

GEBELİK VE KALITSAL TROMBOFİLİ

Samet KAFKAS¹, Gürhan KADIKÖYLÜ²

ÖZET

Gebelikte ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE) maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli faktörlerden birisidir. Gebelikte ilişkili VTE geçiren kadınların 2/3'ünde edinsel ve %30-50'sinde kalıtsal trombofilik risk faktörü saptanmıştır. Gebelikte kalıtsal olarak ortaya çıkan en sık kalıtsal trombofilik nedenleri faktör-V Leiden (FV-L), protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonlarıdır. Kalıtsal trombofilili gebelerde VTE yanı sıra plasental vasküler zedelenme, infarktüs ve fibrinoid nekroz nedeniyle ablatis plasenta, yineleyen gebelik kayıpları, intrauterin fetal ölümler, intrauterin fetal gelişme gerilikleri (İUFGG) ve preeklampsi görülmektedir.

Gebelikte kalıtsal trombofilili tarama testleri gebelik ya da puerperium ile ilişkili VTE, birinci, ikinci trimesterde ortaya çıkan yineleyen gebelik kaybı ve intrauterin fetal ölüm olgularında gereklidir. Ancak şiddetli preeklampsi, İUFGG, ablatis placenta gibi gebelik komplikasyonlarında da önerilebilir. Bu testler özellikle doğumdan 3 ay sonra yapılmalıdır.

Gebelikte ortaya çıkan akut VTE tedavisinde unfraaksiyone heparin (UFH) ya da düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) kullanılmalıdır. Her iki heparin de plasentaya geçmediği için gebelikte güvenlidir. En az UFH kadar etkili olan DMAH'in biyoyararlılığı daha fazla ve yan etkileri daha azdır.

Gebelikte VTE rekürrensi % 1-13 arasındadır. Antitrombin eksikliği ve VTE öyküsü olan tüm kalıtsal trombofilili gebeler yüksek riskte kabul edilmekte ve ağırsif olarak antikoagulan profilaksisi önerilmektedir. VTE öyküsü olmayan heterozigot Protein C eksikliği, homozigot FV-L ve protrombin gen mutasyonlu ve AT eksikliği dışındaki kombine trombofilili gebeler ise orta risk grubunda olup tromboproflaksi yapılmalıdır. Heterozigot PS eksikliği, FV-L, protrombin gen mutasyonları bulunan gebeler ise düşük risk altında olup tromboproflaksi önerilmemektedir. Ancak tromboz için ek bir risk faktörü bulunan, yineleyen bebek kaybı, intrauterin fetal ölüm, şiddetli preeklampsi, İUFGG gibi komplikasyon gelişen, dört saatten uzun sürecek uçak yolculuğuna çıkacak kalıtsal trombofilili gebelerde de tromboproflaksi yapılmalıdır. Tromboproflaksi DMAH ile gebelik boyunca ve doğumdan sonraki ilk altı hafta süresince uygulanmalıdır.

Anaharsözcükler: Kalıtsal trombofilili, gebelik, venöz tromboembolizm

Pregnancy and Hereditary Thrombophilia

SUMMARY

Pregnancy-related venous thromboembolism (VTE) is one of the risk factors that increase maternal mortality and morbidity. Acquired and congenital thrombophilic risk factors were detected in 2/3 and 30-50% of women with VTE related pregnancy, respectively. The most common causes of pregnancy related VTE are factor-V Leiden (FV-L), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutations. In pregnant women with hereditary thrombophilia, both VTE and adverse pregnancy outcomes including pregnancy loss, placental abruption and intrauterine growth retardation (IUGR) can be seen.

Screening tests for hereditary thrombophilia should be done in VTE related to pregnancy or puerperium, recurrent pregnancy loss in the first and second trimester and intrauterine fetal death. Additionally, these screening tests should also be recommended in pregnancy related complications such as severe preeclampsia, IUGR and placental abruption. These tests should be done especially after three months of pregnancy.

Both low molecular weight heparin (LMWH) and unfractionated heparin are the choice of treatment in pregnancy-related VTE. These heparins do not penetrate placenta, so they are safe. Recurrence of VTE in pregnancy is 1-13%. The pregnant women who have antithrombin deficiency and history of VTE with all types of congenital thrombophilia are accepted to be in high-risk group and aggressive thromboprophylaxis should be done in these subjects. Pregnant women who had no history of VTE with heterozygote protein C deficiency and homozigote FV-L and prothrombin gene mutations and combined thrombophilia excluding antithrombin deficiency are in moderate group and thromboprophylaxis should also be done. Heterozygote protein S deficiency, FV-L, prothrombin gene mutations are in low-risk for VTE, so that thromboprophylaxis should not be recommended. However, thromboprophylaxis should be performed in severe preeclampsia, recurrent pregnancy loss, intrauterine fetal death and IUGR and also air travels more than four hours. Thromboprophylaxis with LMWH should be done during the pregnancy and the first six weeks following labor thereafter.

Key words: Hereditary thrombophilia, pregnancy and venous thromboembolism.

Gebelik hiperkoagülabilité nedeni olabilir. Hiperkoagülabilité ile ilişkili olarak gebelerde ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE) maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli faktörlerden

birisidir.¹ Gebelik seyrinde ve 6-8 haftalık postpartum dönemde VTE riski 5-6 kat artmıştır.² Gebelikte derin ven trombozu (DVT) sıklığı %0.05-1.8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran %2.2-3'e kadar

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, AYDIN

yükselmektedir.^{1,3} Gebelikte ortaya çıkan DVT %90 olasılıkla sol bacakta, antenal veya puerperal dönemlerde ve sıklıkta ileofemoral venlerde ortaya çıkmaktadır. Gebelerin %40'ında taburcu olduktan sonra DVT ortaya çıkmaktadır. 35 yaş üzerindeki gebelerde DVT görülme sıklığı yaklaşık 2 kat daha fazladır.⁴ 72.000 doğumun izlendiği bir çalışmada DVT ve pulmoner emboli (PE) sıklığı her bin gebelik için 0.71 ve 0.15 olarak saptanmıştır.⁵ PE genellikle pelvik venlerden kaynaklanmakta ve son trimester'de ya da puerperal dönemlerde görülmektedir. Her ne kadar gebelerde PE milyonda 12 ölüme neden olsa da gebelikte ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır.⁶

Daha önce VTE geçirmiş gebelerde rekürrens %0-15 arasında değişiklik göstermektedir.⁷ VTE öyküsü bulunan ve antenatal dönemde trombotik alan 125 gebenin izlendiği bir çalışmada VTE rekürrensi %2.4 bulunmuştur. Bu çalışmada geçici ya da kalıcı trombotik risk faktörü olmayan gebelerde DVT rekürrens olasılığı yok iken saptanabilir trombofilik risk faktörü olanlarda bu oran %5.9'dur.⁸ DVT nedeniyle tedavi gören kadınların %80'inde post-trombotik sendrom ve %60'ında derin venöz yetersizlik gelişmektedir.⁹ Tedavi edilen ve bandaj kullanan gebelikte ilişkili DVT'da venöz ülser gelişimi şansı 10 yıllık izlemde %6 iken tedavi edilmeyenlerde 6-31 yıllık takiplerde %19-28 olarak saptanmıştır.¹⁰

Kalıtsal ve edinsel trombofilik faktörler

Gebelikte hiperkoagülabilitateye yol açan edinsel ve kalıtsal bir çok trombofilik faktör vardır. Gebelikte ilişkili VTE geçiren kadınların 2/3'ünde edinsel ve %30-50'sinde kalıtsal trombofilik risk faktörü saptanmıştır. Oysa gebelikleri normal seyreden gebelerin ancak %20'sinde trombofilik faktör görülmektedir.^{5,7,10,11}

Virchow'un 1856 yılında tanımladığı gibi trombozda damar endotelinde zedelenme, staz ve kan bileşenlerinde değişiklikler rol oynamaktadır.¹² Gebelikte büyümüş uterusun alt ekstremitte ve kalça venlerine basısı staza yol açmaktadır.¹³ Sezaryen ve preeklampside ise pelvik ven endotelinde zedelenme olmaktadır.^{1,3} Gebelikte koagülasyon mekanizmasında bir çok değişiklik meydana gelmektedir. Özellikle ilk trimester'in sonunda fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri II, VII, VIII, XII %20-200 kadar artmaktadır. İkinci trimestirden itibaren de endojen antikoagülanlar olan antitrombin (AT), protein C (PC) ve protein S (PS), doku faktör yolu inhibitör düzeylerinde azalma oluşur. Plasentada zengin olarak bulunan doku faktörü ve plasminojen aktivator inhibitör-2 (PAI-2) düzeylerinde artış, trombositlerin aktivasyonu, agregasyonunda artış ve turnover hızlanması hiperkoagülabilitate rol oynayan diğer faktörlerdir. Plasentanın ayrılmasından saatler içerisinde fibrinolitik aktive ve 4 hafta içerisinde de koagülasyonda rol oynayan koagülasyon faktörleri

normale dönmektedir.¹⁴⁻¹⁶

Tablo.1'de gebelikte tromboza yol açabilen kalıtsal ve edinsel faktörler görülmektedir.

Tablo 1. Gebelikte venöz tromboembolizm için risk faktörleri

Ailede venöz tromboembolizm ya da kalıtsal trombofili öyküsü
Daha önce geçirilmiş venöz tromboembolizm öyküsü
Yaş >35
İmmobilizasyon (yatak istirahati ve alt ekstremitte fraktürü)
Parapleji
Cerrahi ya da sezaryen
Obezite (Vücut kitle indeksi >29 kg/m ²)
Hiperemesis/dehidratasyon
Multiparite (>4)
Uçak seyahati

Kalıtsal trombofili

Antitrombin eksikliği
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin G20210A mutasyonu
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 gen mutasyonu
Trombomodulin gen mutasyonu
Glikoprotein IIIa mutasyonu
Disfibrinojenemi
Metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu
Faktör VIII düzeylerinde artış (>150 IU/dl)

Edinsel trombofili

Antifosfolipid sendromu
Aktive protein C direnci
Orak hücreli anemi
Talasemi intermedia
Malignite
Nefrotik sendrom
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Hiperhomosisteinemi
Sepsis
Preeklampsi
Üriner sistem infeksiyonları
İntravenöz ilaç bağımlılığı
Ablatio plasenta gibi major obstetrik kanamalar
Ovarian hiperstimülasyon sendromu
Oral kontraseptif kullanımı
Karaciğer hastalıkları
Miyeloproliferatif hastalıklar (Polistemia vera, esansiyel trombositemi)
Diabetes mellitus
Cushing hastalığı
Heparinin yol açtığı trombositopeni

Gebelikte Kalıtsal Trombofili

Kalıtsal trombofilili gebelerde VTE yanı sıra plasental vasküler zedelenme, infarktüs ve fibrinoid nekroz nedeniyle ablatio plasenta, yineleyen gebelik kayıpları, intrauterin fetal ölümler, intrauterin fetal gelişme gerilikleri (İUFGG) ve preeklampsi görülmektedir. Kupferminc ve ark.¹¹ bir çalışmada kalıtsal trombofili sıklığını preeklampside %64.7, gebelik kaybında %50, İUFGG'de %61.4 ve ablatio

plasentada %70 bildirmişlerdir.

Gebelikte kalıtsal olarak ortaya çıkan en sık kalıtsal trombofili nedenleri faktör-V Leiden (F-VL), protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonlarıdır.^{10,11,14,17-19}

Aktive protein C direnci ve Faktör-V Leiden mutasyonu

İlk kez 1993 yılında Dahlback²⁰ aktive protein C direnci (APC-D) ve bundan bir yıl sonra da Greengard²¹ kalıtsal APC-D'den sorumlu olarak F-VL mutasyonunu tanımlamışlardır. Bu noktasal mutasyonda faktör-V'i kodlayan genin 1691. nükleotidinde guaninle adeninin yer değiştirmesi sonrasında faktör-V'in yapısındaki 506.pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmektedir.²¹

Normalde trombin-trombomodulin kompleksi ve PS kofaktörü ile aktive olan PC, faktör V ve VIII'in inaktivasyonunda rol oynamaktadır. F-VL mutasyonunda ise bu pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamaktadır ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır.^{21,22}

Yineleyen VTE'nin %20-60'ını oluşturan APC-D en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal APC-D'nin %95'ini meydana getiren F-VL mutasyonun %90-95'i heterozigot olarak görülmektedir.²² F-VL mutasyonu Avrupa ülkelerinde daha siktir. Sağlıklı bireylerde %3-12, ilk kez VTE geçirenlerde %18-20 sıklığında görülür iken tüm trombofililerin %50'sini meydana getirmektedir. 400-500 gebede bir F-VL mutasyonu görülmektedir.⁵ Ancak VTE'li gebelerin %24-46'sında F-VL mutasyonu mevcuttur.^{1,2,5} F-VL mutasyonu olan hastalarda tromboz relatif riski homozigotlarda 80 kat, heterozigotlarda 7-10 kat, oral kontraseptif kullananlarda 35-50 kat, heterozigot gebelerde 4-16 kat, hormon replasman tedavisi alanlarda 13-16 kat artmıştır.^{1,2,5,23}

Gebelik ya da puerperiumda VTE geçiren 119 ve 42 gebenin incelendiği iki çalışmada F-VL mutasyonunun VTE relatif riskini 6.9-9.3 kat arttırdığı görülmüştür.^{24,25} Gebelerin %45-60'ında F-VL mutasyonu bulunmasına rağmen bebek kaybına yol açabilecek geçici APC-D görülebilmektedir. Bunun nedeni tam belirli olmamakla birlikte gebelikte azalan kofaktör PS düzeylerinde azalma olabilir.^{1,26} 72000 gebenin incelendiği geniş bir çalışmada asemptomatik F-VL mutasyonlu bir gebede VTE riski %0.23 iken kontrol gurubunda %0.1-0.2 bulunmuştur (5). Diğer bir çalışmada ise F-VL mutasyonu taşıyan 119 gebede gebelikte ilişkili VTE gelişme riski benzer bir şekilde %0.2 bulunmuştur.²

Kupferminc ve ark.¹¹ F-VL mutasyonlu hastaların %20'sinde şiddetli preeklampsi, açıklanamayan bebek kayıpları, İUFGG ve ablatio plasenta gibi obstetrik komplikasyonların varlığını rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda preeklampsi gebelerde F-VL mutasyonu sıklığı %8.9 ve Odds oranı

4.5 olarak saptanmıştır (17,27). F-VL mutasyonlu gebelerde plasental infarktüs 10 kat daha sık ortaya çıkmakta bu da ablatio plasentaya neden olmaktadır. F-VL mutasyonlu gebelerin %15-30'unda ablatio plasenta görülmektedir.^{28,29} Yineleyen (≥ 3) gebelik kaybı olan anne adaylarında F-VL mutasyonu sıklığı %8-32 ve Odds oranı 2-7 saptanmıştır. Gebelik kayıpları genellikle ilk trimestirde görülmektedir.^{30,31} Bir çalışmada F-VL mutasyonlu yineleyen bebek kaybı olan 16 hastanın takibinde canlı bebek doğum şansı %37.5 bulunmuştur.³² F-VL mutasyonu ile İUFGG arasındaki ilişki tam açık değildir. İki meta-analizde risk oluşturduğu ileri sürülmekte ise bazı çalışmalarda kontrollerden fark olmadığı saptanmıştır.^{33,34} Kupferminc ve ark.¹¹ preeklampsili ve İUFGG olanlarda FV-L mutasyonu sıklığını kontrol gurubundan 4 kat fazla olarak %26 bulmuşlardır

Protrombin G20210A gen mutasyonu

Kalıtsal trombofililer arasında ikinci sıklıkta görülen protrombin G20210A gen mutasyonu ilk kez 1996 yılında Poort tarafından tanımlanmıştır.³⁵ Bu noktasal mutasyonda protrombin geninin 3' ucunda 20210 nolu guanin ile adenin yer değiştirmiştir. Karaciğerden protrombin üretimi ve artmış trombin oluşumu tromboza eğilim ortaya çıkarmaktadır.^{22,35}

Protrombin G20210A gen mutasyonu Avrupa ülkelerinde daha sık görülmekle birlikte sağlıklı bireylerin %0.06-2'sinde mevcuttur. İlk kez VTE geçiren bireylerin %6-7.1'inde protrombin G20210A gen mutasyonu görülür iken tüm trombofililerin %18'ini oluşturur.²² Protrombin G20210A gen mutasyonu olanlarda tromboz için relatif risk 2-6 kat artmıştır. Eğer oral kontraseptif kullanımı mevcut ise risk 16 kat, gebelikte ise 10-15 kat artmaktadır.^{2,22,24,34,36} Rekürrens VTE ise F-VL mutasyonundan daha az görülmektedir.²²

Gebelerde yapılan iki çalışmada protrombin G20210A gen mutasyonunun VTE relatif riskini 10.2-15.2 kat arttırdığı saptanmıştır.^{24,25} Bu mutasyonu taşıyan gebelerde VTE gelişme riski ise %0.5 olarak bildirilmektedir.^{2,5} Martinelli ve ark.³⁷ gebelikte ya da puerperiumda en az bir VTE atağı geçiren 119 gebede protrombin G20210A gen mutasyonu için VTE relatif riskini 2.9 ve nüks oranını %0.3 bulmuşlardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlar ile protrombin G20210A gen mutasyonu arasında tek başına nedensel bir ilişki gösterilememiştir.^{33,38,39} Ancak bazı çalışmalarda gebelerde bu mutasyonun yineleyen gebelik kaybı için 3.2 relatif risk taşıdığı ve F-VL mutasyonu ile birlikte görüldüğünde ise bu riskin 3 kat daha arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda yineleyen gebelik kaybında %4-13 oranında protrombin G20210 gen mutasyonu sıklığı bildirilmiştir.^{28,33,40} İUFGG olan gebelerde kontrollerden 5.5 kat, ablatio plasentalılarda ise yaklaşık 6 kat daha fazla protrombin G20210A gen mutasyonu daha fazla

görülür iken preeklampsi ile bir ilişki kurulamamıştır.^{33,41-43}

Hiperhomosisteinemi ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu

Methioninin son ürünü olan homosistein metabolizmasında genetik ya da edinsel bozukluklar sonrasında ortaya çıkan hiperhomosisteinemi inme, VTE, koroner ve periferik arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{22,44}

Homosisteinin remetilasyon ile methionine dönmesini sağlayan metilentetrahidrofolat redüktazı (MTHFR) kodlayan genin 677.pozisyonunda sitozin ile timinin yer değiştirmesi ile 222.aminoasitte alanin yerine valin geçmesi ile ortaya çıkan noktasal mutasyon sonucu kalıtsal olarak hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilir.^{22,41} MTHFR gen mutasyonu sağlıklı toplumlarda %2-15 ve ilk VTE atağı geçirenlerde ise %10-25 oranında görülmektedir.^{2,2,46} Hiperhomosisteinemi (>18.5mol/L) VTE için 2.7-3.5 kat relatif risk taşımaktadır.^{23,47} Hiperhomosisteinemi çeşitli mekanizmalar ile tromboza yol açmaktadır. Bu faktörler endotelial zedelenme, intima kalınlaşması, düz kas hipertrofisi, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lipoprotein (a) artışı, endotele monositlerin migrasyonu, F-V ve doku faktörü aktivasyonu, trombin oluşumu, tromboxan-A₂, trombosit adezyon ve agregasyon artışı, nitrik oksit, prostasiklin, doku plazminojen aktivatör, trombomodulin, heparin sülfat azalması, APC-D oluşumu yani sıra DNA hipometilasyonudur.^{22,48,49}

Yapılan çalışmalarda MTHFR gen mutasyonunun gebelikte VTE riskini arttırmadığı saptanmıştır.⁵⁰ İki çalışmada ise Odds oranı 0.75 ve 0.8 bulunmuştur.³³ Hiperhomosisteinemi ablatis placentada %26, intrauterin fetal ölümden %11, İUFGG'de %38, yineleyen gebelik kayıplarında %18 oranlarında saptanmıştır. Ancak MTHFR gen mutasyonu gebelik ile ilgili olan bu komplikasyonlarda tek başına risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Beraberinde B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliği olanlarda ise risk artmaktadır.^{11,31,51} Preeklampsi gebelerde MTHFR gen mutasyonu kontrollerden yaklaşık 1.5-2.5 kat daha sıktır.^{39,43,51}

Antitrombin eksikliği

Karaciğer ve endoteliden sentezlenen AT temelde trombin ve F-X ile zayıf olarak F-IX, XI, XII inhibisyonunu sağlamaktadır.²² Sağlıklı bireylerin %0.02'sinde, ilk VTE atağı geçirenlerin %1'inde izlenen AT eksikliği trombofilili hastaların %4-8'ini meydana getirmektedir.^{22,52} Yüzden fazla mutasyonu bildirilmiş olan AT eksikliği yaşam boyu relatif tromboz riskini 40 kat arttırmaktadır. VTE yanı sıra AT eksikliği olan kadınlar oral kontraseptif kullandığında %27.5 ve gebe kaldığında ise %50-70 oranında VTE görülmektedir.^{22,52-55} Gerhardt ve ark.² 119 gebede AT eksikliğinde VTE relatif riskini 1.05 bulmuşlardır.

72.000 gebe retrospektif olarak incelendiğinde venöz tromboz riski AT eksikliği tip-I (kantitatif) için 1:2.8, tip-II (kalitatif) için ise 1:42 saptanmıştır.⁵ Başka bir çalışmada ise Odds oranları tip-I ve II için sırasıyla 282 ve 28 bildirilmiştir.⁵⁶

AT eksikliğinde gebelik komplikasyonları görülebilmektedir.^{31,54,55} AT eksikliğinde preeklampsi sıklığı.⁵⁵ Yineleyen bebek kayıpları kontrollerden 2-5 kat daha fazladır.^{18,19,55} Yapılan bazı kontrollü çalışmalarda ablatis placentae, İUFGG ve intrauterin fetal ölümün homozigot olgular dışında kontrollerden daha sık olarak görülmediği görülmüştür.^{1,22,51,55}

Protein C ve S eksikliği

PC karaciğer, PS ise karaciğer, endotel, beyin, megakaryosit, böbrek ve testisin Leydig hücrelerinde sentez edilen K vitamini bağımlı plazma proteinleridir. PC, PS'nin kofaktörlüğünde endotel yüzeyindeki trombin-trombomodulin kompleksi ile aktive olmakta (aktive protein C veya APC) ve F-V ve VIII inaktivasyonunu sağlamaktadır. APC aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör-3 nötralizasyonu ile profibrinolitik aktiviteye de sahiptir.²² 100-160 farklı mutasyonu saptanmış PC ve PS eksikliklerinde gerek venöz gerekse de arteriyel trombozlar görülmektedir.

PS eksikliği sağlıklı bireylerin %0.003-1'inde, ilk kez VTE geçirenlerin %12.3'ünde rastlanır iken kalıtsal trombofililerin %3-13'ünü oluşturur. PC eksikliğinde ise bu oranlar sağlıklı bireylerde %0.2-0.4, ilk kez VTE geçirenlerde %3-4.8 ve trombofilili ailelerde %6-8'dir.^{22,52,54} PS eksikliği olanlarda %25 olasılıkla arteriyel tromboz izlenebilir. PS eksikliği olanlarda yaşamlarının bir döneminde VTE görülme olasılığı 27 yaş öncesinde %50 iken 50-60 yaşlarında %75-100'e ulaşmaktadır ve tromboz için relatif risk 36 kat artmaktadır.²² PS eksikliği olan gebelerde %0-6 ve puerperiumda %7-22 oranında VTE görülmektedir.¹ Kupfermanc ve ark.⁵⁷ PS eksikliğinde preeklampsi sıklığını kontrollerden 10.7 kat daha fazla saptarken Dekker ve ark.⁵⁸ ise PS eksikliğinde preeklampsi sıklığını %24.7 bulmuşlardır.

PC eksikliğinde arteriyel tromboz sıklığı %5 altında olup 40 yaşın altında tromboz olasılığı %50 iken 50-60 yaşlarında %75-90'a kadar yükselmektedir. Yaşam boyu tromboz için relatif risk 31 kat artmış iken Odds oranı 6-9 kat artmıştır.²²

PC eksikliğinde VTE sıklığı gebelikte %3-10 ve puerperiumda %7-19'dur.¹ 72.000 gebenin incelendiği bir çalışmada PC eksikliğinde VTE riski 1:113 saptanmıştır.⁵ Daha önce yapılan çalışmalar hem PC hem de PS eksikliğinde gebelik ile ilgili olarak görülen tüm komplikasyonların sık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu komplikasyonların oranları tam olarak bilinmemektedir ve kontrollü çalışmalar yeterli değildir.^{19,33,51}

Tablo 2'de kalıtsal trombofilinin toplumda ve gebelerde görülme sıklıkları ile tromboz riski verildi.

Tablo 2-Kalıtısal trombofili sıklığı ve tromboz

	Toplumdaki sıklığı	İlk VTE'de sıklığı	Tromboz riski	Gebelikteki sıklığı	Gebelikte tromboz riski (relatif risk)	Gebelikte tromboz sıklığı
Faktör-V Leiden (homozigot) (heterozigot)	% 3-12	% 18-23	x80-100 x7-10	% 0.2-0.25	x 5.3 x 25.4	% 0.26 % 1.5
Protrombin G20210A	% 0.06-2	% 6-7.1	x2-6	% 2.5-3.2	x 10.2-15.2	% 0.37
MTHFR	% 2-15	% 10-25	x2.7-3.5	% 6.3-8	Arttırmaz	-----
AT eksikliği	% 0.02	% 1	x40	% 1.8	<% 85 x3 <% 60 x119	<% 85 % 0.19 <% 60 % 7.2
Protein C eksikliği	% 0.2-0.4	% 3-4.8	x31	% 3-10	<% 73 x3 <% 50 x13	<% 73 % 0.18 <% 50 % 0.8
Protein S eksikliği	% 0.003-1	% 12.3	x36	% 0-6	Arttırmaz	% 0.06

Hangi gebelere kalıtısal trombofili testleri yapılmalı?

Kalıtısal trombofili testleri tarama testleri için kullanılmamalıdır. Ancak Tablo-3'de belirtilen durumlar söz konusu ise akut tromboembolizm tedavisi yapıldıktan sonra bu testlerin en az 6 ay sonra yapılması önerilmektedir.²²

Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar bulunmasa da kalıtısal trombofili testlerinin araştırılması;

1-Gebelik ya da puerperium ile ilişkili VTE,

2-Birinci-ikinci trimesterde ortaya çıkan yineleyen gebelik kaybı ve intrauterin fetal ölümdedir.

Şiddetli preeklampsi, İUFGG, ablatisi placenta gibi gebelik komplikasyonlarında da önerilebilir. Bu testler özellikle doğumdan 3 ay sonra önerilmektedir.^{1,10,17,29,31,51}

Tablo 3. Kalıtısal trombofili için tarama yapılması gereken hastalıklar

Genç yaşta (<45 yaş) venöz tromboembolizm
İdiopatik venöz tromboembolizm
Yineleyen venöz tromboembolizm
Atipik bölgelerde (mezenter, portal, hepatik, serebral sinüsler, üst ekstremiteler) venöz tromboembolizm
Aile bireylerinde saptanmış trombofili öyküsü
Aile bireylerinde venöz tromboembolizm öyküsü
Açıklanamayan bebek kaybı/düşük
Warfarine bağlı deri nekrozu
Neonatal tromboz (purpura fulminans, yeni doğanda yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu)
Massif tromboz

Kalıtısal trombofilili gebelerde tedavi ve profilaksi

Gebelik ve puerperiumla ilişkili ortaya çıkan VTE şüphesinde hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Günümüzde en uygun tedavi unfraksiyone heparin (UFH) ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisidir. Her iki heparin de plasentaya geçmediği için gebelikte güvenlidir. Yapılan çalışmalarda DMAH'in biyoyararlılığı UFH'den daha fazla, etkinliği ve güvenilirliği de en az UFH kadar olduğu gösterilmiştir.^{22,59-61}

İntravenöz bolus olarak 80 U/kg başlanmalı ve daha sonra 18 U/kg/saat infüzyon ile devam edilmelidir. UFH dozu 6 saat sonra bakılacak aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTZ) göre ayarlanmalı ve 1.5 -2.5 kat arasında tutulmalıdır. Anti-FXa düzeyinin 0.3-0.7 IU/ml olması önerilmektedir. Gebelikte UFH kullanımı sonrasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlar %2 sıklığında izlenen osteoporozla bağlı patolojik fraktürler ve %1-3 oranında görülen heparinin yol açtığı trombositopenide (HYT) meydana gelen trombotik olaylardır. HYT için trombotik izlemi yapılmalı ve geliştiğinde heparin kesilerek heparinoidler, hirudin, hirulog ve pentasakkaridler gibi diğer antikoagulan ilaçlar ile yoğun tedavi uygulanmalıdır. DMAH anti-FXa/anti-FII oranı UFH'den 2-4 kat daha fazladır. DMAH'in dozu kullanılan DMAH'nin tipine göre değişiklik göstermektedir ve anti-FXa 0.5-0.8 IU/ml arasında olacak şekilde monitorize edilmelidir. AT eksikliğinde heparin dozları yüksek tutulmalıdır. DMAH daha az oranda osteopeni, kanama, HYT gibi komplikasyonlara yol açmaktadır.^{10,22,62,63}

HYT ve aşırı duyarlılık nedeniyle gebelerde heparine alternatif olarak bir heparinoid olan danaparoid ve bazı olgularda direkt trombin inhibitörü hirudinler kullanılmıştır. Hirudin süte geçmez iken plasentaya geçebilmektedir. Ancak gebelikte kullanımı ile ilgili olarak randomize kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Trombotik tedaviden gebelerde maternal ve fetal kanamalar nedeniyle sakınılmalıdır.⁶⁴⁻⁶⁶

Oral antikoagulan bir ilaç olan warfarin plasentaya geçmektedir ve teratojenik etkisi bulunmaktadır. Gebelerde özellikle ilk 12 haftalık dönemde %5 oranında nazal hipoplazi, hidrosefali, kondral kalsifikasyon, skolyoz, kısa ekstremiteler ve falankslara, gebeliğin her döneminde de neonatal ve maternal hemorajiye yol açtığı için gebelikte kullanılmamalıdır.^{10,22,63}

Gebelik boyunca ve doğum sonrası 6 haftalık dönemde heparin kullanıldıktan sonra warfarin başlanmalı ve VTE atağından itibaren en az 6 ay süre ile warfarin verilmelidir. Warfarin süte geçmediği için puerperiumda güvenlidir. Ancak PC, PS eksikliği ve

homozigot F-VL mutasyonlu gebelerde deri nekrozu ve tromboz açısından heparinin en az bir hafta devamı önerilmektedir.^{23,64}

Gebelikte VTE rekürrensi çeşitli çalışmalarda %1-13 olarak bildirilmiştir.¹⁰ Kalıtsal trombofilili gebelerde tromboproflaksi için British Committee for Standards in Haematology rehberliğinde üç risk gurubu tanımlanmıştır.⁶⁷ AT eksikliği ve VTE öyküsü olan tüm kalıtsal trombofilili gebeler yüksek riskte kabul edilmekte ve agresif olarak antikoagulan proflaksisi önerilmektedir. VTE öyküsü olmayan heterozigot PC eksikliği, homozigot FV-L ve protrombin gen mutasyonlu ve AT eksikliği dışındaki kombine trombofilili gebeler ise orta risk gurubundadır. Heterozigot PS eksikliği, FV-L, protrombin gen mutasyonları bulunan gebeler ise düşük risk altındadır.

Tablo 4'de kalıtsal trombofilili gebelerde antikoagulan ilaç uygulaması görülmektedir.

Tablo 4. Kalıtsal trombofilide heparin kullanımı

1-Akut venöz tromboembolizm atağı (Grade-C kanıt düzeyi)

Unfraksiyonel heparin (UFH): 80 U/kg bolus, 18 U/kg/saat infüzyon ile, aPTZ (1.5-2.5 kat uzun olmalı) veya anti-FXa düzeyinin 0.3-0.7 IU/ml 7-10 gün süre ile. Daha sonra gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar SC günde 2 kez verilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): 7-10 gün süre ile anti-FXa düzeyinin 0.5-0.8 IU/ml olmalı. Daha sonra gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar uygulanır.

Dalteparin 200 anti-factor Xa units/kg günde bir kez
Enoxaparin 1.0 mg/kg günde iki kez ya da 1.5 mg/kg günde bir kez

Nadroparin 200 anti-factor Xa units/kg günde bir kez
Tinzaparin 175 anti-factor Xa units/kg günde bir kez

2-Proflaksi (Grade-C kanıt düzeyi)

Yüksek risk (UFH/DMAH günde 2 kez, gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar SC)

a-Daha önce venöz tromboembolizm öyküsü olanlar
b-Antitrombin eksikliği

Orta risk (Venöz tromboembolizm öyküsü yok, UFH/DMAH günde 1 kez, gebelik boyu ve postpartum 6 haftaya kadar SC)

a-Heterozigot protein C eksikliği

b-Homozigot Faktör V-Leiden gen mutasyonu

c-Homozigot protrombin gen mutasyonu

d-Kombine trombofilili (AT eksikliği ile birlikte değil)

Düşük risk (VTE öyküsü yok, tromboz için ek risk faktörleri var ise tromboproflaksi önerilir)

a-Heterozigot protein S eksikliği

b-Heterozigot Faktör V-Leiden gen mutasyonu

c-Heterozigot protrombin gen mutasyonu

AT eksikliği dışındaki kalıtsal trombofilili taşıyıcılarında eğer ek bir risk faktörü var ise asemptomatik olsalar bile tromboproflaksi yapılabilir. MTHFR gen mutasyonunda tromboproflaksi önerilmemektedir. Ancak gebelikte B₆ ve B₁₂ vitaminleri ile folik asit eklenmesi gerekebilir.

Yineleyen bebek kaybı, intrauterin fetal ölüm, şiddetli preeklampsi, İUFGG gibi komplikasyon gelişen, 4 saatten uzun sürecek uçak yolculuğuna çıkacak kalıtsal trombofilili gebelerde de elastik kompresyon çorapları ile birlikte tromboproflaksi önerilmektedir. Özellikle bir DMAH olan enoxaparin 40-80 mg/gün yineleyen bebek kayıplarında etkili bulunmuştur.^{10,19,24,68}

Tromboproflaksi DMAH ile gebelik boyunca ve doğumdan sonraki 6 haftalık süreye kadar uygulanmalıdır.^{19,22,62,63,68} Tromboproflaksi için düşük doz 60-100 mg/gün aspirin kullanımı antifosfolipid sendromu dışındaki kullanımı tartışmalıdır.^{10,22,63}

Antifosfolipid sendromlu yineleyen bebek kayıpları olan gebelerde tek başına yararlı olmadığı ancak DMAH ile birlikte bebek kaybı riskini %54 oranında azalttığı saptanmıştır.^{24,68,69}

Elastik kompresyon çorapları da tromboproflakside kullanılmaktadır.^{10,20,63} AT eksikliği olan gebelerde rekombinan AT ve PC eksikliğinde de PC konsantreleri verilebilir.^{22,63,70}

KAYNAKLAR

1. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:243-59.
2. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. N Engl J Med. 2000;342:3749.
3. Greer IA. The special case of venous thromboembolism in pregnancy. Haemostasis 1998;28 (Suppl.3);57:543-52.
4. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996;41:836.
5. McColl MD, Ramsey JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997;78:11838.
6. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts: trends and prevention. N Engl J Med 1987;316:667-72.
7. Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, et al. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. Is there a need for thromboprophylaxis? Am J Obstet Gynecol 1989;160:90-4.
8. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrences of Clot in this pregnancy study group. N Engl J Med 2000;343:1439-44.
9. McColl M, Ellison J, Greer IA et al. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. Br J Haematol 2000;108:2724.
10. Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:261-78.
11. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999;

- 40:913.
12. Makin A, Silverman SH, Lip GYH. Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. *QJM* 2002;95:1992-10.
 13. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Pre-eclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endothelial invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
 14. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod* 1996;1:107-16.
 15. Booth N, Reith A, Bennett B. A plasminogen activator inhibitor (PAI-2) circulates in two molecular forms during pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;59:77-9.
 16. Clarke P, Brennan J, Conkie JA et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70.
 17. Grandone E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:321-32.
 18. Vossen CY, Preston FE, Conard J, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004;1:592-6.
 19. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:412-24.
 20. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Natl Acad Sci* 1993;90:1004-8.
 21. Greengard JS, Sun X, Xu X, et al. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994;343:1361-7.
 22. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11th edition, Philadelphia 2004:1713-58.
 23. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:367-79.
 24. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: Roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;170:1324-8.
 25. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1998;81:1982-02.
 26. Brenner B, Mandel H, Lanir N et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Brit J Haematol* 1997;7:5514.
 27. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K & Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:902-5.
 28. Lindqvist PG, Swensson PJ, Marsal K, et al. Activated protein C resistance and pregnancy. *Thromb Haemost* 1996;81:532-7.
 29. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, et al. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 2003;88:785-8.
 30. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998;128:1000-3.
 31. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:311-20.
 32. Rai R, Backos M, Elgaddal S, et al. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442-5.
 33. Robertson L, Wu O, Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:453-8.
 34. Verspyck E, Borg JY, Cam-Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:36-40.
 35. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3' untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
 36. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
 37. Martinelli I, DeStafano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilias and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5.
 38. Camilleri RS, Peebles D, Portmann C, et al. 455G/A-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:1394-7.
 39. Vefring H, Lie RT, Odegard R, et al. Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia. *Epidemiology* 2004;15:3172-22.
 40. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;43:1015-8.
 41. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001;86:4283-1.
 42. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;11:963-7.
 43. De Maat MPM, Jansen MWJC, Hille ETM, et al. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes. *J Thromb Haemost* 2004;2:1588-93.
 44. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
 45. Welch GN. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
 46. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, et al. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:3966.
 47. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
 48. Lentz SR, Piegors DJ, Fernandez JA, et al. Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood* 2002;100:2108-12.
 49. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2000;22:133-43.
 50. McColl MD, Ellison J, Reid F, et al. Prothrombin

- 20210GA, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:5679.
51. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol 2003, 1:111.
52. Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. J Clin Pathol 2000;53:57380.
53. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. N Engl J Med 1996; 335:108-14.
54. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S., et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. Thromb Haemost 1994; 72:352-8.
55. Gebhardt GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? Curr Opin Obstet Gynecol 2003,15:5016.
56. Younis J, Samueloff A. Gestational vascular complications. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:135-51.
57. Kupferminc MG, Fait G, Many A et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. Obstet Gynecol 2000;96:145149.
58. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 10421048.
59. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996;87:3803.
60. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG 2001;108:113440.
61. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy: a systemic review. Thromb Haemost 1999;81:66872.
62. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, et al. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2003;520-39.
63. Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol 2003;17:471-89.
64. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. Thromb Haemost 2005;93:63-9.
65. Macchi L, Sarfati R, Guicheteau M, et al. Thromboembolic prophylaxis with danaparoid (Orgaran) in a high-thrombosis-risk pregnant woman with a history of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and Widal's disease. Clin Appl Thromb Hemost 2000;6:187-9.
66. Lindhoff-Last E, Bauersachs R. Heparin-induced thrombocytopenia-alternative anticoagulation in pregnancy and lactation. Semin Thromb Hemost 2002;28:439-46.
67. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114:51228.
68. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications-Yes. J Thromb Haemost 2003;1:2070-2.
69. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with the antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol 2002;99:13544.
70. Richards EM, Makris M, Preston FE. The successful use of protein C concentrate during pregnancy in a patient with type 1 protein C deficiency, previous thrombosis and recurrent fetal loss. Br J Haematol 1997;98:6601.

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd.Doç.Dr. Samet KAFKAS
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
AYDIN

Tel :0.256. 2120020
Faks :0.256. 2146495
E-Posta :skafkas@adu.edu.tr

Geliş Tarihi : 04.05.2005
Kabul Tarihi : 03.08.2005