

Prof.Dr.Metin apar

K.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum.ABD

Gebelikte Hiperkoagulabilite

Koagulasyon sisteminde;

1)2. ve 3. trimesterde APC Rezistansı ↑

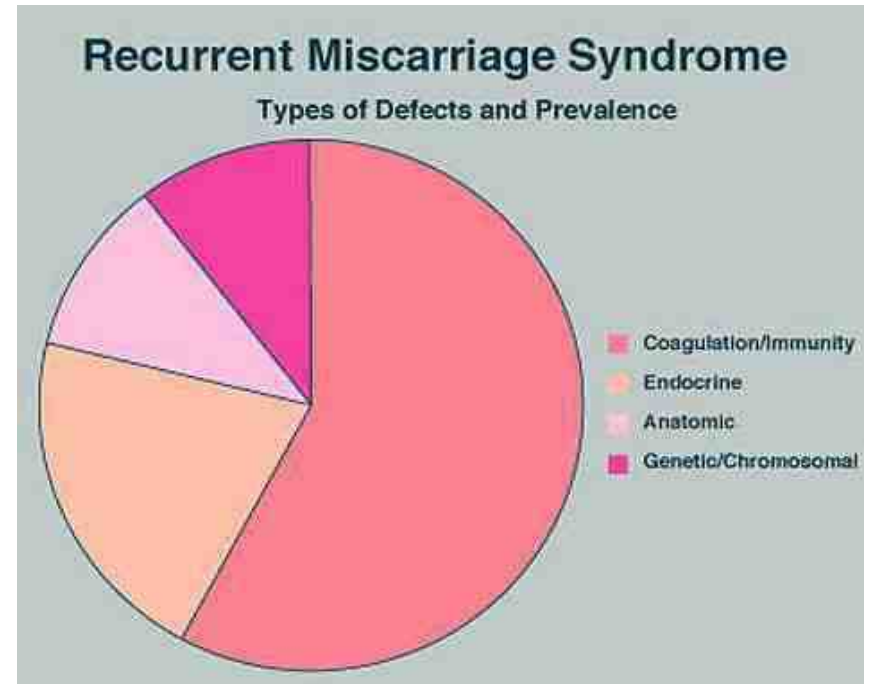
2)Protein S aktivitesi ↓

3)Fibrinojen ve vWF, Faktör II, VII, VIII, X ↑

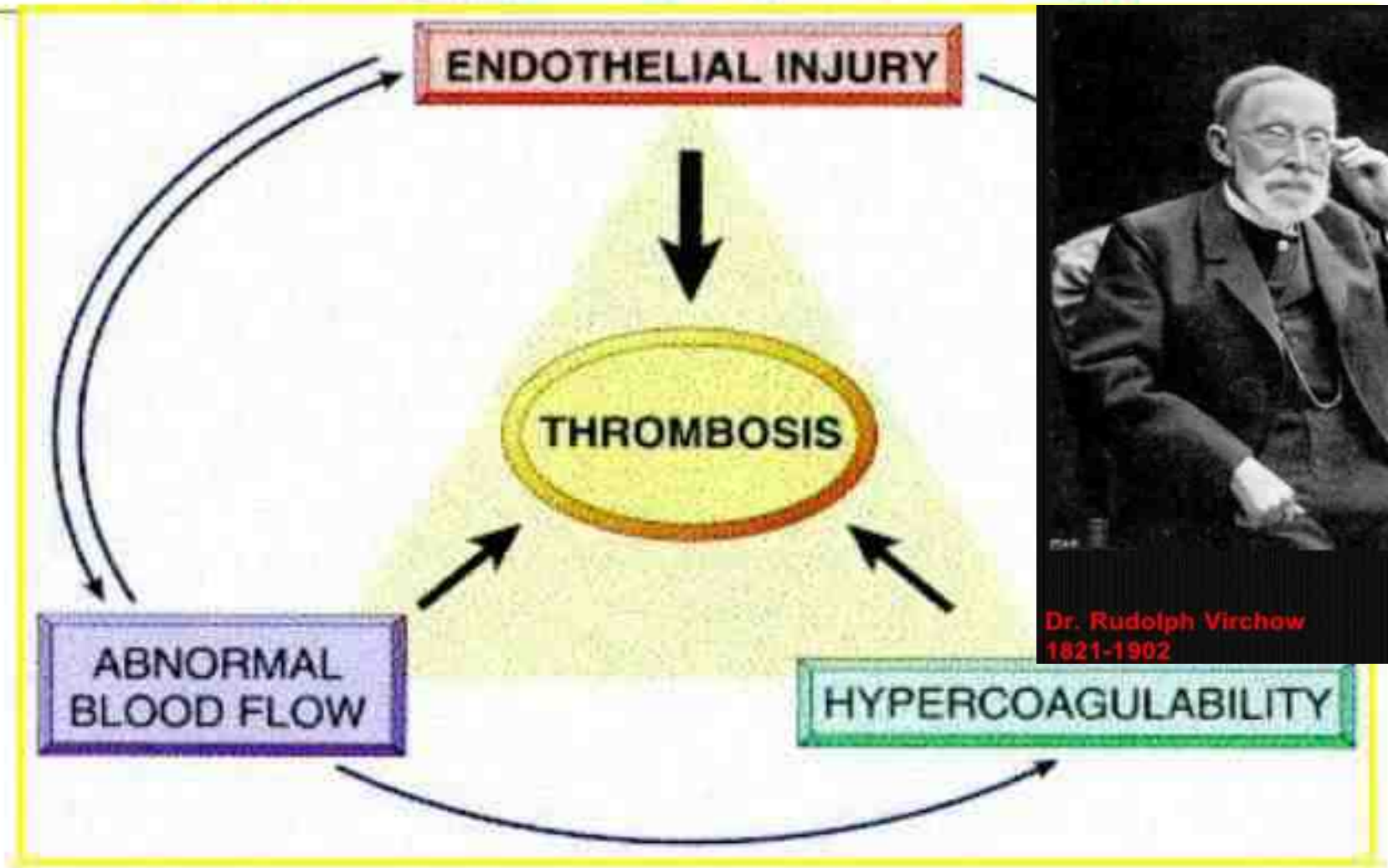
4)Fibrinolitik inhibitörlerin aktivitesi, TAFI
(thrombin activatable fibrinolytic
inhibitör), PAI-1, PAI-2 ↑

Tekrarlayan Düşüklerde ETYOLOJİ

- 1) Genetik nedenler
- 2) Endokrinolojik nedenler (hormonal düzensizlikler)
- 3) Enfeksiyona bağlı nedenler
- 4) Anatomik nedenler (uterusa ait anomaliler)
- 5) İmmunolojik nedenler (otoimmün hastalıklar)
- 6) **Trombofilik faktörler**
- 7) Diğer (sigara,alkol,radyasyon,kimyasal maddeler)

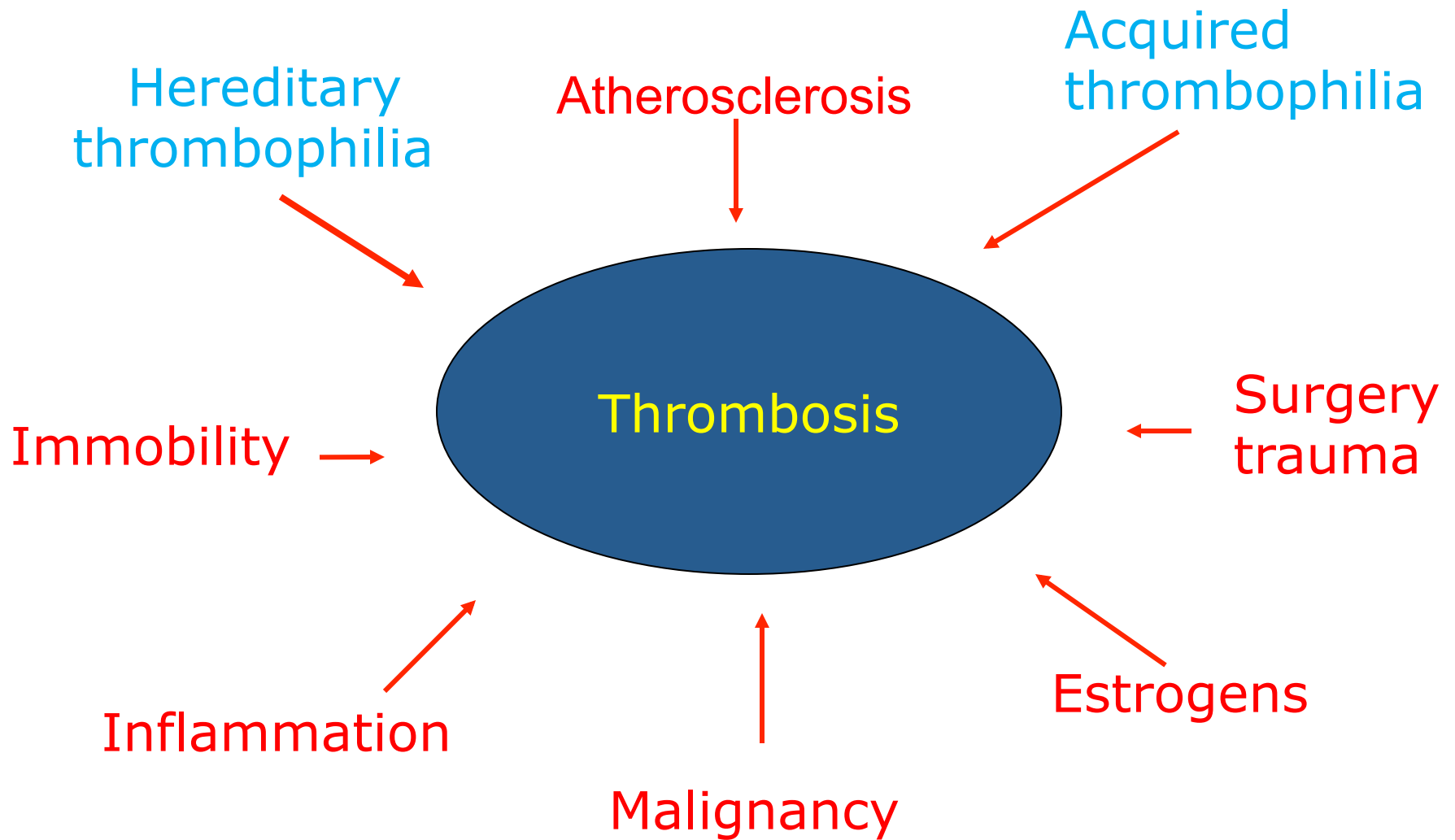


Tromboziste Virchow Triadi



Dr. Rudolph Virchow
1821-1902

Risk Factors for Thrombosis



Risk Factors for Venous Thrombosis

- Acquired
- Inherited
- Mixed/unknown

Edinsel trombofili nedenleri

Arteriyel tromboz nedenleri

İleri yaş
Ateroskleroz
Sigara içme
Hipertansiyon
Diabetes mellitus
Antifosfolipid sendromu
LDL kolesterol yüksekliği
Hipertiglisideremi
Sol kalp yetersizliği
Atrial fibrilasyon
Oral kontraseptif kullanımı
Östrojen kullanımı
Lipoprotein(a) yüksekliği
Polistemi
Hipervizkozite sendromları
Lökostazis sendromları
Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu,
trombotik trombositopenik purpura,
hemolitik üremik sendrom
Vaskülitik sendromlar

Venöz tromboz nedenleri

İleri yaş
Genel cerrahi girişim
Ortopedik cerrahi girişim
Travma
İmmobilizasyon
Antifosfolipid sendromu
Konjestif kalp yetersizliği
Nefrotik sendrom
Obezite
Malignite
Varisler
Gebelik
Postpartum dönem
Oral kontraseptif kullanımı
Östrojen kullanımı
Behçet Hastalığı

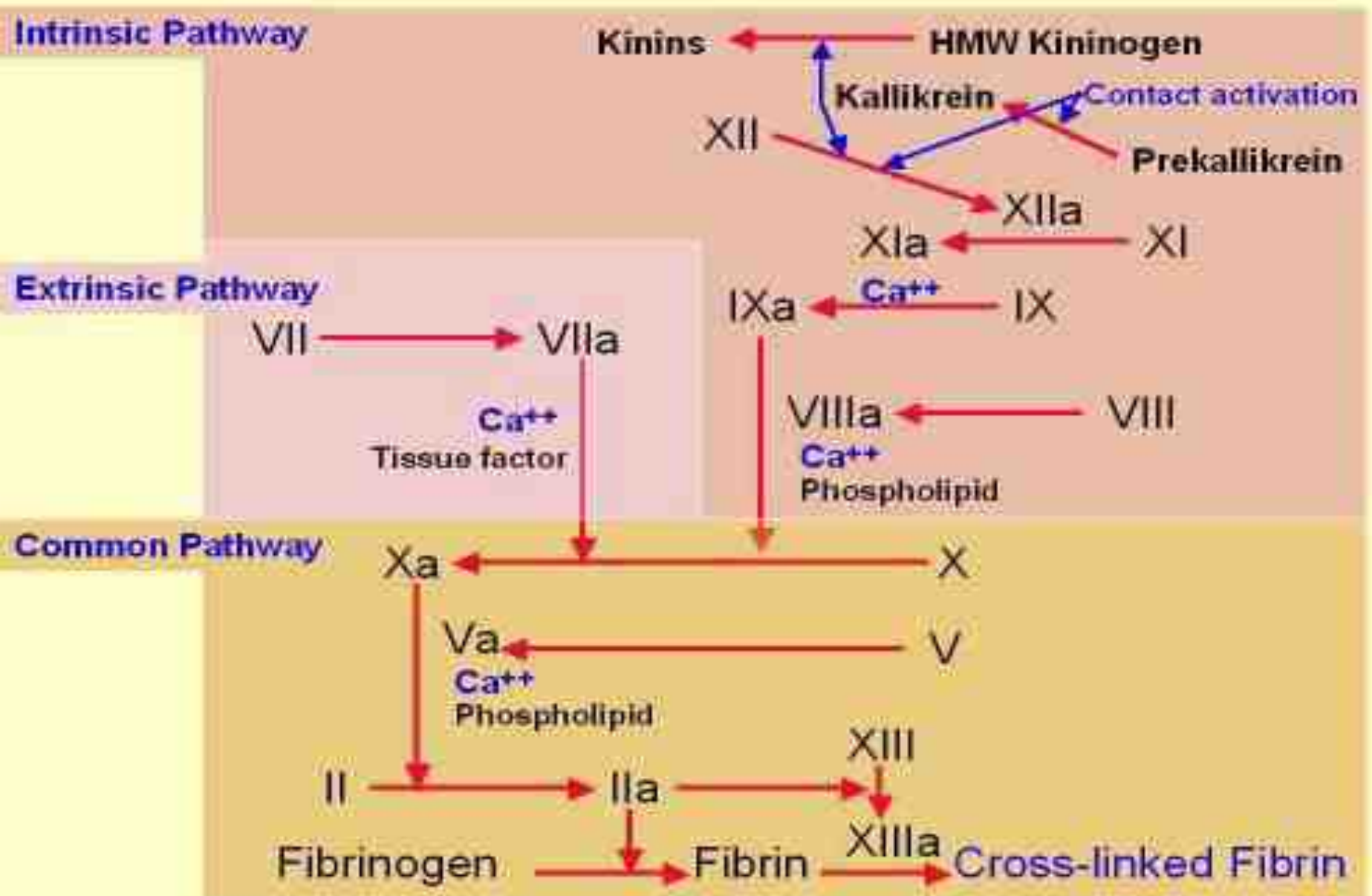
Kalıtsal trombofili nedenleri

a) Toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen kalıtsal trombofili nedenleri

b) Nadir rastlanan kalıtsal trombofili nedenleri:

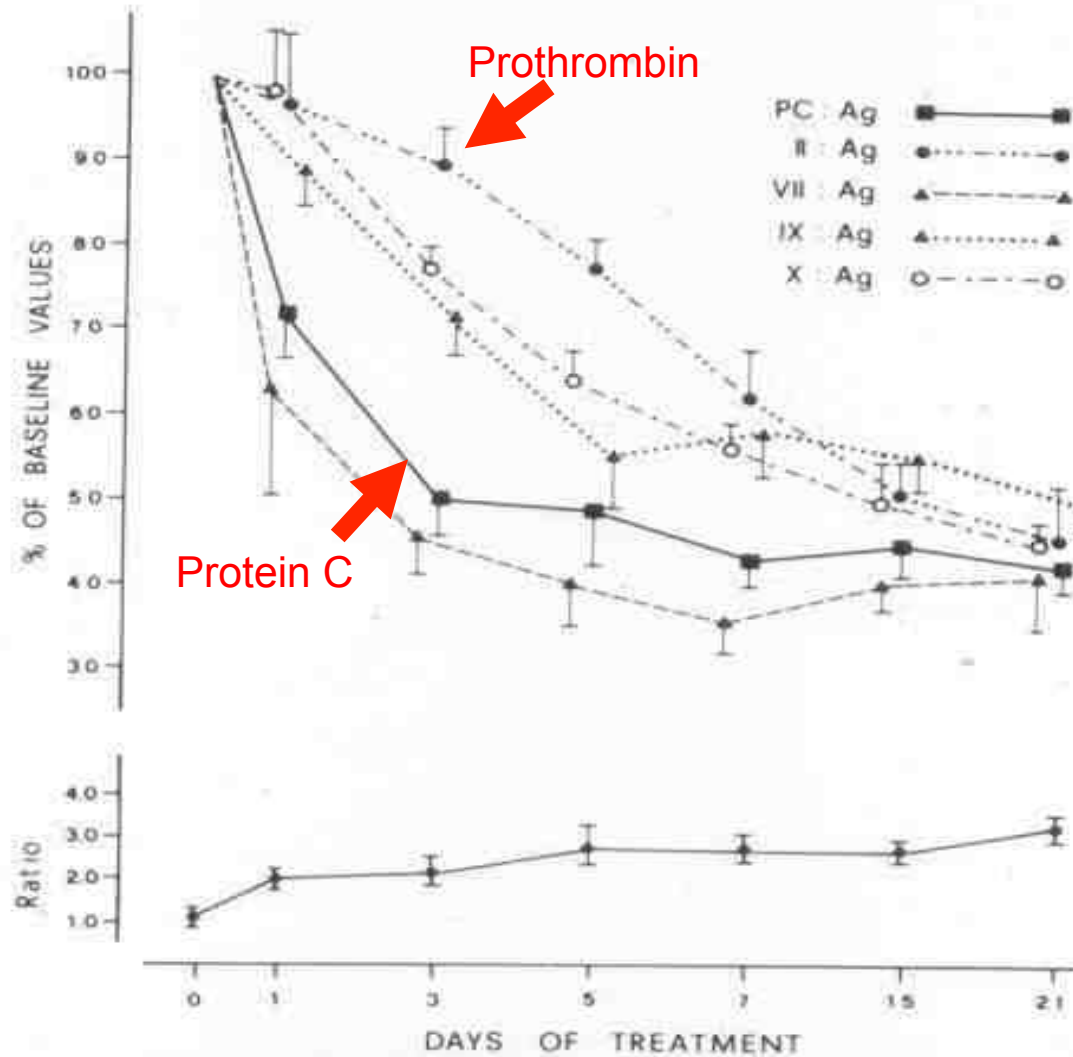
| Bozukluk | Toplumdaki sıklığı (%) | Trombozlu hastalarda sıklığı (%) |
|---------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| Antitrombin eksikliği | 0.02 | 1 |
| Protein C eksikliği | 0.2 | 3 |
| Protein S eksikliği | 0.1 | 1-2 |
| APC direnci/FV Leiden mutasyonu | 3-6 | 20 |
| Hiperhomosisteinemi | 5-10 | 10-25 |
| Protrombin 20210 alleli | 1-2 | 6 |
| FVIII yüksekliği | 11 | 25 |

Koagülasyon Kaskadı



PROTEIN C LEVELS DROP FASTER THAN LEVELS OF OTHER VITAMIN K-DEPENDENT PROTEINS DURING WARFARIN TREATMENT

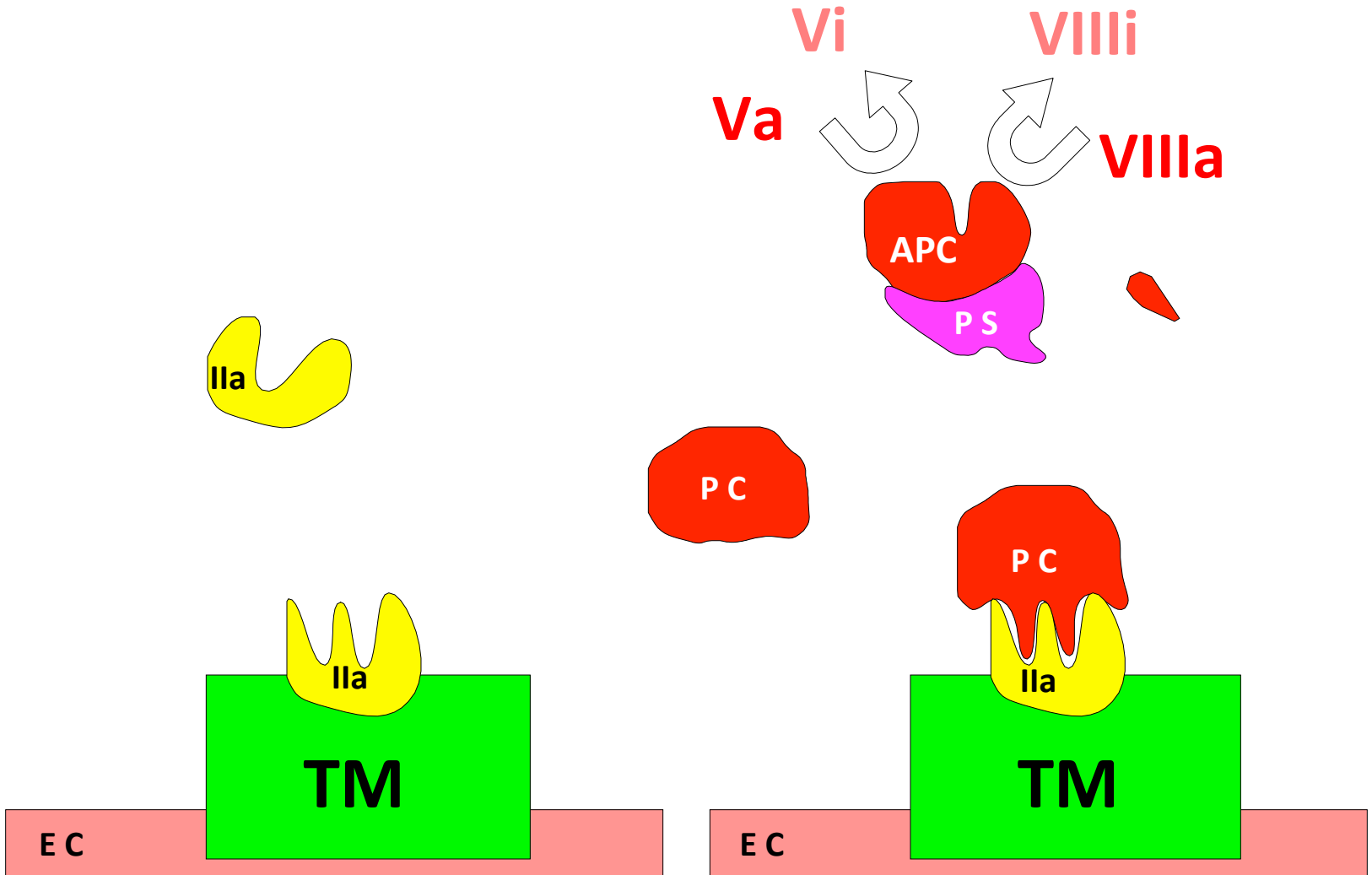
Protein C after Starting Oral Anticoagulants



WARFARIN-INDUCED SKIN NECROSIS IN A PROTEIN C-DEFICIENT PATIENT



PROTEIN C



PIHTILAŞMA KASKADININ DOĞAL İNHİBİTÖRLERİ

•Protein C :

- Endotel yüzeyinde trombinin trombomodüline bağlanması ile aktive olur
- -Protein S ile birlikte F Va ve FVIIIa 'yı inhibe eder
- -Fibrinoliz aktivasyonunda da görev alır

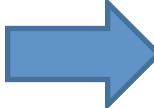

Protein C (PC) eksikliği: PC pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından kesilerek aktive protein C (APC) haline alır. APC, FVa ve FVIIIa'yı selektif olarak proteolize uğratar. PC geni 2. kromozomdadır (2q13-2q14). PC geninde şimdiye kadar 160'dan fazla mutasyon tarif edilmiştir. İki tip eksiklik tanımlanmaktadır (2,3,10):

Tip I PC eksikliği: hem PC miktarı azalmıştır, dolayısıyla fonksiyonel testler de bozuk sonuçlanır.

Tip II PC eksikliği: PC miktarı normaldir, ancak PC fonksiyonu bozuktur.

PC eksikliğinin tanısında yine her iki tip eksikliği kapsamı açısından ilk aşamada **fonksiyonel testler** önerilmektedir (1,2,8-11). Bu testlerde amaç, plazmadaki PC'yi APC haline getirmek ve ardından APC'nin antikoagülan aktivitesini pıhtılaşma testlerine dayanarak ölçmektir. Genellikle sentetik substrata dayalı testler uygulanmaktadır. İkinci aşamada **immünolojik testler** kullanılmaktadır. Burada amaç hasta plazmasına anti-PC antikoru ilave edip kantitatif ölçüm yapmaktır.

Protein C Eksikliği

- TM-T  Aktive PC  Va ve VIIIa **inh**
- Herediter PC eksikliği WISN
- **Geçici hiperkoagulasyon.**
- Asemptomatik herediter PC eksikliği sık (sağlıklı kan donörlerinde 200:1) olmasına rağmen WISN sık değildir.
- PC konsantresi veya TDP kullanılabilir.

Protein S :

Karaciğer, megakaryositler, endotel hücreleri, beyin ve Leydig hücrelerinde bulunur

-F Va 'ya bağlanmak için protrombin ile yarışır

-Dolaşımında serbest ve C4bP 'e bağlı formda bulunur

-*C4bP 'nin arttığı durumlarda (enflamasyon), serbest (aktif) protein S düzeyi azalacağından protrombotik zemin gelişebilir*

Protein S (PS) eksikliği: PS, APC'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktivasyonunda nonenzimatik kofaktördür. Plazmada %40'ı serbest, %60'ı C4b- bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı dolaşır. Sadece serbest kısmı APC'ye kofaktörlük yapar. PS kendisi de tenaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir, bu reaksiyon APC'den bağımsızdır. PS ayrıca tirozin kinaz reseptörüne ve damar düz kas hücrelerinde spesifik reseptörlere bağlanarak hücre proliferasyonuna katılır. PS geni 3. kromozomdadır (3p11.1 - 3p11.2). Üç tip eksiklik tanımlanmıştır:

Tip I PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları azalmıştır ve fonksiyonel testler de bozuk bulunur.

Tip II PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları normaldir, PS fonksiyonu bozuktur.

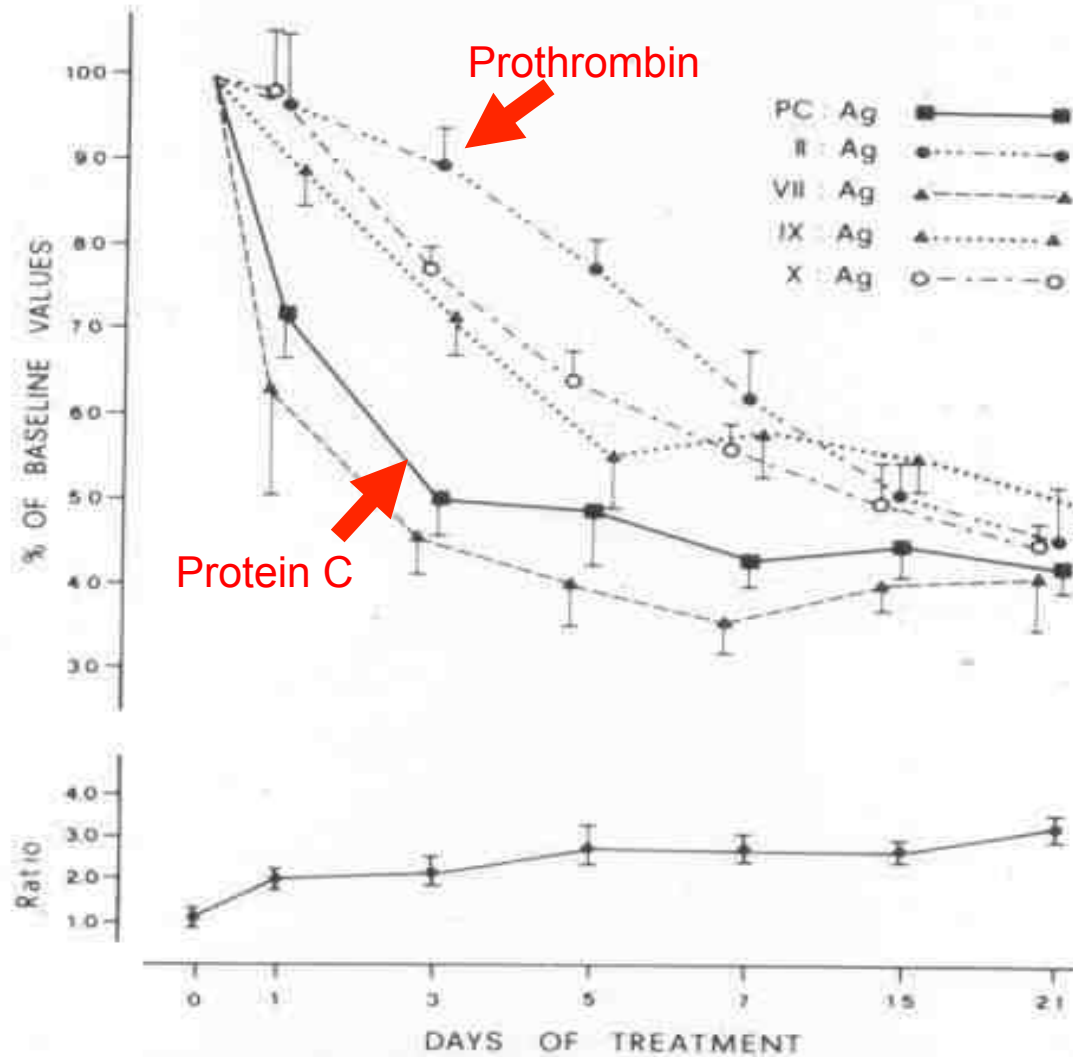
Tip III PS eksikliği: Total PS miktarı normaldir, serbest PS miktarı azalmıştır, fonksiyonel test de bozuktur

SEKONDER HEMOSTAZ

| Faktör | Genel adı | Yarılanma ömrü | Diğer özellikler | Minör spontan kanama için en düşük plazma değeri | Major travmada kanama için en düşük plazma değeri |
|--------|----------------------|----------------|--|--|---|
| I | Fi brinojen | 3-5 gün | | 50-100mg/dL | 100mg/dL |
| II | Protrombin | 3 gün | K Vit bağımlı | %10-15 | %20-40 |
| V | | 12 saat | | %5-15 | %25 |
| VII | | 5-8 saat | K Vit bağımlı | %5-10 | %10-20 |
| VIII | Antihemofilik faktör | 8-12 saat | Dolaşımda vWF 'e bağlı bulunur | %15-20 | %25 |
| IX | Christmas faktör | 18-24 saat | K Vit bağımlı | %10-15 | %20-25 |
| X | | 36 saat | K Vit bağımlı | %5-10 | %15-20 |
| XI | | 3 gün | K Vit bağımlı | %5-15 | %15-25 |
| XII | Hageman faktör | 48 saat | | %10 | %10 |
| XIII | | 3-5 gün | Stabil fibrin pıhtısı oluşumunu sağlar | %1 | %5 |

PROTEIN C LEVELS DROP FASTER THAN LEVELS OF OTHER VITAMIN K-DEPENDENT PROTEINS DURING WARFARIN TREATMENT

Protein C after Starting Oral Anticoagulants



Antitrombin (AT) eksikliği: AT, trombinin primer inhibitörüdür, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (IXa, Xa, XIa, XIIa, kallikrein) inhibe eder. Dolayısıyla fibrin formasyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörüdür. Etkisi heparin veya heparin benzeri moleküllerin varlığında yaklaşık 1000 kat artar. AT geni 1. kromozomdadır (1q23- 1q24) (1,2,11).

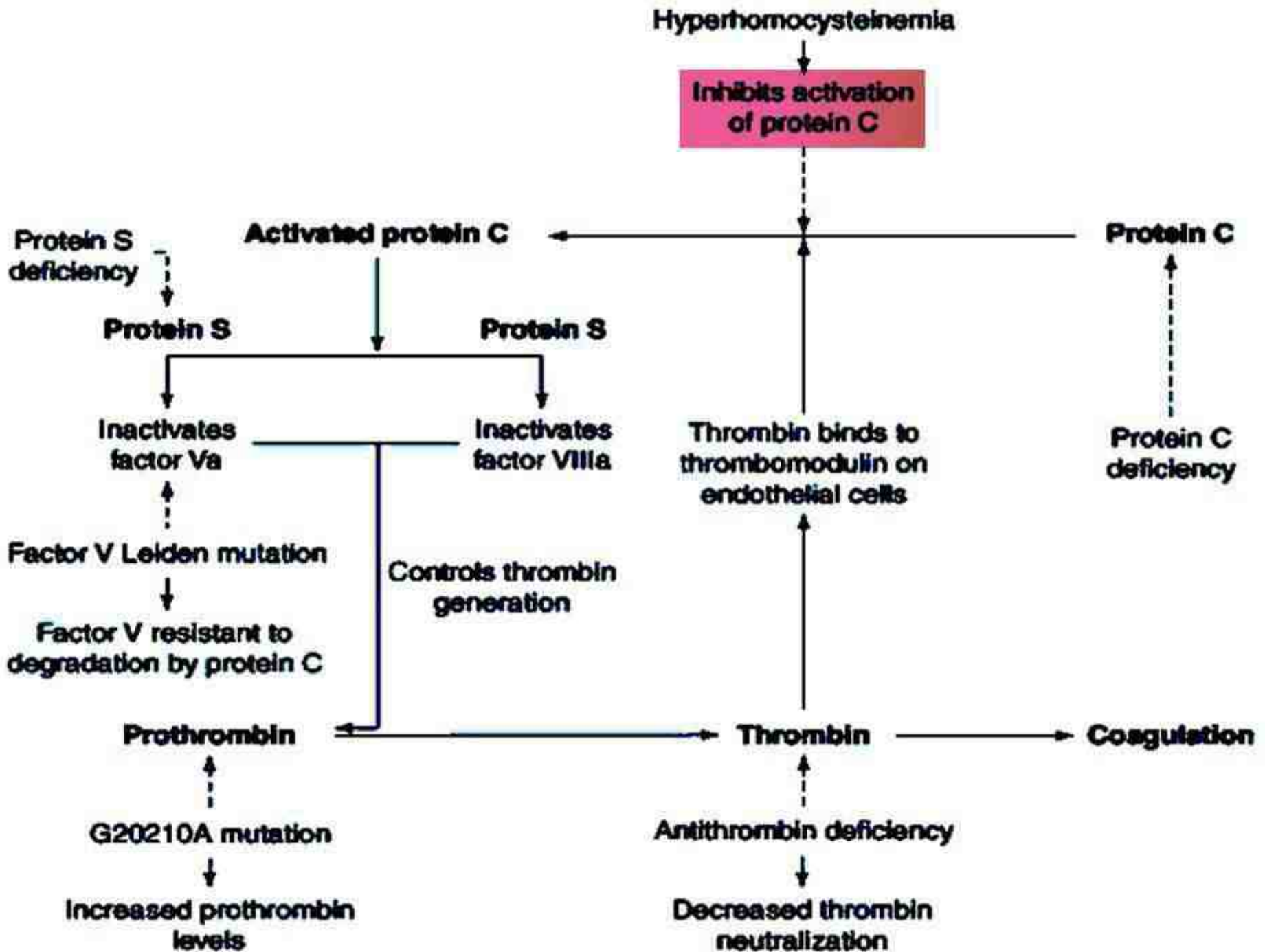
Antitrombin III eksikliği

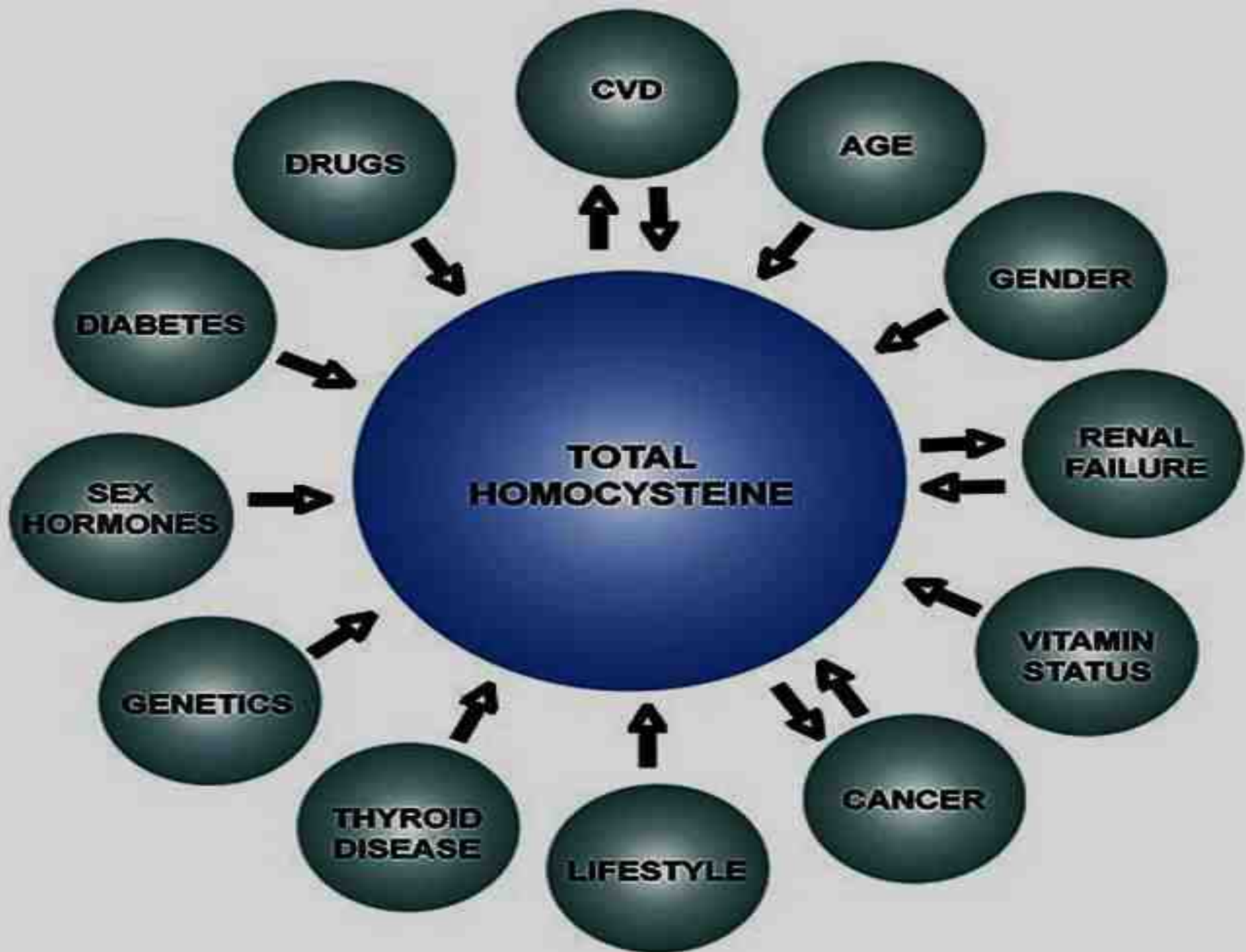
- Heparin antikoagülan aktivitesi
- **Otozomal dominant**
 - Homozigot – hayatla bağdaşmıyor
- ***En trombojenik*** kalıtımsal trombofili
- Tipler
 - Tip I – düzeyler ve aktivite
 - Tip II – aktivite

Faktör V A-506-G (FV LEIDEN) mutasyonu ve APC diren-
ci: FV karaciğerde ve megakaryositlerde sentezlenen tek zincirli bir plazma glikoproteinidir. FVa protrombinaz kompleksinde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynar. APC, FVa'yı proteolize uğratarak antikoagülan etkisini gösterir. FV geni 1. kromozomdadır (1q21-25). Genin 10. exonunun 1691 no'lu nükleotidinde G-C değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini A-506-G şeklinde değiştirmektedir. Bu mutasyonun FVa'nın APC tarafından inaktivasyonunu engellediği gösterilmiştir

Hiperhomosisteinemi: Hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hi-

perhomosisteinemi tanısında ilk ařamada, serumda aēlık ve metyonin yūklemesinden sonra homosistein dūzeylerinin tayini önerilmektedir. Normalde aēlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Hipenhomosisteinemiler hafif (15-30 $\mu\text{mol/L}$), orta (30-100 $\mu\text{mol/L}$) ve ciddi (>100 $\mu\text{mol/L}$) hiperhomosisteinemi olmak ūzere 3 gruba ayrılabilir.





MTHFR polimorfizmi

- Hafif hiperhomosisteineminin en sık sebebi
- MTHFR polimorfizmi gerek gebelikte gerek gebelik dışında VTE ile ilişkili değildir

Faktör VIII (FVIII) düzeyinde artma: Derin ven trombozlu hastalarda FVIII düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun ailesel olabildiği bildirilmiştir. Ancak henüz FVIII artışına neden olan genetik bir **mutasyon tanımlanamamıştır.** FVIII düzeyi pek çok gen tarafından kontrol edilmekte ve edinsel olarak da (akut faz reaktanı olarak) artabilmektedir

Protrombin 20210 alleli: Protrombin geninde tanımlanan 20210. pozisyonda G-A değişimi plazma protrombin düzeyini arttırır ve venöz tromboz eğilimine neden olur. Tanıda moleküler genetik inceleme önerilir. Mutasyon bölgesini tanıyan primerler aracılığıyla PCR yöntemi kullanılarak gen amplifikasyonu yapılır ve ürün uygun enzimlerle kesilerek mutasyonun varlığı saptanır. Plazma protrombin düzeyinin ölçümü pek çok klinik durumdan etkilenebileceğinden tarama amacıyla kullanılmamaktadır

Kimlerde trombofili taraması yapılmalıdır?

- 2.! 40-45 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan tromboembolizm atakları olanlarda,
- 3.!! Alışılmadık bölgelerde (serebral, üst ekstremiteler, batin içi damarlarında) tromboz gelişenlerde,
- 4.!! Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda,
- 5.! Ailesinde tromboembolizm öyküsü saptananlarda,
- 6.!! Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- 7.!! Neonatal tromboz öyküsü olan kişilerde.

Women with the following should be investigated for thrombophilia:

- Recurrent pregnancy losses,
- Infertility,
- Known implantation failures,
- IVF failures,
- Thromboembolic disease at a young age
- Positive family history

Gebelikte Hiperkoagulabilite

Koagulasyon sisteminde;

1) 2. ve 3. trimesterde APC Rezistansı ↑

2) Protein S aktivitesi ↓

3) Fibrinojen ve vWF, Faktör II, VII, VIII, X ↑

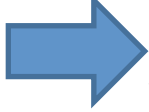
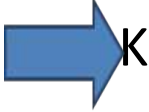

4) Fibrinolitik inhibitörlerin aktivitesi, TAFI (thrombin activatable fibrinolytic inhibitör), PAI-1, PAI-2 ↑

Fiziksel; alt ekstremitelerde venlerde staz, azalmış mobilite, doğum süreci (C/S)

VTE riski % 0.1, Gebelikteki VTE ve RPL' lerin % 50' sinde acquired veya inherited trombofili (+)

| | Prevalence in General Population (%) | VTE Risk per Pregnancy (No History) (%) | VTE Risk per Pregnancy (Previous VTE) (%) |
|--|---|--|--|
| Factor V Leiden heterozygote | 1-15 | 0.5-1.2 | 10 |
| Factor V Leiden homozygote | <1 | 4 | 17 |
| Prothrombin gene heterozygote | 2-5 | <0.5 | >10 |
| Prothrombin gene homozygote | <1 | 2-4 | >17 |
| Factor V Leiden/prothrombin double heterozygote | 0.01 | 4-5 | >20 |
| Antithrombin III activity (<60%) | 0.02 | 3-7 | 40 |
| Protein C activity (<50%) | 0.2-0.4 | 0.1-0.8 | 4-17 |
| Protein S free antigen (<55%) | 0.03-0.13 | 0.1 | 0-22 |

Kalıtsal Trombofilide Risk Grupları

- **Yüksek risk VTE**  AT eksikliği (tip I %36; tip II %2.4)
Gebelik + PP 6 hf tedavi dozunda LMWH, anti-Xa 0.5-0.8IU/ml
- **Orta risk VTE**  Kişisel VTE öyküsü ve trombofilik defekt(+),
PC eksikliği, homozigot FVL veya PGM, AT eksikliği dışındaki kombine defekt
Gebelik + PP 6 hf profilaktik doz LMWH
- **Düşük risk VTE**  Ailede VTE (+), kişisel öykü(-), PS eksikliği,
heterozigot FVL veya PGM
Gebelik süresince LDA?/izlem, PP 6 hf profilaktik doz LMWH

British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

Kalıtsal Trombofilide VTE Riski

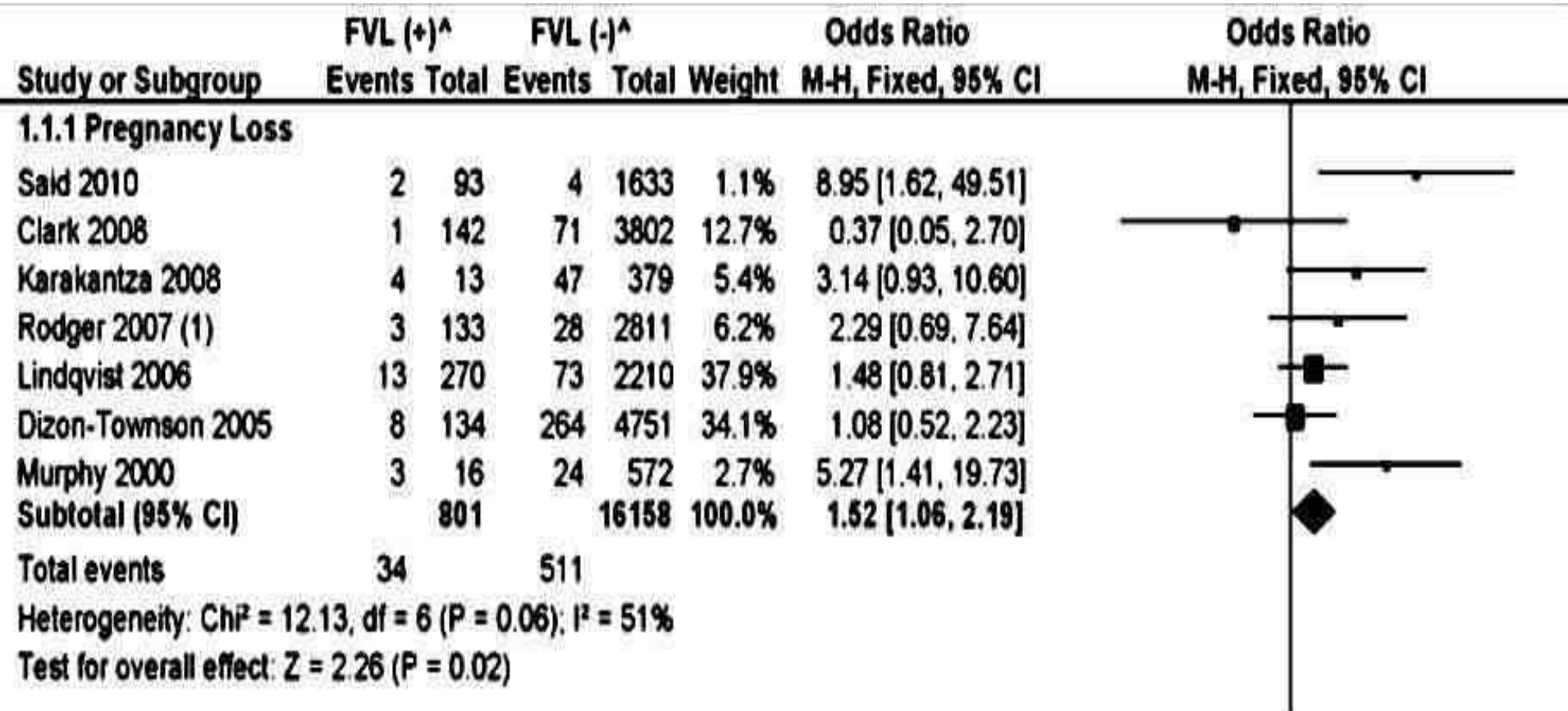
- **Dizon – Townson ve ark.** (2005) Prospektif, 4885 düşük riskli ve TE öyküsü olmayan tekil gebe, 134 (% 2,7) FVL, VTE yok.
- **Zotz ve ark.** (2003) geçirilmiş VTE öyküsü veya 1. derece akrabalarında VTE (+) ise, FVL mutasyonu olan gebelerden risk % 0,2' den % 10' a çıkar (50 kat)

Sonuç:

VTE için en önemli risk faktörü; kişisel veya ailede VTE öyküsü olan taşıyıcılar.

It is recognised that a thrombophilia screen is positive in only approximately 60% of those patients with both personal and family history of venous thromboembolism, suggesting that there remain unidentified inherited thrombophilias. One group has used thromboelastography and showed that a group with a history of miscarriage had a more prothrombotic trace than those without.¹⁷ Does this study suggest that there might be other as yet unidentified thrombophilias related to pregnancy loss? More studies are required to confirm the association before a conclusion can be reached.

Faktor V leiden



Preeklampsia

1.1.2 Pre-eclampsia

| | | | | | | |
|--------------------------|----|-------------|-----|--------------|---------------|--------------------------|
| Said 2010 | 5 | 93 | 98 | 1633 | 16.5% | 0.89 [0.35, 2.24] |
| Clark 2008 | 3 | 141 | 63 | 3731 | 7.4% | 1.27 [0.39, 4.08] |
| Dudding 2008 | 17 | 243 | 204 | 4208 | 34.1% | 1.48 [0.88, 2.46] |
| Karakantza 2008 | 0 | 13 | 8 | 379 | 1.0% | 1.62 [0.09, 29.52] |
| Rodger 2007 (1) | 4 | 128 | 76 | 2783 | 10.7% | 1.15 [0.41, 3.19] |
| Lindqvist 2006 | 5 | 257 | 34 | 2137 | 11.8% | 1.23 [0.48, 3.17] |
| Dizon-Townson 2005 | 5 | 134 | 141 | 4751 | 12.3% | 1.27 [0.51, 3.14] |
| Salomon 2004 | 1 | 38 | 28 | 605 | 5.3% | 0.56 [0.07, 4.21] |
| Murphy 2000 | 0 | 13 | 12 | 548 | 1.0% | 1.59 [0.09, 28.26] |
| Subtotal (95% CI) | | 1060 | | 20773 | 100.0% | 1.23 [0.89, 1.70] |

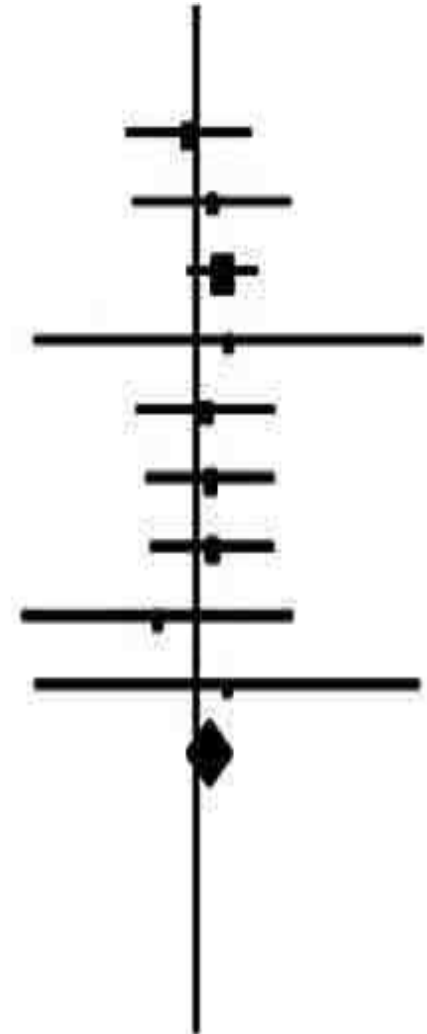
Total events

40

664

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.64$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.24$ ($P = 0.22$)



SGA

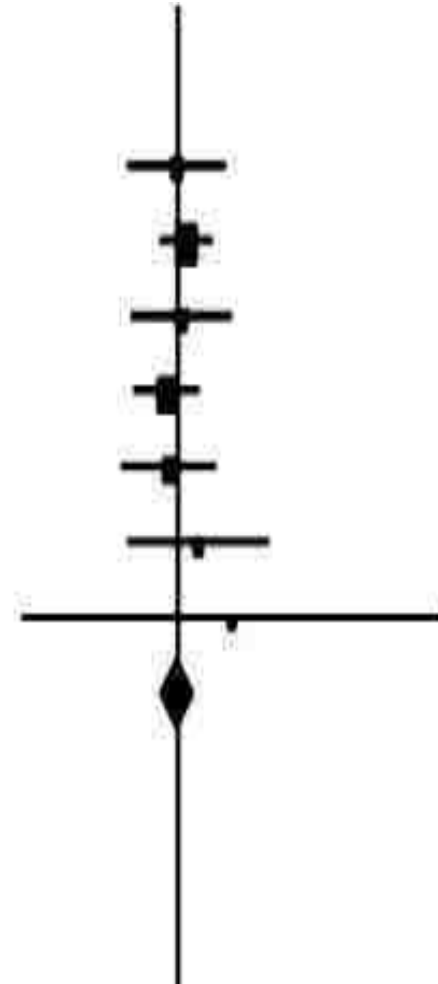
1.1.3 SGA

| | | | | | | |
|--------------------------|----|-------------|-----|--------------|---------------|--------------------------|
| Said 2010 | 10 | 93 | 179 | 1633 | 11.1% | 0.98 [0.50, 1.92] |
| Dudding 2008 | 33 | 587 | 368 | 7282 | 33.5% | 1.12 [0.78, 1.61] |
| Rodger 2007 (1) | 9 | 128 | 188 | 2783 | 9.9% | 1.04 [0.52, 2.09] |
| Lindqvist 2006 | 23 | 257 | 221 | 2137 | 27.9% | 0.85 [0.54, 1.34] |
| Dizon-Townson 2005 | 10 | 124 | 403 | 4428 | 13.1% | 0.88 [0.46, 1.69] |
| Salomon 2004 | 5 | 38 | 62 | 603 | 4.1% | 1.32 [0.50, 3.51] |
| Murphy 2000 | 0 | 13 | 9 | 548 | 0.3% | 2.10 [0.12, 38.02] |
| Subtotal (95% CI) | | 1240 | | 19414 | 100.0% | 1.00 [0.80, 1.25] |

Total events 90 1430

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.59$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.01$ ($P = 0.99$)



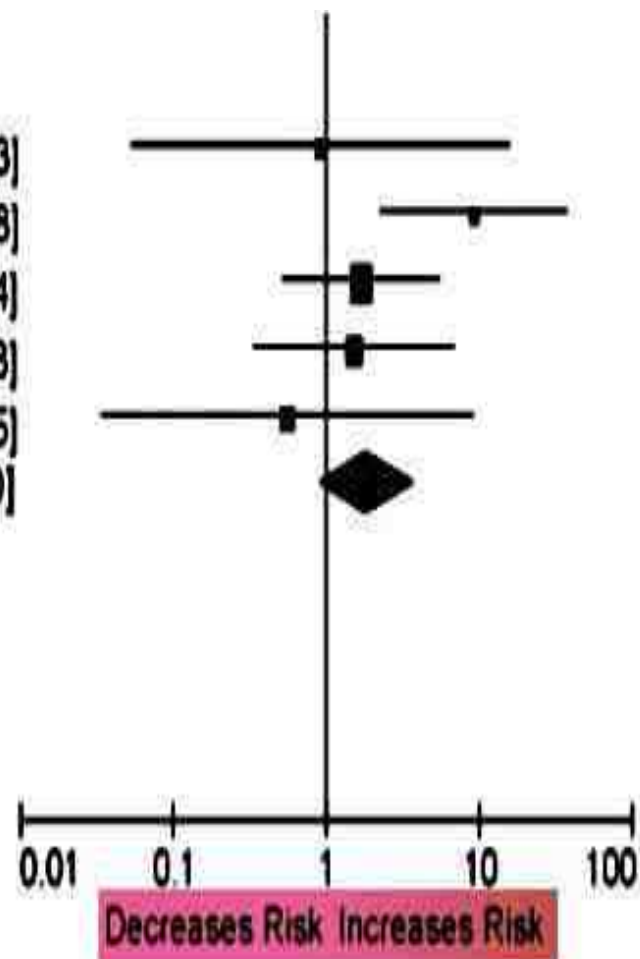
1.1.4 Placental Abruption

| | | | | | | |
|--------------------|---|-----|----|-------|--------|--------------------|
| Said 2010 | 0 | 93 | 9 | 1633 | 11.3% | 0.91 [0.05, 15.83] |
| Karakantza 2008 | 3 | 13 | 12 | 379 | 6.8% | 9.18 [2.23, 37.68] |
| Rodger 2007 (1) | 3 | 128 | 39 | 2783 | 36.9% | 1.69 [0.51, 5.54] |
| Lindqvist 2006 | 2 | 257 | 11 | 2137 | 25.8% | 1.52 [0.33, 6.88] |
| Dizon-Townson 2005 | 0 | 134 | 31 | 4751 | 19.1% | 0.56 [0.03, 9.15] |
| Subtotal (95% CI) | | 625 | | 11683 | 100.0% | 1.85 [0.92, 3.70] |

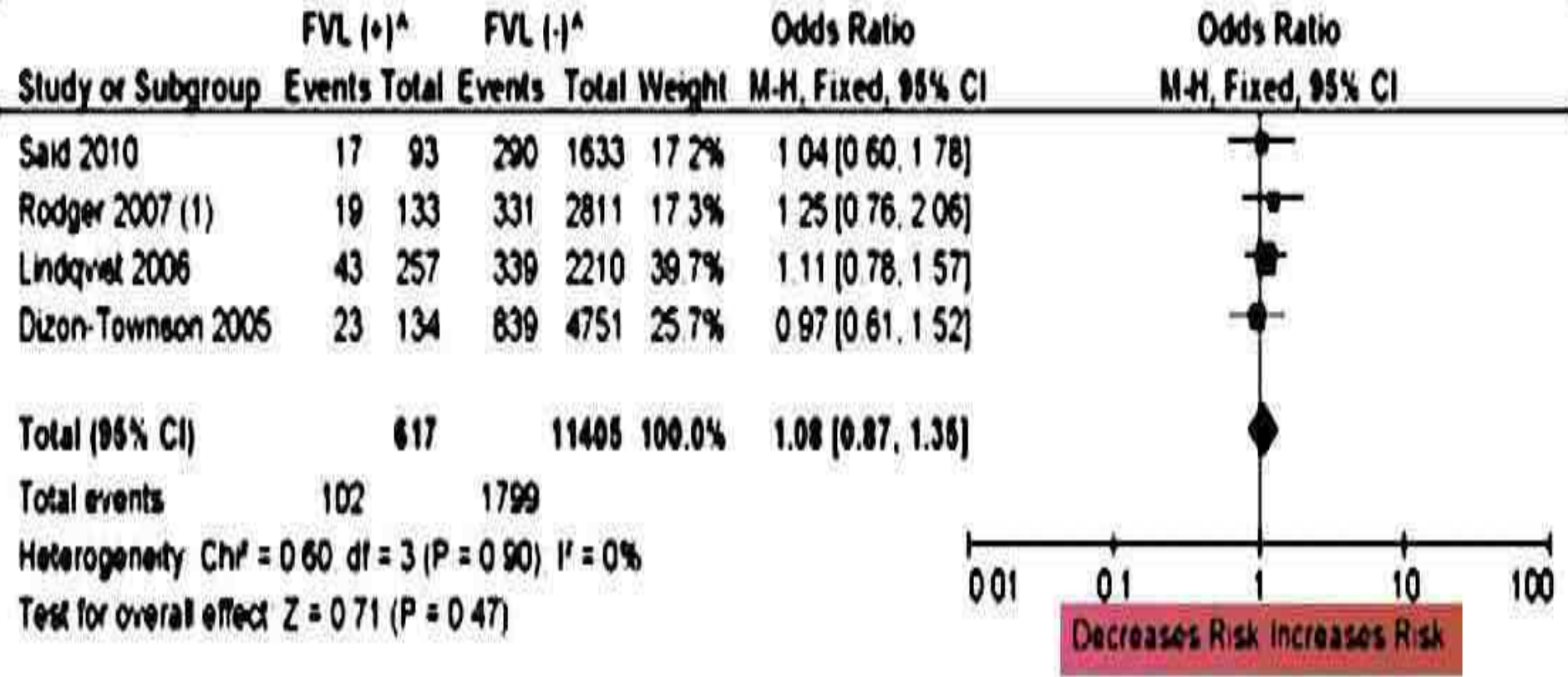
Total events 8 102

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.98$, $df = 4$ ($P = 0.20$); $I^2 = 33\%$ (0 - 75%)

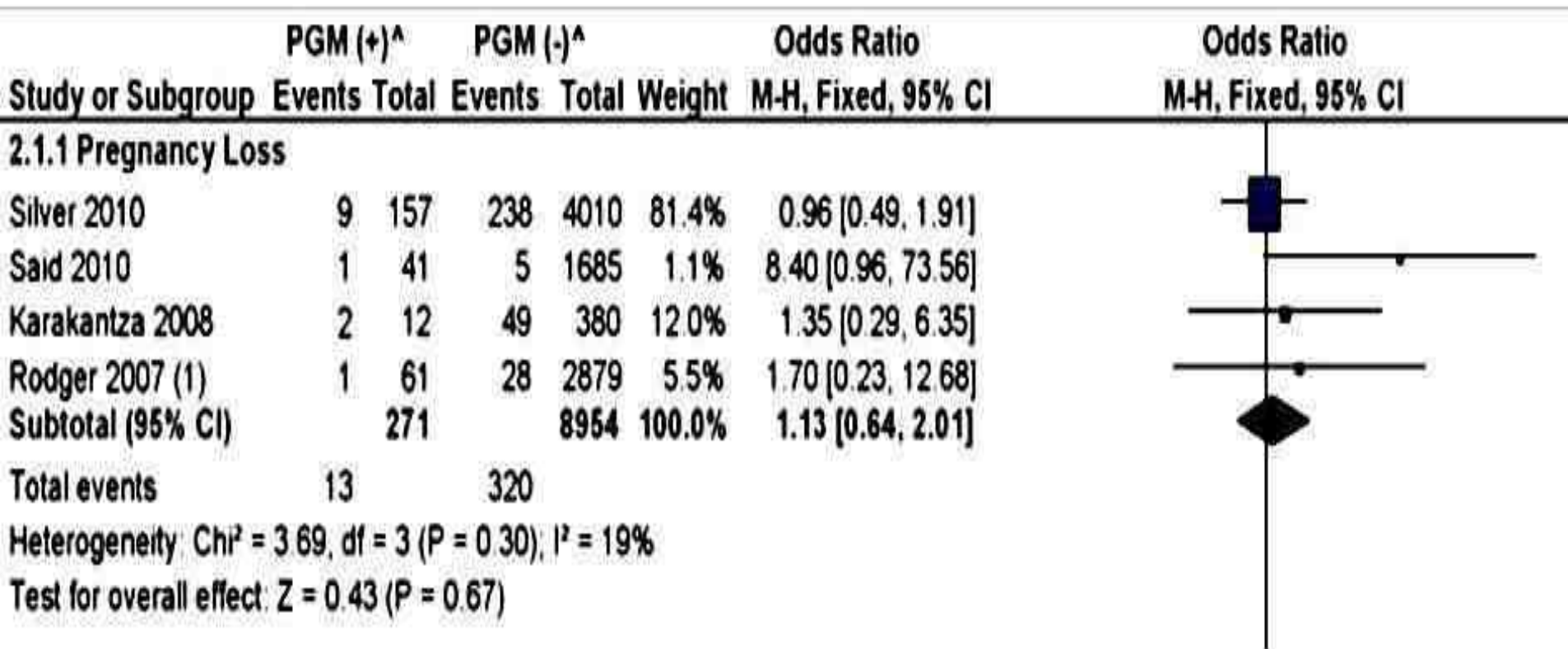
Test for overall effect: $Z = 1.72$ ($P = 0.08$)



FV Tüm gebelik komplikasyonları



Protrombin Gebelik Kayıbı



Protrombin Preeklampsia

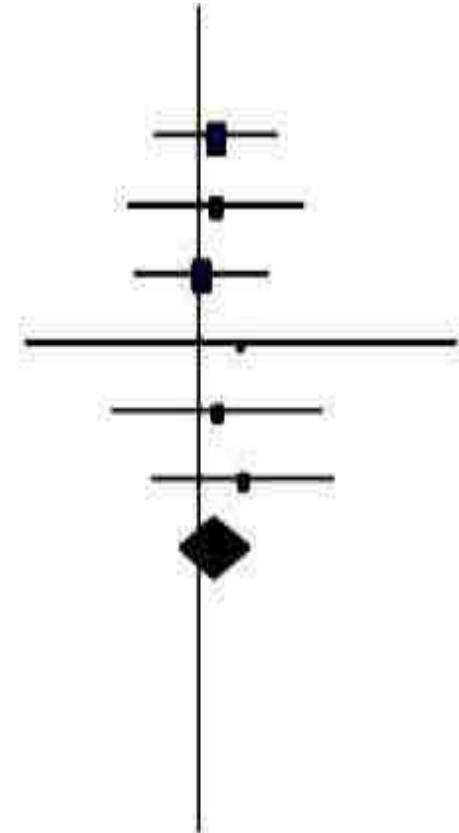
2.1.2 Pre-eclampsia

| | | | | | | |
|--------------------------|---|------------|-----|--------------|---------------|--------------------------|
| Silver 2010 | 6 | 157 | 123 | 4010 | 30.9% | 1.26 [0.54, 2.90] |
| Said 2010 | 3 | 41 | 100 | 1685 | 15.3% | 1.25 [0.38, 4.12] |
| Dudding 2008 | 5 | 239 | 85 | 4176 | 31.2% | 1.03 [0.41, 2.56] |
| Karakantza 2008 | 0 | 12 | 8 | 380 | 1.9% | 1.75 [0.10, 32.09] |
| Rodger 2007 (1) | 2 | 60 | 75 | 2851 | 10.4% | 1.28 [0.31, 5.32] |
| Salomon 2004 | 3 | 40 | 26 | 603 | 10.4% | 1.80 [0.52, 6.22] |
| Subtotal (95% CI) | | 549 | | 13705 | 100.0% | 1.25 [0.79, 1.99] |

Total events 19 417

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.56$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.99$), $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.95$ ($P = 0.34$)



Protrombin Plasenta abrutio

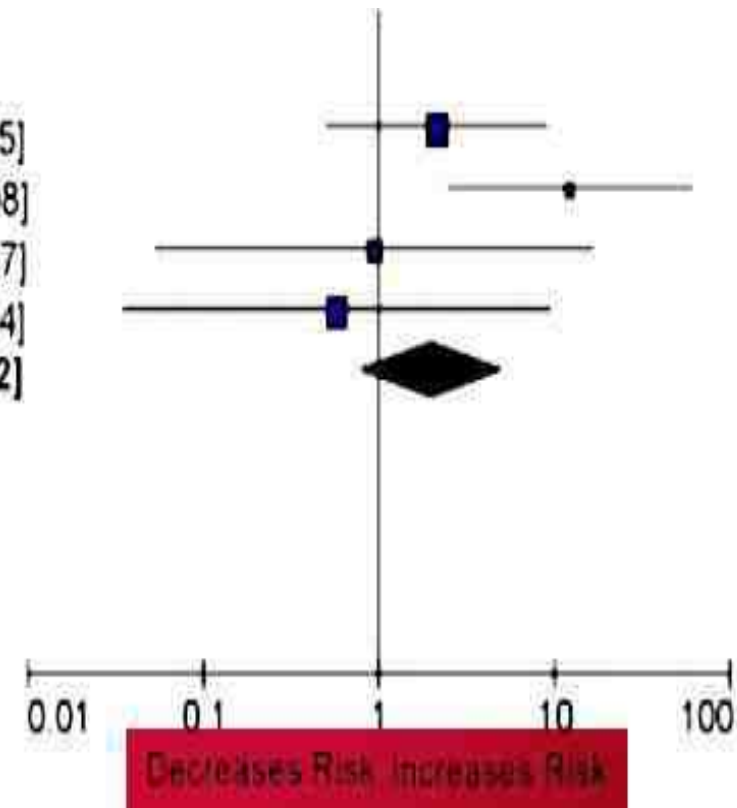
2.1.4 Placental Abruptio

| | | | | | | |
|--------------------------|---|------------|----|-------------|---------------|--------------------------|
| Silver 2010 | 2 | 157 | 24 | 4010 | 37.4% | 2.14 [0.50, 9.15] |
| Said 2010 | 2 | 41 | 7 | 1685 | 6.6% | 12.29 [2.47, 61.08] |
| Karakantza 2008 | 0 | 12 | 15 | 380 | 20.6% | 0.94 [0.05, 16.67] |
| Rodger 2007 (1) | 0 | 60 | 40 | 2851 | 35.3% | 0.57 [0.03, 9.44] |
| Subtotal (95% CI) | | 270 | | 8926 | 100.0% | 2.02 [0.81, 5.02] |

Total events 4 86

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.94$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.11$); $I^2 = 49\%$ (0 - 83%)

Test for overall effect: $Z = 1.50$ ($P = 0.13$)



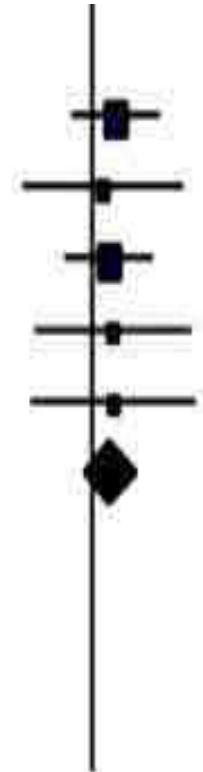
Protrombin SGA

2.1.3 SGA

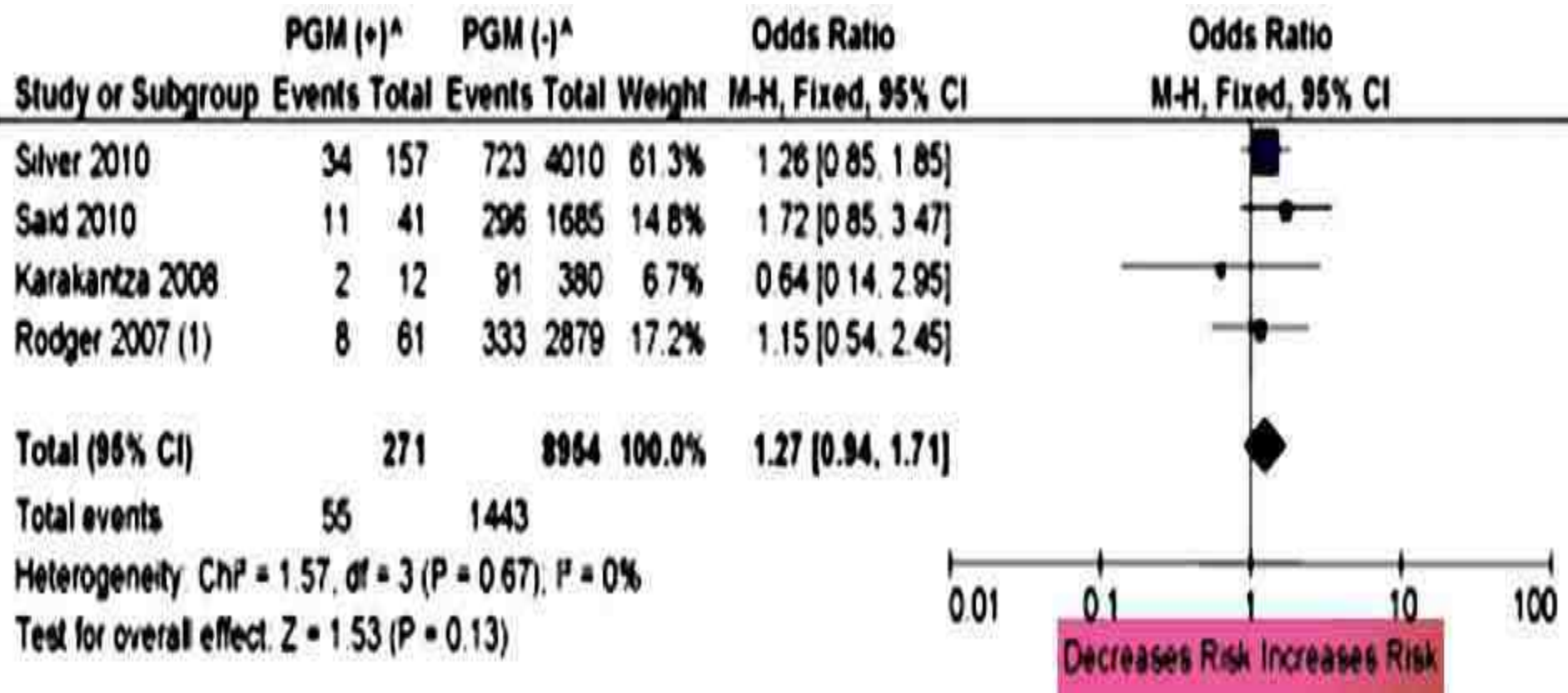
| | | | | | | |
|--------------------------|-----------|------------|------------|--------------|---------------|--------------------------|
| Silver 2010 | 17 | 157 | 338 | 4010 | 33.4% | 1.32 [0.79, 2.21] |
| Said 2010 | 5 | 41 | 184 | 1685 | 11.3% | 1.13 [0.44, 2.92] |
| Dudding 2008 | 16 | 591 | 162 | 7251 | 35.0% | 1.22 [0.72, 2.05] |
| Rodger 2007 (1) | 5 | 60 | 190 | 2851 | 10.6% | 1.27 [0.50, 3.22] |
| Salomon 2004 | 5 | 39 | 62 | 602 | 9.7% | 1.28 [0.48, 3.40] |
| Subtotal (95% CI) | | 888 | | 16399 | 100.0% | 1.25 [0.92, 1.70] |
| Total events | 48 | | 936 | | | |

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.10$, $\text{df} = 4$ ($P = 1.00$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.46$ ($P = 0.15$)



Protrombin TÜM GEBELİKLERDE KOMPLİKASYON



Recurrent Miscarriage and IVF Failure Treatments

Conventional medicine treatment

In conventional medicine the known causes of recurrent miscarriage or IVF failure fall into three categories. Firstly, **chromosomal defects**, where **no treatment** exists at this time. Secondly, **acute infections, endocrine disorders,** treatments for all these is routine and well understood. Usually **Antibiotics, Progesterone** or **hCG hormones** are administered. The third category is **auto immune disorders** where **immune system suppressing, systemic steroids** and blood thinning drugs are used. Treatment usually involves **a combination of low-dose aspirin plus low molecular weight heparin injections.** The therapy is started before pregnancy occurs, and continued four to **six weeks after birth.**

DMAH şemaları

Prophylactic LMWH*

Enoxaparin, 40 mg SC once daily

Dalteparin, 5,000 units SC once daily

Tinzaparin, 4,500 units SC once daily

Therapeutic LMWH†

Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours

Dalteparin, 200 units/kg once daily

Tinzaparin, 175 units/kg once daily

Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours

Tromboprofilaksinin

Komplikasyonları

- Kanama → Tedavi dozu(!), UFH(!)
Protamin sülfat (1mg/100Ü, max 50 mg)
- Osteopeni → Osteoporotik vertebral fraktür UFH ile %2.2
(*Dahlman,1993*)
Semptomatik osteoporoz LMWH ile %0.2
(*Sanson ,1999*)(*Ginsberg, 2001*)
- HIT → HPF-4 kompleks' e IgG → Plt↓ ve art/venöz tromboz.
UFH insidans %1-3.
Heparin stoplanır, **danaporid** veya **r-hirudin(!gebede kullanılmaz)**
LMWH' de HIT riski çok düşük.

Warfarin (! **gebede kullanılmaz**), MHV' lı gebelerde %6.4 konjenital defect (*Chan,2000*WISN (Protein C ve S eksikliği, homozigot FVL)

Natural medicine treatment

We recommend that patients start taking 4 mg/day folic acid along with 50 mg B6 and 1 mg B12 before and during first 16 weeks of pregnancy.

Patients who are homozygote positive for the MTHFR C677T mutation a raised homocysteine level, but this can be reversed by giving the patient 5mgs of folate supplement daily.

Patients with raised natural killer cells (CD69 - CD56 - CD16) respond well with treatment by medical mushrooms. These have been well proven in Japan to moderate the immune system of HIV patients and form a mainstream part of conventional medicine treatment in Japan for AIDS patients. The same action has been observed in women with raised NK cell levels. Patients are given a combination of three mushroom types (Cordyceps, Reishi and Coriolus) in tablet form.

In TCM three or more recurrent miscarriages is termed 'slippery fetus syndrome'. Women with a history of infertility or early menstrual periods due to luteal phase deficiency are far more likely to suffer from this condition. This syndrome is most common in women in their mid to late 30's and early 40's where kidneys are starting to weaken. This condition is often compounded by the stress of demanding careers and often, the emotional frustration of dealing with infertility. These emotional pathologies aggravate the underlying weakness increasing the probability of repeated miscarriages even further.

Gebelik Komplikasyonlarının Önlenmesi

Mevcut veriler inherited trombofili ile:

- ✓ Preeklampsi
 - ✓ Fetal büyüme kısıtlılığı
 - ✓ Dekolman plasenta arasındaki ilişkiyi desteklememekte ve profilaktik antikoagülasyonun yararı gösterilememiştir.
- ❖ Geç fetal kayıplar ile ilişkisinin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

Gebelik Komplikasyonlarının Önlenmesi

Mevcut veriler inherited trombofili ile:

- ✓ Preeklampsi
 - ✓ Fetal büyüme kısıtlılığı
 - ✓ Dekolman plasenta arasındaki ilişkiyi desteklememekte ve profilaktik antikoagülasyonun yararı gösterilememiştir.
- ❖ Geç fetal kayıplar ile ilişkisinin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır.

Kalıtsal Trombofilide Obstetrik Komplikasyonlar

- Retrospektif ve Vaka – Kontrol alışmalar ılımlı ilişki.
- Prospektif alıřmalar (Dizon-Townson ve Kjelberg) iliřki yok.

Sonuç:

**Yüksek riskli popölasyona sınırlı
ılımlı bir ilişki**

Sonuçlar-1

- Kalıtsal trombofilide gebelikte tromboembolik komplikasyonlar özellikle yüksek riskli grupta artar.
- VTE'de kişisel ve aile öyküsü önemlidir.
- MTHFR mutasyonu ve açlık homosistein seviyesi ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiye ait kanıtlar yetersiz, tarama tavsiye edilmiyor.

Sonuçlar-2

- Erken rekürrent veya geç nonrekürrent fetal kaybı olan ve inherited trombofili saptanan hastalarda LMWH'nin gebelik sonuçlarını iyileştirmede rutin kullanımına dair kanıtlar yetersizdir.
- Çalışmaların küçük, gözlemsel, nonrandomize ve uygun kontrol gruplarının olmayışı güvenilirliklerini azaltmaktadır.
- Özellikle trombofilinin subgruplarına yönelik daha geniş hasta gruplarında, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Türkiye Sağlık Bakanlığı Rehberi

- **Çok Yüksek Riskli Hastalar: Perinatoloji Uzmanı** tarafından izlenmelidir.
- Uzun süredir varfarin alırken geçirilmiş VTE
- AT eksikliği
- Geçirilmiş VTE'ye eşik eden antifosfolipid sendromu
- Gebelikte yüksek doz DMAH
- Doğum sonrası en az 6 hafta DMAH + varfarin

Yüksek Riskli Hastalar: Perinatoloji

Uzmanı tarafından izlenmelidir.

- Nedensiz VTE geçirmiş veya nüks olmuş
- Östrojen ile ilişkili (gebelik veya ilaç) VTE geçirilmiş
- Geçirilmiş VTE'ye eşlik eden trombofili
- VTE geçirmiş olup ailede de VTE öyküsü olması
- Asemptomatik trombofili (Kombine defektler, homozigot FV leiden, homozigot protrombin G20210A)
- Antifosfolipid sendromu
- Gebelikte ve doğum sonrası 6 hafta profilaktik DMAH

Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından

izlenmelidir.

- Trombofili, aile öyküsü veya başka risk faktörleri olmaksızın geçici risk faktörüne eşlik eden **VTE**: Gebelikte DMAH uygulaması düşünülebilir. Doğum sonrası 6 hafta profilaktik DMAH uygulanmalıdır.
- **Asemptomatik trombofili** (antitrombin eksikliği, kombine defektler, homozigot FVL veya homozigot protrombin G20210A hariç): Doğum sonrası 7 gün profilaktik DMAH
- Yukarıdakine aile öyküsü veya risk faktörleri eklenirse tedavi 6 haftaya uzatılmalıdır.

ACOG Rehberi

ACOG kalıtsal trombofiliyi de düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayırmaktadır.

- **Risk düzeyi**
- **Düşük**
- Protrombin heterozigot gen mutasyonu
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- FVL heterozigot gen mutasyonu
- Düşük riskli trombofilik risk faktörü olduğu bilinen, daha önce VTE atağı geçirmemiş kadına sadece tromboz riskini arttıran edinsel risk faktörlerinden kaçınması (obezite, hareketsizlik vb) önerilir.
- Gebelik boyunca DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) veya standart heparin (SH) profilaksisi önerilmez.
- Bu kişilerde ek risk faktörü varsa doğum sırasında DMAH/SH profilaksisi yapılabilir.
- Düşük riskli trombofilik risk faktörü olduğu bilinen, daha önce tek bir VTE atağı olan, ancak şu anda antikoagülan kullanmayan kadına; klinik durumu ve ek risk faktörlerine göre karar verilir.
- Doğum ve postpartum dönemde DMAH/SH ile profilaksi yapılır.
- **Yüksek**
- Protrombin homozigot gen mutasyonu
- FVL homozigot gen mutasyonu
- FVL-PGM çift heterozigot mutasyonu
- AT eksikliği
- Eğer hastada yüksek riskli kalıtsal trombofili tanımlanmışsa, daha önce birden fazla VTE atağı geçirmişse, gebelik veya hormon kullanımı ile ilgili tromboz atağı olmuşsa gebelik boyunca ve postpartum dönemde UHF/DMAH/SH ile profilaksi önerilir.
-
- VTE öyküsü
- Eğer hastada tek bir VTE atağı olmuşsa, bu atak hormon kullanımı ve gebelik ile ilişkili değilse, kalıtsal bir risk faktörü tanımlanmamışsa ve hastada klinik olarak başka bir risk faktörü yoksa; gebelik süresince takip edilmesi ve doğum sırasında profilaksi önerilir.