

TROMBOFİLİ TARAMASI VE TEDAVİSİ

Dr. Aytül Çorbacıođlu Esmer

İstanbul Tıp Fakóltesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Gebelikte niçin önemli?

- Gebelikte fizyolojik hiperkoagulopati
 - Faktör II, VII, VIII, X, von Willebrand, plt agregasyonu , APC rezistansı artar.
 - Pr S ve fibrinolizis azalır



Trombofilinin sonuçları

VTE

- Gebelik ve postpartum dönemde VTE riski x4-5
- Gelişmiş ülkelerde en sık maternal mortalite nedeni

Obstetrik komplikasyonlar

- Erken gebelik kaybı
- Geç gebelik kaybı
- Ağır preeklampsi
- İUGG
- Ablasyo plasenta

Avantaj

- Riskli aile
 - Riskli duru
 - Nadiren y
 - Habituel a
- aydınlatm

Table 3
LMWH in pregnancy: complication rates on systematic review^a

Complication	Rate, % (95% CI)
Thrombosis	1.37 (0.97–1.87)
VTE	0.86 (0.55–1.28)
Arterial thrombosis	0.50 (0.28–0.84)
Bleeding	<u>1.98 (1.50–2.57)</u>
Antenatal	0.43 (0.22–0.75)
PPH > 500 ml	0.94 (0.61–1.37)
Wound haematoma	0.61 (0.36–0.98)
Allergy	1.80 (1.34–2.37)
Thrombocytopenia	
Platelets	<u>0.11 (0.02–0.32)</u>
HIT	0.00 (0.00–0.11)
Osteoporosis	<u>0.04 (<0.01–0.20)</u>

HIT: heparin-induced thrombocytopenia;

PPH: postpartum haemorrhage.

^a From Greer and Nelson-Piercy 2005 [6].

değiştirmez

f olasılığı

yan etkileri

Taramayı ne zaman yapalım?

YÖNETİMİ DEĞİŞTİRECEKSE

UYGULANAN TEDAVİ/PROFİLAKSİ
PROGNOZU DEĞİŞTİRECEKSE

Kalitsal trombofilii

	İnsidans	VTE OR
FV Leiden	%5	
Homozigot		<u>34.40</u>
Heterozigot		8.32
Protrombin G20210 A	% 3	
Homozigot		<u>26.36</u>
Heterozigot		6.8
Antitrombin eksikliği	% 0.02	4.69
Pr C eksikliği	% 0.2	4.76
Pr S eksikliği	% 0.03-0.13	3.19
MTHFR C677T homozigot	%12	0.7

Kalıtsal trombofili taraması

VTE + Geçici majör risk faktörü (cerrahi)

TARAMAYOK
PROFİLAKSİYOK

Kalıtsal trombofili taraması

VTE + Risk faktörü yok
Gebelik veya OKS ile ilişkili VTE

TARAMA YOK
PROFİLAKSİ

Kalıtsal trombofili taraması

VTE + Minör risk faktörü (yolculuk)

1. derece akrabalarında VTE

(risk faktörü yok, minör risk faktörü, gebelik/OKS ile ilişkili)

TARAMA

F V Leiden, protrombin G20210A,
pr C, pr S, antitrombin

Kalıtsal trombofili tedavisi

Düşük riskli trombofili

Pr C eksikliği , Pr S eksikliği , FV Leiden ve
Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu

VTE (-)

Antepartum: İzlem/profilaktik
heparin

Postpartum: İzlem/ek risk faktörü
varsa antikoagulan tedavi

VTE (+)

Antepartum: Profilaktik veya orta-
doz heparin/izlem

Postpartum: Antikoagulan tedavi
/orta-doz heparin

Profilaktik: 5000 U UFH sc (2x1)-40 mg enoxaparin sc (1x1)

Orta doz: Anti-Xa 01.-0.3 U/mL olacak şekilde UFH sc (2x1),40 mg enoxaparin sc (2x1)

Kalıtsal trombofili tedavisi

Yüksek riskli trombofili
Antitrombin eksikliği , F V Leiden ve
Protrombin G20210A homozigot veya çift
heterozigot mutasyonu

VTE (-)

Antepartum: Profilaktik heparin
Postpartum: Antikoagulan tedavi

VTE (+)

Antepartum: Profilaktik veya orta-
doz veya ayarlanmış doz heparin
Postpartum: Antikoagulan tedavi
/orta-doz veya ayarlanmış doz
heparin

Ayarlanmış doz: APTT \times 1.5-2 olacak şekilde 12 saatte bir UFH sc, 1 mg/kg enoxaparin sc (12 saatte bir)

Kalıtsal trombofili ve obstetrik komplikasyonlar

- Kalıtsal trombofili - uteroplental tromboz ilişkisi zayıf
 - Erken gebelik kaybı (x1.4-6.2)
 - Geç gebelik kaybı (x1.3-20)
 - Ağır preeklampsi (x1.3-3.4)
 - İUGG (x1.2-2.9)
 - Ablasyo plasenta (x1.4-7.7)
- İUGG, ablasyo, ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP > 20 hf fetal kayıp: %8.
- Herhangi birinin tekrarlama riski: %61-85.
- Öykü en önemli prediktör

Kalıtsal trombofili ve preeklampsi

- Yayınlar çelişkili
- PGM ile OR:2.54
(Robertson et al., Br J Haematol 2006)
- FVL ile OR: 1.81
(Lin & August, Obstet Gynecol 2005)
- MTHFR 667 C/T homozigot mut. ile OR 1.3
(Kosmas, J Hyperten, 2004)
- 5168 hasta. Prospektif çok merkezli çalışma. FVL ile PE arasında ilişki yok
(Dizon-Townson et al, Obstet Gynecol, 2005).
- Montreal Preeclampsia Study: 5337 kişi- prospektif çalışma. FVL, PGM ve MTHFR 'nin PE ile ilişkisi yok *(Kahn et al, Am J Obstet Gynecol 2009)*

Kalıtsal trombofili ve gelişme geriliği

Results from GOAL: a prospective examination of FVL of pregnancy complications in 4087 women^{a,b,c}

	Adjusted Odds ratio	95% CI
PIH	1.26	0.64–2.30
PET	1.83	0.54–6.13
IUGR	0.96	0.34–2.74
IUGR + PET	0.91	0.32–2.58
Miscarriage	0.78	0.10–5.77

PET: re-eclampsia; PIH: pregnancy-induced hypertension; IUGR: intrauterine growth restriction.

Kalıtsal trombofili ve ablasyo plasenta

- Hipertansiyon, sigara, ileri anne yaşı gibi bir çok faktör bir arada
- Trombofili ile ilişki?
- Ablasyoda FVL %22-30, PGM %18-20 ve PrS eksikliği %0-29
- 5000 asemptomatik gebe, prospektif, ablasyo ve FVL arasında ilişki yok (*Dizon-Toenson et al, Obstet Gynecol 2005*)

Kalitsal trombofili ve tekrarlayan abortus

Heritable thrombophilia and recurrent miscarriage: risk assessed by meta-analysis^a

Thrombophilia	Odds ratio	95%CI
Factor V Leiden		
homozygous	6.25	1.35–28.87
heterozygous	1.90	1.21–2.97
Prothrombin G20210A	2.49	1.24–5.00
Antithrombin deficiency	0.88	0.17–4.48
Protein C deficiency	2.29	0.20–26.43
Protein S deficiency	3.55	0.35–35.73

^a From Robertson et al. 2006 [1].

Kalıtsal trombofili ve tekrarlayan abortus

- Prospektif kohort çalışmalarda ilişki yok
 - 134 FVL mut- 4885 gebe (*Dizon-Townson et al, Obstet Gynecol, 2005*)
 - 157 Protrombin G20210A- 5188 gebe (*Silver et al., Obstet Gynecol, 2010*)

Profilaktik heparin ve obstetrik komplikasyonlar

- Vaka-kontrollü çalışmalarda olumlu etki
 - 41 heparin vs. 117 kontrol, enoxaparin ile %80 azalma

(Paidas et al., JThromb Haemost 2005).

- LIVE-ENOX çalışması: 183 hasta, 40 mg vs. 80 mg. Öncesine göre canlı doğum oranı artmış, PE ve ablasyo oranı düşmüştü. *(Breener et al, JThromb Haemost 2005)*

Profilaktik heparin ve obstetrik komplikasyonlar

- RCT'lerde faydası gösterilememiş
- Cochrane 2009: Heparin veya aspirinin plaseboya üstünlüğü yok
- HepASA 2009: RPL + aPL/kalıtsal trombofili/ANA
 - 45 Heparin +ASA, 43 ASA
 - Her iki grupta da %80 civarında canlı gebelik
- SPIN 2010: İdiyopatik en az 2 ardışık <24 hafta gebelik kaybı.
 - 147 Enoxaparin 40 mg + 75 mg aspirin, 147 izlem
 - %22 ve %20 gebelik kaybı.
- ALIFE 2010: idiyopatik en az 2 <20 hf abortus .
 - 364 plasebo vs aspirin vs LMWH + aspirin. Canlı doğum %77,%62,%70.

blood

2004 103: 3695-3699

Prepublished online January 22, 2004;

doi:10.1182/blood-2003-12-4250

Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder

Jean-Christophe Gris, Eric Mercier, Isabelle Quéré, Géraldine Lavigne-Lissalde, Eva Cochery-Nouvellon, Médéric Hoffet, Sylvie Ripart-Neveu, Marie-Laure Tailland, Michel Dautzat and Pierre Marès

160 daha önce >10 hf gebelik kaybı + trombofili

olgusunda aspirin vs. aspirin+enoxaparin:

Başarılı gebelik enoxaparinle x15.5

Doğum tartısı daha fazla, SGA daha az



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS

- *No: 124- Inherited thrombophilia (2011)*
 - Antikoagulasyonun nüksü azalttığına dair bir bilgi olmadığından tekrarlayan gebelik kaybı ve ablasyo plasentada taramaya gerek yok
 - IUGG ve PE'de tarama ve tedaviyi önermek için yeterli kanıt yok
 - MTHFR mut ve olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki yok. MTHFR mut veya açlık homosistein seviyesine bakmak gereksiz.

Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia

Trevor Baglin,¹ Elaine Gray,² Mike Greaves,³ Beverley J. Hunt,⁴ David Keeling,⁵ Sam Machin,⁶ Ian Mackie,⁶ Mike Makris,⁷ Tim Nokes,⁸ David Perry,¹ R. C. Tait,⁹ Isobel Walker⁹ and Henry Watson¹⁰

RCT ile antitrombotik ilaçların plaseboya üstünlüğü gösterilmediği sürece obstetrik komplikasyon öyküsü nedeniyle kalıtsal trombofili tarama yapılarak antitrombotik tedavi başlanmamalı!

The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage

Heparinin 1. trimester gebelik kaybı üzerindeki faydalı etkilerini değerlendirecek yeterli kanıt mevcut değil.

2. trimester gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde heparin canlı doğum oranını arttırabilir.

**Screening for thrombophilia
in high-risk situations:
systematic review and cost-effectiveness
analysis. The Thrombosis: Risk and
Economic Assessment of Thrombophilia
Screening (TREATS) study**

O Wu,¹ L Robertson,¹ S Twaddle,² GDO Lowe,^{2,3}
P Clark,⁴ M Greaves,⁵ ID Walker,³ P Langhorne,³
I Brenkel,⁶ L Regan⁷ and IA Greer^{1*}

- Her gebenin veya KOÖ olanların taraması cost-effective değil.
- Sadece VTE öyküsüne göre trombofili taraması öneriliyor.

Edinsel trombofili (APS)

Klinik kriterler

- *Vaskuler tromboz* (Arteriyel, venöz, küçük damar)
- *Gebelik morbiditesi*
 - En az bir >10 hafta morfolojik olarak normal bir fetusun kaybı
 - En az bir <34. haftada preterm doğum
 - Eklampsi/ağır preeklampsi
 - Plasental yetmezlik bulguları (güven vermeyen fetal test, patolojik doppler, oligohidramnios, doğum kilosu <10. persantil)
 - <10 hafta nedeni açıklanamayan en az 3 ardışık spontan abortus (Maternal anatomik veya hormonal anormallikler, paternal ve maternal kromozom anomalileri dışlanacak)

Edinsel trombofili (APS)

Laboratuar kriterleri

- *Lupus antikoagulan*

- *Antitrombin*

– Or

ve

En az 12 hafta arayla en az 2 defa

1 klinik +1 laboratuar kriter

GPL

- *Anti-B₂ glikoprotein-I antikoru*

– Ig G veya Ig M >99. p

Miyakis et al., International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), J Throm Haemost, 2005.

Edinsel trombofili (APS)

- Tekrarlayan gebelik kaybı :
 - Desidua ve plasentada tromboz ve plasental infarkt
 - İnflamasyon, kompleman(C₃-C₅) aktivasyonu (antifosfolipid antikörlerinin trofoblastlara bağlanmasıyla)
 - Antikörlerin ekstravillöz trofoblast diferansiyasyonunu ve plasentasyon üzerindeki etkisi
- 1989'da ilk olarak PE ve APS ilişkisi (*Branch et al, Obstet Gynecol, 1989*).
- Sonrasında yayınlar çelişkili
- APS ile erken başlangıçlı PE arasında ilişki yok (*Dreyfus et al, Obstet Gynecol, 2001*).



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 132, DECEMBER 2012

(Replaces Practice Bulletin Number 118, January 2011)

- Daha önce nedeni bilinmeyen VTE ve gebelikte geçirilen yeni VTE
- Tek obstetrik endikasyon bir fetal kayıp ve 3 veya daha fazla embriyonik/fetal kayıp
- Erken başlangıçlı PE'de APS taraması önerilmiyor!

Edinsel trombofili (APS) tedavisi

- Tromboz öyküsü varsa: Antepartum terapetik dozda heparin (UFH veya LMWH) + 75 mg aspirin ve postpartum koagulasyon
- Gebelik kaybı öyküsü varsa: Antepartum profilaktik heparin + 75 mg aspirin ve postpartum koagulasyon

Edinsel trombofili (APS) tedavisi

- Heparin + düşük doz aspirin: Doğru seçilmiş hastada gebelik kaybını %50 oranında azaltır
(Empson et al, Obstet Gynecol, 2002)
- Heparin ve LMWH :
 - Kompleman aktivitesini inhibe eder.
 - Trofoblast apoptozunu düzenler.
 - MMP ile trofoblastik invazyonu arttırır.
- PE: HEPRIN (2011) 250 hasta – UFH plasental infarkt riskini düşürmez.
- Tedaviye ne zaman başlayalım? (hCG/FKA)
 - 5-6 hf.dan önce, hCG yüksekliği fark edilince
(Pierangeli et al Obstet Gynecol Clin N Am, 2011)

Sonuç

- Tekrarlayan gebelik kayıplarında sadece APS antikoru
- Geç gebelik kaybında APS antikoru (+kalıtsal trombofili?)
- Preeklampsi, IUGG, ablasyo, uteroplasental yetmezlik için hiçbir
- Heparinin obstetrik komplikasyonlar ve tekrarlayan düşükler üzerindeki etkilerinin gösterecek RCT'lara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Günümüzde tarama ve tedavi deneysel



TEŞEKKÜRLER....