

Gebelik ve Puerperium Döneminde Tromboemboli Gelişen Hastalarda Aktif Protein C Rezistansı ve Klinik Önemi

ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PATIENTS DIAGNOSED THROMBOEMBOLIC ATTACK DURING PREGNANCY AND PUERPERIUM

Mehmet YILMAZER*, Gülay KURTAY**, Nejat AKAR***, Cemil KAYA*, Murat SÖNMEZER*

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Arş.Gör.,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Üy.,

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Pediatri AD, Öğr.Üy., ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı gebelik ve puerperal dönemdeki tromboembolizm ile aktif protein C rezistansı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışma Planı: Gebelik ve puerperal dönemde tromboembolik komplikasyonu olan 35 kadında aktif protein C rezistansı analiz edilmiştir. Aktif protein C rezistansı test sonuçları aktif protein C oranları olarak ifade edilmiş, 1'in altındaki değerler aktif protein C rezistansı olarak alınmıştır.

Sonuçlar: Gebelik ve puerperal dönemde tromboembolik komplikasyonu olan kadınlardan 11(%31.42)'sinde aktif protein C rezistansı saptanmıştır

Tartışma: Gebelik ve puerperal dönemde tromboembolik komplikasyon öyküsü olan kadınlarda aktif protein C rezistansı oranı oldukça yüksek olarak bulunmuştur ancak bizim bulgularımızı destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aktif protein C rezistansı, Tromboembolizm, Gebelik, Puerperium

T Klin Jinekolo Obst 2001, 11:73-80

Summary

Objective: The objective of this study is to evaluate the association between venous thromboembolism during pregnancy and puerperium and activated protein C resistance.

Study Design: Activated protein C resistance was analyzed in 35 women with thromboembolic complications during pregnancy and puerperium. Results of the activated protein C resistance test were expressed as activated protein C ratios, values <1 indicating activated protein C resistance.

Results: Activated protein C resistance was found in 11(%31.42) of women with thromboembolic complications during pregnancy and puerperium.

Conclusion: Activated protein C resistance was found to be highly prevalent in women with history of thromboembolic complications during pregnancy and puerperium but further studies are necessary to confirm our findings.

Key Words: Activated protein C resistance, Thromboembolism, Pregnancy, Puerperium

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:73-80

Venöz tromboz, tromboz ve hemoraji arasındaki dengenin tromboz tarafına kaymasıyla oluşur. Vücudun doğal antikoagülan ve fibrinolitik sistemi pıhtılaşma oluşumuna karşı koyamaz ve tromboemboli meydana gelir (1).

Tromboembolik komplikasyonların oluşumuna obezite, gebelik, travma, enfeksiyon, oral kontraseptif kullanımı, malignansi gibi kazanılmış faktörler neden olabileceği gibi, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi kalıtsal faktörlerde neden olabilir. Ayrıca var olan kalıtsal bir risk faktörüne cerrahi, travma,

malignansi, enfeksiyon, çeşitli nedenlerle oluşan immobilizasyon gibi tromboemboli oluşumunu artırıcı bir faktörün eklenmesi tromboembolik olgunun ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (2).

1993 yılına kadar geçirilmiş tromboemboli öyküsü olan bireylerde antitrombin III, protein C yada protein S eksikliği gibi kalıtsal faktörler toplam olarak olguların %10'unu oluştururken, %90 hastada altta yatan neden bilinmiyordu. Bu tarihten sonra kalıtsal tromboembolik hastalıklar konusunda bilgilerimiz önemli ölçüde arttı. 1993 yılında Dahlbäck ve arkadaşları ailevi venöz tromboz için yeni bir risk faktörü ortaya koydular. Bu risk faktörü aPTT değerinin bozulması ile karakterize aktif protein C (APC) rezistansı olarak tanımlandı ve kalıtsal tromboz olan olguların %50'sinden sorumlu tutuldu. Bir yıl sonra da aktif protein C (APC) rezistansının büyük oranda, koagülasyon faktörlerinden birisi olan faktör V'in 1691

Geliş Tarihi: 09.03.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet YILMAZER
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Ahmet Necdet Sezer Uyg. Araş. Hast.
Kadın Hast. ve Doğum AD, AFYON

nolu nükleotidinde 506 pozisyonundaki arginin yerine glutamin gelmesi ile oluşan bir nokta mutasyonu sonucu ortaya çıktığı anlaşılmış, mutasyona uğramış faktör V'e "Faktör V Leiden" adı verilmiştir (3).

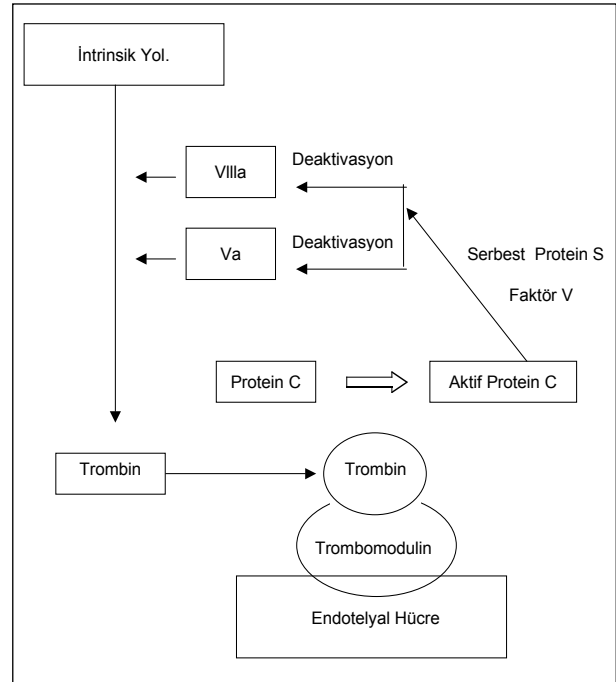
Protein C koagülasyon kaskadında antikoagulan fonksiyon gösterir ve faktör Va ile faktör VIIIa'yı inaktive eder. Bu etkisini gösterebilmesi için önce trombin tarafından aktive edilerek aktif protein C'ye dönüştürülmelidir. Pıhtılaşma sırasında oluşan trombinin esas görevi fibrinojeni parçalayarak fibrine dönüştürmektir. Ancak trombin trombomodülün adı verilen endotel hücre reseptörlerine bağlanınca fibrinojeni fibrine dönüştürme özelliğini kaybeder aksine antikoagulan özellik kazanır ve protein C'yi aktive ederek aktif protein C (APC)'ye dönüştürür. APC'de faktör Va ve faktör VIIIa'yı serbest protein S ve faktör V kofaktörlüğünde Arg306 ve Arg506 lokalizasyonlarından bağlanarak inaktive eder. Mutant faktör Va'nın inaktivasyonunda Arg506 bağıyla olan yıkım mutasyon nedeniyle gerçekleşmez ve faktör Va'nın yıkımında aktif protein C'ye karşı bir rezistans oluşur. Sonuçta dolaşımda faktör V miktarında artış olur ve pıhtılaşma eğilimi artar (4) (Şekil 1).

Gebelik ve puerperal dönemde venöz tromboemboli oluşma eğilimi artar. Bu durum maternal mortalitenin major nedenlerindedir (6,7) A.B.D.'de yapılan bir çalışmada pulmoner tromboemboli gebelik esnasında ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak bulunmuştur ve fatal vakaların %12'sinden sorumludur (6). İsviçre'de ise maternal ölümlerin %15'inin pulmoner tromboemboli nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (8). Çeşitli raporlarda tromboemboli insidansı gebelikte %0.018-0.29 oranında belirtilirken postpartum dönemde bu oran %0.1-1 olarak belirtilmiştir (9-11).

Gebelik ve puerperal dönemde bir çok faktör tromboemboli oluşumunu predispose edebilir. Gebelikte büyümüş uterusun pelvik ve bacak venlerine olan basısı sonucu oluşan venöz staz, pelvik venlerin doğumda zedelenmesi, kilo artışı, varisler, immobilizasyon, preeklampsi, gebelikte fizyolojik olarak olan koagülasyon faktörlerinin seviyelerinde değişiklikler hiperkoagülabiliteye neden olabilir. Ayrıca yapılan değişik çalışmalarda gebelik ve puerperium döneminde geçirilmiş tromboemboli öyküsü olan kadınlarda aktif protein C rezistansı oranı yüksek bulunmuştur. Hellgren gebelikte venöz tromboz geçiren hastalarda aktif protein C rezistansı oranını %59 olarak saptamıştır (12). Bu araştırmanın amacı aktif protein C rezistansının gebelik ve puerperium dönemindeki tromboembolik olgulardaki yaygınlığının ve rolünün araştırılmasıdır.

Materyel ve Metod

Bu prospektif çalışmada araştırma grubunu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine, Ocak 1995-Mayıs 1999 tarihleri arasında, gebelik süresince ya da puerperium (doğum ya da sezaryen son-



Şekil 1. Aktif protein C faktör V ve serbest protein S ile birlikte faktör Va ve faktör VIIIa'yı deaktive ederek trombozisi inhibe eder (5).

rası 6 hafta) döneminde tromboembolik olgu (derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, jugular ven trombozu, mezenter ven trombozu) nedeni ile başvuran 35 kadın hasta oluşturmaktadır.

Hastalarda tromboemboli teşhisi anamnez, fizik muayene, derin ven trombozu geçirenlerde venöz doppler ultrasonografi, mezenter ven trombozu geçiren bir hastada venöz doppler ultrasonografi, jugular ven trombozu geçiren bir hastada venöz doppler ultrasonografi ve pulmoner tromboemboli geçiren hastalarda akciğer sintigrafisi ile konulmuştur.

Hastaların yaş, coğrafi yerleşim bölgesi, gebelik sayısı, düşük sayısı, tromboemboli aile öyküsü, geçirilmiş tromboemboli öyküsü, OKS kullanım öyküsü, sigara içimi, diğer medikal ve hematolojik hastalıkları detaylı olarak sorgulanmıştır. Antikoagulan tedavi alan, hemostatik sistemi etkileyecek ilaç kullanan, hematolojik rahatsızlığı olan hastalar araştırmaya dahil edilmemişlerdir.

Araştırma grubundaki kadınlardan alınan kanlarda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Moleküler Patoloji Laboratuvarı'nda aktif protein C oranı çalışılmış ve sonuçlar detaylı olarak analiz edilmiştir. Aktif protein C oranı değerlendirmesi için hastalar açken 4cc venöz kan alınarak %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere konuldu. Çalışma yapıncaya kadar -70°C'de muhafaza edildi. APC rezistansının ölçümü; plazmada aktif protein C varlığında ve yokluğunda aPTT değerinin saptanması ve oranlanması ile yapılır. Bu araştırmada APC rezistan-

sını tespit etmek için Dade Behring firmasının Pro C APC kiti kullanılmıştır (Dade Behring, Morburg, Almanya). İlk önce hasta serumunda aPTT değeri saptanmış, daha sonra standart miktarda APC hasta serumuna eklenerek aPTT değeri saptanmıştır. APC oranı aktif protein C eklenerek elde edilen aPTT değerinin hasta serumundan elde edilen aPTT değerine bölünmesi ile elde edilmiştir. 1'in altındaki APC oranları APC rezistansı olarak kabul edilmiştir (13).

Verilerin istatistiksel analizinde Student's t testi, Khi-Kare testi, Fisher-exact testi kullanılmıştır. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak bulunmuştur.

Sonuçlar

Gebelik ve puerperal dönemde tromboemboli geçiren 35 kadının yaş ortalaması 30.85±4.38 (19-40) olarak saptanmıştır. Bu kadınlar Orta Anadolu Bölgesinde (Ankara, Çorum, Nevşehir, Niğde, Sivas) doğan ve yaşayan insanlardır. Araştırma grubunda yer alan 9(%25.7) kadının 1, 12(%34.3) kadının 2, 14 (%40.0) kadının 3 ve daha fazla gebelik sayısı mevcuttu ve ortalama gebelik sayısı 2.51±1.44 (1-6) olarak saptandı. Yine araştırma grubunda 24(%68.6) kadında hiç düşük öyküsü bulunmazken 5(%14.3)'inde 1 düşük, 2(%5.7)'sinde 2 düşük, 4(%11.4)'ünde 3 ve daha fazla düşük öyküsü saptanmıştır. 1 kadında 4 gebeliğin hepsi, 1 kadında 5 gebeliğin hepsi düşükle sonuçlanmıştır. Bu grupta ortalama düşük sayısı ise 0.68±1.27 (0-5) olarak saptanmıştır.

35 kadının 10(%28.6) tanesinde 1. derece akrabalarında derin ven trombozu, myokart infarktüsü, serebrovasküler olay (SVO), pulmoner tromboemboli gibi tromboembolik aile öyküsü mevcutken, 25(%71.4) hastada tromboembolik aile öyküsü saptanmamıştır. Hastaların 8(%22.9)'inde daha önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü mevcutken, 27(%77.1)'sinde geçirilmiş tromboemboli öyküsü saptanmadı. Tromboemboli öyküsü olan kadınların 6'sında geçirilmiş derin ven trombozu, 1'inde superior sagittal sinüs trombozu, 1'inde de geçirilmiş derin ven trombozu + sol atriumda trombüs oluşumu öyküsü mevcuttu.

Araştırma grubundaki kadınların 6 (%17.1)'sında oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü mevcutken 29(%82.9) vakada OKS kullanım öyküsü mevcut değildi. Yine bu gruptaki kadınların 8(%22.9)'inde sigara içimi saptanırken, 27(%77.1)'sinde sigara içimi saptanmamıştır (Tablo 1).

Gebelik ve postpartum dönemde tromboemboli geçiren ve araştırmaya alınan 35 hastanın 30(%85.6)'unda derin ven trombozu (DVT), 2(%5.7)'sinde pulmoner tromboemboli (PTE), 1(%2.9) tanesinde jugular ven trombozu (JVT), 1(%2.9)'inde mezenter ven trombozu (MVT), 1(%2.9)'inde hem derin ven trombozu hem de pulmoner tromboemboli mevcuttu (Tablo 2).

Araştırma grubundaki hastalarda derin ven trombozu

görülme oranı diğer tromboembolik olgulara (PTE, MVT, JVT) oranla belirgin olarak yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.01).

Araştırma grubundaki derin ven trombozu olgularının 10(%33.3)'u sağ bacakta oluşurken 20(%66.7)'si sol bacakta oluşmuştur. Sol bacakta DVT saptanan hasta sayısı fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Araştırma grubunda tromboemboli geçiren hastaların 20(%57.1)'sinde olgular gebelik esnasında gelişirken, 7 (%20.0)'sinde vajinal doğum sonrası, 8(%22.9)'inde sezaryen sonrası gelişmiştir. Bu araştırma grubunda gebelik esnasında tromboemboli geçiren hastalar vajinal doğum sonrası ve sezaryen sonrası emboli geçiren hastalardan anlamlı oranda yüksektir (p<0.01) (Tablo 3).

Yine araştırma grubundaki gebelik esnasında tromboemboli gelişen hastalarda, hastaların 4(%20)'ünde olgular 1. trimesterde, 6(%30)'sında 2. trimesterde, 10(%50)'unda 3. trimesterde oluşmuştur. Bu araştırma grubunda gebelikte 3. trimesterde tromboembolik olgular fazla görülüyor olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Araştırma grubundaki 2 pulmoner tromboemboli olgusunun 2'side sezaryen sonrası oluşmuştur. Vajinal doğum sonrası ve gebelikte pulmoner tromboemboli olgusu bu gruptaki hastalarda yoktur. Yine diğerleri grubunda yer alan 1 jugular ven trombozu (J.V.T.), 1 mezenter ven trombozu (M.V.T.), 1 derin ven trombozu (D.V.T.) + pulmoner tromboemboli (P.T.E) olgusu da gebelik esnasında gelişmiştir (Tablo 4). Ancak tromboemboli geçirilme zamanı ve tromboembolinin yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Bu çalışmada araştırma grubundaki hastaların 11(%31.42)'inde APC rezistansı(+) 24(%68.58)'ünde APC rezistansı (-) bulunmuştur. APC rezistansı (+) olan ve APC rezistansı (-) olan hastalar arasında yaş, ortalama gebelik sayısı, ortalama düşük sayısı, aile öyküsü, geçirilmiş tromboemboli öyküsü, oral kontraseptif kullanım öyküsü, sigara içimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Ayrıca aile öyküsü (+) ve (-) olan hastaların, geçirilmiş tromboemboli öyküsü (+) ve (-) olan hastaların OKS kullanım öyküsü olan ve olmayan hastaların, sigara içen ve içmeyen hastaların ortalama APC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 5).

APC rezistansı (+) olan 11 kadının 10(%90.7)'u derin ven trombozu geçirmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak APC rezistansı ile tromboembolinin oluşum yeri açısından anlamlı fark yoktur (p>0.05) (Tablo 6). Ayrıca APC rezistansı (+) olan DVT geçiren kadınların 5 tanesinde DVT sağ bacakta, 5 tanesinde sol bacakta idi. Diğerleri grubunda yer alan ve APC rezistansı (+) olan kadın ise jugular ven trombozu geçirmiştir. Grafik 1'de APC oranlarının tüm araştırma grubunda ve tromboemboli oluşum yerlerine göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 1. Gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren ve araştırma grubuna alınan kadınların özellikleri

Hasta sayısı	35
Yaş ortalaması	30.85±4.38 (19-40)
Coğrafi yerleşim bölgesi	Orta Anadolu Bölgesi
Ortalama gebelik sayısı	2.51±1.44 (1-6)
Ortalama düşük sayısı	0.68±1.27 (0-5)
(+)Aile öyküsü	10 (%28.6)
(+)Geçirilmiş tromboemboli öyküsü	8 (%22.9)
(+)Oral kontraseptif kullanım öyküsü	6 (%17.1)
(+)Sigara içimi	8 (%22.9)

Tablo 2. Gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren hastalarda tromboembolik olguların oluşum yerlerine göre dağılımı

	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
D.V.T.(alt ekstremite)	30	%85.6
Pulmoner tromboemboli	2	%5.7
Mezenter ven trombozu	1	%2.9
Jugular ven trombozu	1	%2.9
D.V.T. + pulmoner tromboemboli	1	%2.9
Toplam	35	%100.0

Tablo 3. Gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren hastalarda tromboembolik olguların oluşum zamanına göre dağılımı

Tromboembolik olgunun oluşma zamanı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Gebelik	20	%57.1
Vajinal doğum sonrası	7	%20.0
Sezaryen sonrası	8	%22.9
Toplam	35	%100.0

Tartışma

Venöz tromboembolik hastalıklar batı toplumlarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. Her yıl 1000 kişiden 1 kişi bu hastalıklardan etkilenir (1). Hospitalize edilen hastalarda tromboemboli riski belirgin olarak yüksek olmakla birlikte pulmoner tromboemboli ölüm nedenlerinin en önemlisi olarak yerini hala korumaktadır. Heparin tedavisinin 1970'li yıllardan bu yana kullanıma girmesi ve klinik bulguları düzeltmesine rağmen postoperatif dönemde görülen tromboemboli insidansı ile kalıtsal nedenlere bağlı tromboemboli insidansı hala yüksektir (4).

Aktif protein C rezistansı keşfedildikten sonra yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu rahatsızlık kalıtsal tromboembolik hastalıkların en önemli neden-

lerinden birisidir. Olguların %90-95'inden de pıhtılaşma faktörlerinden olan faktör V geninde oluşan bir nokta mutasyonu "faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonu" sorumludur. Değişik ülkelerden değişik yazarlar tarafından yapılan çalışmalarda tromboembolik hastalık geçiren kişilerde bu mutasyonun prevalansı değişik oranlarda rapor edilmekle birlikte bu oranlar %20-65 arasında değişiklik göstermektedir (14-23).

Tromboembolik hastalıkların oluşumunda bu denli yüksek oranda pay sahibi olan ve aktif protein C rezistansı saptanan olguların %90-95'inden sorumlu olan faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonunun Avrupa ülkelerinde normal sağlıklı halkta prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur (%2-10) (24). Türkiye'de bu oran Akar ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada %9.8 olarak saptanmış olup Avrupa'nın en yüksek değerlerinden birisidir (25). Bu da Türk halkı için konunun önemini bir kat daha arttırmaktadır.

Normal bir gebelikte ve puerperiumda koagülasyon faktörlerinde ve fibrinolitik sistemde olan fizyolojik değişimler, ayrıca venöz staz, immobilizasyon, obesite gibi diğer faktörlerin de etkisiyle tromboemboli gelişme eğilimi artar (26-28). Hathaway ve Bonner gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli riskinin gebe olmayan kadınlara göre 5.5 kat arttığını, bu riskin sezaryen sonrasında vajinal doğuma oranla 9 kat daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (29). Kalıtsal olarak tromboemboli oluşma riski olan kişilerde gebelik ve puerperiuma bağlı normal fizyolojik değişikliklerin de etkisiyle tromboembolik hastalık gelişme riski daha da artmakta ve sonuçta da tromboembolik hastalıklar maternal mortalitenin en önemli nedeni haline gelmektedir.

Son yıllarda Aktif protein C rezistansı ve faktör V Leiden mutasyonunun tromboembolik hastalıklardaki yeri konusunda çok sayıda araştırma yayınlanmış olup, bu konuların popülaritesi giderek artmaktadır. Literatürde gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren hastalarda APC rezistansı ve faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonu prevalansını inceleyen yayınlar çok sayıda ol-

Tablo 4. Gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren hastalarda tromboembolinin geçirilme zamanı ve yeri arasındaki ilişki

Tromboembolinin Yeri	Gebelik	Doğum Sonrası	Sezaryen Sonrası
Bacak	17 (%85.0)	7 (%100.0)	6 (%75.0)
Pulmoner emboli	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%25.0)
Diğerleri * (J.V.T. / M.V.T./ D.V.T.+ P.T.E.)	3 (%15.0)	0 (%0.0)	0 (%0.0)

* J.V.T. : jugular ven trombozu

* M.V.T. : mezenter ven trombozu

* D.V.T. + P.T.E. : kombine derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli.

Tablo 5. Araştırma grubunda APC rezistansı (+) olan ve (-) olan hastaların kişisel ve obstetrik özellikleri

Özellikler	APC rezistansı (+) n=11	APC rezistansı (-) n=24	P	Ortalama APC oranı	P
Yaş	31.36 ±2.73(27-36)	30.62±4.9(19-40)	>0.05	-	-
Coğrafi yerleşim bölgesi	Orta Anadolu	Orta Anadolu	>0.05	-	-
Ortalama gebelik sayısı	2.81±1.60(1-6)	2.37±1.37(1-6)	>0.05	-	-
Ortalama düşük sayısı	0.54±1.21(0-4)	0.75±1.32(0-5)	>0.05	-	-
Aile öyküsü	+	3(%27.2)	7(%29.2)	>0.05	1.31±0.5
	-	8(%72.8)	17(%70.8)		1.29±0.5
Geçirilmiş tromboemboli öyküsü	+	3(%27.2)	5 (%20.8)	>0.05	1.33±0.6
	-	8(%72.8)	19(%79.2)		1.29±0.5
OKS kullanım öyküsü	+	2(%18.2)	4 (%16.7)	>0.05	1.45±0.7
	-	9(%81.8)	20(%83.3)		1.27±0.5
Sigara içimi	+	2(%18.2)	6(%25.0)	>0.05	1.35±0.5
	-	9(%81.8)	18(%75.0)		1.28±0.6

mamakla birlikte araştırma grupları da yeterli derecede büyük değildir (12,21,30-32).

Biz çalışmamızda, APC rezistansının gebelik ve puerperal dönemde tromboembolik hastalık geçiren hastalarda yaygınlığını ve tromboemboli oluşumu için risk oluşturan diğer faktörlerle ilişkisini inceledik. Çalışma grubumuzda gebelik esnasında tromboemboli geçiren hastalar daha fazla sayıdadır. Bunun nedeni puerperal dönemde tromboemboli geçiren hastaların genel cerrahi kliniklerine başvurması olarak düşünülebilir. Yine çalışma grubundaki pulmoner tromboemboli olgularının azlığı bu hastaların göğüs hastalıkları kliniklerine başvurması şeklinde açıklanabilir.

Hallak 1997 yılında yayınladığı yazısında gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren 15 hastayı incelemiş ve hastaların 7(%46.6)'sinde faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonu saptamıştır. Hallak hastaların hepsinde APC rezistansının pozitif olduğunu belirtmiştir (30).

McCull 1997 yılında yayınladığı raporunda gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren 62 hastada %8 oranında faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonu saptarken mutasyon saptadığı hastalardan hiç birinde APC rezistansı saptamamıştır (32).

Hirsch ise gebelik ve puerperium döneminde ya da oral kontraseptif kullanımı esnasında tromboembolik hastalık geçiren 50 hastada %12 oranında APC rezistansı saptamıştır (31).

Hellgren gebelik esnasında geçirilmiş tromboemboli öyküsü olan 34 kadında yaptığı çalışmada, 20 (%59.0) kadında aktif protein C rezistansı saptamış ve aktif protein C rezistansının tromboemboli oluşumunda diğer yazarlarında belirttiği gibi önemli bir risk faktörü olduğunu rapor etmiştir (12).

Bokarewa 70 hastayı içeren büyük bir grupta yaptığı çalışmada gebelik esnasında tromboemboli geçiren 70

Tablo 6. Araştırma grubundaki APC rezistansı (+) olan ve APC rezistansı (-) olan kadınların tromboemboli oluşum yerine göre karşılaştırılması

Tromboembolinin yeri	APC rezistansı (+)	APC rezistansı (-)
Derin ven trombozu (bacakta)	10 (%90.9)	20 (%83.3)
Pulmoner tromboemboli	0 (%0.0)	2 (%8.3)
Diğer*(JVT / MVT / DVT+ PTE)	1 (%9.1)	2 (%8.3)
Toplam	11 (%100.0)	24 (%100.0)

* J.V.T. : jugular ven trombozu

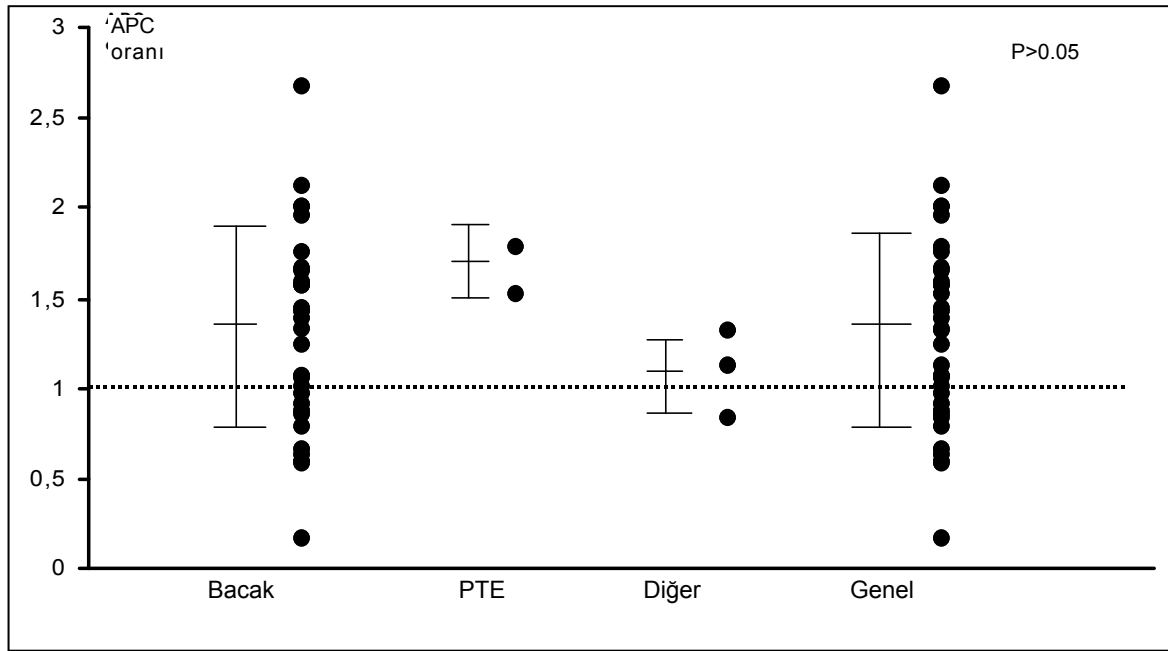
* M.V.T. : mezenter ven trombozu

* D.V.T. + P.T.E. : kombine derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli.

hastadan 29(%41.4)'unda APC rezistansının (+) olduğunu belirtmiş ve APC rezistansı(+) olan hastaların 24(%82.7)'ünde faktör V Leiden mutasyonunu (+) olarak saptamıştır (21).

Bizim çalışmamızda gebelik ve puerperium döneminde tromboemboli geçiren 35 hastanın 11(%31.42)'inde APC rezistansı saptanırken, 24 (%68.58)'inde APC oranları normal bulunmuştur. Bulduğumuz bu oran yüksek bir orandır ve Hellgren, Bokarewa'nın sonuçlarını doğrulamaktadır. Ancak McCull ve Hirsch'in sonuçlarıyla ters düşmektedir.

Burada önemle belirtilmesi gereken konu şudur. APC rezistansının belirlenmesinde henüz net bir standardizasyon mevcut değildir. Bu nedenle çeşitli metodolojik problemler ortaya çıkmakta ve değişik araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca Zoller, Vooberg,



Grafik 1. Araştırma grubundaki hastalarda APC oranlarının genel olarak ve tromboemboli oluşum yerine göre dağılımı.

Bokarewa'nın belirttiği gibi faktör V (1691 G→A) Leiden mutasyonu taşıyıcılarında APC cevabı normal olabileceği gibi, mutasyon olmayan kişilerde güçlü bir şekilde APC rezistansı saptanabilir (33-35).

APC rezistansı ve faktör V Leiden mutasyonu pozitif olan hastalarda yaş ilerledikçe tromboemboli gelişme eğilimi artar. Ancak travma, operasyon, oral kontraseptif kullanımı, gebelik gibi durumlar nedeniyle bu kişilerde tromboembolik hastalıklar daha erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir (14,36). Bokarewa APC rezistansı olan ve olmayan hasta gruplarında yaş açısından anlamlı farklılık saptamamıştır (21). Biz de her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Hallak, Brenner gibi araştırmacılar APC rezistansı olan ve olmayan hasta grupları arasında ortalama gebelik sayısı açısından fark bulamamışlardır (30,37). Biz de çalışmamızda her iki grup arasında ortalama gebelik sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık ($p>0.05$).

Rekürren fetal düşüklere ve geç dönemde intrauterin fetal ölümlerde hiperkoagülabilité ve plasental infarklar önemli rol oynar (38). Ridker ve Grandone iki ya da daha fazla gebelik kaybı olan kadınlarda APC rezistansı ve faktör V Leiden mutasyonu prevalansını yüksek oranda bulmuşlardır (37,39). Brenner'de APC rezistansı olmayan gruptaki hastalarda canlı doğum sayısının belirgin olarak daha fazla olduğunu savunmuştur (37). Ancak Metz, Dizon-Townson gibi araştırmacılar iki grup arasında orta-

lama düşük sayısı açısından anlamlı fark bulamamışlardır (38,40). Biz de çalışmamızda APC rezistansı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0.05$). Ayrıca hastalarımızın hiçbirinde ileri dönem gebelik kaybı, IUGR, plasental infarkt gibi komplikasyonlara rastlamadık.

Aktif protein C rezistansı kalıtsal geçişli bir tromboembolik hastalıktır ve otozomal dominant geçiş gösterir. Bu nedenle APC rezistansı pozitif olan hastaların yakın akrabalarında venöz tromboembolik hastalıklar ve APC rezistansı saptanması büyük olasılıktadır (36,41). Griffin venöz tromboembolik atak geçiren 25 hastanın 14'ünde aile öyküsü saptarken (16), Swensson tromboembolik atak geçiren 104 hastanın %45'inde aile öyküsü saptamıştır (15). Bizim çalışmamızda APC rezistansı saptadığımız 11 hastanın 3 (%27.2)'ünde aile öyküsü mevcutken, APC oranları normal olan 24 hastanın 7(%29.2)'inde aile öyküsü mevcuttu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Yapılan çalışmalar daha önce tromboembolik hastalık geçiren kişilerde rekürren tromboembolik hastalıklara daha yüksek oranda rastlandığını göstermektedir. Povardoni tromboembolik atak geçirenlerde rekürrens oranını 8 yıllık takipte %30.3 olarak saptamış, APC rezistansı olan hastalarda bu oranın daha yüksek seviyelerde olduğunu belirtmiştir (42). Biz çalışmamızda APC rezistansı olan ve olmayan gruplar arasında daha önce geçirilmiş tromboemboli öyküsü açısından istatistiksel fark bulamadığımız gibi, bir yıllık takip esnasında hiçbir

hastamızda rekürrense rastlamadık.

Oral kontraseptiflerin koagülasyonu arttırdığı, antikoagülasyonu inhibe ettiği, fibrinolizisi arttırdığı ve tromboemboli gelişme riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (1,14,43,44). Vandenbroucke oral kontraseptif kullanan, başka hiçbir riski olmayan kadınlarda tromboemboli oluşma riskinin 4 kat arttığını, bu riskin APC rezistansı olup oral kontraseptif kullanan kadınlarda 30 kata çıktığını rapor etmiştir (43). Biz çalışmamızda APC rezistansı olan grupta 2 (%18.2) hastada gebelik öncesi dönemde oral kontraseptif kullanım öyküsü saptarken, APC oranları normal olan grupta 4 (%16.7) hastada oral kontraseptif kullanım öyküsü saptadık. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Bir kısım yazarlar sigara içiminin APC rezistansı olan kişilerde tromboemboli riskini arttırdığını yazmaktadırlar (1,14). Biz APC rezistansı olan ve olmayan hastalar arasında sigara içme öyküsü açısından anlamlı farklılık bulamadık.

Vandenbroucke, Turkstra, gibi araştırmacılar pulmoner tromboemboli geçiren kişilerde APC rezistansı prevalansının derin ven trombozu geçiren kişilere nazaran daha az (yaklaşık yarısı kadar) olduğunu belirtmişlerdir ve bunun nedeninin belli olmadığını söylemişlerdir (45,46). Biz de çalışmamızda pulmoner tromboemboli geçiren iki hastamızın hiç birisinde APC rezistansı saptamadık. Bu sonuç Vandenbroucke ve Turkstra'nın sonuçlarını desteklemesine rağmen araştırma grubundaki pulmoner tromboemboli olgularının azlığı nedeniyle kesin bir yargıya varmak yanlış olacaktır. Ek olarak bu çalışmada APC rezistansı olan ve olmayan gruplar arasında tromboembolik olgunun oluşum yeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bu sonuçlar ışığında gebelik ve puerperal dönemde APC rezistansı olan hastalar tromboemboli oluşumu için risk altındadırlar. İlk antenatal vizitte bütün gebeleri APC rezistansı açısından tetkik etmek pahalı bir işlem olduğu gibi pratik olarak uygulanabilirliği sınırlıdır. Ancak yinede ilk antenatal vizit esnasında aile öyküsü, geçirilmiş tromboemboli öyküsü olan kadınlarda, gebelik ve puerperal dönemde oluşabilecek tromboembolik olay riskini azaltmak için APC rezistansı açısından gerekli tetkiklerin yapılması, eğer APC rezistansı mevcut ise koruyucu önlemlerin alınması gerekli olursa profilaktik antikoagulan tedavi başlanması gebelik ve puerperal dönemde oluşan tromboembolik komplikasyonları azaltmada etkili olacaktır. APC rezistansının gebelik ve puerperal dönemde oluşan tromboembolik komplikasyonlardaki rolünün daha açık şekilde ortaya konabilmesi için, daha büyük gruplarda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Perry DJ, Pası KJ. Resistance to activated protein C and factor V Leiden. *Q J Med* 1997; 90:379-85.
- Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: A current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 52:60-71.
- Özdemir O. Pıhtılaşma bozuklukları. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (ed). *Temel İç Hastalıkları Cilt I. Güneş Kitapevi Ankara*, 1996: 1361-81.
- Kraus M. The anticoagulant potential of the protein C system in hereditary and acquired thrombophilia: pathomechanisms and new tools for assessing its clinical relevance. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1998; 24:4.
- Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:162-9.
- Sachs BP, Brown DAJ, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts: trends and prevention. *N Eng J Med* 1987; 316:667-72.
- Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14:103-18.
- Högberg U. Maternal death in Sweden 1971-80. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:161-7.
- Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Helgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81:527-31.
- Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56.022 women. *Int J Gynecol Obstet*. 1983; 21:327-31.
- Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet and Gynecol Scand* 1983; 62:239-43.
- Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:210-3.
- Kinuc M, Zandor M, Fickoncher K. Coagulation assay with improved specificity to factor V mutants insensitive to activated protein C. *Thromb Res* 1995; 90:255-64.
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127:895-903.
- Swensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 330:517-22.
- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in the majority of thrombophilic patient. *Blood* 1993; 82:1989-93.
- Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342:1503-6.
- Cadroy Y, Sie P, Bonue B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with history of venous thrombosis. *Blood* 1994; 83:2008-09.
- Cushman M, Bhushan F, Bowill E, Tracy R. Plasma resistance to activated protein C in venous and arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:643-51.
- Legnani C, Palareti G, Biagi R, Coccheri S. Activated protein C resistance in deep vein thrombosis. *Lancet* 1994; 343:541-2.
- Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg-506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92:473-8.
- Faioni EM, Franchi F, Asti D, Mannucci PM. Activation of the protein C pathway in hereditary thrombophilia. *Thromb Haemost* 1998; 80:557-60.
- Legnani C, Palareti G, Biagi R, Coccheri S, Bernardi F, Rosendaal FR, Reistma PH, de Ronde H, Bertina RM. Activated protein C resistance: a comparison between two clotting assays and their relationship to the presence of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol* 1996; 93:694-9.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden.

- Lancet 1995; 346:1133-34.
25. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüoğlu A, Ömürlü K, Çin Ş. Frequency of factor V(1691 G→A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78:1527-9.
 26. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52:176-82.
 27. Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis during pregnancy and the menstrual cycle: new methods for detecting the changes. *Advances in Contraception* 1991; 7(supp 3):259-72.
 28. Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. *Haemostasis and Thrombosis 3rd ed* Edinburg: Churchill Livingstone, 1327-33.
 29. Laros RJ Jr. Thromboembolic disease. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 792-803.
 30. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A, Shapira C, Aghai E, Auslender R, Abramovici H. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:889-93.
 31. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, Dorfman DM, Ewenstein BM, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptives use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996; 131:1145-8.
 32. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:1183-8.
 33. Zoller B, Swensson PJ, He X, Dahlbäck B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis prone families with inherited resistance to activated protein C. *C J Clin Invest* 1994; 94:2521-4.
 34. Bokarewa MI, Bremme K, Falk G, Sten-Linder M, Egberg N, Blomback M. Studies on phospholipid antibodies APC resistance and associated mutation in the coagulation factor V gene. *Thromb Research* 1995; 78:193-200.
 35. Vooberg J, Roelse J, Koopman R, et al. Association of idiopathic thromboembolism with a single point mutation at Arg 506 of factor V. *Lancet*. 1994; 343:1535-36.
 36. Bertina M, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RS, de Ronde H, Vandervelden PA, Reistma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7.
 37. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97:551-4.
 38. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *Journal Of Rep Immunology* 1997; 34:217-23.
 39. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA. Faktör V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128:1000-03.
 40. Metz J, Kloss M, O'Malley CJ, Rockman SP, De Rosa L, Doig R, McGrath KM. Prevalence of factor V Leiden is not increased in women with recurrent miscarriage. *Clin Appl Thromb Haemost* 1995; 3:137-40.
 41. Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343:1536-38.
 42. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg-506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92:473-8.
 43. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reistma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-57.
 44. Rintelen C, Mannhalter C, Ireland H, Lane DA, Knöbl P, Lechner K, Pabinger I. Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 1996; 93:487-490.
 45. Vandembroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, Spaargaren C, van Krieken JH, Manten B, Reistma PH. Faktör V Leiden and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79:511-6.
 46. Turkstra F, Karamaker R, Kuijter PMM, Prins MH, Büller HR. Is the prevalence of the factor V Leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different? *Thromb Haemost* 1999; 81:345-8.