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu açıkça gösterilmiştir (60). Hiperhomosisteinemi aynı zamanda gençlerde venöz tromboembolilerle ve tekrarlayan venöz tromboembolilerle bağlantısı mevcuttur (9,37). Hiperhomosisteinemide klinik özellikler diğer eksikliklerle benzerdir.

KALITSAL TROMBOFILİLİ GEBELERDE TROMBOZ RİSKİ

Antitrombin III eksikliği olan bir kadının genel olarak tromboz riski %7.7'dir ve gebeliklerin %3'ünde tromboz gözlenir. Protein C eksikliği için genel risk %5.3'tür ve gebeliklerin %1.7'sinde tromboz gözlenir, Protein S için ise genel risk %17.9'dur ve postpartum %6.6 oranında gözlenir (61). Faktör V Leiden mutasyonu gebelikte görülen tromboembolilerin %60'ına varan bölümünden sorumludur.

KALITSAL TROMBOFILİLİ İLE İLGİLİ OBSTETRİK KOMPLİKASYONLAR

Derin ven trombozu ve pulmoner embolinin yanı sıra gebe kalan trombofilili kadınlar kötü gebelik sonuçları için artmış riske sahiptir. Ölü doğum, tekrarlayan fetal kayıplar, intrauterin gelişme

geriliği ve preeklampsi trombofilili gebelerde daha sık görülür.

1996 yılında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre trombofilili kadınlarda düşüklerin ve ölü doğumların daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. En yüksek risk birden fazla eksikliklerde gözlenmiştir (12,62). Bir başka çalışmada aktive olmuş protein C direnci olanlarda artmış ikinci trimester gebelik kayıpları bildirilmiştir (63). Bu çalışmalarda kötü obstetrik sonuçlar uteroplental dolaşımdaki mikrotrombuslara bağlanmıştır.

Ağır preeklampsi geçiren kadınların %25'inde protein S eksikliği ve %16'sında aktive olmuş protein C direnci saptanmıştır (13). Daha yeni bir çalışmada normal gebelik geçirenlerde Faktör V Leiden mutasyonu %10 iken, preeklampsi ile komplike olanlarda bu oran %22 olarak bulunmuştur (14).

ATIII eksikliği en çok gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Preeklampsiye göre ATIII eksikliğinin relatif görülme oranı az olduğundan, bu eksiklik nadiren preeklampsi ile ilişkili bulunmaktadır. Ölü doğum oranı PC ve PS eksikliklerinde çok az yükselmiş bulunmuştur (12).

KALITSAL TROMBOFİLİ TANISI

Tanı için gerekli olan bir tek test yoktur, bunun için bir dizi test yapılması gereklidir. Bu testler ne basittir ne de ucuzdur, bu nedenle iyi seçilmiş hastalara uygulanmalıdır.

Klinik hikaye ve aile hikayesi ilk yapılması gerektirir. Tromboza yol açabilecek malignite, myeloproliferatif hastalıklar, sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromu gibi kazanılmış hastalıklar ekarte edilmelidir. Aşağıdaki hastalara tarama testleri yapılmalıdır:

- 40-45 yaşlarından önce venöz tromboemboli.
- Tekrarlayan venöz trombozlar ve tromboflebit.
- Mezenterik ven veya serebral sinüs gibi oluşan olmayan yerlerde tromboz.
- 30 yaş öncesi arteriyel tromboz.
- Ailede trombofilili hikayesi.
- Ailede aşikar tromboz hikayesi.
- İntrauterin gelişme geriliği ve plasental infarktlarla gelişmiş ölü doğum.
- Erken başlangıçlı ağır preeklampsi.
- İkinci veya erken üçüncü trimesterde ağır fetal gelişme geriliği.

Kendisinde veya ailesinde tromboz hikayesi olmayan sağlıklı kişilere, gebelik, oral kontrasepsiyon, major cerrahi gibi trombotik risk faktörlerine maruz kalmadan önce tarama yapıp yapılmaması konusu tartışmalıdır. ATIII, PC ve PS eksiklikleri genel popülasyonda nadir olduğu için tarama gerektirmese de, yukarıdaki durumlarda aktive olmuş

protein C direnci bakmak, seçilmiş durumlarda faydalı olabilir. Bunlara rağmen prospektif çalışmalar tıbbi ve ekonomik ideal tarama testini ortaya koyana kadar kesin önerilerde bulunmak mümkün değildir.

Trombofilili taraması için laboratuvar testleri şunları içermelidir:

- antitrombin III (fonksiyonel)
- protein C (fonksiyonel)
- protein S (fonksiyonel)
- aktive olmuş protein C direnci, pozitif ise faktör V Leiden mutasyonu tayini
- lupus antikoagulanı
- antikardiolipin antikorları.

Tarama için test edilecek hastaların, sonuçları etkilememesi için, herhangi bir antikoagülan tedavi almıyor olmaları gereklidir.

Bunlara ek olarak aşağıdaki hastalarda antifosfolipid antikorları bakılması gereklidir (bu grup hastalar için trombofilili taramasını öneren yeterli yayın yoktur):

- açıklanamayan fetal ölüm
- tekrarlayan gebelik kayıpları
- özellikle 50-55 yaş öncesi görülen serebral trombozlar.
- otoimmün trombositopeni
- livedo retikularis (ekstremitelerde özellikle soğuğa maruz kalma ile oluşan beneklenmeler)
- hemolitik anemi
- sistemik lupus eritematozus

Hiperhomosisteineminin ilgili olduğu birçok sorunlar olsa da, şu anda homosistein seviyelerini düşürmek için verilen tedavilerin anne ve bebeği için faydalı olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Bu yüzden kalıtsal trombofilili taramasına homosistein seviyelerinin eklenmesi erken gözükmemektedir.

Gebelerde özellikle fonksiyonel Protein S seviyesinin azaldığı (64) ve aktive olmuş protein C direncinin- yanlış olarak faktör V Leiden düşündürür- arttığı unutulmamalıdır.

KAZANILMIŞ TROMBOFİLİ

Her ne kadar tromboz için bir çok kazanılmış risk faktörü varsa da, bunların çok azı gerçek hemostatik sistem bozukluklarıdır. Buna bir istisna antifosfolipid sendromudur. Antifosfolipid sendromu, trombozlar, otoimmün trombositopeni, gebelik kayıpları ve artmış antifosfolipid antikorları ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bahsedilen antikorlar lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorlarıdır. Antikardiolipin antikoru, eğer IgG sınıfı antikorlar yüksek seviyede ise anlamlı sayılır. Lupus antikoagulanının birkaç hafta ara ile pozitif olması gereklidir (65).

Genel popülasyonda anlamlı antifosfolipid anti-

korları görülme oranı %0.2 iken, tekrarlayan fetal kayıplar olan ve preeklampatik kadınlarda bu oran %20' lere çıkmaktadır. Antifosfolipid antikorları olan kadınlar ayrıca daha sık olarak erken doğum yapmakta ve fetal gelişme geriliğine daha sık rastlanmaktadır (65).

Antifosfolipid antikorları venöz tromboembolilerin %2'sinden sorumludur. Antikor pozitif kadınlar hayatları boyunca %40 oranında venöz tromboemboli geçirme riskine sahiptir (65).

TEDAVİ VE ÖNLEME ÖNERİLERİ

Kalıtsal trombofilinin önlenmesi, asemptomatik kişilerde profilaksi ile, akut trombotik olay geçirenlerin tedavisi ile yapılır. Kontrollü çalışmalar olmadığından, tedavi önerileri küçük sayıda hasta grupları ile yapılmış çalışmalara dayandırılmaktadır.

Trombotik risk faktörleriyle karşı karşıya olmayan trombofilili hastaların hayat boyu profilaksi alınması düşünülmemelidir. Şu anda asemptomatik hastaların ne zaman trombotik bir olay geçireceğini belirleyebilecek bir test yoktur. Bunun yanında hastaların risk faktörleriyle karşılaştıklarında (cerrahi, immobilizasyon, gebelik ve postpartum dönem) profilaktik olarak tedavi etmek mantıklı görünmektedir. Profilaksinin etkili olduğu, büyük bir retrospektif çalışmada gösterilmiştir (48).

Kalıtsal trombofilisi olsun olmasın, gebeliklerinde tromboembolik olay geçirenler, en az 4 ay süre ile tam doz heparin ile tedavi edilmeli ve ardından profilaktik heparin tedavisi almalıdırlar. Gebelik öncesi tromboembolik olay geçirenlerin, gebeliklerinde profilaktik heparin alınması uygun olabilir. Genel olarak, kalıtsal trombofilisi olan ve karakteristik kötü gebelik hikayeleri olanlara profilaktik heparin tedavisi verilmesi düşünülmelidir (66).

Cerrahi öncesi bütün trombofilik hastalar, genel olarak kabul edilmiş trombofilik olmayan hastalara uygulanan profilaktik rejimi almalıdırlar. Yapılan iki büyük prospektif çalışmada, ameliyattan iki saat önce ve ardından her 12 saatte bir 5000Ü s.c. heparin tedavisinin derin ven trombozu görülme oranını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Kanser hastaları ve ortopedik cerrahi gibi yüksek riskli gruplarda eksik proteini içeren plazma konsantrantları ek tedavi olarak düşünülebilir (67-69).

Gebelikte, heparin tercih edilecek antikoagülandır. Warfarinin aksine heparin plasentayı geçmez. Fakat gebelik boyunca artan dozlara gereksinim gösterir. Osteoporoz ve heparine bağlı trombositopeni potansiyel problemlerdir. Deneyim az olmasına rağmen düşük molekül ağırlıklı heparinler standart heparine göre avantajlar sağlamaktadır. Yanı ömürlerinin fazla olması günde tek doz verilebilmelerini sağlar, osteoporoz ve trombositopeni riski daha azdır. Postpartum, warfarin tercih edile-

cek antikoagülandır. Emziren kadınlarda güvenirliliği gösterilmiştir.

Gebelikte, ATIII eksikliği olan kadınların %70'inin tromboz geçireceği düşünülürse, bu kadınların gebelikleri boyunca ayarlanmış doz heparin ile antikoagüle edilmeleri mantıklı görünmektedir. Antitrombin eksikliğiyle karşılaştığında protein C ve protein S eksikliği, Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonu olanlar, ve daha önce tromboembolik olay veya kötü gebelik hikayesi olmayanlara gebelikleri boyunca heparin ile profilaksi verilmesi tartışmalıdır ve konu ile ilgili net sonuçlar yoktur (66). Düşük molekül ağırlıklı heparinler de profilaksi için kullanılabilir. Kalıtsal trombofilisi olan ve tromboemboli hikayesi ve/veya kötü gebelik hikayesi olan kadınlara, gebeliklerinde heparin ile profilaksi uygulanması tartışmalı olmakla beraber önerilmektedir. Bütün yukarıda sayılan kadınlarda postpartum warfarin tedavisine başlanmalı ve 6 hafta devam edilmelidir.

Antifosfolipid antikorları olan ve tromboz hikayesi olan gebelere ayarlanmış doz heparin ile antikoagülasyon uygulanmalıdır. Doğum sonrası warfarin başlanmalı ve 6 hafta devam edilmelidir. Tromboz hikayesi olmayan fakat kötü obstetrik hikayesi olanlara heparin profilaksisi yanında düşük doz aspirin verilmelidir.

Hiperhomosisteinemi olan hastalara, tedavi için gebeliklerinden önce ve gebelik sırasında, 25 mg Vit B6 ve 4 mg folik asit günlük olarak verilebilir.

Bütün trombofilili hastalarda oral kontraseptif kullanımı kaçınılmalıdır.

İlk trombotik olay sonrası yaşam boyu oral antikoagülasyon getireceği riskler açısından faydalı görünmemektedir. Fakat ilk trombotik atak pulmoner emboli gibi hayatı tehdit edecek kadar ciddiye, birden çok genetik bozukluk varsa, risk faktörleri sürekli mevcutsa bu seçenek düşünülmelidir (70).

Akut trombozun tedavisi trombofilisi olanlarla olmayanlarda aynıdır. Derin ven trombozu heparin ve oral antikoagülanlarla tedavi edilmelidir, masif pulmoner emboli için trombolitik tedavi düşünülebilir.

SONUÇ

Trombofilili, kazanılmış veya kalıtsal olabilir ve hemostatik sistemde tromboza neden olan bozuklukları tanımlamaktadır. Kötü gebelik sonuçları ve venöz trombozlarla ilişkilidirler. Kalıtsal trombofililer antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve genellikle Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı olan aktive olmuş protein C direncini, hiperhomosisteinemi, protrombin mutasyonu ve trombomodulin mutasyonunu kapsar. Trom-

bozun genetik sebepleri hakkındaki bilgilerimiz artıkça hiperhomosisteinemi ve protrombin gen mutasyonu da tarama programlarına eklememiz gerekebilir. Faktör V Leiden mutasyonunun tanımlanmasıyla, kalıtsal trombofilili venöz tromboembolilerin yaklaşık %50 sinden sorumlu olmuştur. Tromboz için bir çok kazanılmış risk faktörü olsa da sadece antifosfolipid sendromu hemostatik sistem anormallığıdır. Kötü obstetrik hikayesi olan kadınlarda trombofilinin bir neden olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Fakat şu anda tedavinin faydalı olduğuna dair kesin bulgular yoktur. Aynı şekilde protrombin gen mutasyonu veya trombo-modulin gen mutasyonunun kötü obstetrik sonuçlardan sorumlu olduğuna dair net bilgiler yoktur. Trombofilili kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik, zaten yüksek olan venöz tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır. Antitrombin III eksikliği olanlar gebelikleri boyunca tam doz heparin ile tedavi edilmelidirler. Diğer kalıtsal trombofilili hastaların, gebelik öncesi tromboembolik olay ve/veya kötü obstetrik hikaye varlığında, gebelik süresince profilaksi almalı uygun olacaktır. Tedavi postpartum 6 hafta devam ettirilmelidir. Konu ile ilgili yayınlar artıkça tedavi önerileri de netleşecektir.

KAYNAKLAR

- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516
- Rosendaal F. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6
- Griffin J, Evans B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
- Griffin JH, Evans B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 9
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-11
- Paioni EM, Franchi F, Asci D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71
- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22
- Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-6
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44
- Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-44
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6
- Dekker GA, de Vries JIP, Doeltzsch PM. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-48
- Lindoff C, Ingemarsson I, Martinsson G. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60
- Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. In: Tuddenham EGD (Ed): *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK, Bailliere Tindall, 1989; p: 961
- Björk I, Danielsson A, Fenton JW, Jomvall H. The site in human antithrombin for functional proteolytic cleavage by human thrombin. *FEBS Lett* 1981; 126: 257
- Laffan M, Tuddenham E. Inherited thrombophilias. *Q J Med* 1997; 90: 375-8
- Tait RC, Walker ID, Perry DC, Islam SIAM, Daly ME, McGill F. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-12
- Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1094-9
- Macik B, Oriel T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 1995; 16: 375-87
- Kisiel W. Human plasma protein C. Isolation, characterization and mechanism of activation by alpha-thrombin. *J Clin Invest* 1979; 64: 761-7
- Epstein DJ, Bergum W, Bajaj SP, Rapaport SI. Radioimmunoassays for protein C and factor X. Plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 573-7
- Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1
- D'Angelo A, Viganò D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-52
- Ohlin AK, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995; 85: 330-7
- Kikkawa Y. Laboratory work-up of patients with heritable thrombotic disorders. *West J Med* 1997; 167: 34-45
- Cavenagh J, Colvin B. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J* 1995; 72: 87-94
- Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In Bertina RM (ed). *Protein C and Related Proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988; p 203
- Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 147-50
- Boynes J, Dominichzak MH. *Medical Biochemistry*. Harcourt Brace and Company Limited, London, 1999; 55-67
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8
- Rosen S, Sturk A. Activated protein C resistance: a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 501-16
- van der Meer F, Koster T, Vandenbroucke J, Briet E. The Leiden Thrombophilia Study (LITS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631-5
- Dahlback B. Are we ready for factor V Leiden screening? *Lancet* 1996; 347: 1346-7
- van den Berg M, Boers GHJ. Homocystinuria: what about mild hyperhomocystinaemia? *Postgrad Med J* 1996; 72: 513-8
- Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Kooner JS. Acute

- hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36-7
37. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Willems PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882-8
 38. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-3
 39. Nelen WJDM, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ. Genetic factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1994; 350: 861-6
 40. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8
 41. de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1248-54
 42. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma 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
 43. Cumming AM, Keeney S, Saiten A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CRM. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5
 44. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as a basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1-43
 45. Ohlin AK, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995; 85: 330-6
 46. Broekmans AW, Conard J. Hereditary protein C deficiency, in Bertina RM (Ed): *Protein C and Related Proteins*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1988; p: 160
 47. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992; 116: 754-63
 48. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 72: 352-60
 49. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 15-23
 50. Zoller B, Svensson PI, Dahlback B. Identification of the same factor. V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994; 94: 2521-6
 51. Koelman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient patients. *Blood* 1994; 84: 1031-8
 52. Zoller B, Bernsdorfer A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518-25
 53. Ireland H, Bayston TA, Chowdhury V, Thein SL, Conard J, Pahinger I, et al. Factor V Leiden as an independent risk factor for thrombosis in antithrombin deficiency type II: Heparin binding site. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1361-9
 54. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: Study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 3192-5
 55. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-86
 56. Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernandez M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol* 1994; 46: 151-7
 57. De Stefano V, Mastrangelo S, Paciaroni K, Ireland H, Lane DA, Scirpa P, et al. Thrombotic risk during pregnancy and puerperium in women with APC-resistance. Effective subcutaneous heparin prophylaxis in a pregnant patient. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 793-9
 58. Pahinger I, Schneider B, and the GTH Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71: 548-56
 59. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-8
 60. Malinova ML. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994; 236: 603-7
 61. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt L, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-60
 62. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8
 63. Rai R, Regan L, Hedley E, Dave M, Cohen H. Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489-90
 64. Lofkowitz J, Clarke S, Barbour L. Comparison of protein S functional and antigenic assays in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 657-60
 65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. ACOG Educational Bulletin. Washington DC, ACOG, 1998; 1-10
 66. Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obst Gynecol Survey* 1999; 54: 754-65
 67. Mannucci PM, Boyer C, Wolf M, Tripodi A, Lamie MJ. Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br J Haematol* 1982; 50: 531-7
 68. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 1989; 87: 53-9 (suppl 3B)
 69. Menache D, O'Malley JP, Schorr JR, Wagner B, Williams C, and the Cooperative Study Group. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1990; 75: 33-9
 70. Bauer KA. Management of patients with hereditary defects predisposing to thrombosis including pregnant women. *Thromb Haemost* 1995; 74: 94-100