



Trombofilili Araştırmaları

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŐ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Trombofili

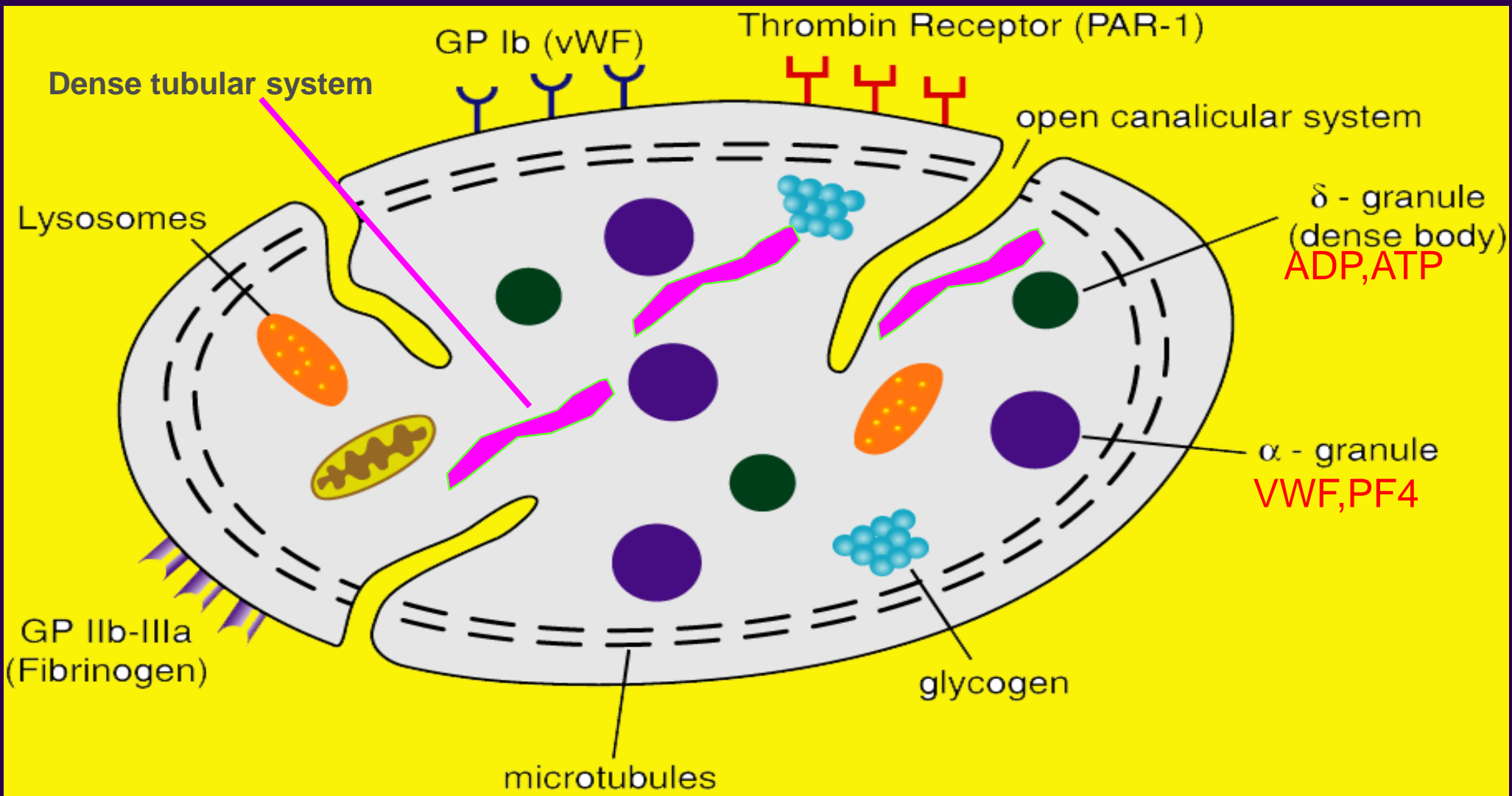
❖ Pıhtılaşmaya eğilim

❖ Akkiz veya edinsel

❖ Psikiyatri dahil tıbbın tüm dallarını kapsar!!!

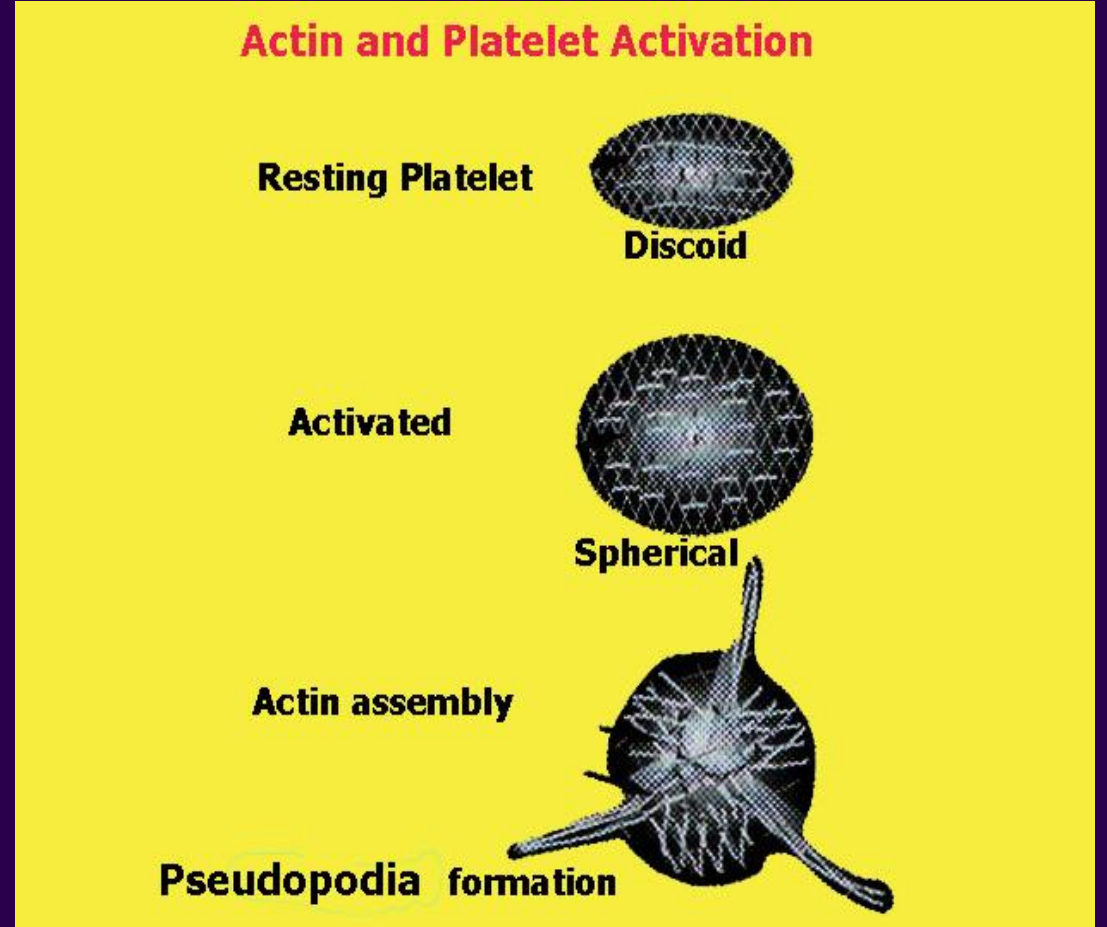
Normal Hemostaz

- ❖ Normalde yaralanma veya kesiğe yanıtı:
 - ❖ Plateletler - primer hemostaz,
 - ❖ Pıhtılaşma faktörleri - sek. hemostaz
 - ❖ Yaralanma bölgesinde PLT-fibrin pıhtısı

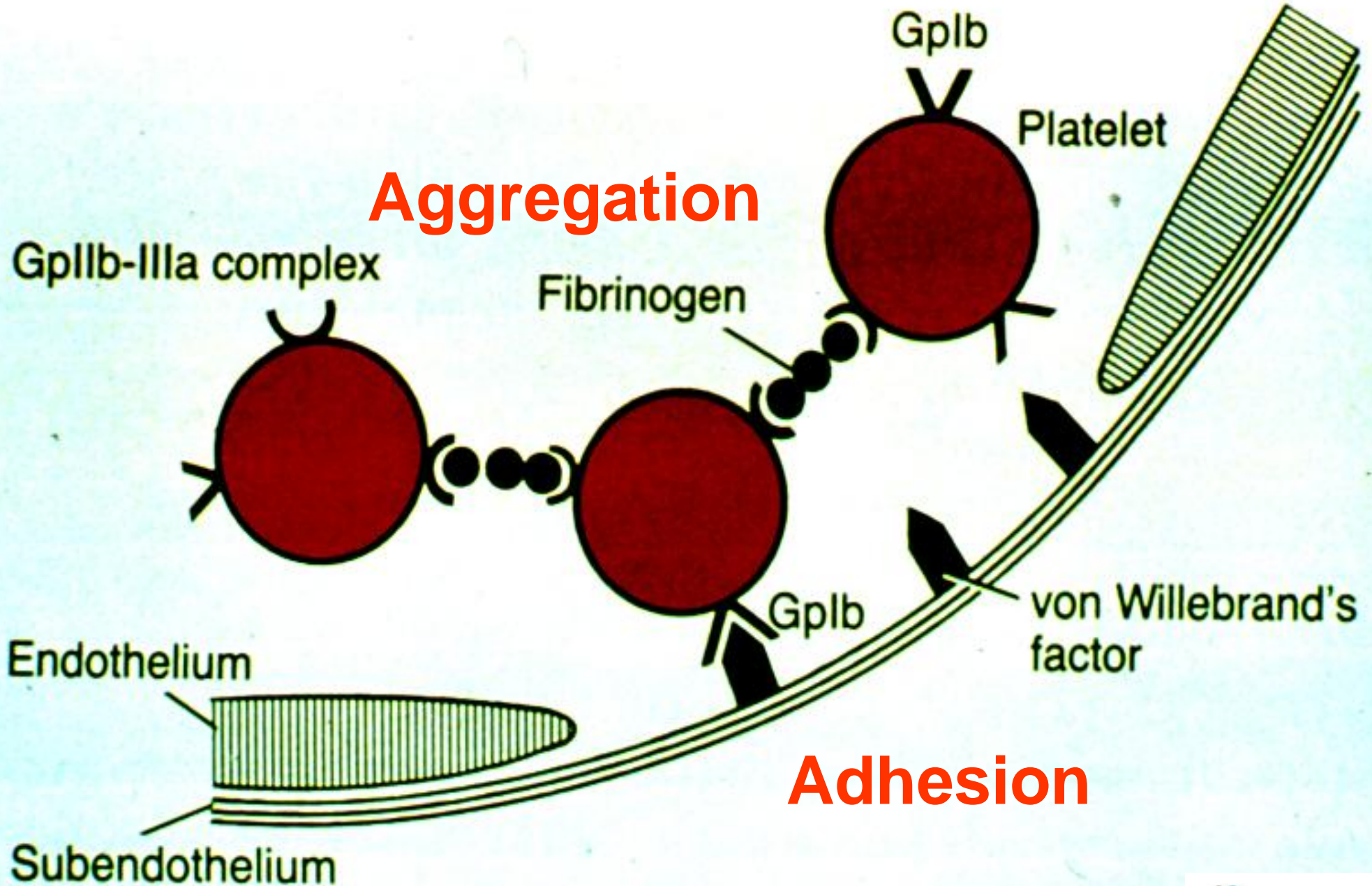


Platelet Aktivasyonu

- ❖ Şekil değişikliği
- ❖ Adhezyon
- ❖ Sekresyon
- ❖ Agregasyon
- ❖ Pıhtı retraksiyonu

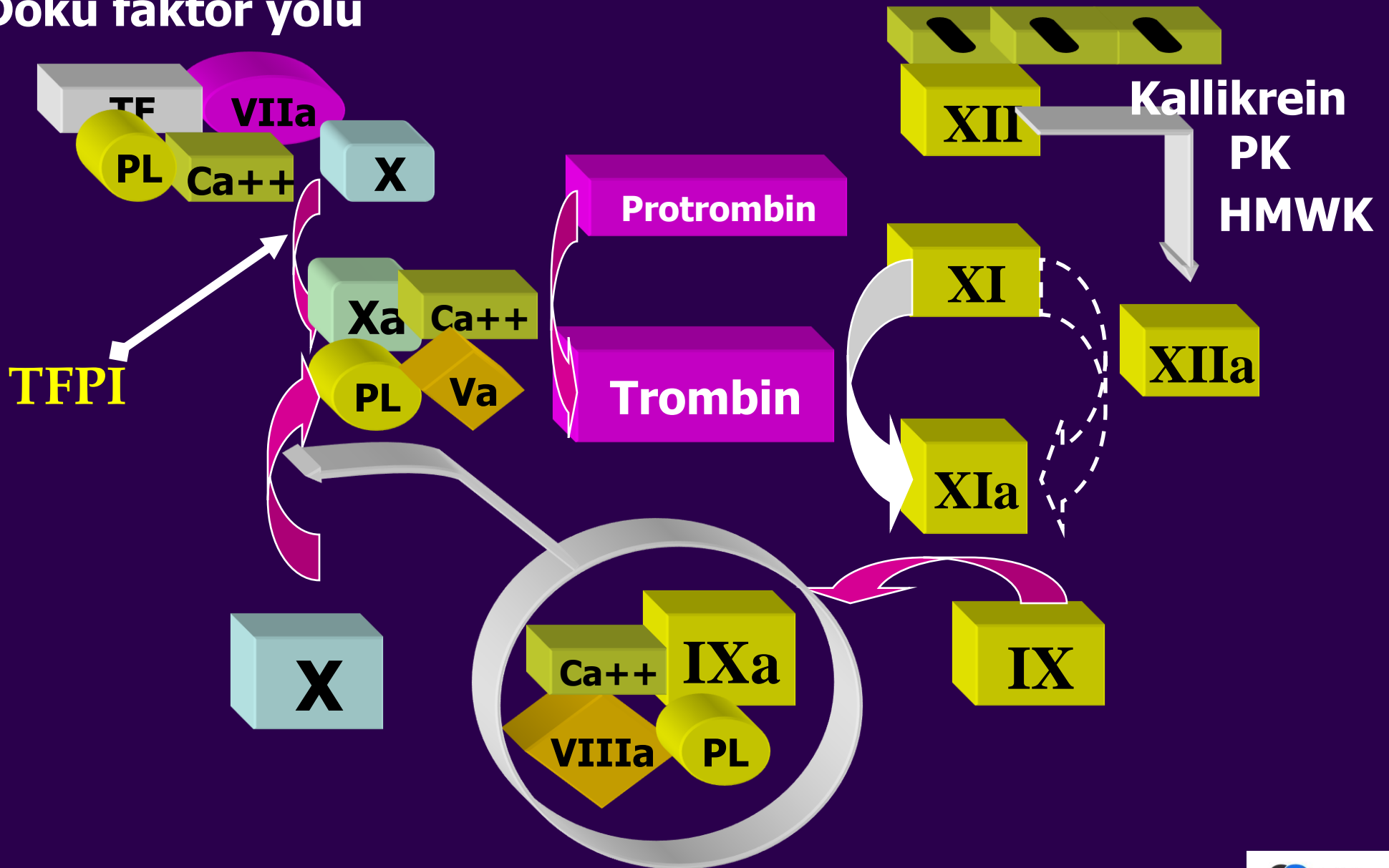


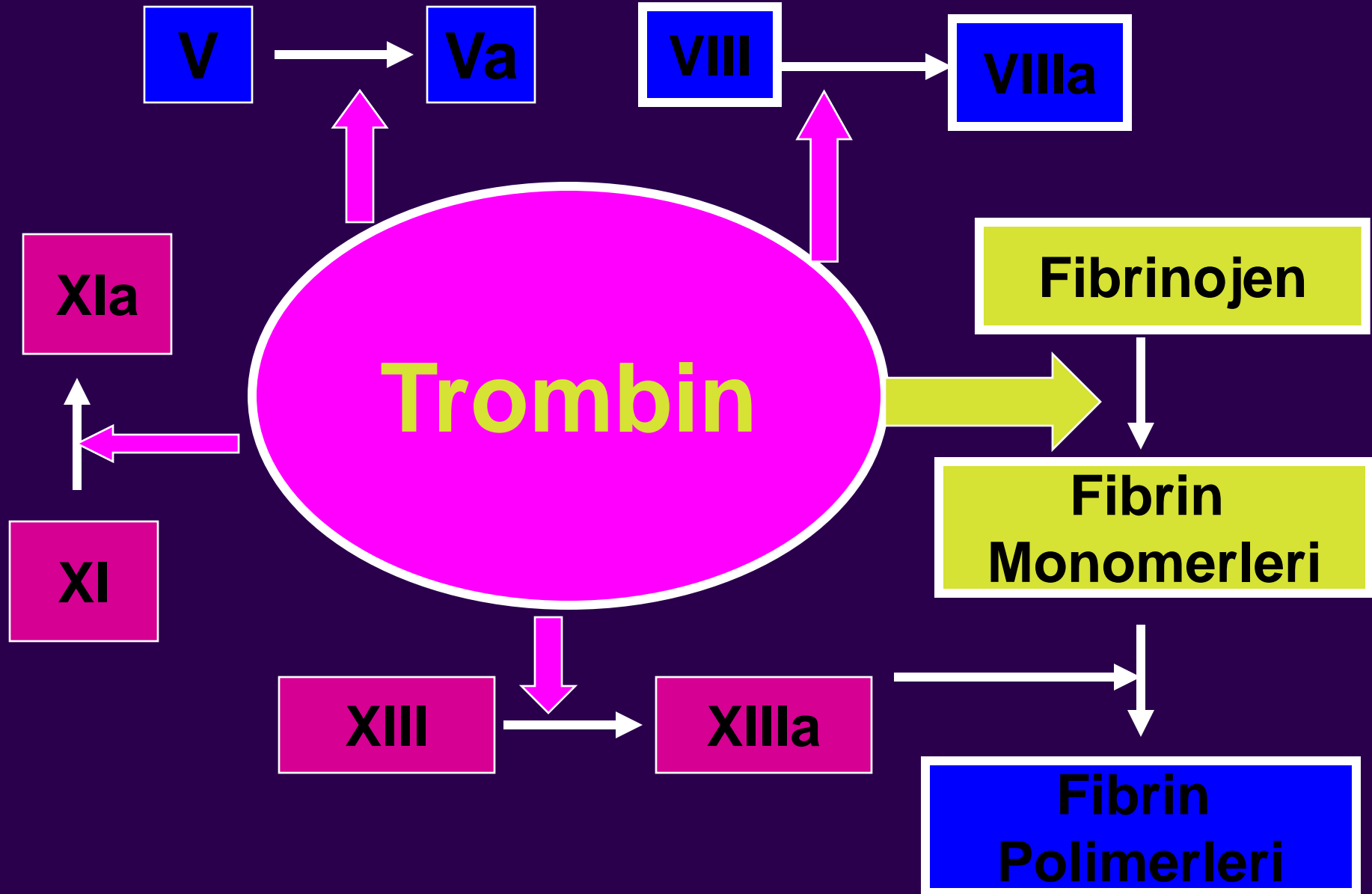
Aggregation



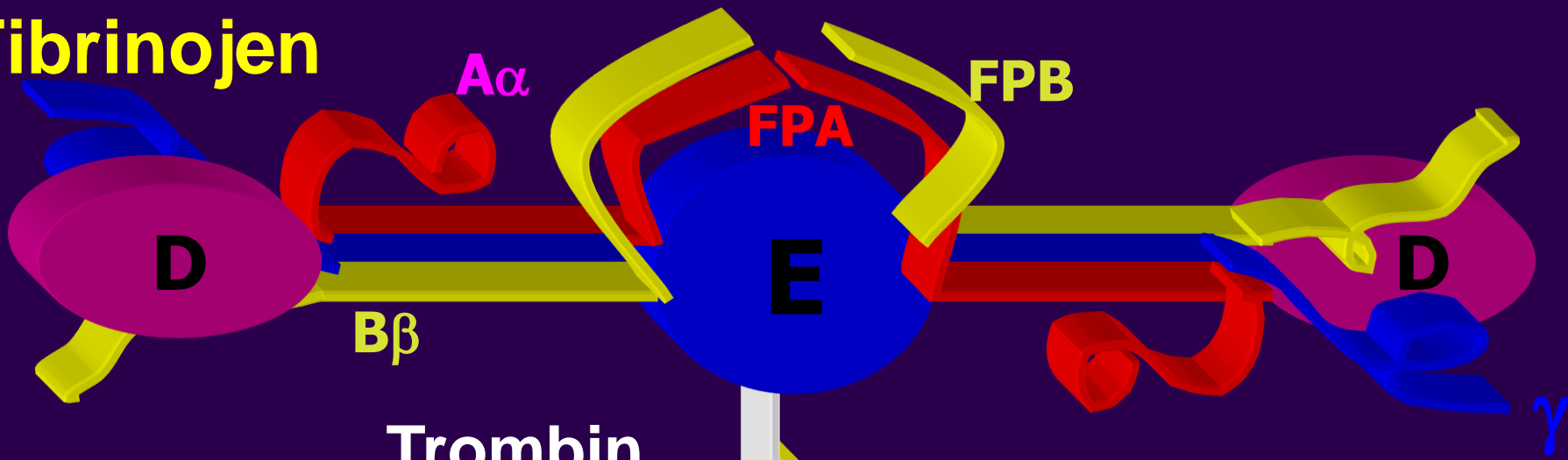
intrinsik Yol

Doku faktör yolu





Fibrinojen

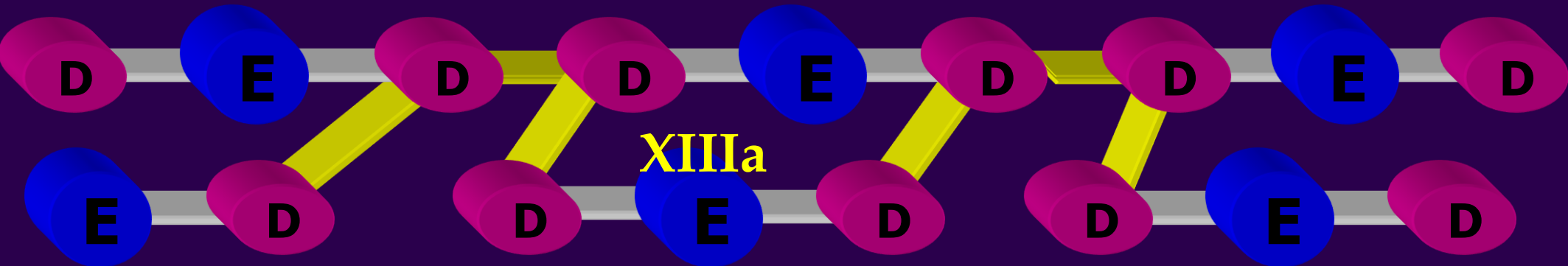


Trombin

FPA ve FPB



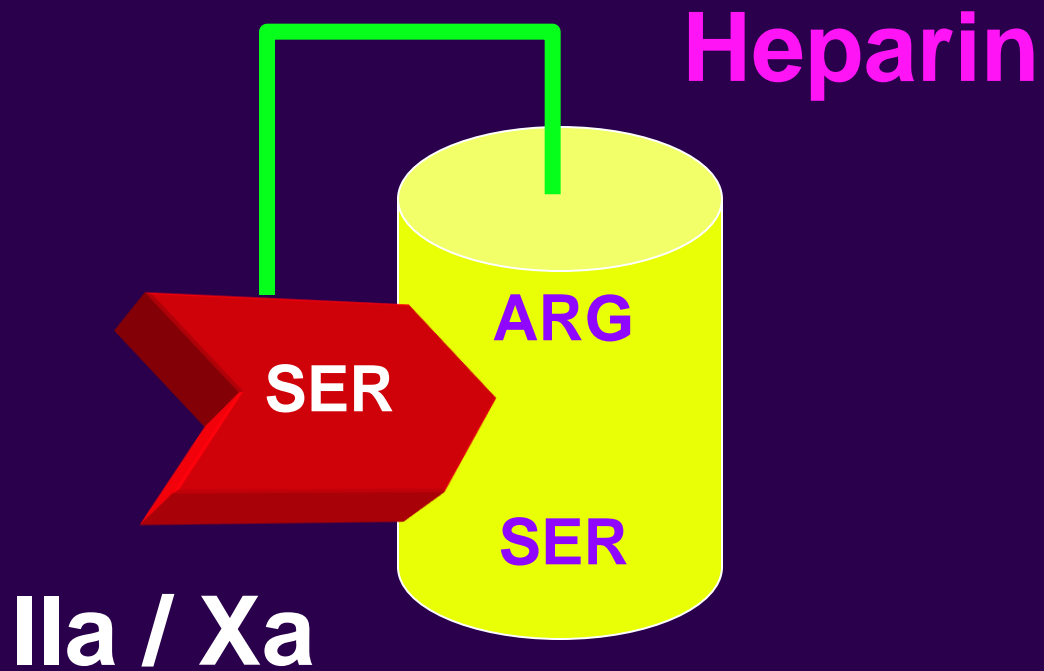
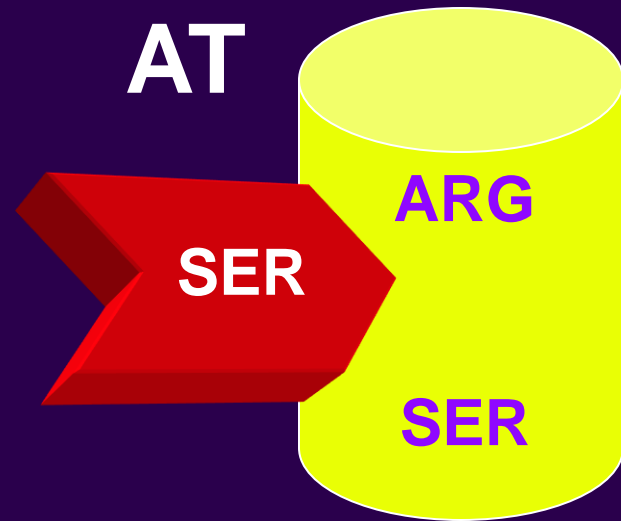
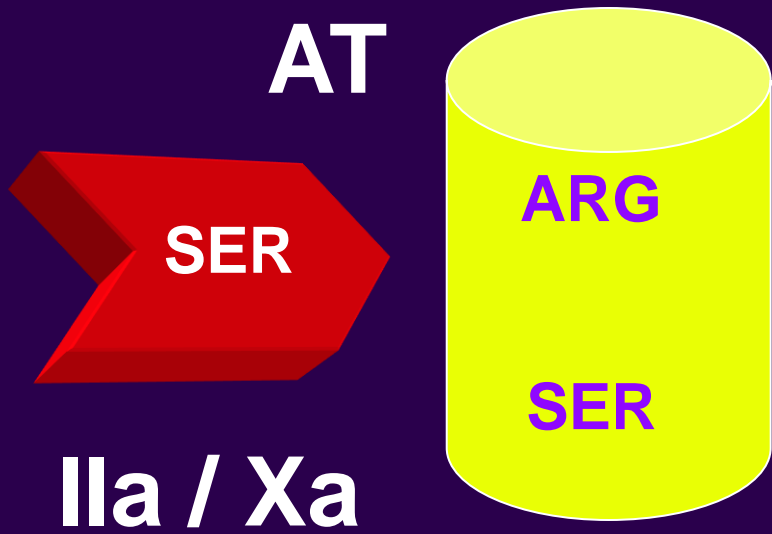
Fibrin Monomerleri



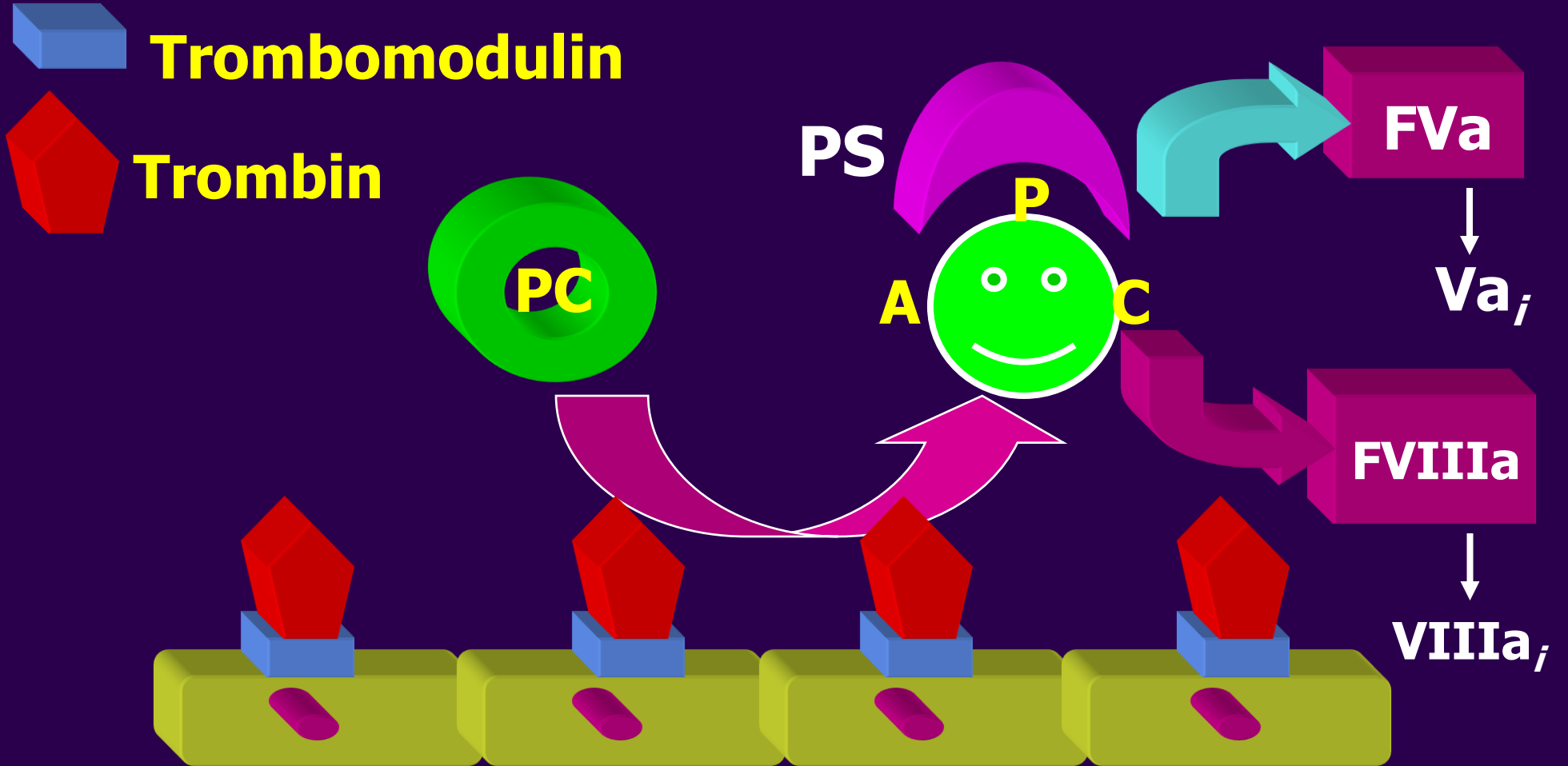
Fibrin Polimerleri

Eğer trombin oluşumunu kontrol etmezsen ne olur?

Pıhtı ???

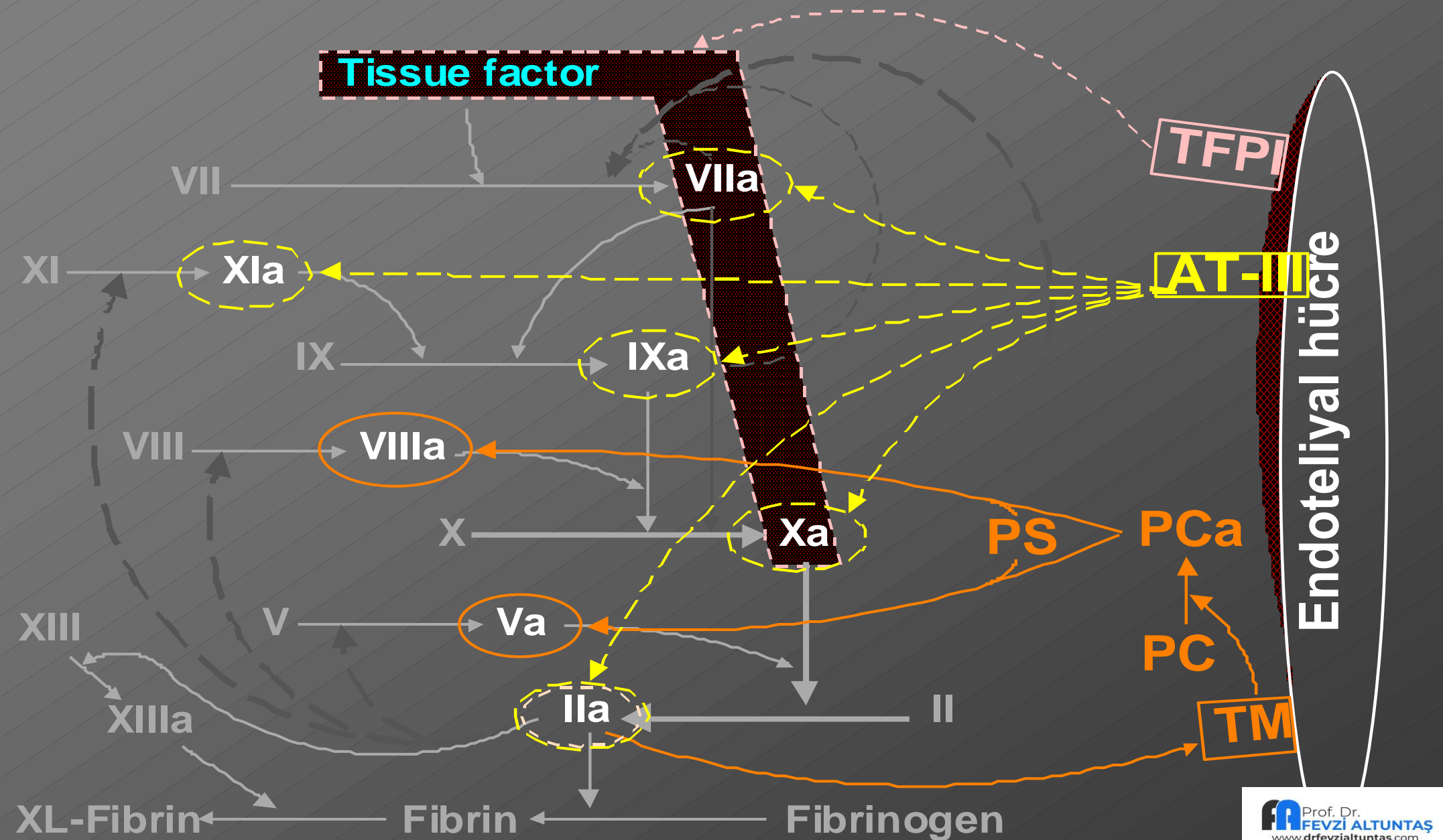


Trombin oluşumunun düzenlenmesi



Protein C Sistemi

Koagülasyonun Doğal İnhibitörleri

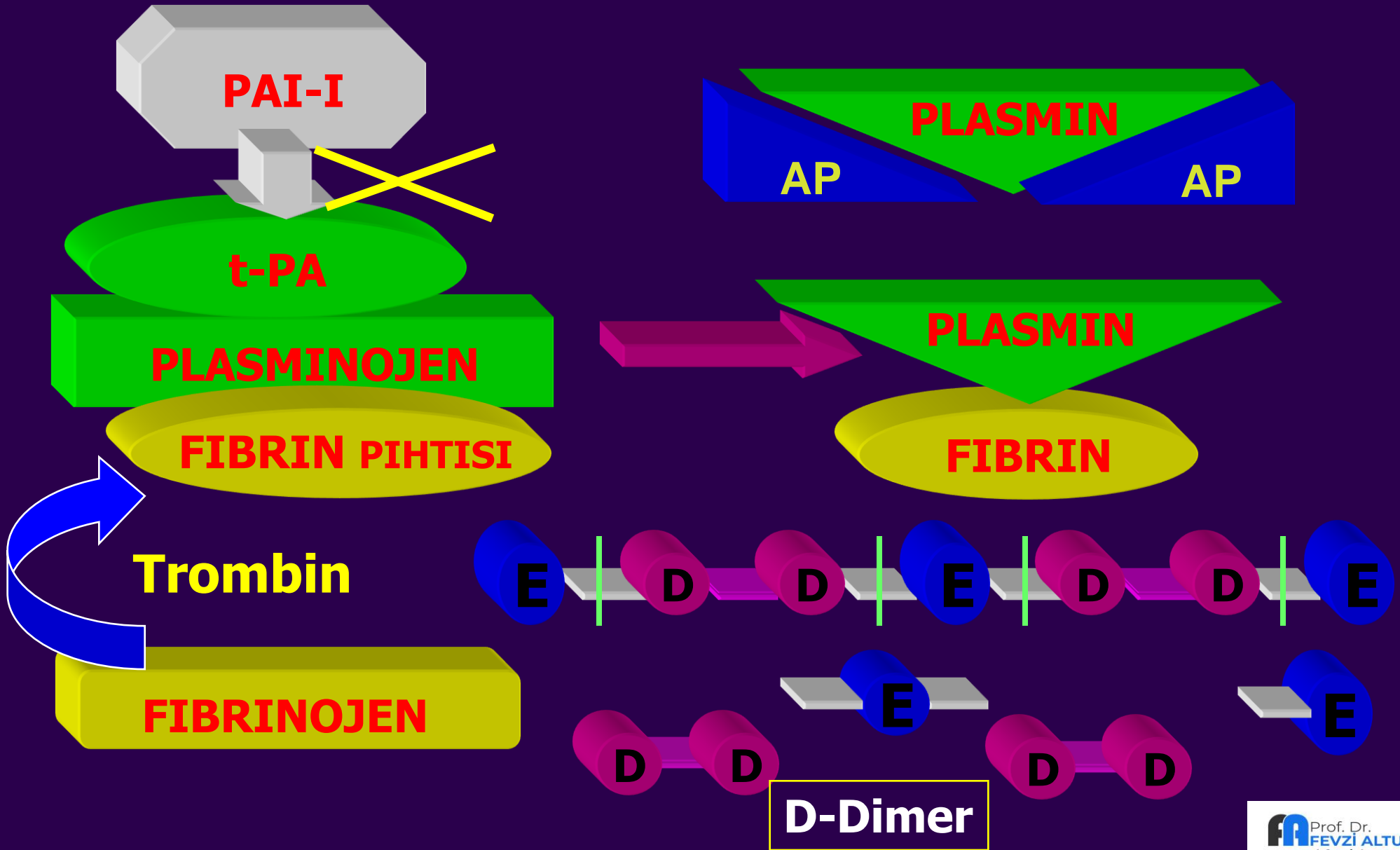


Adamım! Kan dolaşımda pıhtı var. Bundan nasıl kurtulabilirim?

**Çözüm tam
Bu.....!**



Fibrinolitik Sistem



Konjenital Trombofili

APC–Rezistansı =25-40%

Protrombin 20210 =5-10%

Hiperhomosisteinemi=5-10%

Protein S eksik = 5%

Protein C eksik =2-3%

AT eksik =2-3%

Yüksek FVIII (>200%)= Sık değil

Disfibrinojenemi = Nadir

Hiperaktif platelet sendromu = Nadir

Bozuk fibrinolizis =Nadir

TFPI eksikliği =Muhtemel

Kazanılmış Risk Faktörleri

- ❖ Yaş
- ❖ Malignite-kanser
- ❖ Immobilizasyon
- ❖ Travma
- ❖ Cerrahi işlem:Post-op
- ❖ Gebelik
- ❖ Östrojen kullanımı
- ❖ Uzun mesafe uçuş
- ❖ Nefrotik sendrom
- ❖ Hematolojik Hastalıklar
- ❖ Hiperhomosistenemi
- ❖ FVIII, FIX, FXI yükseklikleri
- ❖ Antifosfolipid antikolarlar
- ❖ HIT antikoları

APC rezistansı- Faktör V_{Leiden}

- ❖ Toplumda yaygın
 - ❖ Beyaz ırkın %2-5 bu geni taşır
 - ❖ En sık herediter trombofili (VTE) nedeni
- ❖ Heterozigot - 3-5 kat risk artar
 - ❖ Tek başına önemli bir risk faktörü değildir
 - ❖ Diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda risk artar
- ❖ Homozigot - 20-30 kat risk artar
- ❖ APC rezistansı akkiz de olabilir

GENETİK ve KAZANILMIŞ RİSKLER

Genetik risk faktörleri:

APC rezistansı;

FV Leiden,

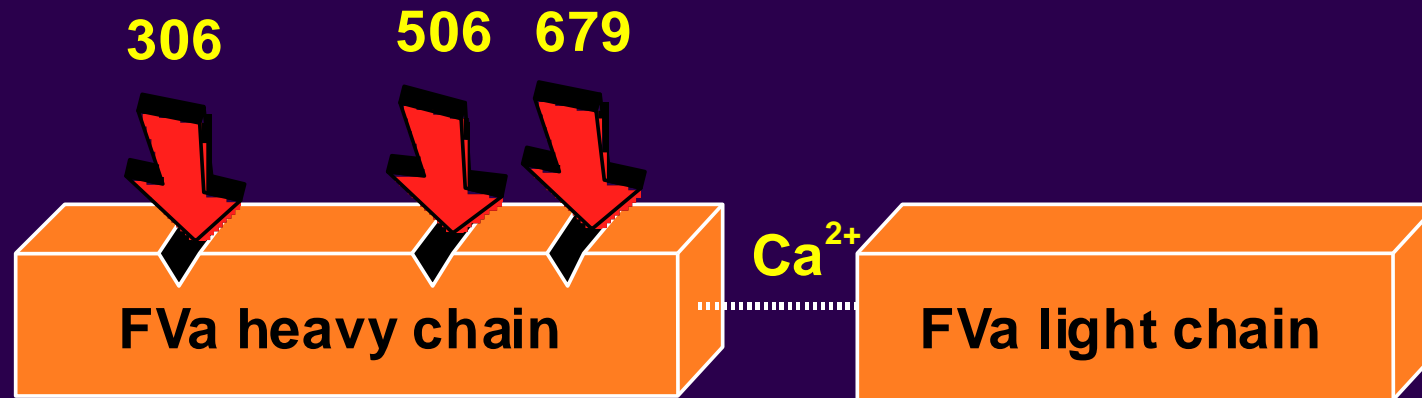
FV Cambridge/Hong Kong

Kazanılmış risk faktörleri:

- Cerrahi
- Gebelik
- LA
- Oral kontraseptif ilaçlar

NORMAL FVa İNAKTİVASYONU

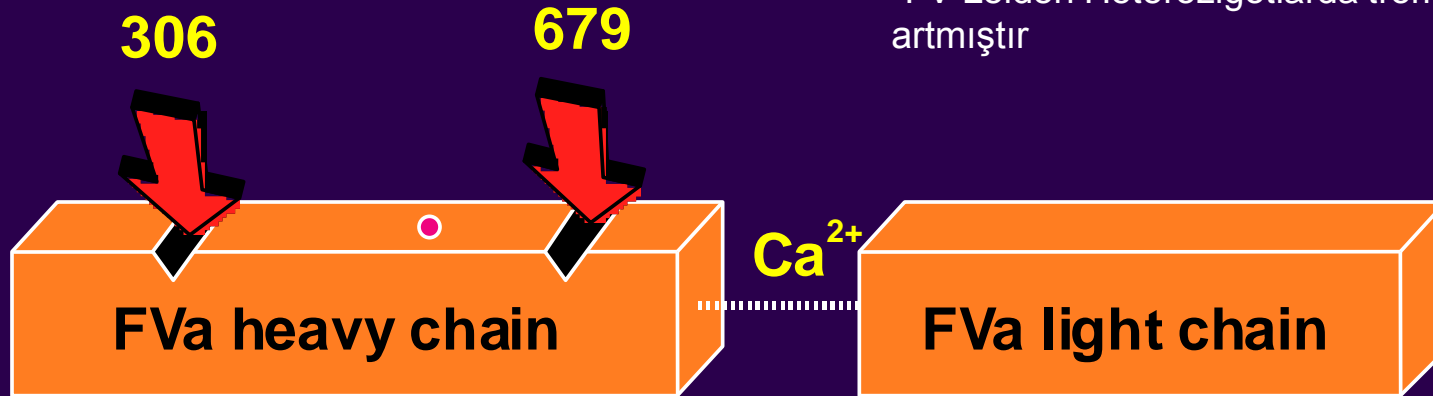
APC cleavage sites



Normal

MUTANT FVa:Q⁵⁰⁶ İNAKTİVASYONU

APC cleavage sites



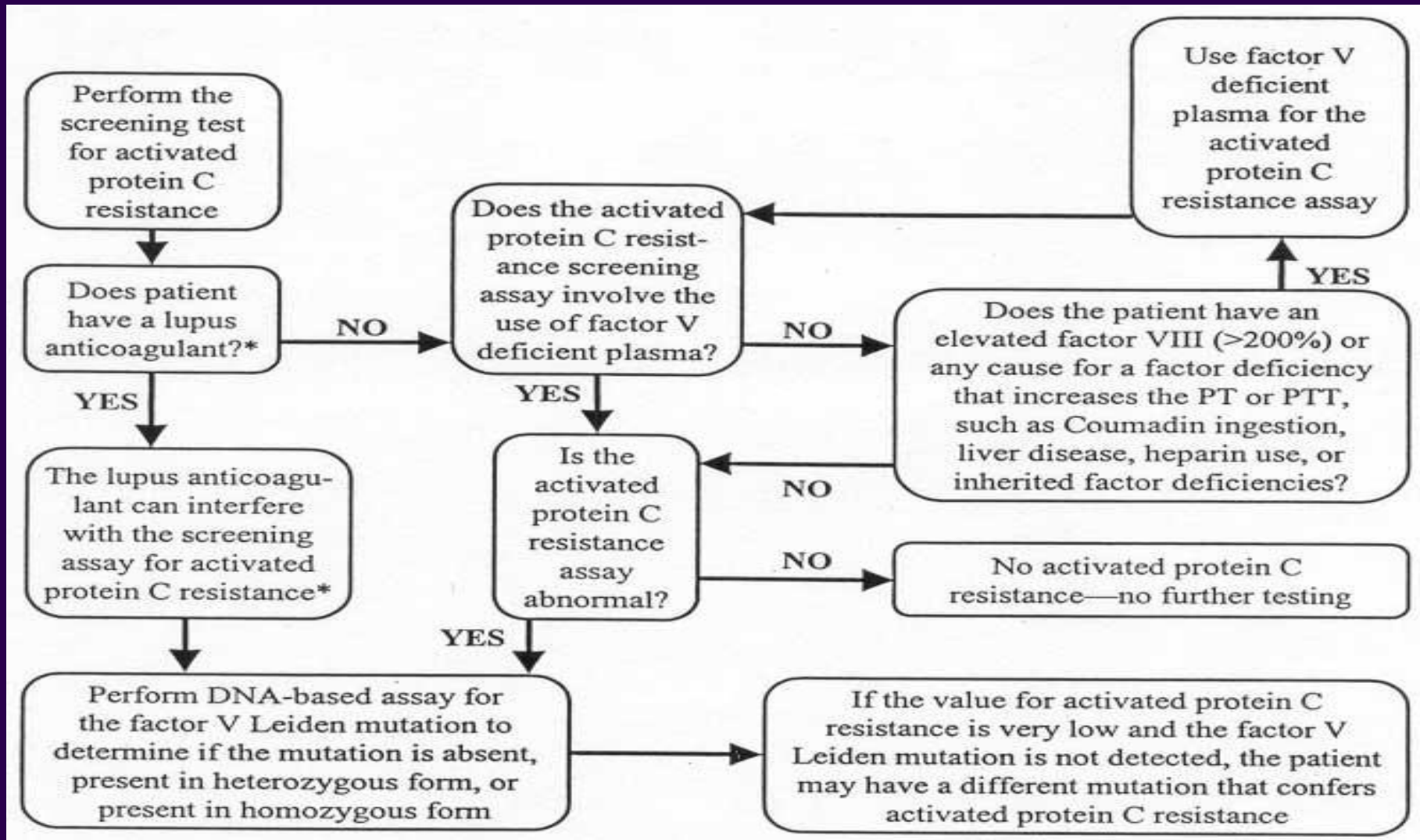
FV Leiden Mutasyonu

- APC Rezistansının yaklaşık 90% oluşturur
- Prevelansı toplumda 2 – 13%
- VTE olguların 20 – 60%
- FV Leiden Heterozigotlarda tromboz riski 2 – 5 kat artmıştır

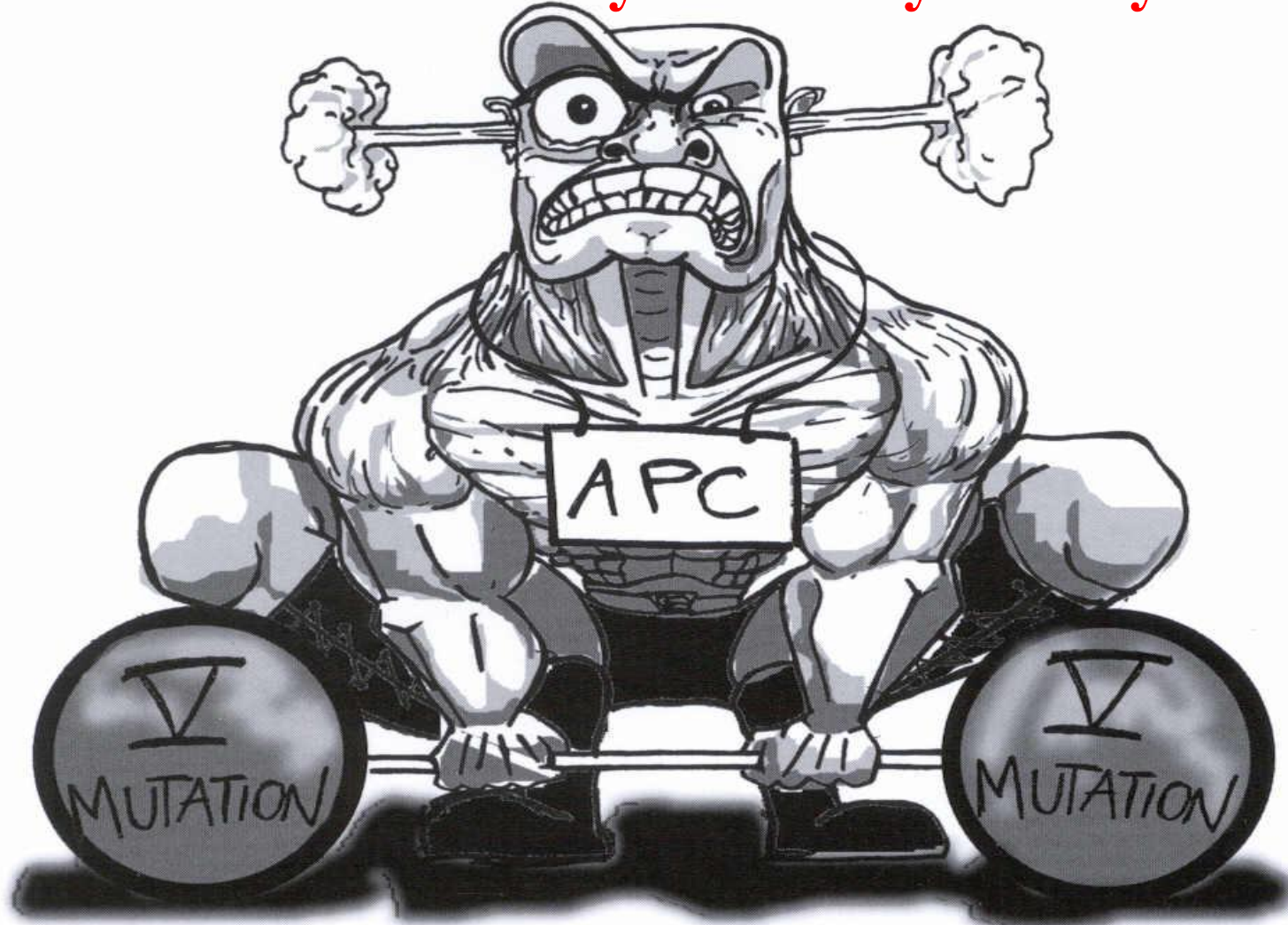
• Mutant

Mutasyon durumunda: FVa inaktivasyon oranı 10 kat azalır.

APC R Test Algoritması

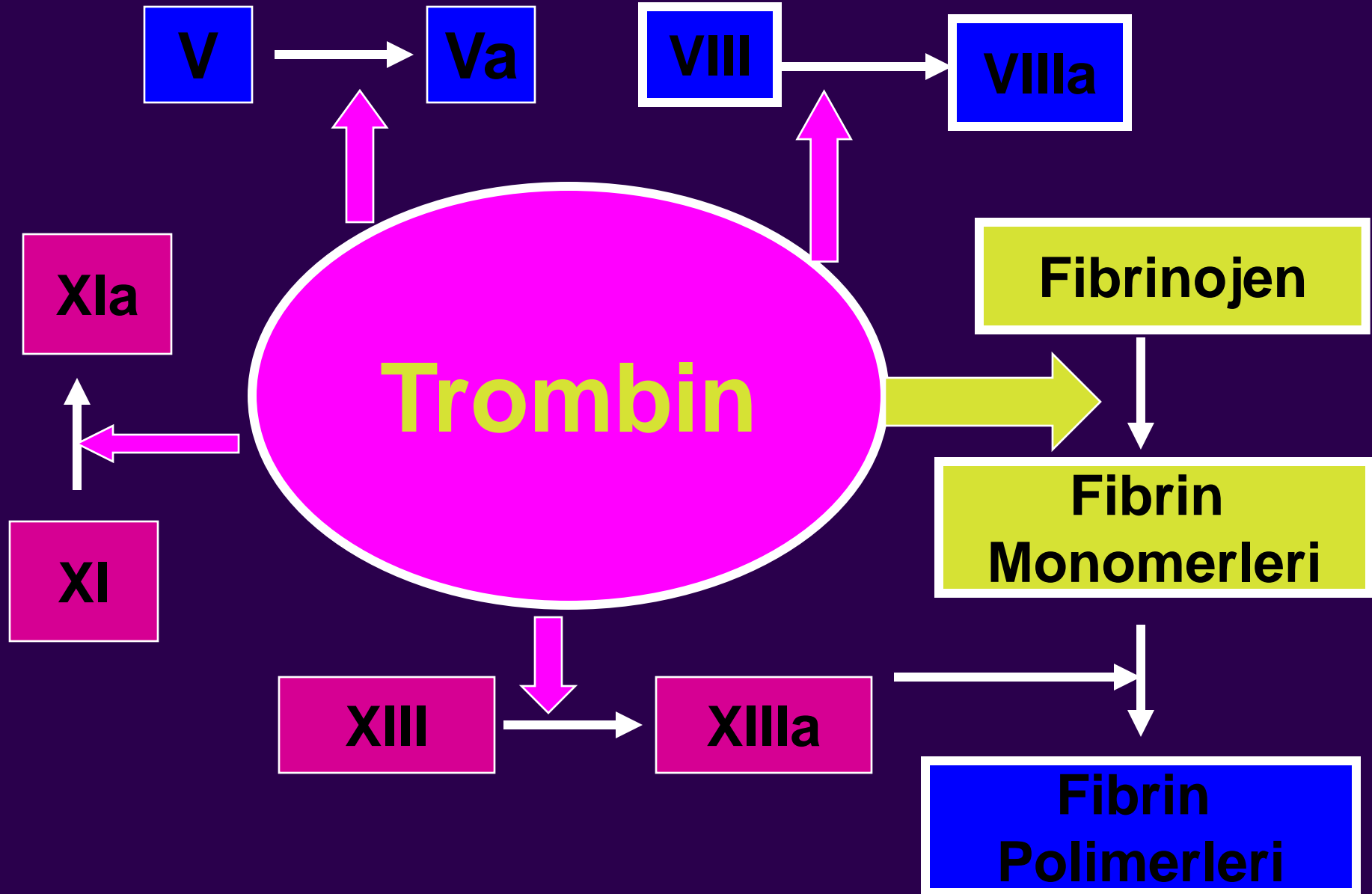


This factor V mutation really resists my activity!!!!



Protrombin G20210A mutasyonu

- ❖ Prevalans: Normal popülasyonda % 3
- ❖ Protrombin geninde nukleotid 20210'da G →
A translasyonu
 - ❖ Faktör II (Protrombin) düzeyinde artışa yol açar
- ❖ Venöz tromboz riskinde 2-3 kat artış



Hiperhomosisteinemi

- ❖ **Homosisteinin metabolitlerine dönüşümü**
 - ❖ Metilen tetrahidrofolat reduktaz, sistation β -sentaz gibi enzimler
 - ❖ **MTHFR'da Mutasyon veya Sistation β -sentaz eksikliği hiperhomosisteinemi yol açar**
 - ❖ Folik asid, vitamin B12 ve B6 kofaktörler
 - ❖ Eksikliklerinde hiperhomosisteinemi gelişir
- ❖ Artmış KAH, stroke ve tekrarlayan VTE riski
- ❖ **Homosistein düzeyi Enzim immunoassay ile ölçülebilir**

AT eksikliği

- ❖ VTE ile ilişkili ilk kalıtsal eksiklik
- ❖ OD
 - ❖ Tip I- Antijen ve fonksiyonun her ikisi de düşük
 - ❖ Type II- Ag normal fakat fonksiyon azalmış
 - ❖ Type II HBS - Anormal heparin bağlayan bölge
- ❖ Heterozigot eksiklik 20-50 kat VTE riskini artırır.
 - ❖ AT normal = 80-120%
 - ❖ AT <70% risk artar.

Kazanılmış AT eksikliği

- ❖ Oral kontrasepsiyon
- ❖ Karaciğer hastalığı
- ❖ Preeklampsi
- ❖ Nefrotik sendrom
- ❖ DIK
- ❖ L-asparaginaz
- ❖ VOD (KİT sonrası)

Protein C Eksikliği

- ❖ Genç erişkinlerde VTE
- ❖ OD
 - ❖ Tip I- Antijen ve fonksiyonun her ikisi de düşük
 - ❖ Type II- Ag normal fakat fonksiyon azalmış
- ❖ Homozigot - neonatal purpura fulminans (cilt ve parmak iskemik) ve massiv VTE
- ❖ Heterozigot- VTE risk artar
 - ❖ Cilt nekrozuna sebep olabilir
 - ❖ Heparin ile overlap yapmadan kumadin başlanırsa

Niçin Heparin/OAK Overlap ?

- ❖ FVII T/2 = **6 saat** ve
- ❖ FII T/2 = **72 saat**
- ❖ Protein C T/2= **3-5 saat** (kısa)
- ❖ Düşük Protein C düzeyi geçici hiperkoagulabl duruma yol açar.
- ❖ Trombozda artış veya cilt nekrozuna yol açabilir.



Protein S Eksikliği

- ❖ OD
- ❖ Heterozigot: Venöz Tromboz
- ❖ Homozigot : Purpura fulminans
- ❖ Tarama amacı için serbest PS antijen ölçülmeli
 - ❖ Kromojenik yöntem tercih edilmeli

Sınıflama	Protein S antijen, total	Protein S antijen, serbest	Protein S aktivite
Tip I	Düşük	Düşük	Düşük
Tip II	Normal	Normal	Düşük
Tip III	Normal	Düşük	Düşük

Kazanılmış Trombofili

I. Antifosfolipid antikor sendromu

- Pıhtılaşma yöntemine dayalı Ab tespiti
 - Lupus antikoagülan (IgG)
- ELISA ile Ab tespiti
 - Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)
 - β_2 Glikoprotein-1 (IgG, M ve A)
 - Anti-fosfatidilserin (IgG, M ve A)
 - Anti-protrombin Ab

II. Heparin induced trombositopeni (HIT)

III. Myeloproliferatif hastalıklar

IV. PNH

V. Faktör VIII yüksekliği, hiperaktif platelet sendromu

Anti-fosfolipid Antikor Sendromu

- ❖ APS Ab sıklığı toplumda 1-10%
- ❖ Fosfolipid ve fosfolipid bağlayan proteinlere karşı otoantikorlar oluşur
- ❖ En sık kazanılmış trombotik bozukluk
 - ❖ VT riskini 9 kat artırır
 - ❖ APS'lu hastaların yaklaşık %30'unda trombotik olay
- ❖ Arteriyel ve venoz tromboz nedeniyle çeşitli klinik tablolara sebep olur

Anti-fosfolipid Antikor Sendromu (APS)

❖ Klinik kriterler

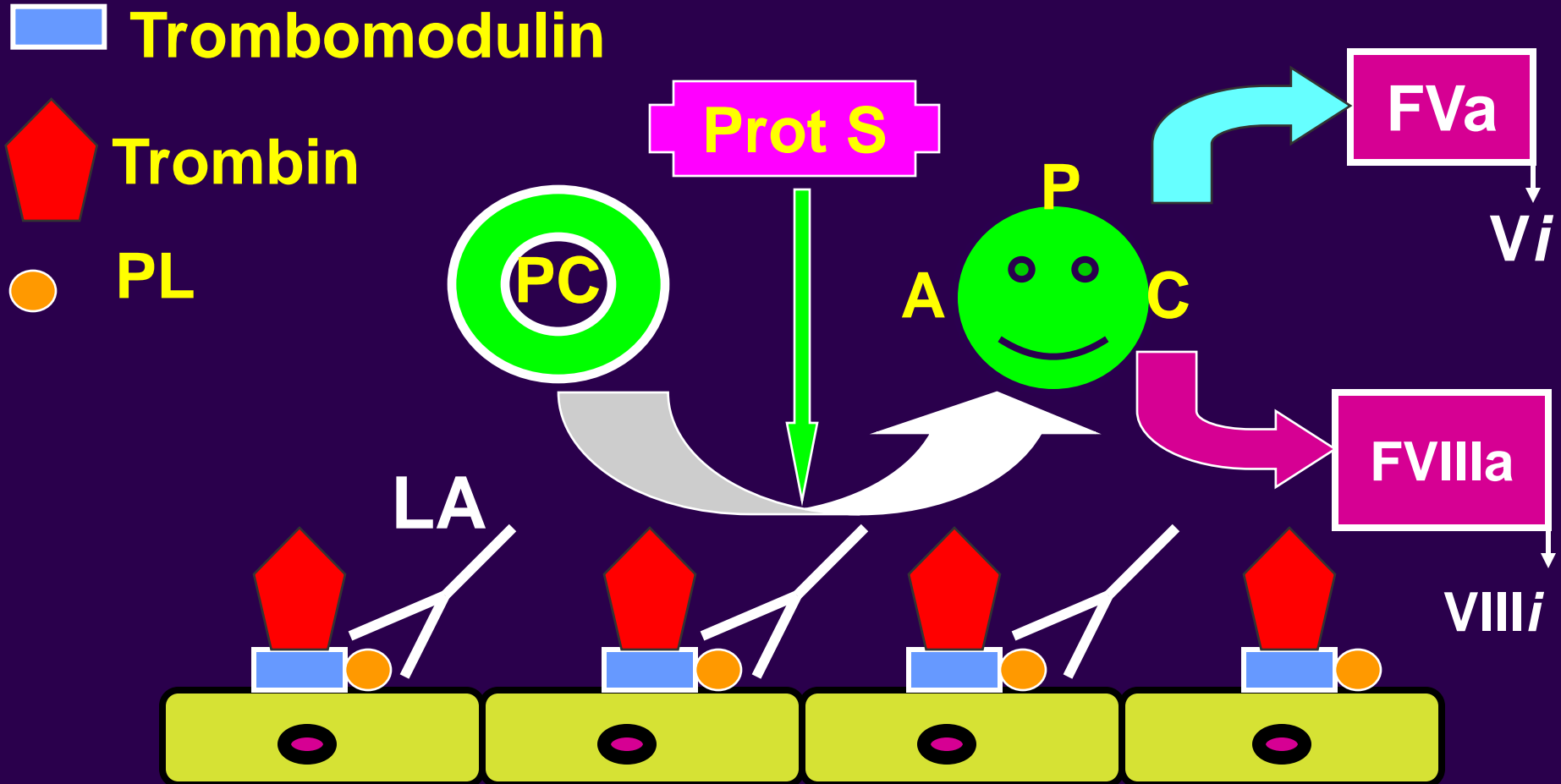
- Vasküler Tromboz – arteriyel veya venoz
- Gebeliğin komplikasyonları
 - 10 haftadan sonra, bir veya daha fazla fetal ölüm
 - 34.haftadan önce, bir veya daha fazla premature doğum
 - 10. haftadan önce, üç veya daha fazla, ardışık, açıklanamayan, spontan abortus

❖ Laboratuvar kriterleri

- Lupus antikoagülan
- Antikardiolipin Ab

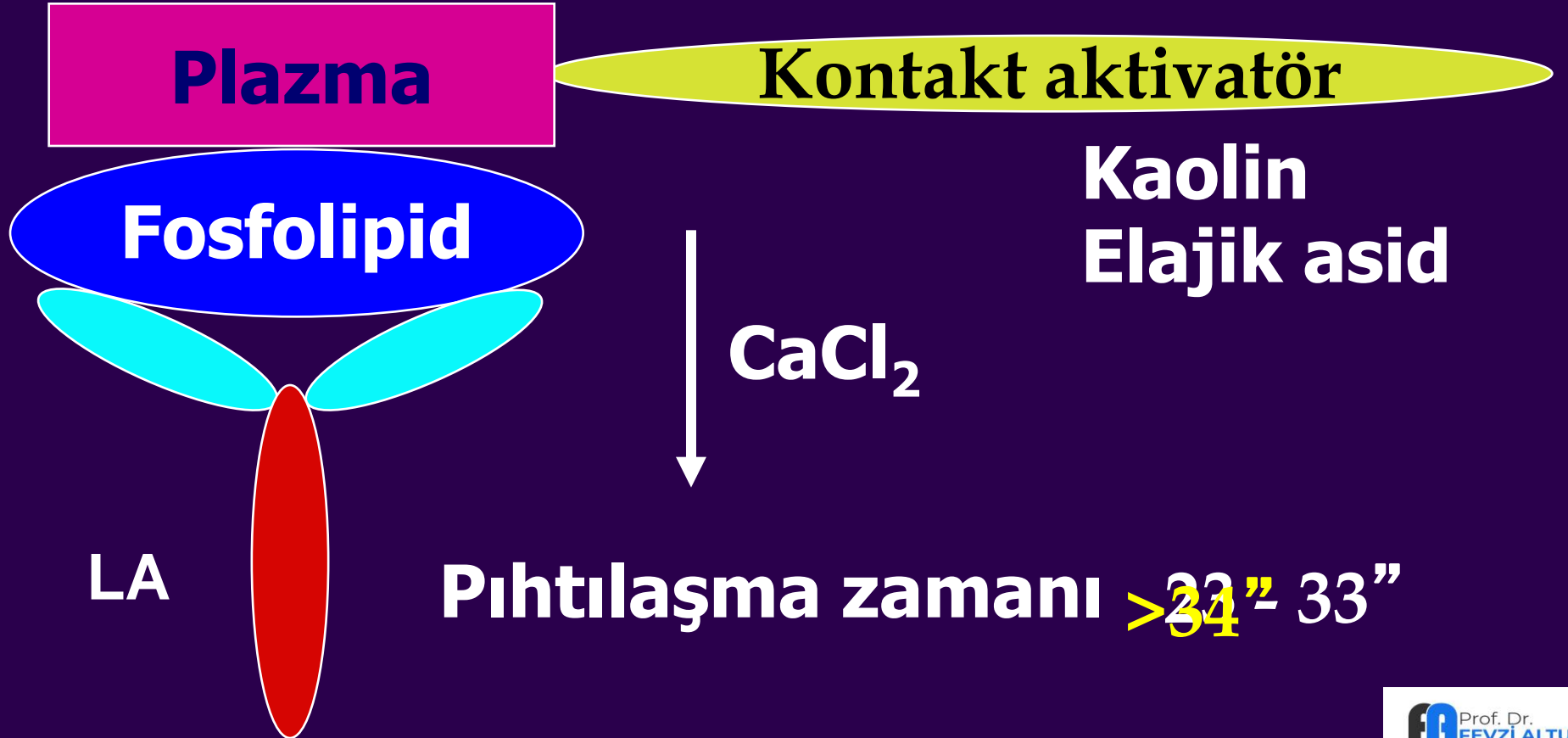
International consensus statement

Lupus Antikoagulan ve Tromboz



Protein C Sistem

LA- aPTT



LA-Miks çalışma

- ❖ Testte Platelet aktivasyonundan kaçınılması
- ❖ Hp ve Np' nin trombositten yoksun olarak hazırlanması
- ❖ Hemen ve zaman bağımlı çalışmaların yapılması
 - Bazı LA zaman bağımlı olabilirler
- ❖ En az 2 ayrı fosfolipide dayanan pıhtılaşma zamanı testinin kullanılması
- ❖ Uzamış olan testin trombositten yoksun Hp+Np karışımında da devam etmesi
- ❖ Uzamış olan testin Hp' na trombosit lizati eklendikten sonra düzelmesi

ISTH- LA Tanı Kriterleri

❖ Tarama Testleri

- APTT - low PL
- Kaolin Clotting time
- D-Russell viper venom
- Tissue thromboplastin inhibition (TTI)
- Mixing Study

❖ Doğrulama testleri

- Platelet Neutralization
- Hexagonal phase PL
- DRVVT-confirm

$$\frac{\text{DRVVT Tarama} = 60''}{\text{DRVVT- Doğrulama} = 40'} = 1.5$$

DRVVT- Doğrulama = 40'

>1.3 Tanısal

Anti-kardiolipin Antikorları (ACA)

- ❖ Ig G, Ig A veya Ig M yapısında olabilir.
 - ❖ Sonuçları standart sapma veya Ünite olarak verilir.
 - ❖ Genelde >5 SS veya Ü değerleri pozitif kabul edilir.
- ❖ ELİSA yöntemi daha duyarlı ve özgül sonuçlar vermektedir.

Antifosfolipid sendromu şüphesi

AKA; Ig G-A-M (ELİSA)

LA; dRVVT

Negatif

Pozitif

Uzun

Normal

Trombosit Nötralizasyon testi

Antifosfolipid sendromu

Kısalıyor

UZUN

Faktör Eksikliği

Faktör FVIII yüksekliği

- ❖ **Yüksek FVIII VTE riskini artırır.**
 - ❖ FVIII aktivite > 1.5 IU/mL 5-6 kat risk artışı
 - ❖ Riskin doğrulanması akut faz yanıtı ile ilişkili değildir
 - ❖ FVIII yüksekliği devamlıdır
- ❖ **FVIII düzeyinde her %10'luk artış VTE riskini %10 artırır**
- ❖ **Yüksek düzey arteriyel tromboz ile ilişkili:**
 - ❖ AMI, Stroke and Periferik AH
- ❖ **Konjenital olabilir (nadir)**
 - ❖ Gözlenen familyal geçiş– şimdiye kadar açıklama yok

Heparin Induced Trombositopeni

- ❖ Heparin tedavisinin komplikasyonu
- ❖ Heparin-platelet faktör-4 (PF4) kompleksine karşı antikor oluşur
 - ❖ Ab'nin uyardığı trombositopeni ile karakterize
- ❖ Arteriyel ve venöz tromboz risk faktörü
- ❖ Trombositopeni gelişenlerin 1/3'ünde tromboz gelişme riski var
- ❖ Bir hafta veya üzerinde heparin alanların 1-3%'ünde görülür
- ❖ HIT sıklığı uygulanan heparin tipi ve süresine, hasta grubuna, tanı için kullanılan laboratuvar yöntemine ve kullanılan HIT klinik tanısına bağlı olarak değişiklik göstermektedir

HIT-tanı

- ❖ HIT bir klinik sendromdur
 - ❖ Heparin tedavisinin 4-14 gününde PLT sayısında %50 azalma ile tanı konur
- ❖ Laboratuvar testi klinik tanıyı desteklemek için gereklidir.
- ❖ Mevcut testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü çok değişkendir
- ❖ HIT laboratuvar tanısı için serotonin salınım ölçümü altın standarttır
- ❖ ELISA çok duyarlı olması, zaman almaması ve radioaktif işaretli madde gerektirmemesi nedeniyle SRA'ya tercih edilmektedir
 - ❖ OD değeri >0.4 ise ELISA pozitif
 - ❖ OD değerini doğrulamak için yüksek konsantrasyonda heparin ile test tekrarlanır
 - ❖ $>50\%$ bir inhibisyon görülmesi HIT laboratuvar tanısını doğrular

HIT patogenezi

- ❖ en sık IgG antikoları Fc reseptörleri aracılığıyla PLT'leri aktive eder (en sık)
- ❖ En sık IgG antikoları tarafından oluşturulur (HIT-IgG)

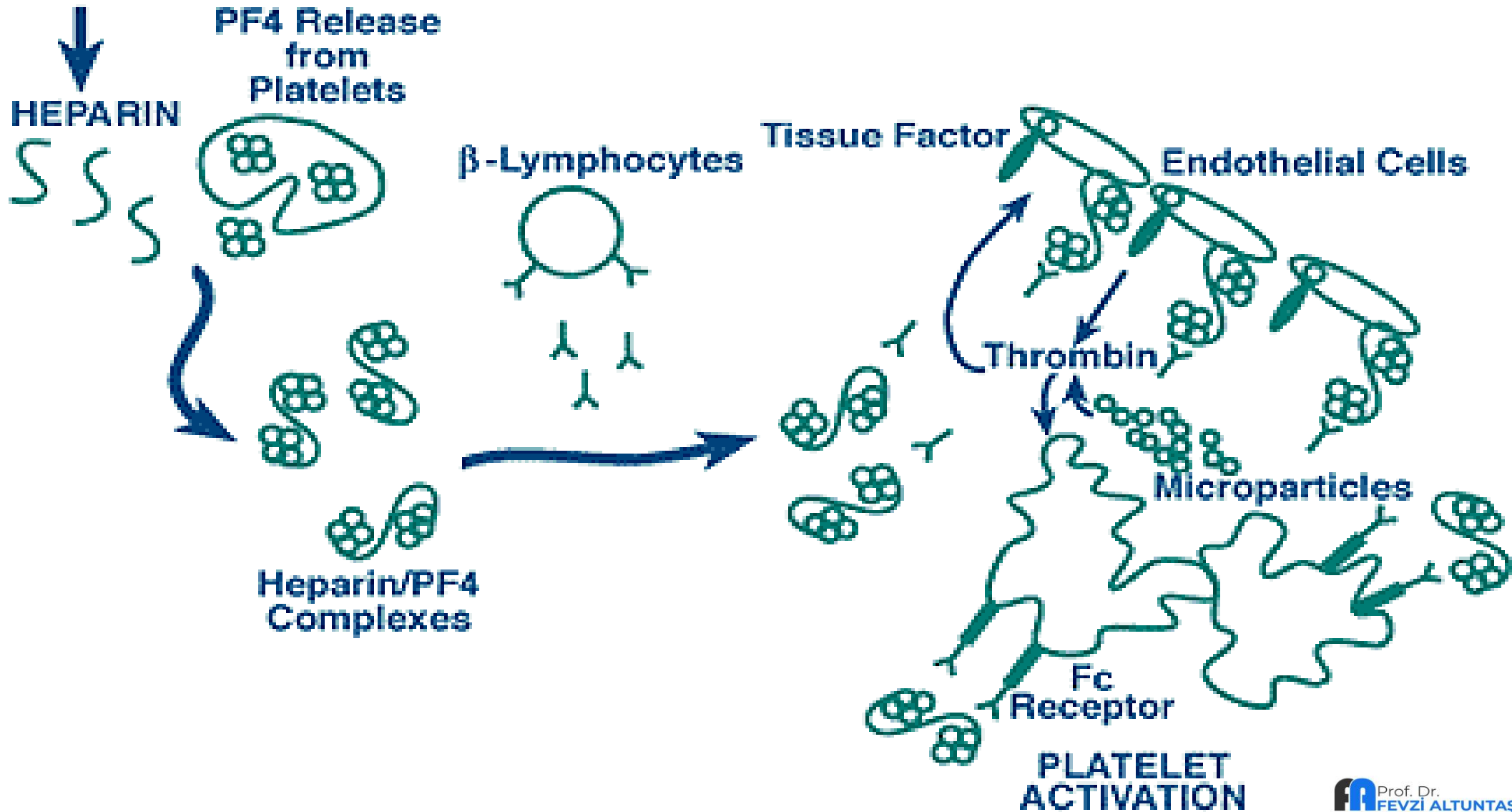
Antijenik Heparin/PF4 kompleksi

- ❖ HIT'de antijen bir kompleksdir:
bu kompleks “-” yüklü heparin polisakkarid ve “+” yüklü protein tetrameri (platelet faktör 4=PF4) dir
- ❖ PF4 platelet aktivasyonu sırasında PLT depo granüllerinden salınır
- ❖ Unfraksiyone heparin LMWH'den daha fazla PF4'ü kuşatır

Koagülasyon sistemi üzerine etkisi

- ❖ Heparinin PF4'e bağlanması heparinin antikoagülan etkisini nötralize eder
- ❖ Heparin, PF4 ve IgG'den oluşan immun kompleksler PLT Fc reseptörüne bağlanır.
- ❖ Bu şekilde güçlü PLT aktivasyonuna sebep olur ve trombin oluşumunu artırır

HIT antikoru ve protrombotik komponent oluşumuna yol açan olaylar kaskadı



Hiperaktif Platelet Sendromu

- ❖ Genellikle Arteriyel trombozlu hastalarda gözlenir
- ❖ Aspirin ve/veya klopidogrel direnci olduğunda şüphelenilmelidir
- ❖ ADP, AA, Kollagen agonistlerin azalan konsantrasyonları ile çalışmalar yapılır

Hangi hasta taranmalı ?

- ❖ VTE aile hikayesi olanlar
- ❖ Tekrarlayan idiopatik trombozu olanlar
- ❖ Genç yaşta trombozu olanlar
- ❖ Belirgin risk faktörü olmadan tromboz gelişenler
- ❖ Arteriyal ve venöz tromboz
- ❖ Alışılmamış bölgelerde tromboz
- ❖ Kumadin ile ilişkili cilt nekrozu
- ❖ Purpura fulminans
- ❖ Tekrarlayan fetal kayıplar

Niçin yapmalıyım?

- ❖ Antikoagölasyon sebep ile bağlantılı olabilir
 - ❖ Örnek: LA daha yüksek INR gerektirebilir
- ❖ Hiperhomosisteinemi
 - ❖ Antikoagölasyondan ziyade vitamin tedavisi
- ❖ AT eksikliği
 - ❖ Heparine yanıtızsızlık
 - ❖ AT konsantresi
- ❖ Homozigot PC defekti
 - ❖ PC konsantresi

Niçin yapmalıyım?

- ❖ Proflaksi yapmak için
 - ❖ aile hikayesi (+)
 - ❖ Yüksek riskli durumlarda;
 - ❖ Gebelik, Büyük cerrahi, Immobilizasyon, OK
- ❖ Genel popülasyon taraması faydalı değildir
- ❖ Yüksek riskli durumlarda çift vuruş (hit) fenomeni
 - Örnek: APCR ile LA, PS veya PC eksiklikleri

Hangi **test**
yapılmalı ?



Kalıtsal bozukluklar

- ❖ İlk olarak **APCR** araştırılmalı (pıhtılaşma tabanlı)
 - ❖ Pozitif ise teyit etmek ve tedavi kararı için genetik test
FV Leiden/ Cambridge/Hong Kong mutasyonu
 - ❖ Eğer negatif ise genetik test
- ❖ Protrombin Gen mutasyon G20210A
- ❖ AT – fonksiyonel ölçümü
- ❖ PC ve PS – fonksiyonel ölçümü
- ❖ FVIII – fonksiyonel ölçümü
- ❖ Homosistein düzeyi
 - ❖ Yüksek ise ondan sonra MTHFR
- ❖ Platelet agregasyon çalışması

Kazanılmış bozukluklar

- ❖ Anti-fosfolipid antikor sendromu
 - Lupus Antikoagülan (IgG)
 - Antikardiolipin Ab (IgG, M ve A)
 - β_2 Glikoprotein 1 (IgG, M ve A)
 - Antifosfolipidlerin Ab (IgG, M ve A)
 - Protrombin Ab
- ❖ HIT Ab ölçümü (ELISA)
- ❖ Platelet agregasyon çalışması

**Hangi
yöntem
kullanılmalı ?**

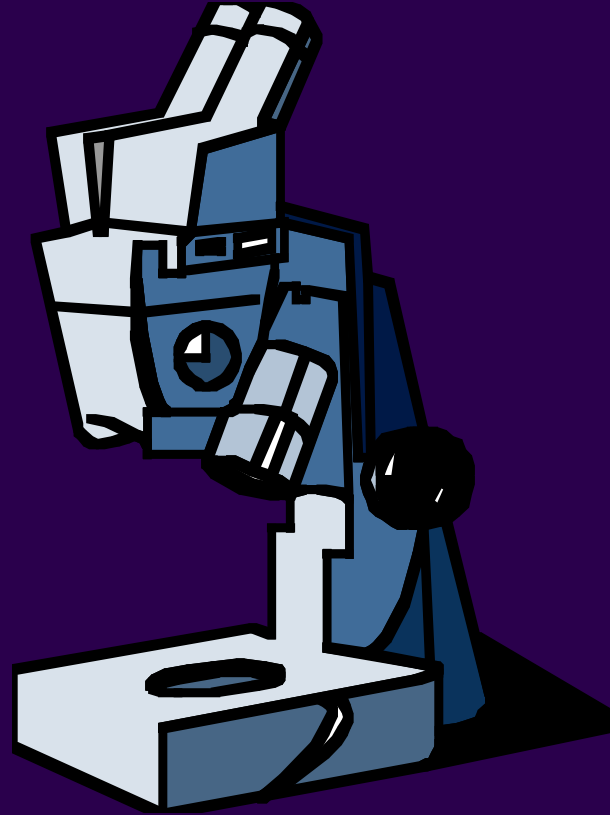


Trombotik riskin laboratuvar deęerlendirmesi

Risk Faktör	Laboratuvar ölçümü
Antitrombin Eksikliği	AT aktivite (kromojenik- FXa)
Protein C Eksikliği	Protein C aktivite (kromojenik)
Protein S Eksikliği	Protein S serbest Antigen (ELISA, LIA)
APC Rezistansı / Faktor V Leiden Mutasyonu	APC Rezistansı (aPTT); anormalse FV Leiden genetik testi
Protrombin Mutasyon G20210A	Genetik Test
Hiperhomosisteinemi (yüksek homosistein)	EIA, Mass Spec, HPLC; anormalse genetik test
Yüksek Faktor VIII Aktivite	Faktor VIII aktivite (kromojenik)
Lupus Antikoagulan	DRVVT pıhtılaşma yöntemi
Antikardiolipin Antikorları; IgG / IgM/ IgA	aCL IgG/IgM/IgA Antijen ELISA

Ne zaman yapmalıyım ?

- ❖ Tanı nadiren tedaviyi etkilemektedir
- ❖ Bazı testler akut post-trombotik olaylardan ve tedaviden etkilenir
 - ❖ örnek: AT, PC ve PS, heparin
- ❖ Akut trombotik olay geçtikten sonra (6 ay),
 - ❖ Oral antikoagülan kesilir
 - ❖ En az 10 gün sonra
 - ❖ Gebe değilse ve OC almıyorsa



faltuntas@hotmail.com
www.drfevziantuntas.com