

TROMBOFİLİLİ HASTADA TANISAL YAKLAŞIM

Cengiz Beyan

GATA Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Trombofili nedir?

Trombofilinin genel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur. Yıllar boyu bu terim tromboza meyil yaratan hemostaz hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Daha sonraları, aşamalı olarak genetik veya akkiz tromboz gelişimine yatkınlık oluşturan faktörlerin ortaya konması ile bu terim tromboz gelişimine eğilim olarak kullanılmaya başlamıştır. Daha sonraki tanımlama hiperhomosisteinemi gibi hemostaz sistemi ile belirgin bir şekilde ilişkisi olmayan durumları da içerdiğinden daha kullanışlıdır.

Trombofili nedenleri

Trombofili nedenleri kalıtsal veya akkiz olabilir (Tablo 1).

Trombofili için tarama

Venöz tromboza yol açan trombofilik durum kalıtsal veya akkiz olabilir:

- Konjenital/kalıtsal (faktör V Leiden, protein C eksikliği gibi)
- Akkiz (ortopedik cerrahi sonrası immobilizasyon, anti-fosfolipid antikorlar gibi)
- Sistemik hastalığa eşlik eden (maligniteler gibi)

Günümüzde hastaların % 80'inden fazlasında bu predispozan faktörlerden bir veya daha fazlası tanımlanabilmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2). Kalıtsal trombofili derin ven trombozlu hastaların % 24-37'sinde (kontrollerin % 10'unda) ve ailesel

Tablo 1. Trombofili nedenleri

<i>Kalıtsal Trombofili</i>	<i>Akkiz Hastalıklar</i>
Faktör V Leiden mutasyonu	Maligniteler
Protrombin G20210A mutasyonu	Cerrahi, özellikle ortopedik
Protein S eksikliği	Santral venöz kateter varlığı
Protein C eksikliği	Travma
Antitrombin eksikliği	Hamilelik
Sistatyonin-beta-sentetaz, methionin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliklerine bağlı hiperhomosisteinemi	Oral kontraseptifler
Heparin kofaktör II eksikliği	Hormon replasman tedavisi
Plazminojen eksikliği	Gen mutasyonları ile ilişkili olmayan aktive protein C direnci
Disfibrinojenemiler	Faktör VIII'de artış (kalıtsal veya akkiz olabilir)
Faktör XII eksikliği	Tamoksifen
Faktör VIII koagulan aktivitesinde artış	İmmobilizasyon
Konjenital venöz anomaliler	Uzun süreli seyahat
	Konjestif kalp yetmezliği
	Vitamin eksikliği veya diğer genetik olmayan sebeplerle ilişkili hiperhomosisteinemi
	Antifosfolipid antikorlar
	Myeloproliferatif hastalıklar
	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
	İnflamatuvar barsak hastalığı
	Nefrotik sendrom
	Hiperviskozite
	Hiperlökositoz
	Orak hücreli anemi

Tablo 2. Venöz trombozda trombofilik defektlerin prevalansı

Durum	Prevalans (%)
Aktive Protein C Direnci (Faktör V Leiden)	12-40
Hiperhomosisteinemi	10-20
Protrombin gen mutasyonu	6-18
Antitrombin, Protein C, Protein S Eksiklikleri	5-15
Antifosfolipid Antikor Sendromu	5-10

trombozlu hastaların büyük çoğunluğunda tanımlanabilmektedir (Tablo 3). Trombofilik durumlara ait verilerin büyük çoğunluğu beyaz toplumlara aittir. Beyaz olmayan topluluklara ait çok az veri vardır.

Niçin test yapmalıyız?

Laboratuvar testleri, sonuçlar tedavi veya önlemede kararları etkileyecekse uygulanmalıdır. Trombofilili alanında tromboza yaklaşım, sebebine bağlı olmadığından sonuçların akut olarak elde edilmesi seyri etkilemez. Prensipite, test sonuçları yeniden tromboz oluşumunun engellenmesinde (sekonder profilaksi) kararı etkileyebilir. Sonuçlar klinisyenlere hastaların ne uzunlukta ve ne yoğunlukta tedavi edileceğinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar desteklemese de, idyopatik venöz tromboembolizmli hastalara göre genetik anormalliği veya antifosfolipid antikorları olan hastalar daha uzun süre ve daha yoğun tedavi edilmektedirler. Bu nedenle tromboz sebeplerinin belirlenmesi klinisyenlere bireysel bazda yardımcı olabilir. Karşıt olarak, olgu bazında uygulanabilecek kabul edilmiş bir kılavuz veya yaklaşım yoktur. Etkilenen kişinin aile bireylerinin test yapılarak taranması defekti olan ve halen asemptomatik olan kişilerin belirlenmesi açısından yarar sağlar. Risk durumları söz konusu olduğu zaman bu taşıyıcılara genellikle taşıyıcı olmayanlara teklif edilmeyen primer profilaksi yaklaşımları teklif edilebilir. Son olarak, test yapılması kombine defektleri olan bireylerin tanımlanması için de yararlı olabilir. Sık olmadığı halde, genel popülasyona göre faktör V ve protrombin mutasyonlarının daha sık gözleendiği bazı etnik gruplarda trombofilik durumların birlikteliği çok nadir değildir. Faktör V Leiden'e ilave olarak protein C veya protein S'in genetik defektlerinin kombine olduğu durumlarda tromboembolizm riski her bir defektle görülenden çok daha yüksektir. Dahası, kombine antitrombin eksiklikli ve faktör V Leiden'li hastalarda tromboembolik olaylar tek başına antitrombin eksikliği olan olgulara göre çok daha erken yaşta gözlenir. Son olarak, orta derecede hiperhomosisteinemi gibi akiz bir risk faktörü, faktör V Leiden mutasyonunu taşıyan bireylerde tromboembolizm riskini belirgin şekilde arttırabilir. Tüm bu ilişkilerden çıkarılması gereken ders, laboratuvar ölçümlerinin tüm değerlendirmeleri kapsayacak şekilde yapılması gerekliliğidir.

Tablo 3. İlk venöz tromboz atağı için riskler ve insidans (erişkinler için)

Durum	Relatif Risk	İnsidans (yılıda %)
Normal	1	0,008
Hiperhomosisteinemi	2,5	0,02
(MTHFR 677T mutasyonu)	1	-
Protrombin gen mutasyonu	2,8	0,02
Oral kontraseptifler	4	0,03
Faktör V Leiden (heterozigot)	7	0,06
Faktör V Leiden'e (heterozigot) ilave olarak oral kontraseptifler	35	0,29
Faktör V Leiden (homozigot)	80	0,5-1,0

Test yapılacak hastaların seçimi

Kalıtsal trombofilili için testlerin kimlere yapılacağı yönünde bir fikir birliği olmadığı gibi, geliştirilen kriterler de tartışmalıdır. Bu noktada testlerin rutin olarak uygulanması veya uygulanmaması yönünde iki temel yaklaşım mevcut olup bunlara dayanarak öneriler geliştirilebilir. Mevcut verilerin büyük çoğunluğu alt ekstremitelerde derin ven trombozu olan hastalara dayanmaktadır. İlk venöz tromboz atağında olguların hepsinin veya büyük çoğunluğunun teste tabi tutulması pahalı bir yaklaşım olup uygun olmadığı savunulmaktadır. İdyopatik venöz tromboembolizmde başlangıç dönemi sonrası test yapmanın gerekliliğini destekleyen tezler de mevcuttur. Öyküye göre hastanın "kuvvetle" veya "zayıf" trombofilik olmasına ve bu hastalıkların relatif sıklıklarına dayanan orta bir yaklaşım şekli önerilebilir (Tablo 4). Test yapma kararı hastanın arzularından ve hekimin talebinden de etkilenebilir.

Ne zaman tarama yapılmamalıdır?

Herediter protrombotik hastalıklar tromboz gelişen birçok klinik tabloda artmış sıklıkta gözlenmezler. Bu nedenle, tarama aşağıda yer alan trombozlu hastalarda rutin olarak önerilmez:

- Yeni geçirilmiş büyük cerrahi, travma veya immobilizasyon
- Aktif malignite
- Sistemik lupus eritematozus
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Myeloproliferatif hastalıklar
- Heparine bağlı trombositopeni
- Preeklampsi
- Retinal ven trombozu



Tablo 4. Önerilen trombofilik taraması şekli

Öneriler olgunun olasılık olarak "kuvvetle" veya "zayıf" trombofilik olmasına göre uygulanır.

Kuvvetle Trombofilik (aşağıdaki faktörlerden biri):

- İlk venöz tromboz atağının 50 yaşından önce görülmüş olması
- Tekrarlayan trombotik atak öyküsü
- 50 yaşından önce tromboz saptanmış birinci derecede akraba mevcudiyeti

Zayıf Trombofilik: İlk idyopatik venöz tromboz atağının 50 yaş ve üzerinde görülmesi ve tromboz yönünden negatif aile öyküsü.

Test Önerilen Durum	Kuvvetle Trombofilik	Zayıf Trombofilik
Aktive protein C direnci	Evet	Evet
Protrombin mutasyonu	Evet	Evet
Antifosfolipid antikorlar	Evet	Evet
Plazma homosisteini	Evet	Evet
Antitrombin eksikliği	Evet	Hayır
Protein C eksikliği	Evet	Hayır
Protein S eksikliği	Evet	Hayır

Aktive protein C direnci (faktör V Leiden)

Aktive protein C direnci en yaygın kalıtsal trombofilik nedendir. Olguların büyük çoğunluğu faktör V Leiden olarak adlandırılan, faktör V geninde 506. pozisyonda glisinin arjininle yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir mutasyona dayanır. Bu da aktive protein C'nin inaktivasyonuna karşı faktör Va proteinini dirençli kılar. Bu mutasyonun populasyonda tahmini sıklığı Avrupa ve Amerika'da yaklaşık olarak % 2-7 arasında değişmekte olup, kalıtsal trombofilili ve trombozlu olguların yaklaşık olarak % 20-50'sinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Ülkemizde bu mutasyonun görülme sıklığı % 7,1 olarak bildirilmiştir. Bu mutasyon Afrika ve Asya'da nadirdir. Aktive protein C direnci heterozigotlarda değişen derecelerde otozomal resesif olarak kalıtılır. Homozigot durum öldürücü değildir, ancak homozigotlar heterozigotlara göre çok daha yüksek tromboz riskine sahiptirler. Heterozigotlarda yaklaşık olarak 5-10 kat artmış tromboz riski olduğu düşünülür iken, homozigotlar 50-100 katlık riske sahiptirler. Ana klinik bulgu derin ven trombozudur. Protein C veya S eksikliği gibi diğer trombofilik durumlarla beraberlik veya oral kontraseptiflerin kullanımı tromboz riskini artırır.

Antitrombin, protein C ve protein S eksikliklerinde tromboz genellikle erken yaşlarda var iken, faktör V Leiden'e bağlı tromboz riski yaşla birlikte artar.

Aktive protein C direnci orijinal olarak Dahlback ve arkadaşları tarafından tarif edildiği şekilde plazmada APTT esaslı

metotlarla aktive protein C kullanılmaksızın veya kullanılarak ölçülebilir. Metotlar basit ve ucuzdur. Dahası, faktör V Leiden mutasyonu kadar "Aktive Protein C Direnci Sendromu"na da duyarlıdır. Vurgulanmalıdır ki, faktör V Leiden mutasyonu aktive protein C direnci olgularının önemli bir kısmını karşılamakla birlikte, hepsini karşılamamaktadır. Başka bir olasılık, test plazmasının faktör V eksik plazma ile dilüsyonu sonrası test plazmasında APTT esaslı metotların uygulanmasıdır. Bu modifikasyon, faktör V Leiden için çok yüksek düzeyde (% 100'e yakın) sensitif ve spesifiktir. Son olarak, üçüncü bir modifikasyon, faktör V Leiden'i DNA analizi ile tayin etmektir. Son zamanlarda, aktive protein C direnci tekrar gözden geçirilmiş ve faktör V Leiden'den bağımsız olarak venöz tromboz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu da faktör V Leiden'in DNA analizi ile araştırılmasını, ama tüm riskli hastaları tanımlamak için tek başına kullanılmamasını destekler. Bu nedenle, faktör V eksik plazmasız veya plazma ile APTT esaslı metotlar kullanılarak aktive protein C direnci ölçülmeli ve pozitif veya sınırdaki olgularda faktör V Leiden için DNA analizi yapılmalıdır.

Hiperprotrombinemi ve protrombin G20210A

Otozomal dominant kalıtım gösteren protrombin G20210A, 1996'da keşfedilmiştir. Protrombin geninin translasyona uğramayan 3'- ucunda 20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır. Bu mutasyonun Avrupa ve Amerika'daki sıklığı faktör V Leiden'e benzer olup, Afrika ve Asya'da nadirdir. Protrombin G20210A mutasyonu gerek arteriyel, gerek venöz trombozlara eşlik etmektedir. Protrombin G20210A, faktör V Leiden'e göre daha az (yaklaşık olarak üç kat) trombotik risk yaratır. Oral kontraseptif alan kadınlarda özellikle serebral ven trombozuna eşlik ettiği de bildirilmiştir. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A'nın birlikteliği venöz tromboembolizm, hamilelikte gelişen venöz tromboembolizm ve rekürren venöz tromboembolizm yönünden daha büyük risk yaratır.

Protrombin G20210A mutasyonlu bazı hastalarda protrombin düzeyleri artmıştır ve bu da mutasyonla trombofilik ilişkisini desteklemektedir.

Tanıda iki seçenek vardır: DNA analizi ile mutasyon tayin edilmesi ve protrombinemi için plazma analizi. Hiperprotrombinemi gen mutasyonunun varlığından bağımsız olarak tromboz için bir risk faktörü olduğu halde, mutasyonu olan taşıyıcıları taşıyıcı olmayanlardan ayırt etmemektedir. Bundan dolayı, tek başına kullanılması trombofilik hastaları taramada yeterli değildir.

Antitrombin

Antitrombin aktive koagülasyon faktörlerinin en önemli inhibitörüdür. Antitrombin eksikliği trombozlu ve kalıtsal

trombofilili olguların yaklaşık olarak % 1-2'sinden sorumludur. Antitrombin eksiklikli olgular genellikle alt ekstremitelerde derin ven trombozundan yakınrlar.

Antitrombin antijen ölçümü normal antijen konsantrasyonlarına sahip, ancak azalmış fonksiyonel aktivite gösteren antitrombin eksiklikli vakaların tamamını tespit edemeyeceği için hastaların taranmasında yeterli değildir. Antitrombinin fonksiyonel ölçümleri iki tipte yapılabilir: progressif inhibitör aktivite ve heparin kofaktör aktivitesi. İlki heparinsiz, ikincisi ise heparin ile uygulanır. İki aktivitede de hedef enzimler olarak trombin veya faktör Xa ölçülür. Heparin kofaktör aktivitesi klinik olarak antitrombin eksiklikli tüm hastaları gösterebileceği için trombofilik hastaların taranmasında seçkin testtir. Hedef enzim olarak faktör Xa trombine göre daha yeterli gözükmemektedir; çünkü eksiklik yönünden taşıyıcı olan ve olmayanların daha iyi ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır ve heparin kofaktör II gibi heparinin plazmadaki diğer ana inhibitörlerinin varlığından etkilenmemektedir. Faktör Xa'dan daha çok trombinin etkileyen antitrombin reaktif bölgesinin zor fark edilen fonksiyon bozuklukları bu ölçümle gösterilemeyebilir. Ancak, trombin için aktif bölgenin faktör Xa'dan farklı olduğuna dair kesin delil yoktur ve anti-Xa ve anti-trombin aktivitesi arasındaki çelişkiler çok az sayıda olguda rapor edilmiştir. Özel antitrombin alt tiplerinin taranması bu konuda özelleşmiş laboratuvarlarda yapılabilir.

Protein C

Protein C eksikliği trombozlu ve kalıtsal trombofilili hastaların yaklaşık olarak % 2-5'inde bulunur. Genel populasyonda eksikliğin sıklığı yaklaşık olarak 1:200-700'dür. Antitrombin eksikliği gibi, trombozların büyük çoğunluğu venöz sistemde ve alt ekstremitelerde dir.

Antitrombin için olduğu gibi, protein C için de olguların taranmasında antijen ölçümleri kullanılmaz, ancak defektlerin belirlenmesinde bir veya daha fazla fonksiyonel ölçüm kullanılır. Bunlar doğal maddeler olan faktör VIIIa ve Va'ya karşı aktive protein C'nin gösterdiği antikoagulan aktivitenin ölçülmesine veya küçük sentetik maddelere karşı amidolitik aktivitenin belirlenmesine dayanır. Bu ölçümlerin her ikisi de plazmadaki protein C'nin önleyici aktivasyonuna ihtiyaç gösterir. Bu trombin, trombin-trombomodulin kompleksi veya yılan zehiri ile uyarılabilir. Trombin-trombomodulinle aktivasyon ve antikoagulan aktivitenin ölçümü diğer testlere göre *in vivo* koşulları daha iyi taklit ettiği için seçkin testtir. Bu testler ticari kullanım için üretilmişlerdir ve koagulometrelere kolayca adapte edilebilirler. Ancak, aktive protein C direnci, yüksek konsantrasyonlarda faktör VIII gibi diğer durumlardan etkilenebilir ve sonuçların doğru yorumlanması deneyime ihtiyaç gösterir. Bu problemlerin hepsinden aktivator olarak yılan zehirinin kullanılıp amidolitik ölçümlerin tatbik edilmesi ile kaçınılabilir.

Protein S

Protein S eksikliği trombozlu ve kalıtsal trombofilili hastaların yaklaşık olarak % 2-3'ünde bulunur. Protein S eksikliğinin genel populasyondaki sıklığı bilinmemektedir. Protein S eksikliği arteriyel veya venöz trombozlarla eşlik edebilir.

Nadiren de olsa trombofilik hastalarda fonksiyon bozukluğuna bağlı protein S eksikliği görülebildiğinden bu durumda da fonksiyonel ölçümlerin kullanılması mantıklıdır. Ancak, kullanılan fonksiyonel ölçümlerin protein S'in aktive protein C kofaktör aktivitesine dayanması ve bu ölçümlerin çok spesifik olmaması da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu testler muhtemelen protein C'nin antikoagulan ölçümlerine göre daha büyük oranda aktive protein C direncinden etkilenirler. Bu nedenle, bu testlere dayanan teşhiste bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni ve daha spesifik ölçümler gerçekleştirilene kadar protein S eksikliği için trombofilik hastaların taranmasında antijen ölçümleri alternatif bir yaklaşımdır. Protein S plazmada kendine özgü bir dağılımda bulunur: tüm proteinin % 60'ı C4b bağlayıcı protein ile bir kompleks halindedir, % 40'ı serbesttir ve aktive protein C kofaktörü olarak aktiftir. Bağlı ve serbest protein S ELISA sistemlerinde anti-protein S antikorları ile ayrı reaksiyon gösterir. Prensipte olarak, ölçüm tekniğine bağlı olarak toplam veya serbest antijen ölçülür. Toplam antijenin ölçümü ELISA sistemlerinde C4b bağlayıcı protein ile kompleks oluşturmuş protein S'in ayrılmasına olanak sağlayacak ve ELISA tabağında bulunan anti-protein S antikorları ile kantitatif olarak reaksiyon gösterebilecek düzeyde uzun süreli inkübasyona ihtiyaç gösterir. Serbest antijenin ölçümü test örneklerinin muamelesi öncesi ELISA sisteminde antikorla reaksiyondan evvel bağlı antijenden serbestin ayrılması veya sadece protein S'in serbest formuna özgü monoklonal antikor kullanımı ile sağlanabilir. Her iki alternatif de serbest protein S antijeninin ölçümü için uygun ölçümlerdir. İlki test plazmasının işlem öncesi sadece protein S-C4b bağlayıcı protein kompleksini presipite eden polietilen glikol ile muamelesine dayanır. Santrifüjleme sonrası, üstte kalan plazma serbest antijeni tayin etmek için ELISA sistemi ile test edilir. Metot basit olmakla birlikte plazmanın işlemeşmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu problemleri bertaraf eden yeni metotlar da mevcuttur. Serbest protein S antijenine spesifik monoklonal antikorlara dayanan ticari kitlerin yanı sıra, bir başka metot da ELISA sisteminde serbest protein S antijeninin direkt olarak doğal bağlayıcısı C4b bağlayıcı protein ile yakalanmasının amaçlanmasıdır. Başka bir tartışmalı konu da trombofilik hastaların araştırılmasında serbest ve toplam antijenin her ikisinin de ölçülmesi gerekliliğidir. DNA analizi ile protein S eksikliğinden etkilendiği gösterilmiş büyük bir ailede antijen ölçümlerine dayanan bir çalışma yapılmıştır. Bu ailede serbest antijen toplam antijenden çok daha iyi olarak protein S eksikliği olan taşıyıcıları taşıyıcı olmayanlardan ayırt etmektedir. Bu sonuçların diğer aileler için de genellenmesi mümkün olmadığı halde, belki de serbest antijen protein S'in



fonksiyonel formu ile yakından ilişkilidir ve protein S eksiklikli hastaların tayininde toplam antijenin ölçümüne göre daha faydalıdır.

Lupus Antikoagulan/Antifosfolipid Antikor Sendromu

Bu başlık başka bir derste anlatılacaktır.

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi yakın zamanda gerek arteriyel, gerek venöz trombozlar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hiperhomosisteinemi kalıtsal veya akkiz olabilir. Hiperhomosisteinemi, metabolizması ile ilişkili olan enzimlerin konjenital eksikliklerine bağlı olabileceği gibi folik asit ve vitamin B₁₂ gibi kofaktör olarak rol oynayan vitaminlerin diyetle yetersiz alınmasıyla da ilişkili olabilir. Hiperhomosisteinemide homosistein düzeyinin artışı ile risk artışı paralellik gösterir ve homosisteindeki her 5 µmol/l'lik artış riski % 40 arttırır. Hayvan modellerinde hiperhomosisteineminin endotel hücreleri için toksik olduğu ve tromboz riskini arttıran başka etkileri de olduğu gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemi inme, myokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı, ekstrakranial karotid arter stenozu ve alt ekstremitelerde tekrarlayan venöz tromboz için bir risk faktörüdür.

Hiperhomosisteinemi açlık plazma düzeyinin 15 µmol/l'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Toplumda relatif olarak daha fazla bulunur. Hiperhomosisteinemi için test normal diyete sahip bir hastada bir gece boyu açlığı takiben yapılmalıdır. Açlık düzeylerinin ve oral methionin yüklemesi sonrası 4 veya 8 saatte toplam plazma homosisteinindeki artışın ölçülmesi hastaların yaklaşık % 10'dan daha fazlasının tanımlanmasını ve etkilenen şahısların kontrollerden ayırt edilmesini sağlar. Homosistein ölçümleri iyon değişim kromatografisi, gaz kromatografi-kitle spektrofotometri veya elektrokimyasal veya floresan tayinli HPLC ile veya ELISA ölçümleri ile yapılabilir. Enzim immün ölçümü ve floresan polarizasyon immün ölçümü ticari kit haline getirilmiş olup bu metotlar HPLC esaslı metotlardan daha kullanışlıdır.

Faktör VIII

Yüksek faktör VIII seviyesi venöz tromboz için bir risk faktörüdür. Bu amaçla faktör VIII ölçümleri antijen veya aktivite ölçümleri olarak gerçekleştirilmiştir ve her ikisinde trombofilik hastaların taranması için uygun yöntemlerdir. Aktivite koagulometrelerle ve faktör VIII eksik plazma ile APTT esaslı metotlarla veya amidolitik metotlarla ölçülebilir. Antijen ELISA esaslı metotlarla ölçülmelidir.

Disfibrinojenemi

Trombozlu olgularda disfibrinojenemi nadiren saptanır. Trombin ve reptilaz zamanları disfibrinojenemili olguları taramada

kullanılabilirler. Bu iki basit testle saptanan olgulara fonksiyonel ve immünoreaktif fibrinojen analizi de yapılarak tanı teyit edilmelidir. Klasik olarak, disfibrinojenemi normal veya daha yüksek antijen düzeyleri ve düşük fonksiyonel aktivite sergiler.

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler ile tromboz ilişkisi önemli bir konudur. Oral kontraseptif alan kadınlarda oral kontraseptif almayan kadınlarla mukayese edildiğinde tromboz riskinde yaklaşık olarak 3-4 katlık artış söz konusudur (primer olarak alt ekstremitelerde derin ven trombozu). Tromboz için diğer risk faktörleri olmayan genç kadınlarda risk daha düşük iken, yaşlı kadınlarda ve diğer risk faktörleri olan kadınlarda risk daha yüksektir. Oral kontraseptifler özellikle faktör V Leiden olmak üzere diğer kalıtsal trombofililer ile etkileşirler. Mutasyon için heterozigot olan ve oral kontraseptif alan kadınlarda mutasyonu olmayan ve oral kontraseptif almayan kadınlara göre yaklaşık olarak 30 katlık tromboz riskinde artış söz konusudur. Mutasyon için homozigot olan ve oral kontraseptif alan kadınlarda tromboz riski birkaç yüz kat artar.

Heparine bağlı trombositopeni/tromboz

Bu başlık başka bir derste anlatılacaktır.

Maligniteler için değerlendirme

Tromboembolik olaylara eşlik eden kanserlerin büyük çoğunluğu klinik olarak aşıkardır ve trombotik olay zamanından önce teşhis edilmişlerdir. Ancak tromboembolizm malignite tanısının öncesinde de gelişebilir.

Primer venöz trombozlu hastalarda malignite gelişme sıklığının artmış olması detaylı incelemelerin gerekli olup olmadığı sorusunun doğmasına yol açmıştır. Günümüzde tekrarlayan tromboz ve başlangıç klinik değerlendirme esnasında anormal klinik bulgular mevcudiyeti altta yatan malignitenin en önemli habercileri olarak belirlemektedir.

Çok ayrıntılı tanısal testler ile sağkalımın düzeldiğini gösteren prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, idyopatik derin ven trombozlu hastaların değerlendirilmesi dikkatli bir öykü, tam bir fizik muayene (rektal tuşe, gaitada gizli kan testi ve kadınlarda pelvik muayene dahil) ve rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri dahil biyokimyasal analiz, tam idrar tetkiki, akciğer filmi ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerde prostat spesifik antijen) ile sınırlandırılmalıdır. Başlangıç değerlendirmede gözlenen her türlü anormallik dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Yüksek riskli olguları teşkil eden tekrarlayan idyopatik derin ven trombozlu olgular hariç tüm hastalarda malignite yönünden rutin bir detaylı inceleme öngörülmemelidir.

Tablo 5. Venöz tromboembolizme eşlik eden diğer durumlar

Durum	Relatif Risk
Faktör XI (> 121%)	2,2
Faktör IX (> 129%)	2,8
Fibrinojen (> 5 g/l)	4,0
TAFI (Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü) (> 122%)	1,7

Venöz tromboembolizme eşlik eden diğer durumlar

Artmış trombotik riske eşlik eden diğer durumları araştırmak için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında en ayrıntılı olarak gerçekleştirileni Hollanda'dandır (Leiden Trombofilili Çalışması). Yazarlar en az bir venöz tromboembolizm atağı gözlenmiş hastalar ile yaş, cinsiyet ve yaşam koşulları yönünden hastalar ile uyumlu olan kontrolleri karşılaştırmışlardır. FXI, IX ve fibrinojen gibi prokoagulan faktörlerin yüksek konsantrasyonları venöz tromboembolizm yönünden artmış riske eşlik etmektedir (Tablo 5). Leiden Trombofilili çalışmasına göre, trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörünün yüksek plazma konsantrasyonları venöz tromboembolizm yönünden bağımsız risk faktörü iken, faktör V için böyle değildir. Bu faktörlerin hepsi esasen zayıf risk faktörleri olup, trombofilili hastalarda araştırılmalarının gerekliliği kesin değildir.

Test için uygun zaman nedir?

Eşlik eden tedaviler olsun olmasın akut tromboembolik olaylar DNA analizleri hariç olmak üzere laboratuvar araştırmalarını etkileyebilir ve sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Bundan dolayı, plazmada yapılan testler akut trombotik epizoddan en az 6 ay sonra tatbik edilmelidir.

Önemli bir diğer konu da antitrombin, protein C veya protein S eksikliğinden şüphe edilen hastada test yapmanın zamanlamasıdır. Bu plazma proteinleri üzerine antikoagulanların etkisi olması nedeni ile hatalı teşhisler konulabilir. Heparin plazma antitrombin konsantrasyonlarında % 30'lara kadar varan azalmalara yol açabilir. Warfarin protein C ve protein S'in fonksiyonel aktivitelerinde ve daha az olarak immünolojik düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açar. Warfarin nadiren antitrombin eksikliği olan hastalarda bazen normal limitlere kadar antitrombin konsantrasyonlarını arttırabilir. Bu nedenlerle bu eksiklik durumlarında trombotik olayı takiben oral antikoagulan tedavinin ilk 3-6 aylık seyri tamamlandıktan sonra test yapılması önerilmektedir. Eğer antitrombin, protein C ve protein S'in plazma düzeyleri başlangıçta ölçülmüş ve normal sınırlarda bulunmuş ise ondan sonra bu proteinlerin eksiklikleri gerçekten ekarte edilmiş

Tablo 6. Akut trombozun ve antikoagulan tedavinin trombofilili taramasına etkisi

Test Edilen Trombofilili Nedeni	Akut Tromboz	Heparin Tedavisi	Warfarin Tedavisi
Antitrombin Eksikliği	azalabilir	azalır	değişmez, nadiren artar
Antifosfolipid Antikorlar	değişmez	değişmez	değişmez
Faktör V Leiden	değişmez	değişmez	değişmez
Faktör VIII Düzeyi	akut faz reaktanı olup inflamasyon varsa ölçülmemelidir		
Hiperhomosisteinemi	değişmez	değişmez	değişmez
Lupus Antikoagulanlar	değişmez	ölçülemez	yanlış pozitiflik olabilir
Protein C Eksikliği	azalabilir	değişmez	ölçülemez
Protein S Eksikliği	azalabilir	değişmez	ölçülemez
Protrombin Gen Mutasyonu	değişmez	değişmez	değişmez

olur. Diğer taraftan, düşük konsantrasyon antikoagulasyon kesildikten sonra testin tekrarlanması ile teyit edilmelidir. Heparin ve warfarin etkisine dair endişeler ikinci jenerasyon aktive protein C direnci ölçümlerini, protrombin gen mutasyonu metotlarını veya antifosfolipid antikor veya homosistein ölçümlerini etkilemez (Tablo 6).

Eğer muhtemel bir kalıtsal trombofilili tanısı konulmuş ise eksikliğin herediter tabiatının ortaya konabilmesi açısından birinci derecede aile bireyleri de araştırılmalıdır. Aile bireylerinde bir eksiklik durumunun tespiti antikoagulasyonu geçici olarak kesmeye bağlı olarak hastalarda doğabilecek rekürren tromboz risklerinin önlenmesi ve teşhisin desteklenmesi açısından da önemlidir. Bazı hastalarda, protein C veya protein S eksikliği tanısı warfarinin iki hafta için kesilip yerine intravenöz veya cilt altı heparin veya cilt altı düşük molekül ağırlıklı heparinin terapötik dozlarda kullanımı ile testin tekrarlanması sonucunda da teyit edilebilir.

Hiperkoagulabilite testlerinde fonksiyonel ölçümleri etkileyen akkiz durumlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Maliyet-yarar ilişkisi yönünden tarama stratejisi

Trombofilili taramasında kullanılan strateji tromboembolizm yönünden artmış riske eşlik edebileceği bilinen hemostatik komponentlerin herbirinin bireysel olarak araştırılmasıdır. Bu strateji pahalı ve zaman harcayıcı bir stratejidir. Bu yaklaşım trombofilili araştırmasında kullanılabilecek global tarama testlerinin eksik olmasına dayanılarak savunulabilir. Şimdi protein C antikoagulan yolunun global ölçümüne yönelik test geliştirilmesi ve endojen trombin potansiyelinin ölçümü gibi girişimler mevcuttur. Yöntem olarak, protein



Tablo 7. Hiperkoagulabilite testlerinde fonksiyonel ölçümleri etkileyen akkiz durumlar

Antitrombin	Yeni doğan, hamilelik, heparin kullanımı, akut tromboz, karaciğer hastalığı, yaygın damar içi pıhtılaşma, majör cerrahi, nefrotik sendrom, L-asparaginaz, heparin veya oral kontraseptif kullanımında azalır.
Aktive Protein C Direnci	Birinci jenerasyon testler: Yüksek faktör VIII düzeyi, lupus antikoagulan, akut faz yanıtı İkinci jenerasyon testler: Yüksek lupus antikoagulan, hamilelik
Faktör VIII	Akut faz durumlarında artar, lupus antikoagulan varlığında hatalı olarak azalır.
Homosistein	Yeni geçirilmiş trombozda, B12, folat ve B6 eksiklikleri, renal yetmezlik, hipotiroidi, metotreksat, fenitoin veya teofilin gibi ilaçlar, maligniteler, hamilelik ve menapozda artar.
Protein C	Yeni doğan, akut tromboz, cerrahi, inflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği veya CMF kemoterapisinde, warfarin ve L-asparaginaz tedavisinde azalır.
Protein S	Hamilelik, yeni doğan, akut faz yanıtı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, proteinüri, K vitamini eksikliği, akut tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma, yeni geçirilmiş cerrahi, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, warfarin veya L-asparaginaz tedavisinde azalır.

C antikoagulan yolunun global ölçümü protein C, protein S ve aktive protein C direnci gibi plazmada antikoagulan yolu kontrol eden fonksiyonların göstergesi olarak alınabilir. Endojen trombin potansiyelinin ölçümü plazmada *ex vivo* olarak prokoagulan ve antikoagulanların toplam dengesini yansıtan trombin üretiminin bir göstergesidir. Tarama testlerinin değerli olabilmesi için, onların artmış tromboembolizm riskinin eşlik ettiği düzenleyici sistemlerden herhangi birinde defekti olan hastaların büyük çoğunluğunu tanımlayabilecek hassasiyette olması gerekmektedir.

Protein C antikoagulan yolu için global testler

Bazal pıhtılaşma zamanı (yılan zehiri kullanılmaksızın) plazmanın prokoagulan gücüne bağlıdır. Yılan zehiri eklendiği zaman, pıhtılaşma zamanı protein C antikoagulan yolunun fonksiyonelliğine bağlı olarak etkilenir. Sağlıklı bireylerde bazal pıhtılaşma zamanı uzama gösterir iken, protein C ve

protein S'in kalıtsal eksikliklerinde ve aktive protein C direncinde etkilenmez. Bu testlerin klinik değerlendirmesi ile ilgili olarak yıllardır çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Değişen oranlarda, tanısal etkinlikleri protein C eksikliği ve aktive protein C direnci için kabul görür iken, protein S eksikliği için yeterli değildir. Bundan dolayı, bunun protein C antikoagulan yolunun taranmasında uygun bir global test olarak kullanılabilmesi için protein S eksikliğine karşı duyarlılığının artırılması gereklidir. Enteresan olarak, tüm bu çalışmaların genel özelliği global testin tanımlanabilir spesifik defekti olmayan tromboembolizm öykülü hastalarda da önemli oranda anormal çıkmasıdır. Bu testlerin anormal çıkmasının nedeni, protein C antikoagulan yolunda henüz tanımlanamamış defekt veya defektlerin mevcudiyeti ile ilişkili olabilir. Alternatif olarak, bu testler aşikar bir defekt olmaksızın prokoagulan/antikoagulan sistemlerdeki küçük dengesizliklere duyarlı da olabilir. Protein C antikoagulan yolunda spesifik bir anormallikten bağımsız olarak global testte anormallik olması tromboz yönünden bağımsız bir risk faktörü olarak alınmalıdır. Trombofilili hastalara yaklaşımda bu testlerin gerçek değerini ortaya koymaya yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Trombin potansiyeli

Koagulasyon yolağının son olayı olan trombin üretimi, koagulasyon uyarımından kısa bir süre sonra ve fibrinojenin fibrine dönüşümünden önce oluştuğundan, basit bir testle trombin üretiminin ölçümü ile trombojenin düzenleyici mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olunması kavramı şaşırtıcı olmamalıdır. Hemker ve arkadaşları son on yılda yayınladıkları bir seri çalışmalarında intrinsik (sefalin) veya ekstrinsik (doku faktörü) aktivatörleri aracılığı ile defibrine plazmanın aktivasyonu sonrası *in vitro* olarak trombin üretiminin nasıl ölçüleceğini rapor etmişlerdir. Zamana bağlı olarak trombin üretimi eğrisi altında kalan saha (trombin potansiyeli olarak da adlandırılır) prokoagulan ve antikoagulanlar arasındaki dengeye bağlıdır. İlişkili olarak, trombin potansiyeli antitrombotik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda azalır ve tromboz riski artmış hastalarda artar. Günümüze kadar bu kavram bazı gruplar tarafından oral kontraseptif kullanan kadınlar, protrombin G20210A'lı hastalar ve oral antikoagulanlar veya heparinle tedavi edilen hastalar gibi bazı çalışma gruplarında test edilmiştir. Test sistemine aktive protein C eklenmesi ile oluşturulan modifiye testler de oral kontraseptif alan kadınlarda aktive protein C direncinin ölçümünde kullanılabilir. Ancak, bu kompleks yaklaşımların trombofilik hastalara daha doğru tatbik edilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bauer KA, Lip GYH. Evaluation of the patient with established venous thrombosis. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
2. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
3. Bauer KA. Management of inherited thrombophilia. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
4. Bauer KA. Screening for inherited thrombophilia in asymptomatic populations. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
5. Bauer KA. Activated protein C resistance and factor V Leiden. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
6. Bauer KA. Hypercoagulable disorders associated with malignancy. UpToDate version 15.1, 2007, www.uptodate.com
7. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thromb J 2006; 4:15, <http://www.thrombosisjournal.com/content/4/1/15>
8. Remkova A. Diagnostic approach to hypercoagulable states. Bratisl Lek Listy 2006; 107:292-5.
9. Walker ID, Greaves M, Preston FE, on behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114:512-8.

