

KALITSAL TROMBOFİLİLİ HASTADA TANI YÖNTEMLERİ, İZLEM VE TEDAVİ KILAVUZU

Kısaltmalar

AFS	Antifosfolipid sendromu
AMİ	Akut miyokard infarktüsü
APCD	Aktive protein C direnci
APK	Aralıklı pnömatik kompresyon
AT	Antitrombin
BEÇ	Basıncılı elastik çorap
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DNA	Deoksiribonukleik asit
FVL	Faktör V Leiden
HİT	Heparin ilişkili trombositopeni
HRT	Hormon replasman tedavisi
İBH	İnflamatuar barsak hastalığı
İUGG	İntrauterin gelişme geriliği
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
L-asp.	L-asparaginaz
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
N	Normal
NS	Nefrotik sendrom
OKS	Oral kontraseptif
PC	Protein C
PNH	Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
PS	Protein S
PT	Protrombin
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RB	Reaktif bölge
SH	Standart heparin
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TOS	Torasik outlet sendromu
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
USG	Ultrasonografi
VTE	Venöz tromboemboli
YDP	Yaygın damar içi pıhtılaşması

Tanım ve Sıklık

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı, dolayısı ile venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Trombofiliye yol açan birçok kalıtsal ve edinsel etken tanımlanmıştır Kalıtsal trombofilik etkenlerin toplumdaki sıklıkları ve tromboz riskini üzerine etkileri Tablo – 1’de verilmiştir.

Tablo-1 Kalıtsal trombofili etkenlerinin sıklığı

Trombofili	Toplumda	İlk VTE’de	Prevalans (%)		
			Relatif Risk (İlk VTE)	Tekrarlayan VTE’de	Relatif Risk (Tekrarlayan VTE)
AT Eksikliği	0.02-0.04	1-2	25-50x	2-5	2.6x
PC Eksikliği	0.02-0.05	2.5-5	10-15x	5-10	1.8x
PS Eksikliği	0.01-1	1-3	10-15x	5-10	1x
FVL, heterozigot	2-10	20	3-8x	40-50	1.1-1.4x
FVL, homozigot	1.5	2	80x		
PT G20210A	1-3	9	1-5x	15-20	0.7-1.7x
FVL+PT20210			6-10x		2.7x

AT, antitrombin; FVL, faktör V Leiden; PC, protein C; PS, protein S; PT, protrombin; VTE, venöz tromboemboli

Bu kılavuzda trombofiliye neden olan kalıtsal etkenlerden sadece VTE riski açısından klinik anlamlılık gösteren beş tanesi (PC, PS, AT eksiklikleri ile FVL ve PT G20210A gen mutasyonları) ele alınacaktır.

Kalıtsal Trombofili Taraması

1. Kalıtsal Trombofili Kimlerde Taranmalıdır?

İlk defa VTE atağı geçiren her hastada kalıtsal trombofili etkenlerinin taranmasının klinik bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Özellikle hastalarda (Tablo-2, Şekil-1 ve 2) bakılan kalıtsal trombofili testleri, antikoagülan tedavinin kesilmesini takiben VTE tekrarlama riski hakkında fikir verebilir. Ancak bu hastalarda kalıtsal trombofili taraması tedavi kararını etkileyecekse yapılmalıdır.

Tablo-2 Kalıtsal Trombofili Taranması Önerilen Özellikli Hasta Grubu

İlk idyopatik tromboz atağını 40 yaş ve öncesinde geçiren hastalar
Tekrarlayan **idyopatik/minör tetikleyici etkene bağlı** VTE öyküsü olan hastalar
Tromboza eğilimli ailelerden gelenler*
Purpura fulminans ile başvuran çocuklar
Venöz tromboz riski taşıyan gebe kadınlar

* **Tromboza eğilimli aile:** ailede (hastanın kendisi dışında) ≥ 2 semptomatik VTE geçirmiş birinci derece akraba daha bulunması ve/veya hastanın ailesinde tekrarlayan idyopatik (tetiklenmemiş) VTE hikayesi bulunması

Trombozla giden ancak rutin tarama yapılması önerilmeyen klinik durumlar Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3 Rutin Kalıtsal Trombofili Taraması Önerilmeyen Durumlar

Majör geçici risk faktörü varlığı	Retinal ven tıkanıkları
Aktif kanser	Üst ekstremitte trombozları [†]
SLE, Behçet hastalığı	Kateter ile ilişkili trombozlar
İltihabi barsak hastalığı	PNH, HİT, YDP ile ilişkili trombozlar
Miyeloproliferatif hastalıklar	Hastanede yatan hastalar
İlk VTE atak yaşı > 60	Arteriyel trombozlar
Serebral ven trombozları*	Karın içi ven trombozları*

[†] Torasik outlet sendromu veya kateter ile ilişkili üst ekstremitte trombozları

* Serebral ve karın içi ven trombozlarında herediter trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir. Karın içi ven trombozunda edinsel nedenler (kanser, travma, miyeloproliferatif hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, ilaç kullanımı) dışlandıktan sonra kalıtsal trombofili taraması yapılmalıdır

2. Kalıtsal Trombofilili Saptanan Hastada Aile Taraması Ne Zaman Yapılmalıdır?

Yapılan çalışmalar kalıtsal trombofilili saptanan hastaların asemptomatik yakınlarında idyopatik VTE gelişme riskinin düşük olduğunu göstermiştir (Tablo-4). Kalıtsal trombofilili hastaların asemptomatik yakınlarında VTE riskini en çok artıran durum AT eksikliğidir.

Tablo-4 Kalıtsal trombofilili hastaların asemptomatik yakınlarında VTE Görülme Riski

Trombofilik Bozukluk	Yıllık Risk
Antitrombin Eksikliği	% 4
Protein C Eksikliği	% 1-2.5
Protein S Eksikliği	% 0.7-2.2
Faktör V Leiden	% 0.6
Protrombin G20210A	% 0.11

Kalıtsal trombofilili taramasının tromboza eğilimli olmayan ailelerde yapılması önerilmez. **“Tromboza eğilimli aile”** kavramı, VTE geçiren hastanın birinci derece yakınlarından en az ikisinde erken yaşta (<40) semptomatik VTE bulunması olarak tanımlanmaktadır. Tromboza eğilimli ailelerde yüksek riskli trombofilik defektler taranabilir; düşük riskli trombofilik defektlerin (FVL, PT20210) asemptomatik akrabada taranması önerilmez.

Kalıtsal trombofilili saptanan hastanın asemptomatik yakınlarında trombofilili taraması asemptomatik kişiye medikal yaklaşımda değişikliğe yol açacaksa yapılabilir.

VTE ile başvuran hastada bulunan trombofilik bozukluğun doğrulanması amacıyla aile taraması yapılabilir.

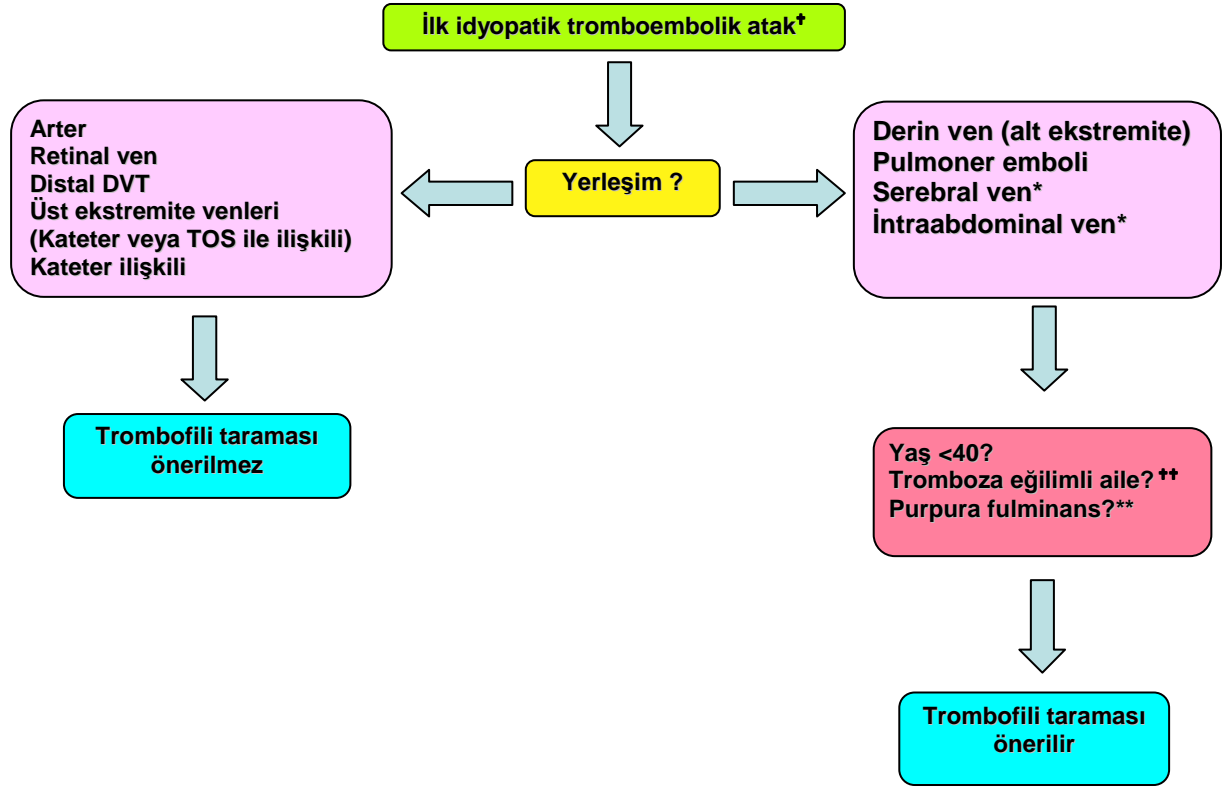
60 yaş üzeri asemptomatik birinci derece yakınarda kalıtsal trombofilili taraması yapılması önerilmez.

İdyopatik tromboza neden olma olasılıkları çok düşük olduğundan nadir homozigot veya bileşik heterozigot trombofilik mutasyonlarda aile taraması önerilmemektedir.

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI: ÖNERİLER

1. **Ailede tromboz eğilimi olanlar ve ilk VTE atağını 40 yaş altında** geçirenlerde kalıtsal trombofili taranmalıdır.
2. **Purpura fulminans** varlığında özellikle PC ve PS eksikliği taranmalıdır.
3. **Üst ekstremitte trombozları (torasik outlet sendromu veya kateter ile ilişkili), kateter ilişkili trombozlar ve retinal ven tıkanıklıklarında** kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
4. **Majör geçici risk faktörleri, aktif kanser ve tromboza yol açabilen diğer klinik durumlar (SLE, İBH, KMPH, v.b.) varlığında kalıtsal trombofili taraması önerilmez.**
5. Hastanede medikal tedavi amacıyla yatan hastalarda rutin kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
6. **60 yaş üstü hastalarda** kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.
7. **Arteriyel trombozu** olan hastalarda kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
8. Felç geçiren çocuklarda kalıtsal trombofili taraması önerilmez.
9. **Serebral ve karın içi ven tıkanıklıklarında** kalıtsal trombofili taraması yapılabilir; ancak karın içi ven trombozlarında öncelikle edinsel nedenler dışlanmalıdır.
10. **Tromboza eğilimli ailelerde ve trombofili saptanmasının** kişide medikal yaklaşım değişikliğine yol açacağı durumlarda aile taraması yapılabilir.
11. **Düşük riskli, nadir homozigot veya bileşik heterozigot** mutasyonlarda aile taraması önerilmez.
12. Tromboza yatkın ailelerde yüksek riskli trombofilik bozukluklar taranabilir.
13. **60 yaş üzerindeki aile bireylerinde** kalıtsal trombofili taraması önerilmez.

Şekil-1 İlk İdyopatik VTE Atağında Kalıtsal Trombofili Taraması



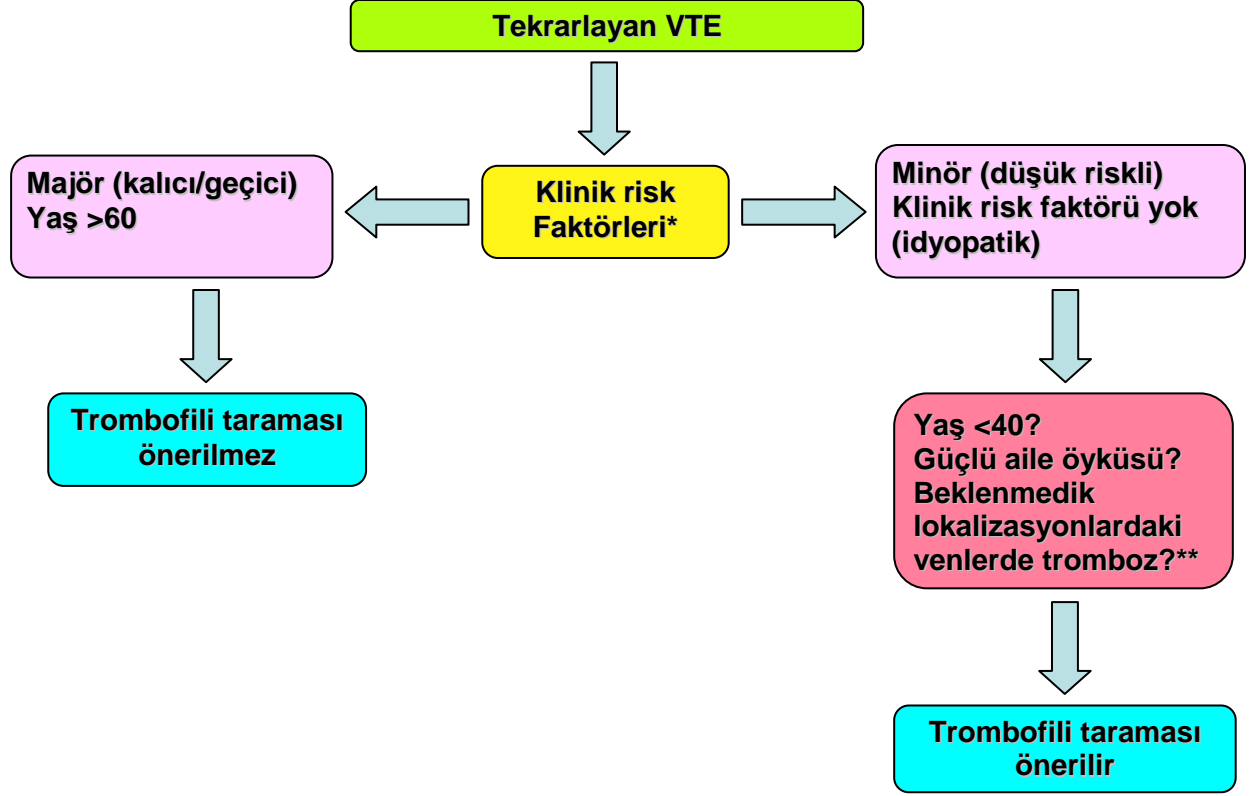
* serebral ve karın içi ven trombozlarında herediter trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir. Karın içi ven trombozunda edinsel nedenlerin (kansere, travma, miyeloproliferatif hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, siroz, ilaç kullanımı) dışlandığından emin olunmalıdır. DVT, derin ven trombozu; TOS, torasik outlet sendromu

** Purpura fulminans ile görülen hastalarda öncelikle PC ve PS eksikliği taranmalıdır.

† Algoritmanın başlangıç noktası ilk VTE atağının tetiklenmemiş (idyopatik) olmasıdır. Bu durum kalıtsal trombofili dışındaki majör/minör, geçici/kalıcı risk faktörlerinin dışlanmasını gerektirir. Risk faktörleri için bkz. Tablo-2 ve 3.

** Aynı aileden ≥ 2 birinci derece akrabada erken yaşta VTE görülmesi "tromboza eğilimli aile" şeklinde tanımlanmaktadır.

Şekil-2 Tekrarlayan VTE'de Trombofili Taraması



* Klinik risk faktörleri için bkz. Tablo-5

** Serebral ve karın içi ven trombozlarında hereditör trombofili taramasının yeri tartışmalıdır; seçilmiş hastalarda tarama yapılabilir.

Tablo-5 VTE’de Klinik Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri
Güçlü Risk Faktörleri	Orta Dereceli Risk Faktörleri	Zayıf Risk Faktörleri
Kalça veya bacakta kırık	Artroskopik diz cerrahisi	>3 gün yatak istirahati
Kalça veya diz cerrahisi	Santral venöz kateter	Hareketsiz oturma (seyahat)
Majör cerrahi girişim	Kemoterapi	İleri yaş (>60 yıl)
Majör travma	Konjestif kalp yetersizliği	Laparoskopik karın cerrahisi
Spinal kord yaralanması	Solunum yetersizliği	Obezite
	HRT	Gebelik (doğum öncesi)
	Malinite	Variköz venler
	OKS	Medikal hastalığı olanlar
	İnme	
	Gebelik (doğum sonrası)	
	Geçirilmiş VTE	
	Trombofili**	

** Trombofili **edinsel** veya **kalıtsal** olabilir. Kalıtsal trombofililer **seçilmiş hasta grupları dışında** VTE riskini **artırmazlar**. **Antifosfolipid sendromu, PNH** ve Behçet dışındaki edinsel trombofilik etkenlerin ve bilinen kalıtsal etkenlerin VTE tekrarı üzerine etkisi sınırlıdır; kalıtsal trombofilik etkenler tromboza eğilimli ailelerde VTE tekrarı riskini artırmaktadır. (Tablo-1). Aile öyküsü olanlarda en güçlü kalıtsal trombofilik etken AT eksikliğidir.

Kalıtsal Trombofili: Laboratuvar Tanı

1. Doğal Antikoagülan Eksiklikleri

Doğal antikoagülan proteinlerin (AT, PC, PS) eksikliği fonksiyonel (pıhtılaşma temelli veya kromojenik) ve antijenik (ELİSA, nefelometrik yöntemler, v.b.) testlerle bakılabilir. AT ve PC eksikliğinde kromojenik fonksiyonel testlerin tarama amaçlı kullanımı önerilmektedir. Antijenik testler ise eksikliğin tipini ayırt etmek için kullanılabilir. PS eksikliğinde tanı için altın standart kabul edilen bir test yoktur. Tarama amaçlı olarak serbest PS düzeylerine bakılabilir. Tanısal gücü artırabilmek için bakılabilen merkezlerde PS aktivitesine serbest PS düzeyleri ile birlikte bakılması önerilir. Tanısal testler ve özellikleri Tablo-6’te özetlenmiştir.

2. Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A

Aktive protein C direnci *fonksiyonel* olarak pıhtılaşma temelli testler ile saptanabilir. Tarama fonksiyonel test ile yapılacaksa *modifiye aktive PC duyarlılık testi* (hasta örneğinin FV’ten fakir plazma ile test öncesi seyreltilmesi) tercih edilmelidir. Artmış APCD saptanması durumunda FVL varlığı DNA temelli testlerle (polimeraz zincir reaksiyonu-PZR) doğrulanmalıdır. Taramanın genetik testle yapılabildiği merkezlerde APCD’ye bakılması önerilmez. PT G20210A mutasyonunda tanı DNA temelli testler (PZR) yardımıyla konur.

3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Mutasyonlarına Bağlı Hiperhomosisteinemi, Homosistinüri

Hiperhomosisteineminin en sık sebebi MTHFR gen mutasyonlarıdır. MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sık görülmektedir. Türkiye’de yapılan tarama çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğunu göstermiştir. MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile venöz tromboemboli ve gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu

nedenle trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir.

Hiperhomosisteineminin nadir nedenlerinden biri olan homosistinüri, sistatyonin beta sentaz enziminin homozigot eksikliği sonucu oluşur. Otozomal resesif geçişli bir metiyonin metabolizması bozukluğudur. Plazma homosistein düzeyleri 1000 mikromol/L üzerindedir. Gelişme ve zeka geriliği, kas iskelet sistemi anomalileri, ağır miyopi ve ektoptik lens dışında genellikle 20'li yaşlardan sonra ortaya çıkan ve mortaliteye yol açan serebrovasküler ve pulmoner trombozlar karakteristik bulgularıdır. Kliniği uygun hastalarda sistatyonin beta sentaz eksikliği taranmalıdır.

Tablo-6 Kalıtsal Trombofilide Laboratuvar Tanı

Kalıtsal Trombofili	Önerilen Tarama Testi	Tanı koydurucu sonuç	Edinsel Nedenler	Özel Durumlar			
				Gebelik	Akut Tromboz	Varfarin	Heparin
AT ^ψ	Kromojenik fonksiyonel test (heparin kofaktör aktivitesi)*	<%60	Neonatal dönem, Karaciğer yetersizliği, YDP, NS, TTP, majör cerrahi, malnütrisyon, L-asp., HRT, OKS	Düşük	N veya düşük**	Etkilenmez	Düşük
PC ^ψ	Kromojenik fonksiyonel test*	<%60	Neonatal dönem, YDP, Karaciğer yetersizliği, inflamasyon, L-asp., sepsis, böbrek yetersizliği, postop dönem	N veya yüksek	N veya düşük**	N veya düşük**	Etkilenmez
PS ^ψ	Serbest PS düzeyi ve fonksiyonel test	<%55	Neonatal dönem, gebelik, karaciğer yetersizliği, SLE, AFS, NS, varisella, K vitamini eksikliği, YDP, L-asp., HRT, OKS	Düşük	N veya düşük**	N veya düşük**	Etkilenmez
FVL [†]	PZR	Homozigot, heterozigot	-	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez
PT20210 [†]	PZR	Homozigot, heterozigot	-	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez	Etkilenmez

* AT ve PC eksikliğinde tarama testi olarak kullanılan fonksiyonel testlerle tip ayrımı yapılamaz, tip ayrımı için antijenik testler kullanılabilir.

** Akut durumlarda (akut tromboemboli, inflamasyon, cerrahi girişim, travma) AT, PC, ve PS, varfarin tedavisi altında PC ve PS, heparin tedavisi altında AT düzeyleri yanıltıcı şekilde düşük bulunabilir. Doğal antikoagülan proteinlerin aktivite/düzeylerine akut trombotik ataktan 3 ay sonra OAK tedavi kesildikten ve PT(INR) normale döndükten (genellikle OAK kesilmesinden en az 7 gün sonra) bakılmalıdır. Heparin tedavisi altında bakılan AT aktivitesi yanıltıcı olarak normalden %20-30 daha düşük bulunabilir. AT ölçümü heparin tedavisi kesildikten en az 5 gün sonra yapılmalıdır. Akut tromboz döneminde ve/veya antikoagülan tedavi altında normal düzeyler bulunması doğal antikoagülan eksikliğini dışlatır.

^ψDoğal antikoagülan (AT,PC,PS) eksikliği tanısı için farklı zamanlarda alınmış en az iki kan örneğinde bakılan aktivite/düzyer düşük bulunmalı ve edinsel nedenler dışlanmış olmalıdır; doğal antikoagülan eksikliklerinde tanıyı doğrulamak amaçlı mutasyon analizi yapılması önerilmez; mutasyonlara bilimsel araştırma amacıyla bakılabilir.

[†] Genetik mutasyonlar çevresel değişkenlerden etkilenmedikleri için akut tromboemboli, inflamasyon, gebelik ve devam eden antikoagülan tedavi gibi durumlarda güvenle bakılabilir.

4. Preanalitik Hatalar

Fonksiyonel testlerle doğal antikoagülanların aktivitesini ölçerken aletin kalibrasyonunun yapılmış olmasına, kan örneğinin doğru test tüpüne uygun şekilde ve gereken miktarda alınmış olmasına dikkat edilmelidir.

Hemolizli, lipemik, pıhtılı veya hematokrit değeri %55'ten fazla olan kan örnekleri test için uygun değildir.

Her laboratuvar kendi normal referans aralığını oluşturmalıdır.

Doğal antikoagülan testleri mümkünse taze örnekte çalışılmalıdır. Hemen çalışılmayacak örnekler -20°C'de saklanabilir. Ancak bu örneklerinin tekrarlayan defalar dondurulup çözülmesi ve/veya $\geq -20^{\circ}\text{C}$ saklanması doğal antikoagülan proteinlerin aktivitesinin düşük çıkmasına neden olabilir.

Kalıtsal Trombofilide Tedavi

1. Kalıtsal Trombofilili Hastada Akut VTE Tedavisi Nasıl Olmalıdır?

Gösterilmiş kalıtsal trombofilisi olan hastalarda akut VTE atağı tedavisi trombofilisi olmayan hastalardan farklı değildir. Kalıtsal trombofilili hastalarda antikoagülan tedaviye daha yüksek dozda başlanması veya *varfarin* kullanımında daha yüksek INR değerleri (>3) hedeflenmesi gerekmez.

Kalıtsal trombofilili hastalarda VTE tedavisine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) ile başlanır. Tedavinin ilk günü varfarin de başlanmalıdır. DMAH veya SH tedavisine en az 5 gün olacak şekilde ve INR 24 saat ara ile 2 kez ≥ 2 olana kadar devam edilmelidir.

Akut VTE'de antikoagülan tedavi en az 3 ay (pulmoner embolide 6 ay) sürdürülmelidir.

KALITSAL TROMBOFİLİDE AKUT VTE'DE TEDAVİSİ: ÖNERİLER

1. İlk kez VTE atağı geçiren bir hastada kalıtsal trombofilili varlığı tedavinin şekli, içeriği, yoğunluğu ve süresinde değişiklik gerektirmez.
2. Akut VTE tedavisi en az **3 ay** (pulmoner embolide 6 ay) sürdürülmelidir.

2. Kalıtsal Trombofilili Hastada İkincil Koruma Nasıl Yapılmalıdır?

VTE tekrarlama olasılığı yüksek bir hastalıktır. Yeterli tedavi edilmeyen idyopatik trombozlu hastaların yaklaşık % 50'sinde ilk üç ay içinde VTE tekrar eder. Antikoagülan tedavi kullanıldığı sürece VTE tekrarını %95'e yakın engelleyebilmektedir. Ancak tedavinin kesilmesini takip eden ilk 10 yıl içinde, trombofilili varlığından bağımsız olarak, hastalarının %20-50'sinde tromboz

tekrarlamaktadır. Leiden Trombofili Çalışması sonuçlarına göre idyopatik VTE için yıllık tromboz tekrarlama oranı kalıtsal trombofilili hastalarda %3.4, trombofilik olmayanlarda %3.2 bulunmuştur. Diğer bir deyişle, idyopatik VTE’de trombofili varlığı *seçilmemiş hastalarda* ilk atak sonrası tekrarlama riskini artırmamaktadır (Tablo-7). İlk idyopatik proksimal derin ven trombozu (veya pulmoner emboli atağı) sonrası, kanama riski yoksa ve hasta kabul ediyorsa ilk 3 aylık (PE için 6 aylık) başlangıç tedavisi sonrası uzun süreli antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) uygulanmalıdır. Kalıtsal trombofili varlığı, oral antikoagülan tedavi altında iken VTE tekrarlama riskini artırmaz, bu nedenle daha yüksek INR hedefleri gerektirmez.

Tablo-7 İdyopatik VTE Tekrarı ile Kalıtsal Trombofili İlişkisi

Klinik Durum	Yıllık Ortalama VTE Tekrarlama Riski
Tetiklenmiş VTE (geçici risk faktörü)	%1.8
İdyopatik VTE	%3.3
İdyopatik VTE + kalıtsal trombofili	%3.4
Trombofilinin eşlik etmediği idyopatik VTE	%3.2

VTE, tekrarlayarak morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Tekrarlama riskinin en yüksek olduğu dönem akut tromboz gelişmesini takip eden ilk birkaç haftadır. Risk daha sonra azalsa da devam eder. Kalıtsal trombofilik etkenlerin bazı seçilmiş hasta grupları dışında VTE tekrarı üzerinde belirgin etkisi yoktur. Bu nedenle, akut tromboz tedavisinin (ilk 3/6 ay) ardından antikoagülan tedavinin devamı planlanırken öncelikle klinik risk faktörleri ve hastanın uzun dönem kanama riski dikkate alınmalıdır.

VTE'nin tekrarlama riskinin yıllık <%5 olduğu durumlarda antikoagülasyon 3 ayla sınırlı tutulabilir. Bu durum genellikle geçici risk faktörleri ile tetiklenen VTE olgularını içerir (Tablo-8).

Tablo-8 Geçici Risk Faktörleri (VTE tekrar etme riski düşük; yıllık risk <%5)

Son 3 ay içerisinde cerrahi girişim, hastane yatışı veya alçıya alınma
Östrojen tedavisi
Gebelik
8 saatten daha uzun süren seyahat
Son 6 hafta içinde alt ekstremitede yaralanma (travma) veya hareketsizlik

Geçici bir risk faktörü ile tetiklenmiş VTE'de eğer tetikleyen etken ortadan kalkmış ise (örn: geçirilmiş cerrahi, oral kontraseptif kullanımı v.b.) 3 aylık antikoagülasyon yeterlidir. Seçilmiş hastalar (bkz. Tablo-2) dışında kalıtsal trombofili varlığı geçici risk faktörünün tetiklediği (örn: seyahat ile ilişkili tromboz) VTE'de uzun süreli antikoagülasyon gerektirmez.

Antikoagülan tedavi kesildikten sonraki 1 ve 5 yıllık VTE tekrarlama riskleri Tablo-9'da verilmiştir. Kalıcı bir risk faktörü varlığında (örn: kanser; ilk yıl için tekrarlama riski %15) veya tetikleyici bir etkenin bulunmadığı idyopatik VTE olgularında (yıllık tekrarlama riski \geq %5), *trombofiliden bağımsız olarak*, ikincil profilaksi (uzun süreli antikoagülasyon) önerilmektedir. Uzun süreli antikoagülasyon yapılmasının uygun olacağı durumlar aşağıda verilmiştir. (Tablo-10). İkincil koruma, yıllık ciddi ve/veya ölümcül kanama riski beklenenden düşük (ciddi kanama riski <%5; ölümcül kanama riski <%0.2) kaldığı ve hasta antikoagülan tedaviye devam etmeyi kabul ettiği sürece sürdürülebilir. Seçilmiş hastalarda *trombofili varlığı* tromboz tekrarlama riskini artırdığından tedavi süresi kararını etkileyebilir.

Tablo-9 Antikoagülan Tedavinin Kesilmesinden Sonra VTE Tekrarlama Riski

Klinik Durum	1 Yıllık Tekrarlama Riski	5 Yıllık Tekrarlama Riski
Aktif kanser	% 10-15	
İdyopatik VTE	% 7-13*	%25-30
İdyopatik VTE +1 kalıtsal trombofilik faktör	% 10-15	
Majör geçici risk faktörü (ör: batın cerrahisi)	%3	%10
Minör geçici risk faktörü	%5	%15
D-dimer yüksek	%10-11	
D-dimer düşük	%3-4	
Posttrombotik sendrom (+)	%2.8	
Posttrombotik sendrom (-)	%1	
Antifosfolipid sendromu	%50-67	

* ilk yılı takiben her yıl %2-4 arasında

Tablo - 10 Uzun Süreli Antikoagülasyonu Destekleyen Etkenler

Tekrarlayan VTE
OAK kesilmesini takiben 1.ayda bakılan D-Dimer düzeyinin yüksek bulunması
Aktif kanser gibi kalıcı risk faktörleri varlığı
Antifosfolipid sendromuna bağlı tromboz
Pulmoner emboli
Sebat eden pulmoner hipertansiyon
Erkek cinsiyet
Yerleşmiş posttrombotik sendrom
Seçilmiş hastalarda kalıtsal veya edinsel trombofili
Doppler USG'de rezidü derin ven trombozu saptanması

Uzun süreli tedavilerde yıllık veya gerektiğinde risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Burada kanama riskini gözden geçirirken HEMORR2HAGES, RIETE veya Wells gibi kanama risk skorlamalarından yararlanılabilir (Tablo-11, 12). VTE tekrarlama riski değerlendirilirken, oral antikoagülan sonrası 1.ay D-Dimer değerleri, Doppler USG ile rezidü trombus araştırılması ve yüksek riske işaret eden klinik risk faktörlerinin varlığı belirleyici olabilir (bkz. Tablo-9).

Tablo-11a RIETE Kanama Skoru*

Risk Faktörleri	Puan
Yakın zaman önce geçirilmiş majör kanama	2
Kreatinin >1.2 mg/dl	1.5
Anemi (Erkeklerde: Hb<13mg/dl; Kadınlarda Hb<12mg/dl)	1.5
Aktif kanser	1
Klinik bulgu veren PE	1
Yaş >75	1

*OAK başlanmasını takip eden ilk 3 ay içindeki kanama riskini hesaplamak için kullanılır.

Tablo-11b Skor Değerlendirme

Skor	0	1-4	>4
Kanama riski (%)	0.1-0.6	2.3-2.9	5.6-9.3

Tablo-12a HEMORR2HAGES Kanama Riski Skoru

Risk Faktörleri	Puan
Yakın zaman önce geçirilmiş majör kanama	2
Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu	1
Alkol bağımlılığı	1
Kanser	1
Yaş>75	1
Kontrolsüz hipertansiyon	1
Anemi	1
Artmış düşme riski	1
Geçirilmiş inme	1
Düşük trombosit sayımı veya bozuk trombosit fonksiyonları	1

OAK tedavisi altında yıllık kanama riski hakkında bilgi verir.

Tablo-12b Skor Değerlendirme

Skor	0	1	2	3	4	≥5
Kanama riski (%)	1.9	2.5	5.3	8.4	10.4	12.3

Güçlü aile hikayesi olanlar, 40 yaş altında VTE geçirenler ve hayati tehlike yaratabilecek organları (akciğer, beyin, mezenterik, renal) etkileyen trombozlarda kalıtsal trombofili varlığı antikoagülan tedavinin süresini belirlemede etkili olabilir.

Tekrar eden idyopatik VTE öyküsü olanlarda trombofiliden bağımsız olarak uzun süreli (mümkünse ömür boyu) antikoagülasyon uygulanmalıdır.

KALITSAL TROMBOFİLİ VARLIĞI BİLİNEN VTE GEÇİRMİŞ HASTADA AKUT ATAK SONRASI KORUMA ÖNLEMLERİ (İKİNCİL PROFİLAKSİ): ÖNERİLER

1. Seçilmemiş hastalarda kalıtsal trombofilili varlığı idyopatik VTE tekrarlama riskini artırmaz; bu nedenle ikincil koruma tedavisinin süresine kalıtsal trombofiliden bağımsız olarak klinik risk faktörlerinden yararlanarak karar verilmelidir.
2. Antikoagülasyonun süresine hastadaki kanama ve VTE tekrarlama riski değerlendirilerek karar verilmelidir.
3. Tekrarlayan VTE öyküsü olanlarda uzun süreli (hastanın onayı alınarak mümkünse ömür boyu) antikoagülasyon uygulanmalıdır.
4. Seçilmiş hastalarda kalıtsal trombofilili varlığı antikoagülasyonun süresine karar verirken yönlendirici olabilir.

3. Kalıtsal Trombofilili Hastada Birincil Profilaksi nasıl Yapılmalıdır?

Medikal ve cerrahi hastalarda tromboprofilaksi önerileri *klinik risk faktörleri temelinde* yapılmaktadır. Hasta değerlendirilirken kalıtsal trombofilisine göre değil klinik risk faktörlerine göre sınıflanmalıdır. Bilinen kalıtsal trombofilili varlığı primer tromboprofilaksi rejiminde değişiklik gerektirmez. Ancak, kalıtsal trombofilisi bilinen ve güçlü aile hikayesi veren veya geçirilmiş VTE öyküsü olan hastalarda yüksek riskli cerrahi girişimler (kanser cerrahisi, majör alt ekstremite/pelvis cerrahisi, uzun süreli yatış gerektiren nöroşirurji girişimleri) sonrası tromboprofilaksi süresinin normalden daha uzun (1 aya kadar) tutulması uzman görüşüdür (Tablo-13).

Tablo-13 Genel Cerrahi Hastalarında Risk Faktör Skorlaması

PUAN			
1	2	3	5
41-60 yaş	61-74 yaş	≥ 75 yaş	Elektif majör alt ekstremite artroplastisi
Planlanmış minör cerrahi	Artroskopik cerrahi	DVT/PE öyküsü	Kalça, pelvis veya bacak kırığı (<1 ay)
Geçirilmiş majör cerrahi (<1 ay)	Mevcut ya da remisyonda kanser	Ailede tromboz öyküsü	İnme (<1 ay)
Varis	Majör cerrahi (> 45 dakika)	FVL	Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)
İBH öyküsü	Laparoskopik cerrahi (45 dakika)	PT20210	
Bacakta şişlik	Yatağa bağımlı hasta	LA pozitifliği	
Obezite (VKİ>25)	Alçı, atel, sargı (< 1 ay)	Antikardiyolipin antikorları	
AMİ	Santral venöz girişim	edinsel/kalıtsal trombofililer (diğer)	
KOAH			
KKY (< 1 ay)			
Sepsis (< 1 ay)			

Kadınlarla ilişkili risk faktörleri (her biri 1 puan)

- ◇ OKS veya HRT kullanımı
- ◇ Gebelik veya postpartum (< 1 ay) dönem
- ◇ Açıklanamamış ölü doğum, gebelik toksemisi, İUGG'li erken doğum, tekrarlayan spontan düşük (≥ 3)

Skor	Risk	Tromboprofilaksi Önerisi*
0-1	Düşük	Erken mobilizasyon
2	Orta	DMAH, 24 saat ara ile 2 doz (gerekirse 7-10 gün)
3-4	Yüksek	DMAH, 7-10 gün
≥5	Çok yüksek	DMAH, BEÇ, APK (1 ay)

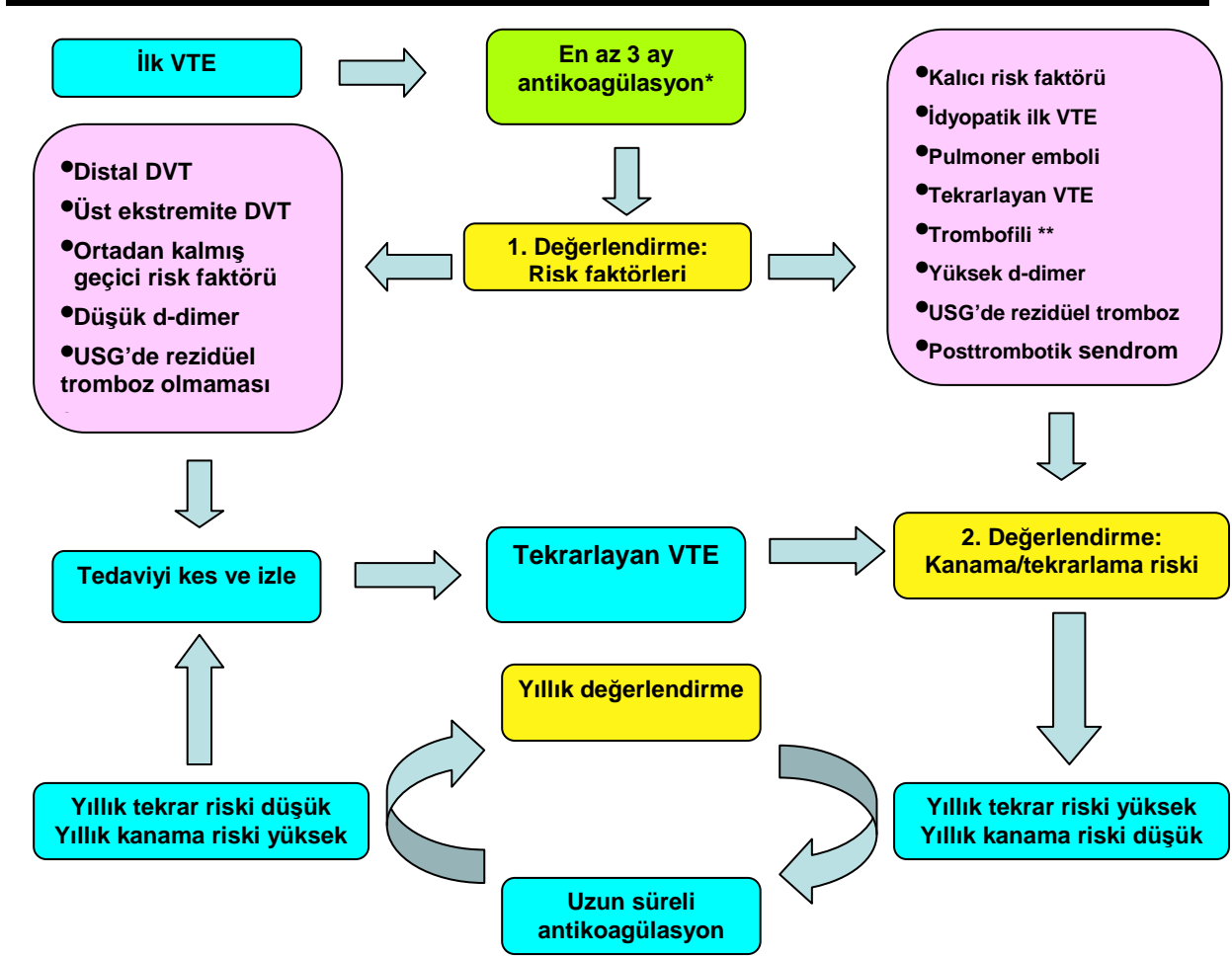
*VTE profilaksisi ameliyattan 12 saat önce başlar.

Ailede tromboz öyküsü güçlü ise, hasta < 40 yaş VTE geçirmiş ise, tekrarlayan VTE hikayesi varsa, kanser gibi kalıcı risk faktörü veya seçilmiş hastalarda kalıtsal/edinsel trombofili varlığında primer tromboprofilaksi 1 aya kadar uzatılabilir (Uzman görüşü).

KALITSAL TROMBOFİLİ VARLIĞINDA BİRİNCİL PROFİLAKSİ: ÖNERİLER

1. Asemptomatik kalıtsal trombofili varlığı tek başına düzenli profilaktik tedavi gerektirmez.
2. Kalıtsal trombofilisi olan hastada olmayana göre birincil önlemede yoğunluk ve doz sıklığı değişmez. Tromboprofilaksi klinik risk faktörlerinin düzeyine göre belirlenmelidir.
3. Kalıtsal trombofilisi bilinen ve aile öyküsü veren veya geçirilmiş VTE öyküsü olan hastalarda yüksek riskli cerrahi girişimler sonrası tromboprofilaksi süresinin normalden daha uzun (1 aya kadar) tutulması önerilir.

Şekil-3 Venöz Tromboemboli Tedavisi



* İlk VTE atağı pulmoner emboli ise akut tedavi en az 6 ay olmalıdır.

** Kalıtsal trombofili varlığı seçilmemiş hastalarda tekrarlama riskinde artışa neden olmaz, trombofilili <40 yaş ilk VTE atağı geçiren, ailesinde erken yaşta VTE öyküsü olanlarda ikincil profilaksi uzun süreli olmalıdır.

Kalıtsal Trombofili, Gebelik, Gebelik komplikasyonları ve Hormon Tedavileri

1. Kalıtsal trombofili ve gebelik

Gebelik ilişkili venöz tromboembolilerin yaklaşık %20-50'sinde kalıtsal trombofilik faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Retrospektif çalışmalarda kalıtsal trombofilinin gebelikte VTE tekrarlama riskini yaklaşık 2 kat artırdığı gösterilmesine karşın bu konuda yapılmış prospektif çalışmaların az sayıda hasta içermesi nedeniyle kesin yorum yapmak mümkün görünmemektedir. Bu nedenle gebelik ilişkili venöz tromboemboli riski belirlenirken **öncelikle ve özellikle klinik risk faktörlerinin** varlığı araştırılmalıdır (Tablo-14) Profilaksi planlarken en kuvvetli yönlendirici geçirilmiş idyopatik VTE öyküsü bulunmasıdır. Bu durum trombofili varlığından bağımsız olarak gebelik ve sonrasında antikoagülasyon uygulamasını gerektirir.

Tablo-14 Gebelik ilişkili VTE'de Risk Faktörleri

Anne yaşının yüksek olması
Obezite
2 veya daha fazla tromboz hikayesi
Ailede tromboz hikayesi

Geçirilmiş idyopatik VTE veya gebelik/OKS ilişkili VTE öyküsü olan kadınlarda söz konusu klinik risk nedeniyle tromboprofilaksi uygulanması gerektiğinden kalıtsal trombofili taraması yapılmasına gerek yoktur.

Tek bir geçirilmiş VTE atağı ve bilinen, laboratuvar olarak kanıtlanmış kalıtsal trombofilisi olan kadınlar eğer gebelik tespit edildiğinde ikincil koruma altında değilse doğumu takip eden 6 hafta boyunca tromboprofilaksi almaları önerilir. Bu

hastalar gebelik boyunca yakın klinik takip veya tromboprofilaksi ile izlenebilir. İkincil koruma altında olan hastalarda gebelik tespit edilir edilmez heparine geçilmesi ve gebelik bitimine dek heparin ile devam edilmesi önerilir.

Yüksek riskli kalıtsal trombofilisi (Antitrombin eksikliği, homozigot FVL veya PT20210, çift heterozigot (FVL ve PT20210)) olduğu bilinen ve bir kez VTE hikayesi olan hastalarda postpartum tromboprofilaksi yanında gebelik boyunca da profilaktik antikoagülan kullanımı önerir.

Geçirilmiş tetiklenmiş VTE öyküsü olan kadınlarda VTE, majör bir geçici risk faktörü ile ilişkilendirilmiş ise (cerrahi, travma v.b.) gebelikte tromboprofilaksi gerekmez. Bu hastalarda kalıtsal trombofili taraması yapılması önerilmez.

Geçirilmiş VTE, düşük riskli bir tetikleyici faktör (örn: seyahat) ile ilişkilendirilen kadınlarda trombofili taraması yapılmalı ve pozitif bulunursa tromboprofilaksi uygulanmalıdır. Tromboprofilaksi gebelik boyunca ve doğumu takip eden 6 hafta boyunca sürdürülmelidir. Geçici risk faktörü ile tetiklenmiş ancak kalıtsal trombofili saptanmayan kadınlarda gebelik boyunca yakın klinik gözlem ve postpartum 6 hafta tromboprofilaksi önerilir.

Ailesinde VTE öyküsü bulunan asemptomatik bir kadında klinik risk faktörleri tek başına tromboprofilaksi için endikasyon oluşturmaya yetiyorsa trombofili taraması yapmaya gerek yoktur.

Ailesinde VTE öyküsü bulunan asemptomatik kadınlarda tromboz birinci dereceden akrabada ise, tetiklenmemiş veya gebelik/OKS ile tetiklenmiş veya düşük riskli bir faktörle ilişkilendirilmiş ise trombofili taraması yapılmalıdır.

Trombofilisi bilinen ancak VTE geçirmemiş (asemptomatik) kadınlarda gebelik sözü konusu olduğunda risk değerlendirmesi kişiselleştirilerek yapılmalıdır. Bu grupta hastada antitrombin eksikliği, homozigot veya çift heterozigot FVL ile PT20210 varlığı gerek gebelik boyunca gerekse doğum sonrası tromboprofilaksi kullanılmasını gerektirir. Bunların dışındaki kalıtsal trombofilili hastalarda eğer geçirilmiş VTE hikayesi varsa (klinik izlem veya) gebelik boyunca tromboprofilaksi ile doğum sonrası 6 hafta antikoagülasyona devam önerilir.

Antitrombin eksikliğinde gebelik ilişkili VTE olasılığı %15-50 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar kalıtsal trombofililer arasında bilinen en yüksek oranlardır. Özellikle tip I antitrombin eksikliğinde VTE riski çok yüksektir. Retrospektif bir analizde bu defekti gösteren her 3 gebeden birinde VTE geliştiği bildirilmiştir. Antitrombin eksikliğinde tromboprofilaksinin terapötik dozda uygulanması önerilir. Antitrombin eksikliğine bağlı heparin ve türevlerinin beklenen etkiyi sağlayamama olasılığı nedeniyle tedavi eşik anti FXa aktivite düzeyleri ≥ 0.5 İÜ/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır. Postpartum oral antikoagülasyon INR değeri 2.5-3.5 olacak şekilde uygulanmalıdır.

Düşük riskli trombofilisi (heterozigot FVL veya PT20210, protein C ve S eksikliği) olan asemptomatik kadınlarda ailede veya öz geçmişinde VTE öyküsü yoksa sadece postpartum 6 hafta tromboprofilaksi yeterlidir. Ancak asemptomatik trombofilie eşlik eden klinik risk faktörleri varlığında (ileri anne yaşı, obezite, uzun süreli immobilizasyon, v.b.) gebelik boyunca de koruma gerekebilir. Asemptomatik trombofilide ailede VTE öyküsü olsa dahi klinik risk faktörleri gerektirmiyorsa sadece lohusalık döneminde 6 hafta tromboprofilaksi yeterlidir.

Gebelik öncesi idyopatik veya gebelik/OKS ilişkili veya trombofilie bağlı VTE hikayesi olanlarla gebelikte akut VTE geçirenler, bilinen yüksek riskli trombofilik risk faktörleri olan hastalarda tromboprofilaksi hem gebelik boyunca hem de postpartum 6 hafta uygulanmalıdır (Tablo-15).

Gebelikte Trombofili Taraması: Öneriler

1. Gebelikte her kadına rutin trombofili taraması önerilmez.
2. Düşük riskli/kalıcı olmayan bir etkene bağlı veya idyopatik VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofili taraması yapılabilir.
3. Ailesinde genç yaşta (<45) veya tekrarlayan VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofili taraması önerilir.

Tablo-15 Gebelikte Trombofili İlişkili Tromboprolaksi Önerileri**

Klinik Durum	Tromboprolaksi Önerisi
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü yok	Gözlem veya postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü var*	Gebelikte + Postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede VTE öyküsü var	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi idyopatik, gebelik veya OKS ilişkili VTE hikayesi; trombofili yok	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili yok	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili var	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi düşük riskli trombofiliye bağlı VTE	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Asemptomatik yüksek riskli trombofili	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi tekrarlayan VTE öyküsü	Gebelikte + postpartum 6 hafta

*klinik risk faktörü, bkz. Tablo-5

**VTE riski olan tüm gebelere öngörülenin üzerinde kilo almaması, bol sıvı tüketmesi, yürüyüş/fiziksel aktivite yapması ve varis çorabı kullanması gibi genel tavsiyelerde bulunulmalıdır.

2. Kalıtsal trombofili ve gebelik komplikasyonları

Gebelik komplikasyonlarında (tekrarlayan düşükler, preeklampsi, abruptio plasenta, intrauterin gelişme geriliği) antikoagülan kullanılmasının işe yaradığını gösterir kanıta dayalı yeterli veri olmadığından kalıtsal trombofili taraması ve tedavisi önerilmemektedir.

3. Kalıtsal trombofili ve hormon tedavileri:

Hormon replasman tedavisi (HRT) veya oral kontraseptif (OKS) kullanacak olan kadınlarda bilinen trombofili veya ailede VTE hikayesi sorgulanmalıdır. Ancak bu tedaviye başlanması düşünülen her kadında rutin trombofili taraması yapılması önerilmez. Bu nedenle birinci derece yakınında genç yaşta (<40) VTE hikayesi bulunan kadınlara ailede trombofili varlığı bilinsin veya bilinmesin OKS dışında bir seçenek önerilmelidir.

Semptomatik birinci derece akrabada yüksek riskli trombofili tespit edilmesi halinde seçilmiş kişilerde HRT veya OKS kullanımına ait riski belirlemek için kalıtsal trombofili taraması yapılabilir.

4. Kalıtsal trombofili ve yapay dölleme işlemleri:

İn vitro fertilizasyon işlemleri öncesi veya over hiperstimülasyon sendromu varlığında trombofili taraması yapılması önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Germany: Medinger Sohn; 1856:219-732.
2. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-530.
3. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-1373.
4. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, et al. Familial protein S deficiency in association with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-2088.
5. Dahlback B, Carlsson M & Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognised 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: 1004-1008.
6. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V association with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
7. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. 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: 3698-3703.
8. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005;182:476-481.
9. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340: 901-907.
10. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160:761-68.
11. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005; 293:2352-2361.
12. Sakuragawa N. Regulation of thrombosis and hemostasis by antithrombin. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23:557-562.
13. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full term infant. *Blood.* 1987;70:165-172.
14. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992;80:1998-2005.
15. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency. Issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1326-1336.
16. Manco-Johnson MJ. Neonatal antithrombin III deficiency. *Am J Med.* 1989; 87(suppl 3B):49S-52S.
17. Bick RL, Bick MD, Fekete JF. Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:577-583.
18. Anderson N, Lokich JJ, Tullis JL. L-asparaginase effect on antithrombin-III levels. *Med Pediatr Oncol.* 1979;7:335-340.

19. Kottke-Marchant K, Comp P Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor .Arch Pathol Lab Med 2002;126:1337–1348.
20. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost. 1995;73:87–93.
21. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, Callas P, West B. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. Blood. 1989;73:712–717.
22. McGehee WG, Klotz TA, Epstein DJ, Rapaport SI. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. Ann Intern Med. 1984;101:59–60.
23. Marciniak E, Wilson HD, Marlara RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. Blood. 1985;65:15–20.
24. Pabinger I, Kyrle PA, Speiser W, et al. Diagnosis of protein C deficiency in patients on oral anticoagulant treatment: comparison of three different functional protein C assays. Thromb Haemost. 1990;63:407–412.
25. Marlara RA, Endres-Brooks J, Miller C. Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. Blood. 1985b;66:59–63.
26. Mannucci PM, D'Angelo A, Vigano S, et al. Decrease and rapid recovery of protein C after plasma exchange. Transfusion. 1986;26:156–158.
27. Feffer SE, Carmosino LS, Fox RL. Acquired protein C deficiency in patients with breast cancer receiving cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil Cancer. 1989;63:1303–1307.
28. Vigano S, Mannucci PM, D'Angelo A, et al. Protein C is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. Thromb Haemost. 1984;52:263–266.
29. Mannucci PM, Vigano S, Bottasso B, et al. Protein C antigen during pregnancy, delivery and puerperium. Thromb Haemost. 1984;52:217.
30. Meade TW, Stirling Y, Wilkes H, Mannucci PM. Effects of oral contraceptives and obesity on protein C antigen. Thromb Haemost. 1985;53:198–199.
31. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, et al. A Review of the Technical, Diagnostic, and Epidemiologic Considerations for Protein S Assays Arch Pathol Lab Med 2002;126:1349–1366.
32. Zöller B, Berntsdotter 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;85:3518–3523.
33. Henkens CM, Bom VJ, van der Schaaf W, et al. Plasma levels of protein S, protein C, and factor X: effects of sex, hormonal state and age. Thromb Haemost 1995;74:1271–1275.
34. Liberti G, Bertina RM, Rosendaal FR. Hormonal state rather than age influences cut-off values of protein S: reevaluation of the thrombotic risk associated with protein S deficiency. Thromb Haemost 1999;82:1093–1096.

35. Gilabert J, Estelles A, Cano A, et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1849–1854.
36. D'Angelo A, Viganò D'Angelo S, Esmon CT, et al. Acquired deficiencies of protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-1454.
37. Levin M, Eley BS, Louis J, et al. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995; 127: 355-363.
38. Garcia de Frutos P, Alim RI, Harding Y, et al. Differential regulation of alpha and beta chains of C4b binding protein during acute phase response resulting in stable plasma levels of free anticoagulant protein S. *Blood* 1994; 84:815-822.
39. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
40. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 2006; 91: 695–698.
41. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, et al. Recurrent thrombosis and survival after a first venous thrombosis of the upper extremity. *Circulation* 2008; 118: 1366–1372.
42. Rehak M, Rehak J, Müller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and metaanalysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 925–929.
43. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.
44. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline. *Journal des Maladies Vasculaires* 2009; 34: 156–203.
45. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1995;332:1661-65.
46. Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis – the swinging pendulum: Risk assessment to predict recurrence. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 291–5.
47. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
48. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26-31.

49. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98.
50. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417-26.
51. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost*. 2004;2:743-49.
52. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780-1789.
53. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137:955-60.
54. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2004;126(suppl 3):338S-400S.
55. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakar AK, et al. 2001 International Consensus Statement: Prevention of Venous Thromboembolism, Guidelines According to Scientific Evidence.; Arcelus JL, Caprini JA, Traverso CI. International perspective on venous thromboembolism prophylaxis in surgery. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(4):322-325.
56. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost* 2003; 90: 17–26.
57. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2010 Jul. 11 p. (ACOG practice bulletin; no. 113)
58. Shannon M. Bates, Ian A. Greer, Ingrid Pabinger, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;133:844-886
59. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green-top Guidelines No.37a, November 2009

