

Venöz Tromboembolizm: Etiyolojiyi Nasıl Aramalıyız?

Cengiz BEYAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Venöz trombozun (VT) en sık klinik formları alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolidir. VT sebepleri iki gruba ayrılır: Hereditör ve akkiz. Günümüzde tromboz oluştuğunda yol açan sebep hastaların % 80'inde ortaya konabilmektedir. Dahası, hastalarda birden fazla neden de belirlenebilmektedir. Örneğin, kalıtsal trombofilili tromboz gözlenen hastaların % 50'sinde cerrahi, hamilelik veya oral kontraseptif kullanımı gibi akkiz bir risk faktörü tabloya eşlik etmektedir. Ek olarak, bazı hastalarda kalıtsal trombofilinin birden fazla formu bulunabilir ve tromboz yönünden daha büyük bir risk doğabilir.

Konumuzda, venöz tromboz saptanan bir hastada etiyolojiyi belirlemede tanısal yaklaşım tartışılacak, klinik özellikler ile trombofilinin kalıtsal ve akkiz sebepleri için uygulanan laboratuvar testlerinin endikasyonları vurgulanacaktır.

GENEL PRENSİPLER

Klinik olarak DVT tanısı konan hastaların yalnızca küçük bir grubu (iki büyük seride % 17 ve % 32) gerçek hastalığa sahiptir. Bu durum gereksiz antikoagülasyon yapmamak için kompresyon ultrasonografisi ve impedans pletismografi gibi invazif olmayan testlerin uygulanmasının önemini vurgular. DVT'siz semptomatik hastalar popliteal kistler (Baker kisti), kas yaralanmaları ve yırtıkları ve venöz yetmezlik gibi bir çok farklı hastalığa sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1. DVT Şüphelenilen Olgularda Alternatif Tanılar

Postflebitik sendrom, varisler
Konjestif kalp yetmezliği
Travma
Baker kisti
Sellülit
Lenfanjit
İnguinal apseler
Venöz veya lenfatik obstrüksiyona yol açan maligniteler
Romatoid artrit
Kontakt dermatit
Gut
Eritema nodosum
Hamilelik
Paralizi
Yüzeyel flebit

Ayrıca şunu da vurgulamak gerekir ki bazı yüksek riskli hastalarda (büyük cerrahi sonrası gibi) lokal bulgu ve semptomlar olmaksızın da DVT gelişebilir. Bazı hastalarda ani başlangıçlı ve sıklıkla ölümcül seyirli pulmoner emboli görülebilir.

TANISAL YAKLAŞIM

VT tanısı konan hastada tanısal yaklaşım iki basamakta yapılır:

1. İlk basamak kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile kombine olarak trombotik tablonun ciddiyetini ve hiperkoagülabilitenin akkiz sebeplerinin varlığını belirlemeye yarayan rutin laboratuvar testlerini kapsar.

2. İkinci basamak seçilmiş hasta alt grubunda hereditör trombofilisi sebeplerinin taranmasıdır. Test

Tablo 2. Venöz Tromboz Sebepleri**Kalitsal Trombofil**

Faktör V Leiden mutasyonu
 Protrombin gen mutasyonu
 Protein S eksikliği
 Protein C eksikliği
 Antitrombin (AT III) eksikliği
 Nadir hastalıklar
 Heparin kofaktör II eksikliği
 Plazminojen eksikliği
 Disfibrinojenemiler
 Faktör XII eksikliği
 Faktör VIII koagulan aktivitesinde artış
 Konjenital venöz anomaliler

Akkiz Hastalıklar

Maligniteler
 Cerrahi, özellikle ortopedik
 Travma
 Hamilelik
 Oral kontraseptifler
 Hormon replasman tedavisi
 Tamoksifen
 İmmobilizasyon
 Konjestif kalp yetmezliği
 Hiperhomosisteinemi
 Antifosfolipid antikor sendromu
 Myeloproliferatif hastalıklar
 Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
 İnflamatuar barsak hastalığı
 Nefrotik sendrom
 Hiperviskozite
 Hiperlökositoz
 Orak hücreli anemi

yapılacak hastaların seçimi, tatbik edilecek testlerin seçimi ve testlerin zamanlaması göz önünde tutulması gereken hususlardır.

BAŞLANGIÇ MUAYENE

Trombotik olayla ilişkili durumların tam dökümantasyonu önemlidir. Bazı olgularda sebep belli olabilir (cerrahi veya immobilizasyon gibi). Tablo-II tromboza yol açan ana kalitsal ve akkiz durumları göstermektedir.

ÖYKÜ

İyi alınmış tromboz öyküsü başlangıç zamanını, önceki trombozların lokalizasyonunu ve trombotik ataklarda yapılan objektif tanısal çalışmaların sonuçlarını içerir. Tanının teyidi, semptom ve bulguların spesifik olmamasından dolayı önemlidir.

Hasta geçirilmiş cerrahi girişimler, travma, hamilelik, kalp yetmezliği ve immobilizasyon gibi tromboz zamanına yakın potansiyel presipite edici

durumlar yönünden dikkatlice sorgulanmalıdır. Kadınlar önceki oral kontraseptif kullanımı veya hormon replasman tedavisi ve obstetrik öykü yönünden de sorgulanmalıdır. Tekrarlayan düşüklelerin varlığı kalitsal trombofil veya antifosfolipid antikorların varlığı yönünden destekleyicidir.

Sorular konnektif bağ dokusu hastalıkları, myeloproliferatif hastalıklar, atherosklerotik hastalıklar veya nefrotik sendrom gibi sistemik hastalıkların varlığını ve hidralazin, prokainamid ve fenotiazinler gibi antifosfolipid antikorların oluşumunu uyaran ilaçların kullanımını da sorgulayıcı nitelikte olmalıdır. Bir veya daha fazla birinci derecede akrabada iyi dökümante edilmiş VT öyküsü herediter bir defektin varlığını destekleyeceğinden pozitif aile öyküsü varlığı özellikle önemlidir.

Sessiz neoplazm veya rekürren kanserli olgularda oral antikoagulanlarla terapötik antikoagulas-yona rağmen rekürren trombozlar yaygın olduğundan, hastalar geçmişteki kanser öyküsü yönünden de dikkatlice sorgulanmalıdır. Altta yatan maligniteyi destekleyen diğer bulgular yapısal semptomlar (iştah kaybı, kilo kaybı, halsizlik gibi), ağrı, hematokezya, hemoptizi ve hematüridir.

FİZİK MUAYENE

Genel fizik muayenede vasküler sistem, ekstremiteler (yüzeysel veya DVT'unun fizik bulgularına bakmak gibi), göğüs, kalp, abdomen ve cilt (cilt nekrozu, livedo retikularis gibi) gibi bölgelere özel bir dikkat sarf edilmelidir.

VT'un gerçek fizik bulguları tam olarak anlaşıl-mamıştır. Büyük venlerin trasesi boyunca uyluk-ta ağrı ve hassasiyet bulunabilir (ağrılı derin ven sendromu). Baldır kaslarında derin palpasyonla hassasiyet destekleyicidir, fakat tanısal değildir. Homan's bulgusu da kanıtlayıcı değildir. Orijinal tanımlaması rahatsızlık veya ağrı eşlik etmeksizin "bacağın dorsifleksiyona artmış direnci"dir (Ders kitaplarında Homan's bulgusu hatalı olarak ağrı veya rahatsızlık olması şeklinde tanımlanmaktadır). Homan's bulgusunun araştırılmasının tehli-keli olabileceği inancı da hatalıdır; bu inanış Dopp-ler muayenesi esnasında baldır basıncının artma-sını takiben gelişen tek bir pulmoner tromboembo-li olgusuna dayanmaktadır.

Diğer bulgu ve semptomlar DVT için değişik

sensitivite, spesifite ve belirleyiciliğe sahiptirler. Bir seride sensitivite, spesifite ve belirleyicilik için farklı yüzdeler tanımlanmıştır:

- Ödem- % 97, % 33 ve % 70
- Ağrı- % 86, % 19 ve % 58
- Sıcaklık artışı- % 72, % 48 ve % 62.

VT alta yatan malignitenin ilk bulgusu olabileceğinden, rektal muayene ve gaitada gizli kan incelemesi yapılmalı ve kadınlarda pelvik muayene uygulanmalıdır. VT ayrıca fiziksel immobilitenin ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların da bir manifestasyonu olabilir. Bu faktörlerin varlığı da ekarte edilmelidir.

Fizik muayenede ascites ve hepatomegali gibi hepatik ven trombozu (Budd-Chiari sendromu) bulguları veya nefrotik sendroma bağlı ödem gibi bulgular da değerlendirilmelidir. Nefrotik sendroma eşlik eden hiperkoagülabilité durumu renal ven trombozu olarak manifest hale geçer ve pulmoner emboli gelişmedikçe asemptomatik bir seyir gösterir.

RUTİN LABORATUAR TESTLERİ

VT'lu hastalarda başlangıç laboratuvar muayenesi tam kan sayımı, koagülasyon çalışmaları, tam idrar tetkiki ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini de kapsayan biyokimyasal analizleri içerir. 50 yaşın üzerindeki erkeklerde prostat spesifik antijen ölçümünü de ilave edilmelidir.

Hematokrit veya trombosit sayısında yükseklikler polistemia vera ve esansiyel trombositemiye işaret eder. Bu myeloproliferatif hastalıklar özellikle hematolojik anormallikleri tedavi ile kontrol edilememiş hastalarda gerek arteriyel, gerekse venöz trombotik olaylara eğilim yaratırlar. Alta yatan sessiz bir neoplazma sekonder polistemi veya sekonder (reaktif) trombositoz da trombozun predispozan faktörü olabilir.

Anemi, lökopeni ve trombositopeni kronik intravasküler hemoliz ve trombotik komplikasyonlarla karakterize nadir bir hematolojik hastalık olan paroksizmal noktürnal hemoglobüri de sık olarak bulunur. Trombotik komplikasyonlar sadece mezenterik, hepatik, portal, splenik ve renal venlerin dahil olduğu abdominal venöz dolaşımda ve serebral venöz dolaşımda görülür.

Heparin tedavisi esnasında tromboz ve trombositopeni gelişimi daima heparine bağlı trombositopeni tanısını akla getirmelidir ki bu tabloda olguların % 30-80'inde trombotik olay gözlenir.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) açıklanamayan uzama antifosfolipid antikor sendromunu destekleyicidir.

Periferik yayma incelemesi bazı durumlarda tanısal olabilir. Eğer periferik yaymada fragmente eritrositler veya şistositler gözleniyorsa ayırıcı tanıda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve trombotik mikroanjyopatiler (trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom) düşünülmelidir. DIC'de en yaygın koagülasyon problemi kanama olduğu halde, maligniteli hastalar düşük dereceli tüketim koagulopatisine sahip olabilir ve venöz ve arteriyel trombozlar geliştirebilirler.

Periferik yaymada başka bir yardımcı bulgu çekirdekli eritroid seri hücrelerinin ve immatür myeloid hücrelerin gözlendiği lökoeritroblastik tablodur. Bu bulgular kemik iliğinin bir tümör tarafından işgal edilmiş olduğu ihtimalini destekleyicidir.

TROMBOFİLİ İÇİN TARAMA

VT'a yol açan bir trombofilik durum kalıtsal veya akkiz olabilir:

- Konjenital / kalıtsal (faktör V Leiden, protein C eksikliği gibi)
- Akkiz (antifosfolipid antikorlar gibi)
- Sistemik hastalığa eşlik eden (maligniteler gibi)

Günümüzde hastaların % 80'inden fazlasında bu predispozan faktörlerden biri (veya daha fazlası) tanımlanmaktadır (Tablo-III). DVT'lu hastaların % 24-37'sinde kalıtsal trombofilik tanımlanmakta (kontrollerde % 10), famiyal trombozlu hastaların ise büyük çoğunluğunda kalıtsal trombofilik gözlenmektedir. 2132 ardışık VT'lu hastanın dahil edildiği İspanyol çalışmasında bir antikoagulan proteinin eksikliği % 12,9 (protein S için % 7,3, protein C için % 3,2 ve antitrombin için % 0,5) ve ek olarak antifosfolipid antikorların mevcudiyeti % 4,1'dir. İki büyük çalışmada ilk DVT'li (veya pulmoner embolili) hastalarda faktör V Leiden için heterozigotluk %12 ve %21 sıklıkta bulunmuştur (kontrollerde % 5 ve % 6). Protrombin gen mutasyonu DVT'li hastalarda yaklaşık olarak % 6-8'dir

Tablo 3. İlk VT Atağı İçin Riskler ve İnsidans (Erişkinler İçin)*

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 (heterozigot)'e ilave olarak oral kontraseptifler	35	0,29
Faktör V Leiden (homozigot)	80	0,5-1,0

* Leiden Trombofilili çalışması

(kontrollerde % 2-2,5).

Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun keşfinden önce daha az yaygın olan antikoagulan protein eksikliklerinin taranması rekürren veya familial trombozlu hastalar ile sınırlı idi. Ancak, daha yaygın mutasyonların keşfi ve antifosfolipid antikorların ve hiperhomosisteineminin test edilebilmesi %30-40 oranında tromboza predispozisyon yaratan koagülasyon anormalliğinin tanımlanabilmesini sağlamıştır. Dahası, cerrahi veya hamilelik gibi akkiz risk faktörlerinin varlığı, iki durum da trombotik riski arttırabileceğinden test yapılacağı zaman ekarte edilmelidir.

TEST YAPILACAK HASTALARIN SEÇİMİ

Daha yeni tanımlanmış trombofililer için kimlerin test edilmesi gerektiğine dair üzerinde varılmış bir fikir birliği yoktur. İki temel yaklaşım söz konusudur: Klasik yaklaşım ve serbestiyetçi yaklaşım.

Klasik Yaklaşım

İlk VT atağı gözlenen hastaların tamamını veya büyük çoğunluğunu test etmek pahalı olup sadece aşağıda belirtilen durumlarda test uygulanması önerilir:

- İlk VT atağındaki hastalar için eğer başlangıç antikoagulan tedavinin tipi veya süresinde bir değişme rekürren tromboz sıklığını azaltıyorsa rutin test uygulanmalıdır. Bu kesin değildir ve bu hastalarda uzun süreli profilaktik antikoagülasyonun kullanımının yararı da açık değildir.

- Hiperhomosisteinemisi olan bir trombozlu hastada tedavi süresi veya tipindeki değişimi des-

tekleyen veri yoktur. Hiperhomosisteinemi bir sebepten çok trombotik olayın bir belirtisi de olabilir. Bu yüzden, klinik çalışmalar ile folik asit ve B vitaminleri ile homosisteinin plazma konsantrasyonlarının azaltılmasının yanı sıra tromboz rekürrensini de azaldığı gösterilene kadar plazma homosisteini ölçümü yapılmamalıdır.

Bu yaklaşıma uygun olarak, test yapılması rekürren hastalıklı, aile öyküsü olan, açıklanamayan etyolojili, açıklanamayan lokalizasyonda veya açıklanamayan ciddiyette trombozu olan daha genç yaşta (50 yaştan küçük) hasta popülasyonunda önerilir. Bu hastalar klinik olarak tromboz yönünden daha yoğun herediter eğilime veya birden fazla sebebe sahiptirler. Sonuç olarak, daha uzun antikoagulan tedavi için aday olanlar ile onların aileleri taramadan faydalanmamalıdır.

Serbestiyetçi Yaklaşım

İlk tromboz atağı sonrası test yapılacak hastalar için kriterler daha serbest tutulmalıdır:

- Kalıtsal trombofilili veya idiyopatik başlangıçlı ilk DVT atağında önerilen tedavi şekli oral antikoagülasyon olup altı ay sürelidir. Uzun süreli tedavi bazen gerekmemekte, ama çoğunda gerekmemektedir.

- İlk trombotik olaylı hastaların bazılarında tromboza eğilim yaratan birden fazla neden bulunabilmektedir. Birden fazla defektin varlığı rekürrens riskini arttırır ve özellikle cerrahi veya hamilelik gibi durumlarda hastayı yüksek riskli gruba sokarak yaklaşımın değişmesine yol açar.

- Hiperhomosisteinemi atherosklerotik vasküler hastalık ve venöz tromboz için önemli bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteinemili hastaların folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 ile tedavisi plazma homosistein konsantrasyonunu %50'ye kadar azaltır. Tedavi emniyetlidir, ucuzdur ve kolay tolere edilir. Bu nedenlerle, kontrollü çalışmalar ile bu yaklaşımın etkinliğinin olmadığı gösterilene kadar öngörülebilir.

- Hematologların büyük çoğunluğu özellikle oral kontraseptif kullanıldığı veya hamile olduğu zaman tüm etkilenen bireylerin aile fertlerinde de tarama yapılmasını tavsiye ederler. Eğer trombozlu hastalara tarama teklif edilmez ise, herediter

Tablo 4. Önerilen Trombofili Taraması Şekli

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

Kuvvetle Trombofilik (aşağıdaki faktörlerden biri):

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

Zayıf Trombofilik:

İlk idiyopatik VT 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 antikolarlar	Evet	Evet
Plazma homosisteini	Evet	Evet
Antitrombin eksikliği	Evet	Hayır
Protein C eksikliği	Evet	Hayır
Protein S eksikliği	Evet	Hayır

trombofilili hastaların asemptomatik akrabaları tarama yapılmasını kabul etmeyebilirler.

Öneriler

Bu hastalıkların relatif sıklıkları esas alınarak orta bir yaklaşım şekli önerilebilir (Tablo-IV):

- Protein C, protein S ve antitrombin eksikliği: Bu hastalıklar ilk VT atağındaki hastaların % 8-13'ünde bulunurlar. Bu defektlerin tanımlanabilme olasılığı, sadece ilk trombozu 50 yaşın altında meydana gelen, VT yönünden aile hikayesi bulunan ve rekürren trombozu olan hastalarla sınırlandırıldığında birkaç kat artar. Ayrıca trombozu oral kontraseptif kullanımına veya hamileliğe eşlik eden, trombozu portal, hepatik, mezenterik veya serebral ven gibi alışılmadık lokalizasyonlarda meydana gelen ve warfarine bağlı cilt nekrozu öyküsü olan hastalarda da tarama önerilir.

- Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu, antifosfolipid antikolarlar ve hiperhomosisteinemi: İlk VT atağını geçiren tüm beyaz hastalar ile hormon replasman tedavisine eşlik eden trombotik olayı olan kadınlar tümü için test edilmelidir. Beyaz olmayan populasyonda sadece hiperhomosisteinemi için test uygulanmalıdır.

Üst Ekstremitte Trombozu

İntravenöz kateter kullanımı en yaygın risk faktörü olduğundan, herediter defektlerin mevcudiyetinin üst ekstremitte trombozu olanlarda daha artmış sıklıkta görülüp görülmediği tartışmalıdır. Bir çalışmada intravenöz kateter öyküsü olmayan üst ekstremitte trombozlu hastalarda hiperkoagulabilite yaratan durumların sıklığı yaklaşık olarak % 12 bulunmuş olup kontrollere benzerdir. Ancak, diğer çalışmalarda bu hastalarda trombofili sıklığı % 26-42 olarak bulunmuştur. Bu nedenle spontan olarak üst ekstremitte trombozu gelişen hastalar hiperkoagulabilite yaratan durumların varlığı yönünden taranmalıdır.

Arteriyel Trombozlar

Herediter trombofili esas olarak VT için bir risk faktörü olup arteriyel trombozlu hastalarda tüm testlerin yapılması tavsiye edilmez. Bu hastalar antifosfolipid antikolarlar ve hiperhomosisteinemi yönünden test edilmelidir.

TARAMA YAPMANIN ZAMANLAMASI VE ANTIKOAGULASYONUN ETKİSİ

Önemli bir diğer konu da antitrombin III, protein C veya protein S eksikliğinden şüphe edilen hastada test yapmanın zamanlamasıdır. Bu plazma proteinleri üzerine akut tromboz, eşlik eden hastalık veya antikoagulanların etkisi olması nedeni ile hatalı teşhisler konulabilir. Akut trombozun kendisi antitrombin III'ün ve bazen protein C ve protein S'in plazma konsantrasyonlarını geçici olarak azaltır. 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 III eksikliği olan hastalarda bazen normal limitlere kadar antitrombin III 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 III, protein C ve protein S'in plazma düzeyleri başlangıçta ölçülmüş ve normal sınırlarda bulunmuş ise ondan sonra bu proteinlerin eksiklikleri gerçekten ekarte edilmiş olur. Diğer taraftan, düşük konsantrasyon

Tablo V. Hiperkoagülabilité Testlerinde Fonksiyonel Ölçümleri Etkileyen Akkiz Durumlar

Antitrombin	Heparin kullanımı, yeni geçirilmiş tromboz, karaciğer hastalığı, yaygın damar içi pıhtılaşma ve nefrotik sendromda azalır.
APCR	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	Warfarin tedavisi, yeni geçirilmiş tromboz, cerrahi, yaygın damar içi pıhtılaşma, karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği veya L-asparaginaz tedavisinde azalır.
Protein S	Warfarin tedavisi, hamilelik, oral kontraseptifler veya hormon replasman tedavisi, akut faz yanıtı, karaciğer disfonksiyonu, proteinüri, K vitamini eksikliği, aktif tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma, yeni geçirilmiş cerrahi veya L-asparaginaz tedavisinde azalır.

antikoagülasyon 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.

Eğer muhtemel bir kalıtsal trombofili tanısı konulmuş ise eksikliğin herediter tabiatının ortaya konabilmesi açısından birinci derecede aile bireyleri de araştırılmalıdır. Aile bireylerinde bir eksiklik durumunun tespiti antikoagülasyonu 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 subkutan heparin veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparinin terapötik dozlarda kullanımı ile testin tekrarlanması sonucunda da teyit edilebilir.

Hiperkoagülabilité testlerinde fonksiyonel ölçümleri etkileyen akkiz durumlar Tablo-V'de gösterilmiştir.

KOAGULASYON TESTLERİNİN SEÇİMİ

Kalıtsal trombofili araştırılır iken, hastanın olasılık olarak kuvvetle veya zayıf trombofilik olmasına dayanarak bir çok test uygulanabilir (Tablo-IV).

Aktive Protein C Direnci ve Faktör V Leiden

APC direnci en sık olarak faktör V'i kodlayan gende bir nokta mutasyonuna bağlı olup, bu durum ilk kez 1993'te tanımlanmıştır. 506. pozisyonunda glutaminle arjininin yer değişimi faktör V Leiden olarak isimlendirilmiş olup, bu mutasyon protein C inaktivasyonuna karşı faktör V'i dirençli kılar. Faktör V Leiden en yaygın görülen kalıtsal trombofilik defektir. Avrupa toplumlarında prevalansı % 5 olup, diğer etnik gruplarda daha seyrek görülmektedir. Faktör V Leiden geni için heterozigotluk yaşam boyu venöz tromboembolizm riskini 7 kat, homozigot taşınımı ise 80 kat artırır.

Antitrombin, protein C ve protein S eksikliğinde tromboz genellikle erken yaşlarda var iken, faktör V Leiden'e bağlı tromboz riski yaşla birlikte artar. Protein C eksikliği, protrombin 20210 veya hiperhomosisteinemi gibi trombofilik mutasyonlarla birlikteliğinde trombotik risk daha da artar.

Faktör V Leiden için hem genotipik, hem fenotipik tarama kullanılabilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı bazlı ölçümler kullanılarak uygulanan ikinci jenerasyon pıhtılaşma ölçümleri (faktör V eksik plazma ile gibi) faktör V Leiden için sensitif ve spesifiktir. Alternatif olarak, faktör V Leiden periferik kandaki mononükleer hücrelerden elde edilen genomik DNA'nın moleküler analizi ile de kolayca tanımlanabilir.

Protrombin Gen Mutasyonu

Otozomal dominant kalıtım gösteren protrombin 20210, 1996'da keşfedilmiştir. Protrombin geninin translasyona uğramayan 3'- ucunda 20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır. Bu mutasyon genel populasyonda faktör V Leiden'den biraz daha az yaygındır ve Avrupa toplumlarında benzer etnik dağılım gösterir. Protrombin 20210, faktör V Leiden'e göre daha az (yaklaşık olarak üç kat) trombotik risk yaratır. Faktör V Leiden ve protrombin 20210'un birlikteliği venöz tromboembolizm, hamilelikte gelişen venöz tromboembolizm ve rekürren venöz tromboembolizm yönünden daha büyük risk yaratır.

Mutant alel için fonksiyonel ölçüm yoktur. Bu sebepten, protrombin 20210A mutasyonu moleküler genetik analizlerle belirlenebilir.

Antitrombin, Protein C ve Protein S Eksikliği

Antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri otozomal dominant paternde kalıtım gösterirler. Her üç formda da ilk tromboz epizodu 10-50 yaş arasında görülür. Homozigot antitrombin eksikliği oldukça nadirdir. Heterozigot form yaşam boyu % 17-100 oranında tromboz riski yaratmakta olup bu protein C ve protein S eksikliğine bağlı riskten daha yüksektir. Akkiz antitrombin eksikliği karaciğer hastalığı, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom, hamilelik ve yaygın damar içi pıhtılaşmada görülür. Protein C ve protein S eksikliğinin homozigot formları yeni doğanda purpura fulminansa eşlik ederler. Heterozigot protein C veya protein S eksikliki erişkinlerde heparin tedavisine ardışık olmadan warfarin tedavisine başlandığında kısa sürede cilt nekrozu gelişir. Gerek protein C, gerekse protein S, vitamin K ilişkili kofaktörler olup warfarin başlanması sonrası süratle düşerek geçici hiperkoagulabiliteye yol açarlar. Antitrombin eksikliğinde olduğu gibi, karaciğer hastalığı ve yaygın damar içi pıhtılaşma gibi bazı akkiz durumlar protein C ve protein S aktivitesinde azalmaya yol açarlar. Hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve nefrotik sendromda spesifik olarak protein S'de azalma bildirilmiştir.

Protein C ve protein S eksiklikleri için en iyi tarama testleri hem kantitatif, hem de kalitatif defektleri ortaya koymaya yönelik fonksiyonel ölçümlerdir. İmmünolojik (antijenik) ölçümler bu proteinlerin sadece kantitatif eksikliklerini ortaya koyar. Protein C ölçümleri arasında, amidolitik ölçümlere göre koagülasyon ölçümleri fonksiyonel aktivitenin daha kesin olarak değerlendirilmesini sağlar. Ancak, protein C ve protein S için koagülasyon ölçümleri eğer faktör V Leiden mutasyonu varsa hatalı düşük değerler verebilir ki sonuç olarak bu ölçümlerin güvenilir tatbiki için başlangıçta bu mutasyonun olup olmadığı ölçülmelidir. Protein S aktivitesi bir akut faz reaktanı olan C4 bağlayıcı proteinin düzeyi ile fluktuasyon gösterdiğinden, protein S için aktivite düzeyinin ölçümü daha karmaşıktır. Herediter protein S eksikliki bazı hastalar total protein S düzeyleri için normal veya sınırda değerlere sahip olabildiği için serbest protein S'i ölçmek önemlidir.

Antitrombinin heparin kofaktör aktivitesini ölçmeye uygun fonksiyonel ölçümler vardır. Faktör Xa

inhibisyon ölçümü kullanılarak antitrombin-heparin kofaktör ölçümü familial antitrombin eksikliğinin tüm alt tiplerini tayin eder ve bu nedenle bu hastalık için en iyi laboratuvar tarama testidir. Özel antitrombin alt tiplerinin taranması bu konuda özelleşmiş laboratuvarlarda yapılabilir.

Hiperhomosisteinemi

Methionin metabolizmasında bir ara ürün olan homosistein düzeylerinde yükselmenin gerek arteriyel, gerekse venöz tromboza eşlik edebildiği bildirilmiştir. Açlık plazma düzeyinin 15 mikromol/L üzerinde olması olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi, genel olarak toplumda relatif olarak daha fazla bulunur ve kalıtsal enzim eksikliklerine veya akkiz hastalıklara bağlı olabilir. Folat eksikliği, vitamin B6 ve B12 eksikliği, kronik renal yetmezlik ve hipotiroidi homosistein düzeylerinin yükselmesine yol açar.

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 total plazma homosisteinindeki artışın ölçülmesi hastaların yaklaşık % 10'dan daha fazlasının tanımlanmasını sağlar ve etkilenen şahısların kontrollerden ayırt edilmesine olanak verir. Homosistein ölçümleri iyon değişim kromatografisi, gaz kromatografi-kitle spektrofotometri veya elektrokimyasal veya floresan tayinli HPLC ile veya ELISA ölçümleri ile yapılabilir.

Antifosfolipid Antikorlar

Antifosfolipid sendrom negatif yüklü fosfolipidlerle kompleks oluşturan çeşitli proteinlere karşı oluşan heterojen bir grup antikorun sebep olduğu bir tablodur. Primer veya sekonder olabilir. Sekonder durumlar, otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit gibi), çeşitli ilaçlar (antibiyotikler, prokainamid, hidralazin gibi), viral enfeksiyonlar (HIV, Sy, hepatit C) veya lenfomalar olabilir. Klinik manifestasyonları arteriyel ve venöz trombozlar, rekürren fetal kayıp, trombositopeni, livedo retikularis ve nörolojik semptomlardır.

Antifosfolipid antikorların varlığı için iki belirleyici aPTT'de açıklanamayan uzama ve antikardioli-pin antikorların varlığıdır. Ancak teşhis için yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildirler ve ek ola-

rak özelleşmiş pıhtılaşma ölçümlerinin (dilüe Rus-sel viper venom zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı ve doku tromboplastin inhibisyon testi gibi) yapılması lupus antikoagulan teşhisini kolaylaştırabilir. Her zaman olmasa da bazen lupus antikoagulanlı hastalar yüksek antikardiolipin antikor titrelerine sahip olabilirler ve bu serolojik test bu akkiz defektten şüphelenilen hastalarda yapılmalıdır. Lupus antikoagulanlar veya yükselmiş antikardiolipin antikor düzeyleri yalnızca eğer anormallik birkaç ayın üzerinde sebat ederse tromboz yönünden bir risk faktörü olduğundan, anormal test sonuçları bulunan hastalar yeniden değerlendirilmelidir.

Diğer Hastalıklar

Bir çok plazma koagülasyon faktörünün düzeyinde artış (faktör VIII koagülasyon aktivitesi, faktör XI, IX ve trombinle aktive olan fibrinolitik inhibitörünün antijenik düzeyleri) ve bazı disfibrinojenemiler artmış trombotik riskte bağımsız bir belirteç olarak rol oynayabilir. Ek olarak, faktör XII eksikliği, heparin kofaktör II eksikliği, plazminojen eksikliği, trombomodulin mutasyonları ve histidinden zengin glikoprotein veya plazminojen aktivatör inhibitör-1'de artış da potansiyel risk faktörleri olabilir. Günümüzde, trombozlu hastalarda bu hastalıklar için rutin olarak test yapılmamaktadır.

MALİGNİTELER İÇİN DEĞERLENDİRME

Tromboembolik olaylara eşlik eden kanserlerin büyük çoğunluğu klinik olarak aşıkardır ve trombotik olayın meydana geliş zamanından önce tanı almışlardır. Ancak, tromboembolizm malignite tanısından önce de görülebilir. Örneğin, 250 semptomatik DVT'li ardışık hastanın değerlendirildiği bir raporda 105'i tromboz yönünden tanımlanmış bir risk faktörüne sahipti. Trombotik olay yönünden tanı konduğu zamanda başka bir tanımlanabilir risk faktörü olmayan 153 hastanın 5'inde (% 3,3) malignite tanımlanmıştı. İki yıllık takip periyodu esnasında sekonder trombozlu 105 hasta ile mukayese edildiğinde idyopatik trombozlu hastalarda kanser yönünden artmış bir insidans vardı (% 8'e karşı % 2). Kanser insidansı rekürren idyopatik venöz trombozlu 35 hasta arasında belirgin olarak daha yüksekti (% 17).

VT'lu 902 ardışık hastanın retrospektif analizinde primer olarak ürogenital sistem olmak üzere yeni kanser gelişimi 6 hafta oral antikoagülasyon

alan hastalarda % 16, 6 ay oral antikoagulan tedavi alanlarda ise % 10 olarak bulundu (odds ratio 1,6, p= 0.02). Araştırmacılar VT'un ilk atağı sonrası yeni kanser tanısı riskinin en azından takip eden iki yıl için yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada 6 aylık warfarin tedavisinin muhtemel antineoplastik etkisi değerlendirilmemiştir ve anlaşılabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir Danimarka milli çalışmasında DVT veya pulmoner embolili 27.000 hasta değerlendirilmiş ve Danimarka Kanser Cemiyeti ile bu serideki kanser sıklığı incelenmiştir. Bu çalışmada DVT veya pulmoner embolisiz olanlar ile mukayese edildiğinde, trombotik olayı takip eden ilk 6 ayda kanser için insidans oranı 3,2 idi ve 12 ay sonrası kanser sıklığında bir artış yoktu.

Ancak, benzer bir İsveç çalışmasında kanser için insidans oranı ilk yılda % 4,4 bulundu ve trombotik olay sonrası 10 yıldan sonrasında % 30'lara kadar artıyordu.

Primer VT'lu hastalarda ardışık malignitenin artmış insidansı geniş araştırmalar ile incelemeye değerdir. Günümüzde, rekürren tromboz ve başlangıç klinik değerlendirmede anormal klinik bulgular gözlenmesi altta yatan malignitenin belirteçleri olarak değerlendirilmelidir.

Örneğin, bir çalışmada hastaneye yatış kaydı esnasında idyopatik DVT'li 136 hastanın 16'sında (% 12) kanser teşhis edilmiştir. 16 hastanın hepsi de başlangıç değerlendirmedeki 4 komponentten en az birinde (öykü, fizik muayene, temel laboratuvar inceleme ve akciğer filmi) muhtemel maligniteyi destekleyen bir veya daha fazla anormalliğe sahipti. Median 34 aylık takip periyodu esnasında 122 hastanın 3'ünde (% 2,5) kanser teşhis edildi ki bu da yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol popülasyonu ile benzerdi.

Başka bir seride, 6 aylık takip periyodu esnasında 326 DVT'li hastanın 13'ünde yeni malignite teşhis edildi. 13 hastadan 10'u başlangıçta benzer tipte klinik anormalliğe sahipti ve yedisinde yeni malignite tanısı hasta özellikleri ve başlangıç rutin muayenedeki klinik bulgular ve laboratuvar testleri zemininde ilk 16 gün içinde konmuştu.

Ayrıntılı tanısal testler ile sağkalımın düzeldiğini gösteren prospektif çalışmaların yokluğunda, idyopatik DVT'li hastaların değerlendirilmesi dikkat-

li bir anamnez, tam bir fizik muayene (rektal tuşe, gaitada gizli kan yönünden test, kadınlarda pelvik muayene dahil) ve rutin laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri dahil biyokimyasal analiz, tam idrar tetkiki, akciğer filmi ve 50 yaş üzeri erkeklerde prostat spesifik antijen) ile sınırlandırılmalıdır. Başlangıç testlerinde görülen her anormallik dikkatli olarak araştırılmalıdır. Rekürren idyopatik DVT'li yüksek riskli hastalar hariç olmak üzere tüm hastalarda malignite için rutin ayrıntılı araştırma yapılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baker WF Jr, Bick RL. Deep vein thrombosis. Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America* 1994; 78(3): 685-712.
2. Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state. Whom to screen, how to test and treat. *Postgrad Med* 2000; 108(4): 59-66.
3. Bauer KA. The thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367-73.
4. Bauer KA. Activated protein C resistance and factor V Leiden. UpToDate version 10.2, April 29, 2002.
5. Bauer KA. Antithrombin (AT III) deficiency. UpToDate version 10.2, May 9, 2002.
6. Bauer KA. Evaluation of the patient with established venous thrombosis. UpToDate version 10.2, May 8, 2002.
7. Bauer KA. Management of inherited thrombophilia. UpToDate version 10.2, April 26, 2002.
8. Bauer KA. Overview of the cases of venous thrombosis. UpToDate version 10.2, May 10, 2002.
9. Bauer KA. Protein C deficiency. UpToDate version 10.2, January 17, 2001.
10. Bauer KA. Protein S deficiency. UpToDate version 10.2, January 29, 2002.
11. Bauer KA. Prothrombin gene mutation. UpToDate version 10.2, April 26, 2002.
12. Bermas BL, Schur PH. Clinical manifestations and diagnosis of the antiphospholipid antibody syndrome. UpToDate version 10.2, April 28, 2002.
13. Marques MB. Testing for genetic predisposition to venous thrombosis. *MLO Med Lab Obs* 2002; 34(1): 8-13.
14. Rosenson RS, Kang DS. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis, and venous thromboembolism. UpToDate version 10.2, April 19, 2002.