

Herediter Trombofili

Hereditary Thrombophilia

Dr. Ayşegül ŞENTÜRK

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Trombofili tromboembolik olayların riskinin arttığı durumdur. Çeşitli hereditör ve kazanılmış risk faktörlerine bağlı gelişir. Trombofili erken yaşta klinik olarak belirgin trombotik bozukluklara yol açabilir. Hereditör risk faktörlerinin venöz tromboemboli (VTE) hastalarının yaklaşık %25-50'sinden sorumludur. Bu derlemede amacımız hereditör trombofilide tromboz riskinin artış mekanizmasını ve prevalansını tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Hereditör trombofili, venöz tromboemboli

SUMMARY

Thrombophilia is a condition that increases the risk of thromboembolic events and develops due to hereditary and acquired risk factors. Thrombophilia can lead to clinically apparent thrombotic disorders at an early age. Hereditary risk factors are responsible for approximately 25-50% of venous thromboembolism (VTE). The purpose of this review is to discuss the mechanisms by which inherited thrombophilia increase the risk of thrombosis and their prevalence.

Keywords: Hereditary thrombophilia, venous thromboembolism

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Ayşegül Şentürk
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

e-posta: asenturk1967@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.033

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 16-23

GİRİŞ

Hemostatik mekanizmalarda tromboz eğiliminin arttığı, dolayısı ile tromboemboli riskinin yükseldiği durumlara trombofili denmektedir. Trombofiliye yol açan birçok herediter ve edinsel etkenler tanımlanmıştır. Arteriyel ve venöz sistemdeki trombus oluşumunda farklı etyolojilerin rol oynadığı düşünülmektedir. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluklarının, venöz sistemde ise staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾.

Herediter trombofili, genetik olarak venöz tromboemboli eğiliminin artması olarak adlandırılır. Gerçek prevalansı tam bilinmemekle birlikte, herediter faktörlerin venöz tromboembolizm (VTE) olgularının yaklaşık %25-50'sinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir⁽²⁾. Herediter trombofililerin başlıcaları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Herediter trombofili, faktörlerinin toplumdaki prevalansı bölgesel farklar göstermektedir. Ülkemizde herediter trombofili ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda en sık rastlanan herediter faktörün faktör V Leiden mutasyonu olduğu ve taşıyıcılığının sağlıklı toplumda %2-12, VTE'li grupta ise %5-35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ayrıca faktör VIII yüksekliği ve protein C eksikliğinin de VTE' de anlamlı olduğu bulunmuştur^(3,4).

Klinik olarak hangi hastada ve durumda herediter faktörlerin düşünülmesi gerektiği ve genetik taramanın hangi hastalara yapılması gerektiğine dair net bir görüş yoktur. Ancak PTE saptanan bir hastada, aşağıdaki faktörlerden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri açısından araştırılması önerilmektedir^(5,6).

Rutin herediter trombofili taraması önerilen durumlar:

1. Kırk yaşından önce VTE atakları olan olgular,
2. Ailesinde VTE öyküsü saptananlar,
3. Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremitte, serebral, batin içi venler) tromboz gelişenler,
4. Tekrarlayıcı VTE öyküsü bulunanlar,
5. Bir veya daha fazla erken düşük yapma anamnezi olanlarda,
6. Oral antikoagülan kullanımına bağlı cilt nekrozu olan olgularda,
7. Tromboza eğilimli ailelerde ve trombofili saptanmasının kişide medikal yaklaşım değişikliğine yol açacağı durumlarda,
8. Neonatal tromboz öyküsü olanlarda aile tarama başlatmak yaygın olarak kabul gören kriterlerdir.

Trombofili araştırması uygun görülen bireylerde önce faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu

Tablo 1. Venöz tromboza eğilim doğuran en sık herediter trombofili nedenleri.

Aktive protein C direnci/ Faktör V Leiden
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Antitrombin III eksikliği
Protrombin (Faktör II) G20210A
Faktör VIII artışı
Faktör XII eksikliği
Hiperhomosisteinemi
Disfibrinojenemi
PAI-1 artışı

Tablo 2. Trombofili şüphesi olan olgularda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler.

Yüksek öncelikli testler
Aktive protein C direnci/ Faktör V Leiden
Protrombin (Faktör II) G20210A
Homosistein
Faktör VIII
Lupus antikoagülanı
Orta öncelikli testler
Protein C
Protein S
Antitrombin III
Antikardiyolipin antikorları
Düşük öncelikli testler
Fibrinojen testleri
Faktör IX, Faktör XI
MTHFR geninde C677T mutasyonu

ve antifosfolipid antikorları varlığı incelemeleri ile başlayıp, sonradan daha az sıklıkta rastlanan antitrombin III, protein C, protein S eksikliği ve diğerlerini araştırmak daha doğru bir yaklaşımdır⁽⁵⁾. Herediter trombofili için istenen testler oldukça pahalı ve zahmetli olması nedeniyle kullanılacak testler titizlikle seçilmelidir. Trombofili şüphesi olan hastalarda öncelik sırasına göre istenmesi gereken testler Tablo 2'de belirtilmiştir⁽⁷⁾.

Tromboz gelişiminin akut dönemde protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak azalacağından, bu eksikliklere yönelik testler akut evre

geçtikten 3-6 hafta sonra yapılmalıdır. Heparin kullananlarda antitrombin III, oral antikoagülan kullananlarda protein C ve S düzeyleri azaldığı için ölçümleri yapılamaz. Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu araştırması her zaman yapılabilir^(8,9).

Faktör V Mutasyonu

Faktör V, koagülasyon sistemindeki ortak yolun en önemli proteinlerden biridir. Faktör V Leiden, Faktör V geninde nükleotid 1691 pozisyonunda oluşan tek nokta mutasyonu aktive Protein C rezistansının büyük çoğunluğundan sorumludur. Bu mutasyonda Adenin yerine Guanin geçmesi, 506. aminoasit pozisyonundaki arjinin aminoasidinin glutamin ile yer değiştirmesi ile sonuçlanır. Faktör V Leiden kalıtsal trombofilinin en sık nedeni olup; yaklaşık %40-50'sini oluşturmaktadır⁽¹⁰⁾. Faktör V Leiden, faktör V:Q506 olarak da adlandırılır. Aktif protein C (APC) direncinin %90-95'inden Faktör V Leiden'in heterozigot mutasyonu sorumludur. Geri kalanını ise homozigot mutasyon oluşturur. Edinsel APC direncinin nedenleri arasında gebelik, OKS kullanımı, antifosfolipid antikorları, faktör VIII yüksekliği, multipl miyeloma, maligniteler ve SLE (Sistemik lupus eritematozus) bulunmaktadır⁽¹¹⁾.

Faktör V Leiden mutasyonu otozomal dominant kalıtım gösterir. Heterozigot faktör V Leiden mutasyon taşıyanlarda yaşamları boyunca VTE riski 5-10 kat artarken, homozigot mutasyon olanlarda bu oran 80 kata ulaşmaktadır⁽¹²⁾.

Faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı coğrafi bölge ve etnik kökene göre farklı dağılım göstermektedir. Orta doğu, güney Avrupa ve Akdeniz bölgesinde yaygın olarak görülürken Asya ve Afrika topluluklarında daha seyrek görülmektedir. Bu mutasyonun sıklığı İngiltere ve ABD'da normal popülasyonda ortalama %4-6 olarak bildirilmekle birlikte, sağlıklı Türk toplumdaki prevalansı ise %7.1-9.1 olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Son bildirilen bir meta analizde ise sağlıklı kontrol grubunda %7.9, VTE olgularında ise %22.8 olarak rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾.

Aktif protein C rezistansı, faktör V'i inaktive etmekten sorumlu olan APC'nin, mutasyona uğraması nedeniyle faktör V'i tanımaması ve sonuçta inaktive edememesi ile oluşmaktadır^(10,15). APC rezistansı, normal kişilerdeki insidansı %3-5 tromboz öyküsü olan hastalarda %50 civarındadır⁽¹³⁾.

Faktör V Leiden mutasyonu gebelerde açıklanamayan ve tekrarlayan düşüklere neden olmaktadır. Ayrıca serebral, mezenterik ve portal ven trombozları açısından da risk faktördür. Venöz tromboemboli riskini artırmasına rağmen heterozigotlarda mortalite artışı

saptanmamıştır. Ancak homozigot, çift heterozigot protein C ve S eksiklikleri ile birlikte olması durumunda ağır klinik tablolara yol açmaktadır. Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunu birlikte taşıyan bireylerde VTE olay riski tek trombofilik hastalığı taşıyanlara göre üç kat daha artmıştır⁽¹⁶⁾. Kadınlarda faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte OKS, sigara kullanımı VTE atağı görülme sıklığını arttırır.

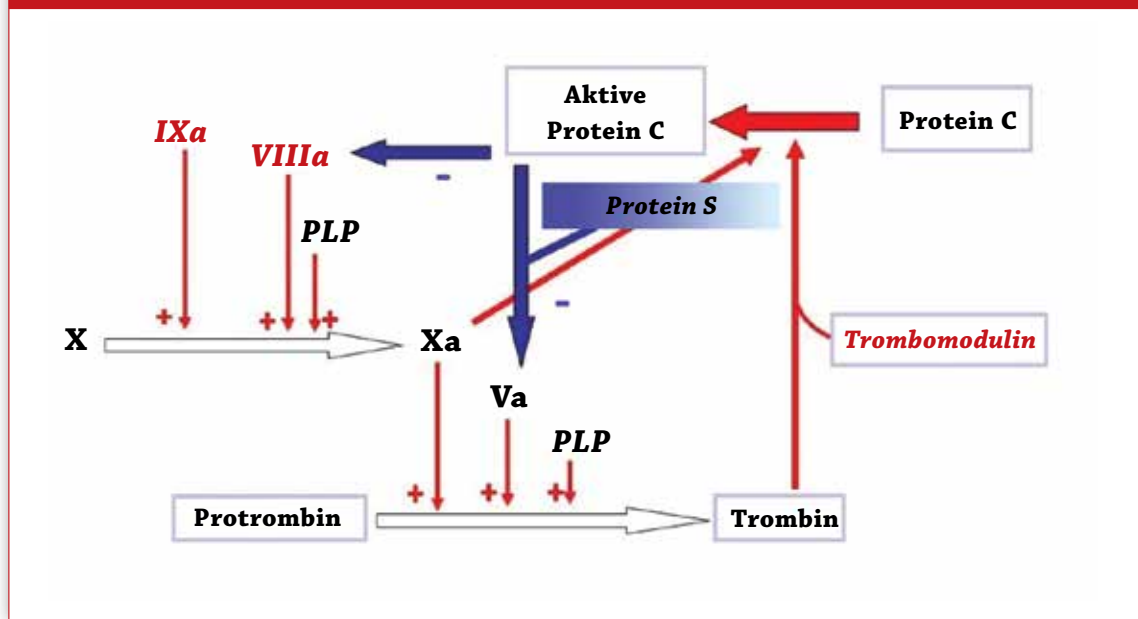
Aktif protein C direncinin en sık görülen nedeninin faktör V Leiden mutasyonu olması nedeniyle; taramalarda APC direnç testi kullanılmalıdır. Bu test aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ)'ni temel almaktadır. Normalde aPTZ reaksiyonuna dışarıdan APC eklenmesi faktör Va ve VIIa'nın parçalanmasını artırarak pıhtılaşma zamanını uzatacaktır. Faktör V Leiden mutasyonunda ise beklenen bu uzama gerçekleşmeyecektir. Ancak bu test gebelerde, lupus antikoagülanı olan kişilerde, oral antikoagülan veya heparin kullananlarda, FVIII yüksekliklerinde ve pıhtılaşma faktör eksikliklerinde kullanılmaz. Bu durumlarda modifiye APC direnci testi kullanılmalıdır. Faktör V Leiden mutasyon araştırması için ise PCR yöntemi kullanılmaktadır.

Faktör V 1299 mutasyonu; Faktör V gen bölgesinde 13. Ekzonda bir nokta mutasyonunun meydana gelmesi ile 1299. pozisyondaki histidin yerine arjinin bazı geçmesi ile oluşur⁽¹⁷⁾. Bu mutasyon plazma faktör V seviyesini etkiler ve APC direncine katkıda bulunur. Bu mutasyonun sağlıklı bireylerde de yüksek olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Faktör V 1299 mutasyonunun tromboz gelişiminde tek başına bir risk faktörü olmamasına rağmen, faktör V Leiden mutasyonu ile birlikteliği önemlidir⁽¹⁹⁾.

Protrombin G20210A Mutasyonu

Protrombin (Faktör II) G20210A gen mutasyonu; Faktör V Leiden mutasyonundan sonra ikinci sıklıkta görülen, hereditör trombofilidir. Trombinin prekürsörü olup, koagülasyon kaskadının son basamak ürünüdür. Protrombin sentezi vitamin K'ya bağımlı olup, karaciğerde sentezlenir. Hastalık otozomal dominant geçişlidir. Protrombin genindeki mutasyondan dolayı kanda protrombin düzeyi artar ve bu da pıhtılaşmaya eğilim yaratır. Bununla birlikte diğer trombofilik hastalıklara göre daha iyi seyirlidir. Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2.3 tromboemboli öyküsü olanlarda % 6.2 oranında rastlanır⁽¹²⁾. Faktör V Leiden'e benzer şekilde beyaz ırk dışında G20210A mutasyonunun prevalansı çok düşük bulunmuştur. Genel olarak faktör V Leiden Kuzey Avrupa'da daha yaygınken, protrombin mutasyonu Güney Avrupa'da özellikle Akdeniz bölgesinde; İspanya (%6.5), Türkiye (%6.2), İtalya (%4.6), Yunanistan (%4) gibi mutasyon prevalansı rölatif olarak yüksektir. Türkiye'de PTE olguları arasında yapılan çalışmada mutasyon oranı sırası ile %7.7, %6.3 ve

Şekil 1. Protein C koagülasyon yolu.



%9.8⁽²⁰⁾. Bugüne kadar sadece birkaç homozigot olgu bildirilmiştir. Genel popülasyonda heterozigot prevalansı %2-3 olduğu kabul edilirse, normal popülasyonda beklenen homozigot sayısı 10.000' de 1.3' tür. VTE geçiren seçilmiş olgularda mutasyon prevalansı %20'lere ulaşabilir.

G20210A mutasyonunun rekürrens tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu görüş tartışmalıdır. Bazı çalışmacılar ise bu mutasyonu taşıyan ve taşımayanlar arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir^(22, 23).

Faktör V Leiden mutasyonu gibi ikinci bir kalıtsal risk faktörünün varlığında VTE risk oranında yaklaşık 20 kat artış bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. VTE'li genç hastalar ve tekrarlayan tromboembolisi olan yaşlı hastalarda G20210A mutasyonuna bakılması önerilmektedir⁽²⁴⁾.

Antitrombin (AT) III Eksikliği

AT-III glikoprotein yapısında olup, karaciğerde sentezlenir. Herediter trombofililerin arasında ilk tanımlanan AT-III eksikliğidir. Trombinin ve aktif serin proteazların (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibitörüdür. AT geni birinci kromozomdadır. AT-III'ün inhibitör aktivitesi heparin varlığında artar. AT-III eksikliği nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigot ve homozigot şekli tanımlanmıştır. Homozigot şekli çok nadir olup, çoğunlukla hayatla bağdaşmaz⁽²⁵⁾. Daha şiddetli VTE olaylar ile ortaya çıkar. Genel popülasyonda heterozigot AT-III eksikliği %0.02-0.17 VTE olgularında ise prevalansı %0.5-4.9 olarak bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

AT-III aktivitesinde yetersizlik, arteriyel tromboz üzerinde zayıf bir ilişki olmasına rağmen venöz tromboz için artmış risk oluşturur. AT-III eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık %65'i en az bir kere VTE atağı geçirirler. İkinci dekatta alt ekstremitelerde derin ven trombozlarının (DVT) görülme sıklığı giderek artmaktadır. Eşlik eden kalıtsal veya edinsel protrombotik risk faktörlerinin varlığında tromboz riski 5-20 kat artar⁽²⁷⁾. AT-III eksikliğine bağlı VTE'de en çok etkilenen venler femoropopliteal ve iliofemoral venler olup nadiren de serebral, sinus, mezenterik, portal, hepatik, renal ve retinal venlerdir. Hastaların %60'ında tekrarlayan DVT, bunların %40'unda ise PTE bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Edinsel AT-III eksikliğine yol açan başlıca durumlar; akut VTE, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), heparin tedavisi, preeklampsi, eklampsi, gebelik, OKS kullanımı, karaciğer hastalıkları ve nefrotik sendrom.

AT-III eksikliği; tip-I ve tip-II olmak üzere ikiye ayrılır. Tip-I eksikliği: AT-III sentezinin azalması ile ortaya çıkmaktadır. İmmünolojik yöntemlerle ölçülerek tip-I tanısı konulabilir. Tip-II eksikliği: AT-III'ün plazma konsantrasyonunun normal olmasına rağmen, fonksiyonun bozuk olduğu durumdur. Tip-II AT-III eksikliğinin tanısı sadece fonksiyonel testlerle konabilmektedir⁽²⁸⁾.

Protein C (PC) Eksikliği

Protein C, karaciğerde sentezlenen K vitamini bağımlı bir antikoagülandır. PC pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından aktive protein C (APC) halini alır. APC, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek antikoagülan etki gösterir (Şekil 1). PC geni 2. kromozomdadır. PC eksikliği kalıtsal ve edinsel ola-

rak görülmektedir. Kalıtsal PC eksikliği heterozigot veya homozigot olup her iki şekilde de otozomal dominant geçişlidir. Genellikle yaşamları boyunca asemptomatik kahlılar. Heterozigot PC eksikliği sağlıklı toplumda 1/200-1/500 sıklığında bulunmaktadır.

Protein C eksikliğinin 40 yaşın altında VTE geçiren hastalarda %10 olması ve VTE riskini altı kat artırması nedeniyle VTE geçiren her genç hastada, PC düzeyine bakılmalıdır⁽²⁹⁾. İki tip heterozigot PC eksikliği tanımlanmıştır. Tip-I eksikliği: PC konsantrasyonu serumda normalin %50'isi kadar ölçülmektedir. En sık görülen tiptir. Tip-II eksikliği: PC seviyesi serumda normaldir fakat PC fonksiyonu bozuktur.

Tromboembolik olayların ortaya çıkış yaşı 45 olarak göze çarpmakta, fakat ailede trombofili öyküsü olanlarda bu daha da erken görülmekte. Olguların %60'ında tekrarlayan VTE olayları gelişmektedir. Bu VTE olgularında %40'ını pulmoner tromboemboli oluşturmaktadır. Homozigot veya çift heterozigot olan yenidoğanlarda purpura fulminans görülebilmektedir. Warfarine bağlı deri nekrozu ve gebe kadınlarda spontan düşükler şeklinde klinik tablo gözlenebilir⁽¹⁰⁾. Warfarin tedavisi, PC aktivitesinde düşüşe yol açtığı için, etkin heparinizasyon sonrası oral antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Karaciğer hastalıkları, şiddetli enfeksiyonlar (meningoksemi), DİK, ARDS, metotreksat, siklofosamid, 5-florourasil edinsel PC eksikliğine neden olabilir⁽¹²⁾.

Protein S (PS) Eksikliği

Protein S, vitamin K bağımlı karaciğer ve megakaryositler tarafından sentez edilir. PS, APC'nin faktör Va ve VIIIa'yı inaktive etmesinde kofaktör olarak rol oynamasının yanı sıra direkt olarak protrombinin faktör Va ve Xa ile etkileşimini inhibe etmesiyle antikoagülan etkinliğini gösterir; bu yüzden PS eksikliği tromboz oluşumu için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁽³⁰⁾.

Protein S eksikliği, otozomal dominant geçiş göstermektedir. Toplumda PS eksikliğinin prevalansı %0.03-0.13, trombofili varlığı olan ailelerde ise oranın %6 olduğu bildirilmektedir⁽³⁰⁾. Yapılan çalışmalarda PS genini heterozigot taşıyan bireylerde VTE riskinin 6-10 kat arttığı gösterilmiştir⁽²²⁾. Yapılan çalışmalarda PS eksikliği olan ailelerin %40'ında aynı zamanda faktör V Leiden mutasyonunun da olduğu ortaya konulmuştur⁽³¹⁾.

Dolaşımda serbest ve bağlayıcı olmak üzere iki PS mevcuttur. Bu da PS'nin laboratuvar ölçümünde zorluklara neden olmaktadır. PS'nin %40'ını serbest geri kalan %60'ını ise bağlayıcı protein ile kompleks oluşturan PS yapısı oluşturmaktadır.

Homozigot olgularda ciddi yeni doğanın purpura fulminansı gelişebilmektedir. Ayrıca tekrarlayan VTE

atakları bildirilmektedir. Total PS için üç tip eksiklik bildirilmiştir.

Tip-I eksikliği: Total PS antijenin yarıya yakını bulunmakta olup, serbest PS antijen konsantrasyonu azalmış ve PS aktivitesi düşük bulunur.

Tip-II eksikliği: Total ve serbest PS antijen düzeyleri normal ama fonksiyonel aktivitesi düşüktür.

Tip-III eksikliği: Genellikle yaşlılıkta görülmektedir. Total PS antijeni normal, serbest PS antijeni ise düşüktür. Fonksiyonel aktivite normalin %40'nın altındadır.

Nefrotik sendrom, DİK, HIV enfeksiyonu, karaciğer hastalıkları gibi durumlar edinsel PS eksikliğine yol açabilmektedir⁽¹⁰⁾.

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi

Metilen tetrahidrofolat redüktaz homosisteinin metabolizmasında rol alan bir enzim olup homosisteinin methionine dönüşümünde görev yapar. Metilentetrahidrofolat enzim geninde mutasyon sonucu homosistein düzeyi artar ve pıhtılaşmaya eğilim artar. MTHFR C677T ve MTHFR 1298 olmak üzere iki mutasyonu mevcuttur. En sık C677T mutasyonu görülür.

Hipersisteinemi hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olan tek kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal ve kazanılmış nedenlerle oluşmaktadır. Artmış homosisteinin endotel üzerinde toksik etki oluşturarak tromboza eğilimi artırır. Hiperhomosisteinemi toplumda %5-7 oranında görülmektedir.

Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, strok, tromboz gibi klinik özellikler görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara popülasyon genelinde oldukça sık rastlanmakta olup, özellikle arteriyel hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir⁽³²⁾.

Türkiye'de yapılan tarama çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 civarında olduğunu göstermiştir⁽³³⁾. Son yapılan araştırmalarda MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosisteinemi ile venöz tromboemboli arasında bir ilişki bulunmamıştır. İlave başka genetik mutasyonların olması VTE riskini artırmaktadır. Bu nedenle hematolojinin uzlaşa raporunda trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önerilmemektedir⁽³⁴⁾.

Artmış Faktör VIII

Faktör VIII, koagülasyon kaskadında faktör IXa ile kompleks oluşturarak faktör X aktivasyonunu gerçekleştiren bir yapıdır. faktör VIII' de meydana gelen artış,

faktör X aktivasyonu protrombinden trombin oluşumunu daha da arttırarak koagülasyon aktivitesinde artışa neden olur. Artık faktör VIII yüksekliği trombotik riski artıran bağımsız markır olarak kabul edilmiştir⁽³⁵⁾. Artmış faktör VIII, sağlıklı toplum bireylerinde %3-9.4⁽¹¹⁾. VTE'li hastalarda ise %11.3 oranında bulunmuştur. Yüksek faktör VIII seviyesinin, VTE gelişme riskini yaklaşık 5 kat arttırdığı bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Faktör VIII'in akut faz reaktanı olması nedeniyle, trombotik olaylardan en az altı ay sonra ve antikoagülan tedavi kullanılmazken değerlendirilmesi önerilir⁽²²⁾.

Faktör XII Eksikliği

Faktör XII eksikliği otozomal resesif geçişlidir. Hastalarda uzamış aPTZ'ye rağmen, kanama diatezi görülmemektedir. Aksine bu hastalarda tromboza eğilim görülmektedir⁽¹²⁾.

Disfibrinojenemiler

Fibrinojenden fibrin oluşumundaki bozukluğa disfibrinojemi denir. Mutasyondan kaynaklanmakta olup, yaygın kanama, trombofilia veya her ikisinde görülebilir. Çoğu birey asemptomatik seyretmekte. VTE prevalansı düşüktür. %0,8 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Gen Polimorfizmi

Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) plazmada plasminojen aktivatörünün esas inhibitörüdür. Plasminojenin plazmine dönüşümünde aktivatör görev yapan doku plasminojen aktivatörü ve ürikinaz' ı inhibe eder. PAİ-1' in serum seviyeleri genetik faktörlerle ilişkili olup, yüksek serum seviyeleri, trombotik yatkınlığı artırarak hipofibrinolitik durum oluşumuna katkıda bulunur⁽³⁶⁾. PAİ-1 heterozigotluğu %44.0, homozigotluğu %24.0 oranında görülür⁽³⁷⁾. PAİ-1 4G allel varlığının PAİ-1 seviyesini artırdığı bilinmektedir. PAİ-1 4 Guanozin/5 Guanozin (4G/5G) polimorfizminin VTE oluşumundaki ilişkisine dair pek çok çalışma vardır. Sonuçlar çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir ve bu konudaki yayınlar birbiriyile çelişkilidir. VTE ve 4G/5G genotipi arasında ilişki olmadığını bildiren araştırmacılara ek olarak bu ilişkinin pozitif veya negatif yönde olduğunu bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Ancak çalışmaların bütününde bildirilen tüm etkiler 4G alleli için daha belirgindir. PAİ-1 gen polimorfizminin etnik ve coğrafi farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında, yapılan çalışmalarda PAİ-1 4G/5G ve 4G/4G polimorfizminin ülkemizde VTE gelişiminde önemli risk faktörü olmadığını düşündürmektedir^(3, 20, 33).

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid sendromu (AFS), belirli klinik belirtilerin varlığı ve dolaşımda orta ve yüksek seviyede

Tablo 3. Güncellenmiş Sapporo Antifosfolipid Sendromu tanı kriterleri.

Klinik Kriterler

- 1) Tromboz: Herhangi bir doku veya organda arteriyel, venöz veya küçük damar trombozuna yol açan bir veya daha fazla klinik atak olması,
- 2) Gebelik morbiditesi:
 - a) Bir veya daha fazla sayıda, 10. gestasyon haftası ve daha ileri dönemde, morfolojik olarak normal olduğu ultrason veya direkt muayene ile gösterilmiş fetüs kaybı,
 - b) Ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. gestasyon haftası veya daha ileri dönemde, morfolojik anomalisi olmayan, bir veya daha fazla prematüre doğum olması,
 - c) Üç veya daha fazla sayıda 10. gestasyon haftasından önce açıklanmayan spontan düşüklerin olması (kromozom anomalisi, annede hormonal veya anatomik bir patoloji saptanmamalı)

Laboratuvar Kriterleri

- 1) Lupus antikoagülanı antikorlarının 12 hafta arayla en az iki kez pozitif olması
- 2) Serum veya plazmada AKA (IgG ve/veya IgM izotip) 12 hafta arayla en az iki kez orta veya yüksek titrede (>40 IgG veya IgM fosfolipid ünitesi) standart ELISA ile tayin edilmesi
- 3) Serum veya plazmada Anti-beta2- likoprotein-I antikorun (IgG ve/veya IgM izotip) 12 hafta arayla en az iki kez standart ELISA ile ölçülmesi gerekli bulunmuştur.

Kesin AFS tanısı 1 klinik kriter ve 1 laboratuvar kriteri gerektirir.

antifosfolipid antikorların varlığı ile karakterize otoimmün bir sendromdur. Edinsel trombofilik nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Daha çok arteriyel ve venöz trombozlar, otoimmün trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar ile seyredir⁽⁴¹⁾. Sendromun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, negatif yüklü fosfolipidler ve fosfolipid protein komplekslerine karşı oluşmuş olan antifosfolipid antikorlarının (lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikorları, β 2-glikoprotein I antikorunu) sorumlu olduğu düşünülmektedir⁽⁴²⁾. Hastalığın tanısı 2006 yılında 11. Uluslararası Antifosfolipid Sempozyumunda revize edilmiş Sapporo AFS kriterleri ile konmaktadır. En az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusu varsa ve serolojik testler en az 8-12 hafta arayla iki kez pozitif bulunursa, AFS tanısı konulabilir (Tablo 3)⁽⁴³⁾.

Antifosfolipid sendrom başlıca iki klinik tabloda ortaya çıkar; 1. Sıklıkla sistemik lupus eritematozus daha az diğer otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, ilaç kullanımı (kinidin, prokainamid, hidralazin) ve malignitelerle birlikte olan "Sekonder AFS" ve 2. Altta yatan bir hastalık bulunmaz ise "Primer AFS". AFS'nin en sık görülen klinik belirtisi, venöz tromboz ve özellikle bacaklardaki derin ven trombozudur (%29-55). Hastaların yaklaşık yarısında pulmoner emboli gelişir. Venöz tromboz hastalarında lupus antikoagülanı %5-15 oranında görülmektedir ve bu anomalinin tromboz riskini 9 kat artırdığı öngörülmektedir⁽⁴⁴⁾. Arteriyel trombozlar klinikte serebrovasküler olay, serebral iskemik ve geçici iskemik ataklar olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca koroner, renal, retinal, subklavian arterlerde trombotik olaylar ile etkilenen organ veya sistem belirtileri gelişebilir.

SONUÇ

Hayatın hemen hemen her döneminde görülebilen ve önemli bir sağlık problemi olan tromboembolik hastalıkların patogenezinine yönelik yapılan hereditör trombofili taramalarının yeni koruyucu tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasında önemli katkısı olacağı düşünülmektedir. Ancak bu genetik yatkınlıkların patogenezindeki rolü, bu mutasyonların kimde ne şekilde taranması gerektiği ve bu kalıtsal hastalıklara sahip bireylerin ne şekilde izlenmesi gerektiği net değildir.

KAYNAKLAR

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-83.
3. Oguzulgen IK, Yilmaz E, Demirtas S, Erkekol FO, Ekim N, Demir N, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism, factor-V-Leiden, and prothrombin-20210 mutations in pulmonary thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 73-7.
4. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: factor V Leiden and prothrombin GG20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67: 107-11.
5. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 2006; 114: 28-32.
6. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-20.
7. Haznedaroglu IC. Venöz Tromboz Patobiyolojisi: Kalıtsal ve Kazanılmış Faktörler. İç: Şahin A, ed. *Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005: 37-47.
8. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
9. Özdemir Ö, Çağırıcı G, Soylu M, Saşmaz H, Kütük E. Üst Ekstremitelerde Primer Derin Ven Trombozu. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 7-8.
10. Atahan E, Çağlar E, Şarkış C, Uğurlu S. Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 17: 302-11.
11. Arseven O. Venöz Tromboembolizm. In: Özlü T, Metintaş M, Kaya A. *TTD Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler Kitabı*. Ankara: Poyraz yayınları; 2006: 341-56.
12. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006; 12: 4: 15.
13. Silan F, Zafer C. Faktör V Leiden Mutasyon. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 1: 33-6.
14. Eroglu A, Sertkaya D, Akar N. The role of Factor V Leiden in adult patients with venous thromboembolism: a meta-analysis of published studies from Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 40-4.
15. Lucotte G, Champenois T. Dublex PCR-RFLP for simultaneous detection of Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Mol Cell Probes* 2003; 17: 267-9.
16. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 809-16.
17. Luddington R, Jackson A, Pannervselvam S, Brown K, Baglin T. The factor V R2 allele: risk of venous thromboembolism, factor V levels and resistance to activated protein C. *Thromb Haemost* 2000; 83: 204-8.
18. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
19. Akar N, Yilmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T. Factor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis* 2000; 30: 118-22.
20. Kupeli E, Verdi H, Simsek A, Atac FB, Eyuboglu FO. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17: E87-94.21. Nguyen A. Prothrombin GG20210A polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 595-604.
22. Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoğlu N. Venöz Tromboembolizmde Kalıtsal Risk Faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 60-9.
23. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thrombo-

- embolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684-9.
24. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *The Eur Respir J* 2003; 21: 25-30.
 25. Goodnight SS, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In *Williams Hematology Textbook, Sixth edition* (ed: Ernest Beutler) McGraw Hill Medical Publishing; 2001: 1697-714.
 26. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010; 85: 947-50.
 27. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1026-33.
 28. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 2008; 14: 1229-39.
 29. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 11: 87-93.
 30. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-9.
 31. Koeleman BP, van Rumpft D, Hamulyak K, Reitsma PH, Bertina RM. Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995; 74: 580-3.
 32. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998; 9: 652-6.
 33. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-7.
 34. Türk Hematoloji Derneği. Kalıtsal trombolifi tanı ve tedavi kılavuzu. Ulusal Tedavi Rehberi 2011.
 35. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-5.
 36. Kaya H, Karkucak M, Salifoğlu H, Torun D, Kozan S, Tunca Y. Venöz tromboembolili hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim I/D ve plazminojen aktivatör-1 4G/5G gen polimorfizmlerinin araştırılması. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 88-95.
 37. Rallidis LS, Megalou AA, Papageorgakis NH, Trikas AG, Chatzidimitriou GI, Tsitouris GK. Plasminogen activator inhibitor 1 is elevated in the children of men with premature myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1996; 76: 417-21.
 38. Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1: basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 183-93.
 39. Seguí R, Estellés A, Mira Y, España F, Villa P, Falcó C, et al. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000; 111: 122-8.
 40. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007; 97: 907-13.
 41. Ordi-Ros J, Perez-Peman P, Monasterio J. Clinical and therapeutic aspects associated to phospholipid binding antibodies (lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies). *Haemostasis* 1994; 24: 165-74.
 42. Davies R, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1831-4.
 43. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
 44. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.