

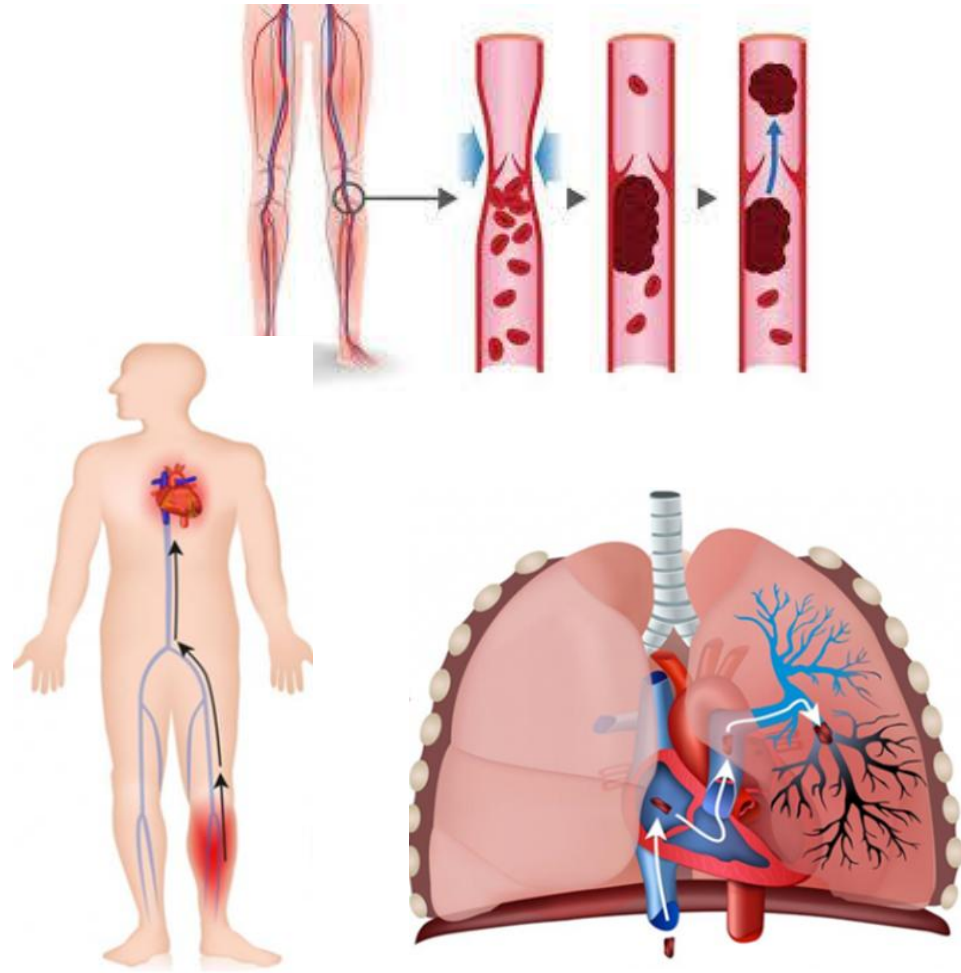
Pulmoner Tromboembolide Genetik Risk Faktörleri Varlığında Tedavi Yaklaşımı

Doç. Dr. Elif Tanrıverdi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
UASK 2025 / Antalya

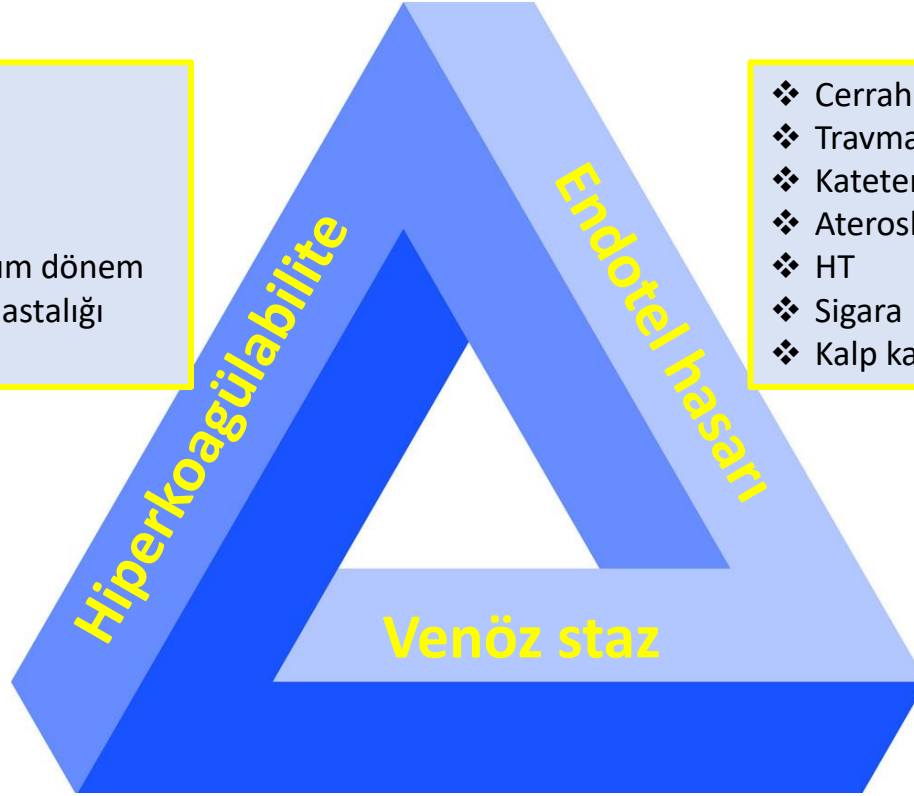
➤ Pulmoner emboli (PE), genellikle derin ven trombozunun (DVT) bir komplikasyonudur

➤ Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçalar ana pulmoner arterleri veya dallarını tıkayarak PE'ye neden olurlar

➤ Venöz tromboembolizm (VTE) ise PE ve/veya DVT'yi ifade eden ortak terimdir



- ❖ Postop akut dönem
- ❖ Kanser /kemoterapi
- ❖ **Trombofili**
- ❖ Östrojen tedavisi
- ❖ Gebelik ve postpartum dönem
- ❖ İnflamatuvar barsak hastalığı
- ❖ Nefrotik sendrom



- ❖ Cerrahi
- ❖ Travma
- ❖ Kateter
- ❖ Ateroskleroz
- ❖ HT
- ❖ Sigara
- ❖ Kalp kapak hastalığı veya replasmanı

- ❖ İmmobilizasyon veya felç durumu
- ❖ Kalp yetmezliği
- ❖ Venöz yetmezlik veya variköz venler
- ❖ Tümör, obezite veya gebelik kaynaklı venöz obstrüksiyon



**Güçlü risk faktörleri
(Riski 10 kat artırır)**

- Alt ekstremité kırığı
- Son 3 ay içinde KKY veya AF nedeniyle hastanede yatış
- Kalça veya diz protezi
- Major travma
- Miyokard enfarktüsü (önceki 3 ay içinde)
- Önceki VTE öyküsü
- Omurilik yaralanması

**Orta risk faktörleri
(Riski 2-9 kat arttırır)**

- Artroskopik diz ameliyatı
- Oto-immün hastalıklar
- Enfeksiyonlar pnömoni, İYE ve HIV)
- Kan transfüzyonu
- Santral venöz kateterler
- Kanser (özellikle metastatik)/Kemoterapi
- KKY veya solunum yetmezliği
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- OKS kullanımı
- Postpartum dönem
- İn vitro fertilizasyon
- Hormon replasman tedavisi
- Eritropoez uyarıcı ajanlar
- Paralitık inme
- **Trombofilı**
- Yüzeysel venöz tromboz

**Zayıf risk faktörleri
(Riski 2 kattan az arttırır)**

- Yatak istirahati > 3 gün
- DM
- Hipertansiyon
- Oturma nedeniyle immobil (Uzun süreli araba /uçak yolculuğu)
- İleri yaş
- Laparoskopik cerrahi (kolesistektomi)
- Obezite
- Gebelik
- Varisli damarlar

Yapılan çalışmalarda seçilen popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak %10-50 oranında trombofili görülebilmektedir

THROMBO-PHİLİA: TROMBOZU SEVME

KALITSAL (GENETİK)

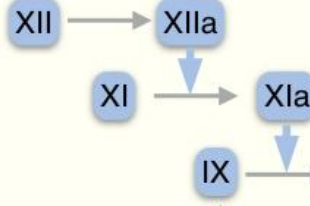
- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Faktör V Leiden mutasyonu
- Protrombin G20210A mutasyonu
- Artmış Faktör VIII düzeyi
- MTHFR polimorfizmi
- PAI mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi
- Plazminojen eksikliği

EDİNSEL (KAZANILMIŞ)

- Antifosfolipid Antikor Sendromu (APAS)
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (HNP)

Koagülasyon Kaskadı

İntrinsik Yol (Kontakt Aktivasyon) (Hasarlı Damar)



Extrinsik Yol (Tissue Factor) (Doku Hasarı, Travma)



Orta

PROTEİN C

- K vit bağımlı protein, KC'den sentezlenir
- Trombomodulin ve trombinin birbirine bağlanmasıyla endotel yüzeyinde aktive olur

PROTEİN S

- PC'nin kofaktörüdür

PC+PS

- Faktör VIII ve V'i inhibe eder

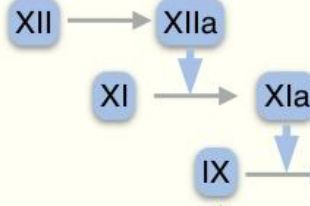
- Faktör II, IX ve X'u inhibe eder
- KC'den sentezlenir
- Eksikliği OD geçişlidir
- Tip I...Kantitatif eksiklik
- Tip II...Fonksiyonel eksiklik
- VTE için en yüksek risk

Kısaltma

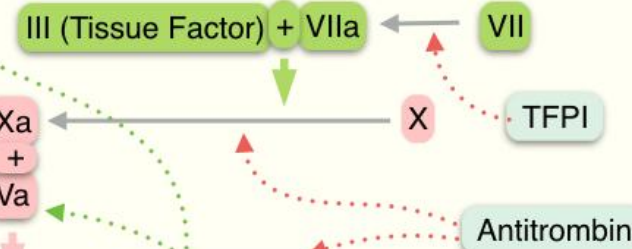
HMWK	High Molecular Weight Kininogen
APC	Activated Protein C
→	Dönüşüm
→	Konversiyon
→	Po
→	Ne
Va+Xa	Prothrombinase
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor

Koagülasyon Kaskadı

İntrinsik Yol (Kontakt Aktivasyon) (Hasarlı Damar)



Extrinsik Yol (Tissue Factor) (Doku Hasarı, Travma)



Ortak Yol

FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU

- FV geninin 1691. pozisyonunda guaninin adenine dönüştüğü tek bir baz mutasyonu (FV Leiden)
- FV Leiden'in normal FV'den yaklaşık 10 kat daha yavaş inaktive olur
- APC'ye karşı önemli ölçüde azalmış bir antikoagülan tepkisine neden olur
- APCR fenotiplerinin %90'ından fazlasını açıklar

FII(Prothrombin)G20210A MUTASYONU

- Tek baz mutasyonu
- Artmış protrombin seviyesi ile ilişkili
- Tromboz için bağımsız risk faktörü

Çapraz Bağlı Fibrin Polimer
(Sağlam Pıhtı)

1965
(Egeberg)
ATIII eksikliği

1981
(Stenflo ve ark)
Protein C eksikliği

1984
(Comp ve ark;
Schwarz ve ark)
Protein S eksikliği

1994
(Dahlback ve ark)
Faktör V Leiden
mutasyonu

1996
(Poort ve ark)
Protrombin (Faktör II)
G20210A mutasyonu

1998-2000s
MTHFR C677T ve
A1298C
Polimorfizmleri

Klasik kalıtsal trombofililerin yaygınlığı ve rölatif risk verileri

Inherited thrombophilia		Prevalence in the general population (%)	Prevalence in the VTE population (%)	Relative risk for first VTE	Relative risk for recurrent VTE	Annual VTE risk
Antithrombin deficiency		0.02–0.2	1–5	5–10	1.9–2.6	1.1
Protein C deficiency		0.2–0.4	2–5	5–8	1.4–1.8	0.7
Protein S deficiency		0.03–0.13	1–3	2–8	1.0–1.4	0.3
FVL	Heterozygous	3–15	12–20	3–8	1.1–1.8	0.5
	Homozygous	0.004–0.02	0.1–1.5	40–80	2–3	1.3
F2 G20210A	Heterozygous	1–3	3–8	1.9–3.8	0.7–1.4	0.4
	Homozygous	0.1	2	2.2–20.7	0.6–1.9	1.1
FVL + F2 G20210A		0.01–0.1	3	20–58.6	1.3–5.1	0.5

Moore GW. Thrombophilia Screening: Not So Straightforward. Semin Thromb Hemost. 2024 Nov;50(8):1131-1152

- İlk akut PE atağından sonra tedavinin kesilmesinin ardından nüks
 - geçici risk faktörleriyle ilişkili PE'den sonra yılda yaklaşık %2,5
 - bilinen kanser, trombofili veya herhangi bir geçici risk faktörü olmadan PE'nin meydana gelmesinden sonra yılda %4,5
- Bir hastada trombofili olmaması/genetik sonuçların normal olması bu hastada rekürrens olmayacağını göstermiyor

➤ Trombofili taramasının klinik önemi,

- Pozitif bir testin VTE öyküsü olan bir hastada antikoagülasyonun türü, dozu veya süresi açısından yönetimi değiştirebilmesi
- Bir indeks vakanın ailesinde taramanın VTE oluşumunu önlemek için danışmanlık veya profilaksi önlemlerine yol açabilmesi

➤ Ancak;

- Son yıllarda en sık görülen bu genetik faktörlerin saptanmasının sınırlı bir fayda sağladığı gösterilmiştir

TEDAVİ SÜRESİ KARARI

Düşük Nüks Riski
(< % 3 / yıl)

3 AY TEDAVİNİN
YETERLİ OLABİLİR

Orta Nüks Riski
(% 3 – 8 / yıl)

UZUN SÜRELİ TEDAVİ
DÜŞÜNÜLEBİLİR

Yüksek Nüks Riski
(> % 8 / yıl)

SINIRSIZ SÜRE
TEDAVİ
DÜŞÜNÜLEBİLİR

- ❖ Antitrombin eksikliği
- ❖ Protein C veya S eksikliği
- ❖ Homozigot faktör V Leiden mutasyonu
- ❖ Homozigot protrombin G20210A mutasyonu



- ❖ ilk atakta da sınırsız süreli antikoagülasyona adaydırlar

- ❖ Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu
- ❖ Heterozigot protrombin G20210A mutasyonu



- ❖ uzun süreli tedavi için herhangi bir kanıt bulunmamaktadır

Trombofili testlerini (antifosfolipid antikorları ve lupus antikoagülanı dahil) genç yaşta (<50 yaş) başka şekilde tanımlanabilir bir risk faktörünün yokluğunda VTE geçiren, özellikle de güçlü bir aile öyküsüne sahip olan hastalarda düşünün!!!

American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing

Saskia Middeldorp,¹ Robby Nieuwlaat,^{2,3} Lisa Baumann Kreuziger,⁴ Michiel Coppens,^{5,6} Damon Houghton,^{7,8} Andra H. James,⁹ Eddy Lang,¹⁰ Stephan Moll,¹¹ Tarra Myers,¹² Meha Bhatt,² Chatree Chai-Adisaksopha,¹³ Luis E. Colunga-Lozano,¹⁴ Samer G. Karam,^{2,3} Yuan Zhang,^{1,2} Wojtek Wiercioch,^{2,3} Holger J. Schünemann,^{2,3,15} and Alfonso Iorio³

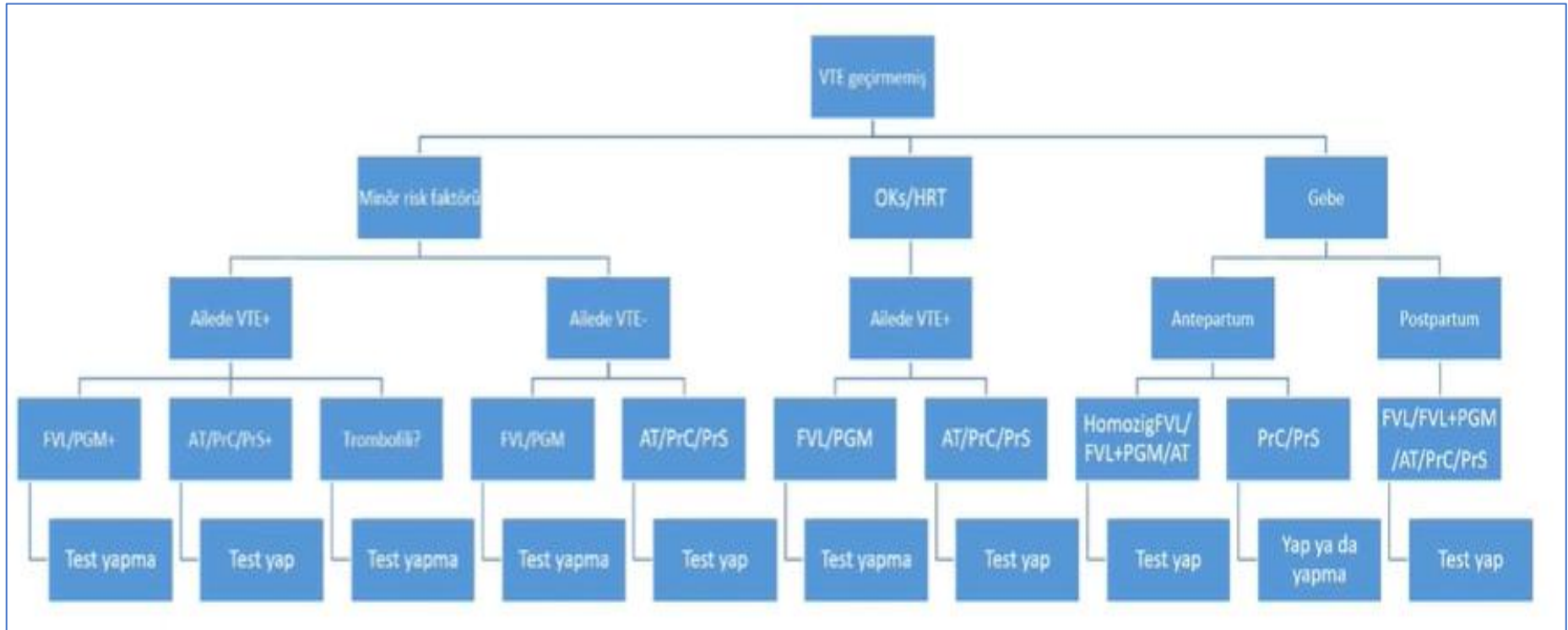
- Teste bakılmaksızın süreli tedavi öneriyor
- Gerekçe: Her ne kadar saptamak tedaviyi erken sonlandırıp majör kanamayı azaltsa da bu erken sonlandırma rekürrens riskini artırıyor

- MAJÖR: Akut bir hastalık nedeniyle en az 3 gün hastanede yatağa bağlı kalma (WC hariç)
- MİNÖR KOMBİNASYONU:
 - Akut bir hastalık nedeniyle 3 günden az hastanede kalma
 - Hastane dışında en az 3 gün yatağa bağımlı kalma
 - en az 3 gün boyunca bacak yaralanması ile ilişkili hareket kısıtlanması

Tromboz

- trombofilisi olan hastalara süresiz antikoagülan tedavisi
- trombofilisi olmayan hastaların antikoagülan tedavisini kesilmesi

Test yap



Prof. Dr. Serhat Erol'un izniyle...

➤ Aşağıdaki durumlarda trombofili taraması önerilmektedir:

➤ Tekrarlayan VTE

➤ 50 yaşından önce unprovoked VTE

➤ Trombofili taraması tartışmalı olan durumlar:

➤ 50 yaşından sonra gelişen ilk VTE

➤ SERM ya da tamoksifen tedavisi ile ilişkili

➤ Aşağıdaki durumlarda tarama yapılabılır:

➤ Koa

sap

bire

➤ Geb

üye

➤ Trombofili taraması önerilmeyen durumlar:

➤ Genel toplum taraması

➤ Distal ya da yüzeysel ven trombozu olan olgular

➤ OKS, HRT ya da SERM tedavisi öncesi rutin olarak

➤ Arterial trombotik olaylar

- As a prenatal
prepubesce

- As a routine
ever, testing

patients wit
in young patients

Emmerich J, et al. Impact of thrombophilia on venous thromboembolism management. Presse Med. 2024 Dec

Thrombophilia Screening: Not So Straightforward

Gary W. Moore, BSc, DBMS, CSci, FIBMS, CBiol, FRSB, CertMHS^{1,2}

¹ Specialist Haemostasis Laboratory, Cambridge Haemophilia and Thrombophilia Centre, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom

² Department of Natural Sciences, Middlesex University, London, United Kingdom

Semin Thromb Hemost 2024;50:1131–1152.

Address for correspondence Gary W. Moore, BSc, DBMS, CSci, FIBMS, CBiol, FRSB, CertMHS, Specialist Haemostasis Laboratory, Cambridge Haemophilia and Thrombophilia Centre, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, United Kingdom
(e-mail: gary.moore9@nhs.net).

EDİNİLMİŞ ATIII EKSİKLİĞİ	EDİNİLMİŞ PROTEİN C EKSİKLİĞİ	EDİNİLMİŞ PROTEİN S EKSİKLİĞİ
➤ Bozulmuş sentez KC hastalığı Yetersiz beslenme L-asparaginaz tedavisi İnflamatuar bağırsak hastalığı Ciddi yanıklar ➤ Artmış tüketim Akut tromboz Cerrahi DIC Heparin tdv (artan klirens nedeniyle) Yaygın malignite Preeklamps Hemolitik transfüzyon reaksiyonu ECMO AML ➤ Artmış ATIII kaybı Nefrotik sendrom Şilotoraks Hemodiyalizin seyreltici etkisi Plazmaferez Kardiyopulmoner baypasın seyreltici etki	➤ Artmış tüketim Akut tromboz DIC Böbrek Yetmezliği Postoperatif dönem ARDS Sepsis Plazma değişimi Malignite Masif kanama	➤ Bozulmuş sentez Karaciğer hastalığı L-asparaginaz tedavisi K vitamini eksikliğinde VKA antikoagülasyonu ➤ Artmış Tüketim Akut tromboz DIC Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi Nefrotik sendrom

Fenotipik analizlere dayalı protein C eksikliğinin sınıflandırılması

	Type I	Type IIa	Type IIb
Clotting activity assay	↓	↓	↓
Chromogenic activity assay	↓	↓	Normal
Antigen assay	↓	Normal	Normal

No single phenotypic assay will detect every clinically significant deficiency of AT, PC, and PS, and negative testing does not necessarily mean a patient is free of thrombophilia. Where identification of a thrombophilia is considered likely and useful to management, laboratories should consider availability of alternative assays to those in local routine use to widen the diagnostic net, be that in-house or referral to other centres where appropriate assays are available. Ultimately, genetic analysis may be complementary or necessary where phenotypic testing is compromised or equivocal.

Interpretation	CAPCR ratio	Predilution assay ratio
APCR not demonstrated	Normal	Normal
Acquired APCR (to which CAPCR is sensitive)	↓	Normal
F5 mutation conferring APCR	↓	↓
F5 mutation conferring APCR ^a	Normal	↓

ÖZETLE;

- PTE'de tedavi kararında ön planda kanser, cerrahi, travma, immobilizasyon gibi majör ve minör klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi esastır
- Trombofilinin değerlendirilmesi sınırlı katkı sunmakla birlikte, günlük pratikte sık kullanılıyor
- Trombofili taraması, endike hastalarda gen mutasyon analizleri her zaman yapılabilecekken Pr C/S ve ATIII düzeylerinin doğru değerlendirme için zamanlamasına dikkat edilmelidir
- Protein C/S ve ATIII eksikliği akut tromboz başta olmak üzere çeşitli sebeplerle yanlış düşük olabileceği gibi düzeylerin normal olması da trombofili olmadığı anlamına gelmeyebilir (fonksiyonel kayıp?)

DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...



1. Trombofili taraması şu durumlarda önerilir:

- Tekrarlayan VTE öyküsü
- 50 yaşın altında ilk unprovoked VTE
- Üst ekstremiteler, serebral, mezenterik, portal veya hepatik gibi ilk VTE'nin olağandışı bir anatomik bölge olduğu durumda
- Gebelik, lohusalık, kontraseptif veya hormon replasman tedavisiyle ilişkili ilk VTE

2. Trombofili testi şu durumlarda tartışmalıdır:

- MI olan genç kadın sigara içicileri (yaş <50 yıl)
- İlk VTE olayı olan yaşlı hastalar (yaş >50 yıl)
- Selektif östrojen reseptör modülatörü veya tamoksifen ile ilişkili ilk VTE
- Açıklanamayan gebelik kaybı, şiddetli preeklampsi, plasenta dekolmanı veya intrauterin büyüme geriliği olan seçilmiş kadın vakaları

3. Trombofili testi şu durumlarda endike olabilir:

- Bilinen pıhtılaşma inhibitörü eksikliği olan probandların asemptomatik yetişkin aile üyeleri ve belki FV Leiden ailelerinde (özellikle genç yaşta güçlü bir tromboz aile geçmişi olanlar)
- Gebe olan veya oral kontraseptif veya gebeliği düşünülen asemptomatik kadın aile üyeleri

Trombofili testleri önerilmez:

- Genel nüfus taraması olarak-
- Distal veya yüzeysel ven trombozu olan yatan hastalar
- Oral kontraseptif kullanımından önce veya sırasında rutin ilk test olarak, hormonreplasman tedavisi veya SERMs tedavisi olarak
- Doğum öncesi test olarak, yenidoğan ilk test olarak veya semptomatik ergenlik öncesi çocuklarda rutin test olarak-
- Arteriyel trombotik olayları olan hastalarda rutin ilk test olarak; ancak, test bazı olağandışı durumlarda, örneğin hastalarda düşünülebilir açıklanamayan arteriyel trombozlu aterosklerozsuz veya genç hastalarda

1. Majör geçici bir risk faktörünün, en yaygın olarak majör cerrahi veya travmanın tespit edilebildiği hastalar
2. Kısmen zayıf (minör) geçici bir risk faktörünün varlığıyla veya tromboz için non-malign bir risk faktörünün devam etmesiyle açıklanabileceği hastalar
3. Herhangi bir tanımlanabilir risk faktörü olmadan meydana geldiği hastalar (mevcut Kılavuzlar "provokasyonsuz" veya "idiyopatik" VTE gibi terimlerden kaçınılmaktadır)
4. Bir veya daha fazla önceki VTE öyküsü hastalar ve antifosfolipid antikor sendromu gibi majör kalıcı pro-trombotik bir rahatsızlığı olan hastalar
5. Aktif kanserli hastalar