

## Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili

### *Venous thromboembolism and inherited thrombophilia*

Erhan Atahan,<sup>1</sup> Erkan Çağlar,<sup>2</sup> Cihat Şarkış,<sup>3</sup> Serdal Uğurlu<sup>4</sup>

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas;

<sup>2</sup>Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul;

<sup>4</sup>Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

Kalıtsal trombofili venöz tromboembolizme genetik yatkınlıktır. Genel toplumda koagülasyon anormallikleri yaygındır ve bazı bireylerde herhangi bir risk faktörü olmadan spontan olarak da görülebilmektedir. Ailede tromboz öyküsü olanlarda, mutasyon bulunma olasılığı yüksektir. Tromboz için en sık görülen kalıtsal risk faktörleri olan faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonu venöz tromboembolizm açısından yüksek risk taşırlar. Bu trombofili nedenleri, tekrarlayan venöz tromboemboli ataklarını artırmaktadır. Geriye kalan olguların çoğunda trombofili nedeni; protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliğidir. Kalıtsal trombofiliden şüphe edilmesi gereken klinik tablolar; idiyopatik tromboz, genç yaşta geçirilen tromboz, tekrarlayan trombotik olaylar ve nadir olarak etkilenen damarlarda tromboembolik olayların ortaya çıkması şeklinde sıralanabilir. Kalıtsal trombofilinin çeşitli nedenlerinin varlığını test etmek açısından güvenilir testler bulunmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Antitrombin III; pıhtılaşma bozukluğu; faktör V Leiden; kalıtsal trombofili; protein C ve S eksikliği; venöz tromboemboli.

Venöz tromboemboli (VTE) günümüzde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tromboembolinin etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Patogenezinde Virchow tarafından tanımlanan kan akımında durgunluk (kan akımında staz), damar duvarının incinmesi (vasküler endotel hasarı) ve kanın pıhtılaşma eğiliminin artması (hiperkoagülabilité) halen geçerli kurallardır. Tromboemboliye neden olan hemostaz hastalıklarının tanımlamak için son yıllarda trombofili terimi kullanılmaktadır. Trombofili etyolojisinde edinsel ve kalıtsal nedenler vardır. Kalıtsal trombofilide VTE'ye genetik yatkınlık vardır ve genellikle genç yaşlarda başlayıp,

Inherited thrombophilia is a genetic tendency to venous thromboembolism. Coagulation abnormalities are common in the general population and therefore will present spontaneously in some individuals. Patients with a family history of thrombosis are at an increased risk for a mutation. Factor V Leiden and the prothrombin, G20210A mutation the commonest inherited risk factors for thrombosis, are associated with an increased risk of venous thromboembolism. These causes of thrombophilia increase the risk of venous thromboembolism recurrence. Deficiencies in protein C, protein S, and antithrombin-III account for most of the remaining cases of thrombophilia. Inherited thrombophilia should be suspected in patients with one or more of the following clinical features: idiopathic thrombosis, thrombosis at a young age, recurrent thrombosis, and thrombosis at an unusual site. Reliable assays are now available to test for the presence of the various causes of inherited thrombophilia.

**Key words:** Antithrombin III; blood coagulation disorders; factor V Leiden; inherited thrombophilia; protein C and S deficiency; venous thromboembolism.

tekrarlama eğilimi göstermektedir. Kalıtsal trombofili hastalıkları Tablo 1'de özetle sunulmuştur. Bu derlemede VTE oluşumunda katkıda bulunan trombofili hastalıkları tartışıldı.

### ANTİTROMBİN-III EKSİKLİĞİ

Antitrombin-III (AT-III), glikoprotein yapıdadır ve sentezi için K vitamini gerekmez. Antitrombin-III trombin ve diğer serin proteazların [Faktör IXa (FIXa) ve FXa vb.] inhibitörüdür. Antitrombin-III'ün inhibitör aktivitesi heparin tarafından artırılmaktadır. Antitrombin-III plazmada latent ve aktif olmak üzere iki durumda

bulunmaktadır.<sup>[1]</sup> Sıcaklık ve pH, bu iki fazın birbirlerine karşı dengelerini etkilemektedir ve genetik olarak AT-III eksikliği olan kişilerde, diğer nedenlere bağlı hastalıklarda trombotik tabloların ortaya çıkışını kolaylaştırır. Antitrombin-III'ü kodlayan gen 1. kromozomun uzun kolu üzerinde lokalize olup, 7 ekson ve 6 intron taşımaktadır. Antitrombin-III 464 aminoasitli (aa) prekürsör bir protein olarak karaciğerde sentezlenmekte, sonrasında sinyal peptidin kaldırılmasıyla 432 aa olarak dolaşıma katılmaktadır. Kalıtsal trombofililerin içinde ilk tanımlanan AT-III eksikliğidir. Antitrombin-III geninde 127 değişik tip mutasyon tanımlanmıştır.<sup>[2]</sup>

İki tip AT-III eksikliği bulunmaktadır;

*Tip 1:* AT-III sentezinin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Heterozigotlarda bu durum %50'ye yakın azalmaktadır.

*Tip 2:* AT-III'ün plazma konsantrasyonu normaldir ancak fonksiyonel olarak aktif değildir. Bu protein içindeki ayrı bir eksiklikten kaynaklanmaktadır.

Antitrombin-III eksikliği, plazma AT-III seviyesinin ölçülerek araştırılması sonucunda 1/2500-5000 sıklığında bulunmuştur. Genel toplumda AT-heparin kofaktör aktivitesi ölçülmüş ve AT-III eksikliği sıklığı 1/250-500 arasında saptanmıştır.<sup>[3-5]</sup> Ancak bu kişilerin büyük çoğunluğunun ailesinde VTE olaylara ait öykü bulunmamaktadır. Bu durum daha çok heparinin bağlanma yerindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır.

Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu, protein C ve protein S eksiklikleri dikkate alındığında ilk VTE olaylarında AT-III eksikliği sıklığı daha düşük olup, %0.5-1 oranında saptanmaktadır.

### Klinik tablo

Antitrombin-III eksikliği olan hastaların %55'inde VTE olayları gözlenmektedir. Heparin bağlayıcı domaindeki defektli heterozigot bireylerde, VTE olay-

**Tablo 1. Kalıtsal trombofili nedenleri**

Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin G20210A mutasyonu
Protein S eksikliği
Protein C eksikliği
Antitrombin-III eksikliği
Hiperhomosisteinemi: Sistolik beta sentetaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın kalıtsal eksikliği
Heparin kofaktör II eksikliği
Plazminojen eksikliği
Disfibrinojenemiler
Faktör XII eksikliği
Faktör VIII koagülan aktivitesinde artış
Doğuştan venöz anomaliler

ların sıklığı %6 olarak bildirilmektedir.<sup>[6]</sup> Ancak homozigot kişilerde ise daha şiddetli VTE olaylar gözlenebilir. Venöz tromboembolik olaylar hastaların %42'sinde spontan olarak ortaya çıkmaktadır, diğerlerinde ise gebelik, oral kontraseptif kullanımı, travma veya cerrahi girişim sonrası görülmektedir.<sup>[7]</sup> En çok etkilenen venler femoropopliteal ve iliofemoral venlerdir. Diğer venlerde de VTE olaylar görülebilmektedir. Antitrombin-III eksikliğinde arteriyel tromboembolik olaylar karakteristik değildir. Hastaların %60'ında tekrarlayan VTE, %40'ında ise pulmoner tromboemboliye rastlanmaktadır. Venöz tromboembolik olayların puberte öncesinde görülme sıklığı düşüktür, puberte sonrasında ise yaşla birlikte görülme sıklığı giderek artmaktadır. Antitrombin-III eksikliği olan bazı kişilerde heparin tedavisine direnç görülür. Venöz tromboembolik 2132 kişinin incelendiği bir İspanyol çalışmasında AT-III eksikliği %0.5 sıklıkta bulunmuştur. Antitrombin-III eksikliği özellikle gebelikte VTE olaylar açısından belirgin risk artışına yol açmaktadır.<sup>[8]</sup>

### Tanı yöntemleri

Antitrombin-III antijeni immünolojik yöntemlerle ölçülerek tip 1 AT-III eksikliğinin tanısı konulabilir. Fakat tip 2 AT-III eksikliğinin tanısı sadece fonksiyonel laboratuvar ölçüm yöntemleriyle konabilmektedir.

Antitrombin-heparin kofaktör ölçüm yöntemi AT-III'ün bütün ailesel eksiklik formlarının tanımlanmasında en iyi testtir. Antitrombin-III eksikliği tipinin belirlenmesinde immünolojik yöntemlerle AT-III antijeninin belirlenmesinde kombine olarak AT-heparin kofaktör testi kullanılır. Akut trombozun sistemik etkileri, birlikte görülen hastalıklar ve antikoagülan tedavi bizi yanlış tanıya götürebilir. Antitrombin-heparin kofaktör ölçümü, tedavide heparin yer alıyorsa, heparin sonlandırıldıktan sonra yapılmalıdır. Çünkü heparin, AT-III seviyelerini yaklaşık %30'a kadar düşürebilir. Nadiren oral antikoagülanlar AT-III seviyelerini artırabilmektedir. Bu nedenle antikoagülan kesildikten en az iki hafta sonra AT-III eksikliği ile ilgili testler tekrar edilmelidir.<sup>[9,10]</sup>

### Edinsel antitrombin-III eksikliği<sup>[11-18]</sup>

*a. Antitrombin-III tüketiminin artması:* Akut venöz tromboemboli, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve sepsiste AT-III tüketimi artar. Sepsis ve DİK'de AT-III'ün serum seviyesi prognozunu belirlerken bize yardımcı olabilir. Preeklampsi, eklampsi, gebelik ve hipertansiyonda da AT-III tüketimi artmaktadır.

*b. Antitrombin-III sentezinin azalması:* Karaciğer hastalıklarında AT-III sentezi azalmaktadır, ancak bu değişikliğin klinik önemi belli değildir.

c. *Antitrombin-III atılımının artması*: Nefrotik sendromda görülür.

d. *İlaçlar*: Oral kontraseptifler (OKS), L-asparijinaz ve heparin kullanımında AT-III eksikliği ortaya çıkar.

### AKTİF PROTEİN C (APC) DİRENCİ VE FAKTÖR V LEİDEN

Faktör V Leiden kalıtsal trombofilinin %40-50'sini oluşturan ve en sık görülen nedendir. Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Faktör V plazmada inaktif kofaktör şeklinde bulunmaktadır ve trombin tarafından FVa'ya dönüştürülmektedir. Faktör Va'da protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak çalışmaktadır. Faktör Va ilk önce 506. pozisyonda sonra 306. ve 679. pozisyondaki arjininden protein C aracılığıyla parçalanarak deaktive edilmektedir. Aktif protein C'ye dirençli durumun moleküler temelinde FV genindeki 1691. nükleotitteki guanin yerine adenin geçmesi ve 506. pozisyondaki arjinin yerine glutaminin yer almasıdır. Bu durum aktif haldeki protein C'nin yarıcı etkisinin FVa üzerinde etkili olmaması yatmaktadır. Bu gen ürününe FV Leiden denmektedir. Faktör V Leiden iki nedenle hiperkoagülopatiye yol açmaktadır; (i) Serumda klirensi azalmış aktive FV Leiden, protrombinden trombin oluşumunu hızlandırmaktadır. (ii) Faktör Va'nın protein C tarafından oluşturulan parçaları, bir kofaktör gibi davranarak FVIIIa'nın parçalanmasına katkıda bulunmaktadır. Neticede FVa'nın parçalanmaya dirençli olması indirekt olarak FVIIIa'nın APC tarafından yıkılmasına engel olmaktadır. Bu durum antikoagülan etkinin azalması olarak yorumlanabilir.

Homozigot FV Leiden mutasyonu taşıyanlar, heterozigot bireylerden daha fazla risk taşımaktadır. Bunun nedeni heterozigot bireylerde dolaşımda normal FV bulunması ve bundan dolayı APC tarafından FVIIIa'nın kolayca ortadan kaldırılmasıdır (yani hiperkoagülopatiye neden olan ikinci etken ortadan kalkmaktadır).

Aktif protein C direncinin %90-95'inden FV Leiden'in heterozigot mutasyonu sorumludur. Geri kalanını ise homozigot mutasyonu oluşturur. Edinsel APC direncinin nedenleri arasında FVIII düzeyi artışı, gebelik, OKS kullanımı, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid antikolları, multipl miyeloma ve kanserler bulunmaktadır. Aktif protein C'ye direnç FV Leiden'dan bağımsız olarak VTE ve serebrovasküler olayların artışında rol oynamaktadır. Normal bireylerde ilk defa VTE görülme sıklığı 1/12500 olup, OKS ilaç kullanan normal bireylerde bu sıklık 1/3333 olarak saptanmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda ilk VTE atağı görülme sıklığı 1/1667 olarak

saptanmıştır. Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte OKS kullanan hastalarda ise VTE atağının görülme sıklığı 1/345 olarak saptanmıştır.

### Klinik tablo

En sık görülen belirtiler pulmoner emboliyle birlikte olan veya olmadan ortaya çıkan derin ven trombozudur. Bu mutasyon serebral, mezenterik ve portal ven trombozları açısından risk faktörüdür. Faktör V Leiden mutasyonu gebelerde açıklanamayan ve tekrarlayan düşüklere neden olabilir. Venöz tromboemboliyi artırmasına rağmen heterozigotlarda mortalite artmamıştır. Heterozigot mutasyonu VTE riskini yedi kat, homozigot mutasyon ise 80 kat artırmaktadır. Faktör V Leiden'in VTE riskini artırmasına rağmen homozigot ya da çift heterozigot protein C ve S eksiklikleri klinik olarak daha şiddetli tablolara yol açmaktadır (Örn. neonatal purpura fulminans). Kafa karıştırıcı sonuçlar olmakla birlikte FV Leiden mutasyonu olan hastalarda ilk olay sonrası VTE rekürrenslerinin odds oranı 1.30-1.72 arasında bulunmuştur.<sup>[19-21]</sup> Ayrıca birlikte görülen diğer trombofilik hastalıkların bulunması (Örn. protrombin gen mutasyonu) tekrarlayan VTE artışına yol açmaktadır. Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunu birlikte taşıyan kişilerde VTE'nin odds oranı 20.0'dır.<sup>[22]</sup> Bu durumda VTE olay riski tek trombofilik hastalığı taşıyanlara göre üç kat daha artmıştır. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan bireylerde OKS kullanımı, hormon replasman tedavisi (HRT) veya gebelik VTE açısından riski artırmaktadır. Oral kontraseptifler kullanan ve FV Leiden mutasyonu olan kadınlarda risk artışı, normal kadınlara göre 30 kat kadardır. Faktör V Leiden mutasyonunda serebral ven trombozu olaylarında artış vardır. Serebral ven trombozu daha çok FV Leiden mutasyonu olan ve OKS kullanan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonunda arteriyel tromboemboliler sık değildir. Sigara kullanımı ve FV Leiden mutasyonu olan kadınlarda VTE olayları odds oranının 8.8 olduğunu bildiren olgu kontrol çalışması bulunmaktadır.<sup>[23]</sup> Bir başka çalışmada ise genç kadınlarda FV Leiden mutasyonu miyokard infarktüsü riskini 2.4 kat kadar artırmaktadır.<sup>[24]</sup> Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan homozigot 20 kişide dispne görülme sıklığı %32 iken bu oran heterozigotlarda %7 ve taşıyıcı olmayanlarda ise %6 olarak saptanmıştır. Bu da bize özellikle homozigot bireylerde semptomatik olmayan tekrarlayan pulmoner tromboemboli atakları ortaya çıktığını göstermektedir. Faktör V Leiden mutasyonlu hastalarda kontrollere göre 5-6 kat daha fazla serebral ven trombozları görülmektedir. Çocuklarda FV Leiden mutasyonu yetişkinlere göre daha sık serebral infarktlara yol açmaktadır.<sup>[25]</sup> Aktif protein C'ye direnci olan hastalarda kalça veya diz ameliyatından sonra VTE olay riski, APC direnci olmayanlara göre yaklaşık beş kat daha artmıştır.<sup>[26]</sup>

### Tanı yöntemleri

Aktif protein C direncinin en sık görülen nedeni FV Leiden mutasyonudur. Taramalarda APC direnç testi kullanılır. Bunun için aktif parsiyel tromboplastin zamanına (aPTZ) dayalı testler kullanılır. Aktif parsiyel tromboplastin zamanı reaksiyonuna dışardan APC eklenmesi FVa ve FVIIIa'nın parçalanmasını artırarak pıhtılaşma zamanını uzatır. Faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde APC'nin bu etkisine direnç olacağından istenen uzama görülmeyecektir. Aktif protein C'li ve APC'siz elde edilen aPTZ sonuçları oranlanarak APC oranı hesaplanır. Aktif protein C oranlarının belli değerler altında olması APC direncini gösterir.<sup>[19,27,28]</sup> Bu test gebelerde, lupus antikoagülanı olan kişilerde, oral antikoagülan alanlarda, protein S eksikliğinde, heparin kullananlarda, FVIII yüksekliklerinde ve pıhtılaşma faktör eksikliklerinde kullanılamaz. Bu durumlarda 2. jenerasyon APC direnç testi yapılmalıdır. Bu teste FV'den yoksun normal plazma, 1/5 oranında hasta plazmasına karıştırılır. Faktör V dışındaki diğer bütün faktör düzeyi normalleşir. Bu testin %100'e yakın duyarlılığı ve özgüllüğü bulunmaktadır.<sup>[28]</sup>

Faktör V Leiden mutasyonunun araştırılması uygun primerlerin kullanılması ile PCR (Polymerase chain reaction) yönteminde ilgili segmentin amplifiye edilmesi esasına dayanır.

### G20210A-PROTROMBİN GEN MUTASYONU

Protrombin (FII) trombinin prekürsörü olup, koagülasyon kaskadının son basamak ürünüdür. Hastalık otozomal dominant geçişlidir. Protrombin sentezi vitamin K'ya bağımlı olup, karaciğerde sentezlenir. Dolaşımdaki yarılanma ömrü beş güne yakındır. İnsan protrombin geni 21 kb büyüklüğündedir ve kromozom 11'in kısa kolunda bulunmaktadır. 14 ekson ve 13 introndan meydana gelmektedir. 20210. nükleotidde guaninden adenine kayma olması VTE olaylar için risk faktörü haline gelen mutasyona yol açmaktadır. Bu mutasyon protrombin geninin promoter bölgesinde oluşmaktadır. Dünya'da değişik sıklıklarda bildirilmekle birlikte %3'e yakın sıklıkta görülmektedir.<sup>[29,30]</sup> Venöz tromboembolisi olan hastalarda ise bu mutasyonun sıklığı %6 olarak bildirilmektedir. Protrombin gen mutasyonu Afrikalı ve Asyalılarda çok nadir ortaya çıkmaktadır. Protrombinin serum düzeyinin yükselmesi nedeniyle üç kat kadar risk artışı saptanmıştır. Bununla birlikte diğer trombofilik hastalıklara göre daha iyi seyirlidir. Protrombin gen mutasyonu ikinci sıklıkta görülen trombofili nedenidir. Tanısı için genetik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Plazma protrombin düzeyi birçok dış faktörden etkilenebileceğinden, tarama amacıyla kullanılmamalıdır.<sup>[27,31,32]</sup>

Aşağıda protrombin gen mutasyonu ve FV Leiden taşıyan hastalardaki VTE için odds oranları verilmiştir.<sup>[22]</sup>

- |   |      |
|---|------|
| a. Heterozigot protrombin gen mutasyonu   | 3.8  |
| b. FV Leiden heterozigot                  | 4.9  |
| c. Her iki mutasyonun bir arada bulunması | 20.0 |

Bu gen mutasyonunun iskemik kardiyak olayların oluşumuna katkıda bulunması üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Protrombin gen mutasyonu yaşlılarda iskemik serebrovasküler hastalıklar için riski artırmamaktadır.

### HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

Hem arteriyel hem de venöz tromboemboliye neden olabileceği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir. Doğuştan bir metabolizma hastalığıdır. Otozomal resesif geçişlidir ve nadir görülür. Hiperhomosisteinemi ilk VTE atağı ile gelen hastaların %10'unda saptanmaktadır. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bu hastalardaki risk artışı 2.3 olarak saptanmıştır. Venöz tromboemboliye ek olarak, genç bireylerde hiperhomosisteineminin bulguları arasında erken yaşta görülen arteriyoskleroz da bulunmaktadır. Hastalığın moleküler genetik çalışmasında sistatyonin-beta sentaz, metiyonin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimlerini kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır. Sık görülen genetik mutasyon plazma homosistein düzeyini yükseltmektedir. Tanısında ilk önce açlıkta ve sonra metiyonin yüklemesinin ardından homosistein düzeyi ölçülmesi önerilmektedir.<sup>[33,34]</sup>

### PROTEİN C EKSİKLİĞİ

Protein C, vitamin K'ya bağımlı olarak karaciğerde sentezlenir. Altmış iki kilodalton büyüklüğünde, disülfid bağlarıyla birbirine bağlı iki alt birimden oluşmaktadır. Protein C'nin sentezinden sorumlu gen kromozom 2'nin uzun kolunda bulunmaktadır. Protein C'nin aktif hale dönüşümünü yalnızca trombin sağlamak, bunun daha etkili bir şekilde olması için trombinin endotelial trombomoduline bağlanması gerekmektedir. Aktif protein C (aPC), FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonuna neden olmaktadır. Aktif protein C'nin bu inhibitör etkisi bir başka K vitaminiye bağlı olarak sentezlenen protein S tarafından önemli bir miktarda artırılmaktadır.

Heterozigot protein C eksikliği otozomal dominant geçişli olup, sağlıklı toplumda 1/200-1/500 sıklığında bulunmaktadır.<sup>[35-36]</sup> İmmünolojik ve fonksiyonel yöntemlere göre iki tip heterozigot protein C eksikliği tanımlanmıştır.

a. *Tip 1:* Bu tip protein C eksikliği en sık görülen tiptir. İmmünolojik ve fonksiyonel yöntemlere göre hastaların serumlarındaki protein C konsantrasyonu

normalin yarısı kadar ölçülmektedir. Bu eksiklik tipinin yarısından fazlasında genetik okuma sırasında yanlış okuma (missense) veya okumama (nonsense) olaylarından kaynaklanırken, diğerlerinde ise promotör bölgesindeki mutasyon, inframe delesyon, frameshift delesyon, frameshift insersiyon vs. sorumludur.

*b. Tip 2:* Bu tip eksiklikte serum protein C seviyesi normaldir fakat protein C fonksiyonel yönden aktif değildir.

#### **Klinik tablo**

a. Çocukluk çağı ve yetişkinlerde görülen heterozigot, homozigot veya çift heterozigot mutasyona bağlı VTE.

b. Homozigot veya çift heterozigot yenidoğanlarda ortaya çıkan purpura fulminans.

c. Heterozigot çocuk ve yetişkinlerde warfarinin indüklediği deri nekrozu.

d. Protein C eksikliği olan kadınlarda ortaya çıkan fetal kayıplar (spontan düşüklükler):

*a. Çocukluk çağı ve yetişkinlerde görülen heterozigot, homozigot veya çift heterozigot mutasyona bağlı VTE:* Protein C eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan tromboemboli tanısı konan hastaların yaklaşık %2-5'ini oluşturmaktadır.<sup>[37-39]</sup> İlk atak %70 olguda spontan olarak ve erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan %30 olguda ise eşlik eden travma, gebelik, OKS kullanımı, cerrahi gibi bir risk faktörü bulunmaktadır. Protein C ile FV Leiden mutasyonuna bağlı tromboembolik olayların başlangıç yaşı benzerdir. Tromboembolik olayların ortaya çıkış yaşı 45 olarak göze çarpmakta, ancak ailede trombofilik öyküsü olanlarda ise ortalama yaşın 30 olduğu dikkati çekmektedir. Etkilenen bireylerin %60'ında tekrarlayan VTE olayları, %40'ında ise pulmoner tromboemboli belirtileri görülmektedir.<sup>[40]</sup> Genç yaşlarda bile hemorajik olmayan serebral inmeler görülebilmektedir.

*b. Homozigot veya çift heterozigot yenidoğanlarda ortaya çıkan purpura fulminans:* Genellikle yaşamın ilk gününde ortaya çıkmaktadır. Etkilenen bebeklerde ekimoz, venöz veya arteriyel tromboembolik olaylar görülmektedir. Dissemine intravasküler koagülasyonun laboratuvar kanıtları ve normalin %1'inden daha düşük serum protein C seviyeleri görülmektedir. Purpura fulminans edinsel protein C eksikliği sonrasında da görülebilmektedir (örn. Meningokoksemi). Purpura fulminansın tedavisinde heparin ve antiplatelet ilaçlar etkin değildir. Konsantre protein C (Ceprotin-Baxter) veya TDP tedavide kullanılmaktadır. Tedavinin devamında tekrar deri nekrozu gelişmezse warfarin eklenebilir. Tekrar kanama ya da tromboembolik olay ortaya çıkarsa hastaya protein C verilmelidir. Yüksek miktarda protein C gerektiren ya da warfarin ihtiyacı

olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kronik tedavide kullanılabilir.

*c. Heterozigot çocuk ve yetişkinlerde warfarinin indüklediği deri nekrozu:* Genel olarak bu durum tedavinin ilk günlerinde görülür ve yüksek doz warfarin kullanılmasıyla ortaya çıkar. Ekstremiteler, meme, gövde veya penis etkilenen belli başlı yerlerdir. Protein C uygulanmadığı sürece eninde sonunda doku nekrozu ile sonuçlanmaktadır. Purpura fulminansla idantik bir tablodur. Bu tablo geçici süreli hiperkoagülabl bir durumdur. Ancak bu tablonun yalnızca 1/3'ünden protein C eksikliği sorumludur ve bütün heterozigot bireylerde nadiren bu klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Bu sendrom edinsel protein C eksikliği, heterozigot protein S eksikliği ve FV Leiden mutasyonunda da ortaya çıkabilmektedir. Tedavisinde hızlı ilerlemenin durdurulması ve komplikasyonların en aza indirilmesi için anında değerlendirme gerekmektedir. Warfarinin kesilmesi, vitamin K uygulanması ve terapötik dozda heparin infüzyonu başlanması gerekmektedir. Bazen yeterli dozda heparin ile antikoagülasyona rağmen nekroz ilerlemeye devam edebilmektedir. Warfarinin indüklediği deri nekrozu öyküsü ve heterozigot protein C eksikliği olan hastalar başarılı bir şekilde tekrar oral antikoagülanlarla tedavi edilebilir. Bunun için TDP veya protein C konsantresi ilk önce replase edilmelidir, sonrasında düşük dozda warfarin başlanır ve giderek artan istenilen antikoagülan etki yakalanana kadar warfarin uygulanır.

*d. Protein C eksikliği olan kadınlarda ortaya çıkan fetal kayıplar (düşüklükler):* Gebeliklerde protein C eksikliği diğer trombofilik hastalıklarda olduğu gibi fetal kayıplara (spontan düşüklükler) neden olmaktadır.<sup>[41]</sup>

#### **Tanı yöntemleri**

Protein C eksikliği tanısında her iki klinik tipi de kapsaması için ilk önce fonksiyonel testler yapılmalıdır.<sup>[31,42]</sup> Bu testlerde amaç plazmadaki protein C'yi APC haline getirmek, sonra da APC'nin antikoagülan aktivitesini ölçmektir. İkinci basamakta ise immünolojik testlerde plazmaya anti protein C eklenip kantitatif olarak protein C'yi ölçme esasına dayanır. İmmünolojik testler tip 2 protein C eksikliği olan kişilerde normal sonuç verir.<sup>[43]</sup> Fonksiyonel testlerde protein C aktivitesi genellikle %70-140 arasındadır. Heterozigotlarda protein C aktivitesi %50'den az, homozigotlarda ise %5'den az bulunmaktadır.<sup>[27,44]</sup>

#### **EDİNSEL PROTEİN C EKSİKLİĞİ**

Karaciğer hastalıkları, şiddetli enfeksiyonlar (meningokoksemi), septik şok, DİK, ARDS, ameliyat sonrası dönem, siklofosamid, metotreksat, 5-florourasil ve L-asparajinaz tedavisi edinsel protein C eksikliğinin başta gelen nedenleridir.<sup>[45-47]</sup>

## PROTEİN S EKSİKLİĞİ

Protein S, vitamin K bağımlı sentez edilen glikoproteindir, karaciğer hücresi ve megakaryositler tarafından sentez edilir. Hastalık otozomal dominant geçiş göstermektedir. Plazmada iki formda bulunur; %40-50 kadarı serbesttir ve geri kalanı ise C4b-Bp'ye bağlıdır. Serbest olan protein S protein C'yi kofaktör olarak aktive etmektedir. Protein S'nin varlığında aktive protein C, FVa ve FVIIIa'yı inaktive etmektedir. Ayrıca protein S, protein C'nin fibrinolizis etkisini artırmaktadır. Protein S direkt olarak protrombinin FVa ve FXa ile etkileşimini inhibe etmektedir. Protein S için 3. kromozom üzerinde iki homolog gen bulunmaktadır. Bunlardan biri aktif olan PROS 1 geni olup, 80 kb büyüklüğünde ve 15 ekson içermektedir. İkinci gen ise PROS 2 geni olup, okunmaya kapalı psödogenidir. PROS 1'in 5. ucu diğer K vitaminine bağlı proteinlerin sorumlu genleri ile ciddi bir şekilde benzeşmektedir.

Protein S eksikliği olan hastalarda tekrarlayan VTE atakları ortaya çıkmaktadır. Homozigot durumunda ciddi neonatal purpura fulminans gelişebilmektedir.

Total protein S için üç tip eksiklik bildirilmiştir;

*a. Tip 1:* Bu tipte total protein S antijeninin yarıya yakını bulunmakta olup, serbest protein S antijen konsantrasyonu önemli miktarda azalmıştır ve protein S aktivitesi düşük bulunur.

*b. Tip 2:* Bu tipte total ve serbest protein S antijen seviyeleri normaldir ancak fonksiyonel aktivitesi düşüktür.

*c. Tip 3:* Tip 2a olarak da bilinmektedir. Total protein S antijeni normaldir ancak serbest protein S düşüktür. Fonksiyonel aktivite normal değerlerin %40 altındadır. Bu tip eksikliğe yaşlılık da neden olabilmektedir.

### Klinik tablo

Heterozigot taşıyıcılarda da AT-III eksikliğine ve protein C eksikliğine benzer şekilde VTE insidansı artmıştır. Derin venlerde (aksiler, femoral, vb.), mezenterik venlerde, serebral venlerde, yüzeysel venlerde tromboembolik olaylar görülebilmekte ve pulmoner emboli de ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca warfarinin indüklediği deri nekrozu da görülebilmektedir. Protein S eksikliği bulunan arteriyel tromboemboli çok sayıda olgu bildirimini bulunmakla birlikte büyük çalışmalarda arteriyel tromboemboliyle ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar bulunmaktadır.<sup>[48-50]</sup>

### Tanı yöntemleri

Protein S'nin laboratuvar tanı yöntemleri oldukça zordur ve standardizasyonu bulunmamaktadır. Her üç

tipinde de fonksiyonel bozukluk olduğundan taramada fonksiyonel testlerin kullanılması önerilmekle birlikte mevcut fonksiyonel testlerin özgüllüğünün düşük olması ve APC direnci olan hastalarda yanlış sonuçların saptanmasından dolayı fonksiyonel testlerin kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bunun yanında plazmada bağlı ve serbest durumda bulunmasından ötürü, bağlayıcı protein olan C4b-Bp proteininde akut faz reaktanı olarak artıp azalabilmesi immünolojik testleri daha da komplike hale getirmektedir.<sup>[27,28,43]</sup>

## EDİNSEL PROTEİN S EKSİKLİĞİ

Dissemine intravasküler koagülasyon, akut tromboembolik olaylar, HIV enfeksiyonu (hatırı sayılır şekilde total ve serbest protein S seviyelerini düşürmektedir), Nefrotik sendrom (total protein S seviyelerinde artış ancak serbest fraksiyonda azalma görülmektedir), karaciğer hastalıkları, L-asparajinaz tedavisi ve su çiçeği hastalığının iyileşme safhasında edinsel protein S eksikliği görülebilmektedir.<sup>[51-57]</sup>

## HEPARİN KOFAKTÖR II EKSİKLİĞİ

Heparin kofaktör II, heparin bağımlı bir glikoproteindir ve trombin inhibisyonuna neden olmaktadır. Çok sayıda ailede kantitatif eksikliği tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçiş göstermektedir. Bu faktör eksikliğinin tromboz için ne kadar önemli olduğu kesin belli değildir. Üç yüz beş hastalık bir çalışmada iki hastada bu proteinin eksikliği saptanmıştır ve bu hastaların her ikisinde de diğer kalıtsal hemofili nedenleri saptanmıştır.<sup>[58]</sup>

## PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ

Plazminojen eksikliği otozomal dominant geçiş göstermektedir. İki tip plazminojen eksikliği vardır, bunlar;

*Tip 1:* Hipoplazminojenemi ya da aplazminojenemi şeklinde olup plazminojenin serum seviyelerindeki kantitatif eksik olduğu tiptir.

*Tip 2:* Plazminojen fonksiyonundaki bozukluğun olduğu alt tiptir.

Lizin konjuge plazminojen replasmanı önemli ölçüde klinik iyileşme sağlamaktadır. Çeşitli klinik gözlemlere rağmen plazminojen eksikliğinin tromboz oluşumundaki klinik önemi halen çok açık değildir. İki bin yüz otuz iki hastanın incelemeye alındığı bir İspanyol çalışmasında plazminojen eksikliği sıklığı %0.75 olarak bildirilmiştir.<sup>[37]</sup> Bu sıklığın genel nüfustaki asemptomatik ailesel plazminojen eksikliği sıklığından (%0.29) anlamlı şekilde farklı olmadığı görülmüştür.<sup>[59]</sup>

## DİSFİBRİNOJENEMİLER

Fibrinojenin yapısındaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan fibrinojenden fibrin oluşumundaki bozukluklara disfibrinojenemi denir. Yaklaşık olarak 300'e yakın anormal fibrinojen tanımlanmıştır.<sup>[60,61]</sup> En sık görülen yapısal defektler fibrinopeptitler ve onların yarıлма alanlarında saptanmaktadır. Bu tarz mutasyonların yarısına yakını sessiz olup, semptomatik olan hastalarda ise eşit oranda kanama ve tromboz görülmektedir.

## FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ

Şiddetli FXII eksikliği (FXII aktivitesi <%1) otozomal resesif geçiş göstermektedir ve hastalarda uzamış aPTZ süresi saptanmaktadır. Aktif parsiyel tromboplastin zamanındaki bu uzamaya rağmen, hastalarda kanama diatezi görülmemektedir. Bu hastalarda tam tersine VTE ve miyokard infarktüsleri ortaya çıkmaktadır. Faktör XII eksikliğinin neden olduğu tromboz sıklığı tam olarak belli olmamakla birlikte yaklaşık %8 olarak bildirilmiştir.<sup>[62]</sup>

## FAKTÖR VIII KOAGÜLASYON AKTİVİTESİNDE ARTIŞ

Faktör VIII'in koagülasyon aktivitesindeki artış yeni bir trombotik risk faktörleri arasında kabul edilmektedir.<sup>[63-67]</sup> Toplum bazlı çalışmaların birinde FVIII seviyesi %150'den yüksek olanlarda, FVIII seviyesi normal olanlara göre 4.8 kat kadar VTE gelişme riski artmış olarak bildirilmiştir.<sup>[63]</sup> Oral kontraseptif kullanan kadınlarda bu risk daha da yüksektir.<sup>[68]</sup> Faktör VIII aktivitesindeki artış siyah ırkta tromboz için güçlü bir risk faktörüdür. Artmış FVIII aktivitesinde tekrarlayan VTE atakları görülebilmektedir.<sup>[65,69,70]</sup>

## DOĞUŞTAN VENÖZ ANOMALİLER

1. *Paget-Schroetter sendromu*: Üst ekstremitede spontan gelişen VTE ile karakterizedir. Altta yatan neden torasik çıkımdaki sinir kompresyonuna bağlıdır. Buradaki doğuştan anomaliler venin ilk kosta ile hipertofik skalen ya da subklavius kas tendonlarının arasında sıkışması ile ortaya çıkar. Ayrıca bu sendroma klavikula ile servikal kosta arasındaki veberlerde neden olabileceği bildirilmiştir.

2. *May-Thurner sendromu*: Sol kommon iliak venin, sağ kommon iliak arter ile alttaki vertebranın gövdesi arasında sıkışması ile oluşan ve nadiren sol kommon iliak vende tromboza neden olan veya kronik venöz yetmezliğe yol açan duruma May-Thurner sendromu denilmektedir. Daha çok 20-50 yaşlar arasındaki kadınlarda görülmektedir. Antikoagülan tedaviye kötü yanıt verebilmektedir. Bu yüzden diğer tedavi seçenekleri düşünülmalıdır.<sup>[71-74]</sup>

3. *İnferior vena kava anomalileri*: İnförior vena kavanın doğuştan malformasyonları; inferior vena kavanın tamamen yokluğu, az gelişmesi ya da malformasyonları şeklindedir ve bu anomaliler VTE'ye yol açabilmektedir.<sup>[75-78]</sup> Venöz tromboemboli daha çok gençlerde ortaya çıkmaktadır ve klinik tablo herediter trombofililere benzer. Venöz tromboemboli atakları iki taraflı ve tekrarlayan nitelikte olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. Blood Rev 1994;8:37-55.
2. Bayston T, Lane D. Antithrombin mutation database. Available from: <http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin/> Access date; June 5, 2007.
3. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. Br J Haematol 1990; 74:77-81.
4. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Carrell RW, Islam SIA, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors. Thromb Haemost 1992;65:839.
5. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. Br J Haematol 1994;87:106-12.
6. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. Thromb Haemost 1987; 58:1094.
7. Thaler, E, Lechner, K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CRM, editor. Clinics in haematology. Vol. 10, London: W. B. Saunders; 1981. p. 369-90.
8. Walker ID. Congenital thrombophilia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11:431-45.
9. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. Med Clin North Am 1998;82:409-58.
10. Hultin MB. Antithrombin III Assays. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS, editors. Williams hematology. 5th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1995. p. 101-9.
11. Damus PS, Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. Thromb Res 1975;6:27-38.
12. Mammen EF. Antithrombin: its physiological importance and role in DIC. Semin Thromb Hemost 1998;24:19-25.
13. Panicucci F, Sagripanti A, Conte B, Pinori E, Vispi M, Lecchini L. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition. Haemostasis 1980;9:297-302.
14. Weenink GH, Kahlé LH, Lamping RJ, ten Cate JW, Treffers PE. Antithrombin III in oral contraceptive users and during normotensive pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63:57-61.

15. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1092-7.
16. Raya-Sánchez JM, González-Reimers E, Rodríguez-Martín JM, Santolaria-Fernández F, Molina-Pérez M, Rodríguez-Moreno F, et al. Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol* 1998;15:19-23.
17. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:683-8.
18. Pirisi M, Fabris C, Ceriello A, Soardo G, Giacomello R, Toniutto P, et al. Deficient antithrombin III activity and enhanced fibrinolysis in patients with liver disease: evidence against a cause-effect relationship. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58:230-7.
19. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
20. Vink R, Kraaijenhagen RA, Levi M, Büller HR. Individualized duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J Thromb Haemost* 2003;1:2523-30.
21. Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden-cost-effectiveness analysis. *Thromb Haemost* 2000;84:752-7.
22. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809-16.
23. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke* 2005;36:1405-9.
24. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT Jr, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817-21.
25. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002;100:3-10.
26. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee-a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18-21.
27. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
28. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
29. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96:3329-33.
30. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999;81:684-9.
31. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
32. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
33. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
34. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
35. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
36. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.
37. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
38. Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1988;59:18-22.
39. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
40. Broekmans AW, Bertina RM. Protein C. In: Poller L, editor. Recent advances in blood coagulation. Vol. 4 New York: Churchill Livingstone; 1985., p. 117-30.
41. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
42. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. *J Intern Med* 1997;240:9-15.
43. Comp PC. Protein C and protein S. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1995. p. 99-105.
44. Bauer KA. The hypercoagulable state. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams hematology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1531-50.



45. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997;350:1590-3.
46. Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A, et al. Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990;16:121-4.
47. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* 1993;91:418-22.
48. Allaart CF, Aronson DC, Ruys T, Rosendaal FR, van Bockel JH, Bertina RM, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1990;64:206-10.
49. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998;98:124-7.
50. Munts AG, van Genderen PJ, Dippel DW, van Kooten F, Koudstaal PJ. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol* 1998;245:21-5.
51. Heeb MJ, Mosher D, Griffin JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation. *Blood* 1989;73:455-61.
52. D'Angelo A, Viganò-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988;81:1445-54.
53. Stahl CP, Wideman CS, Spira TJ, Haff EC, Hixon GJ, Evatt BL. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993;81:1801-7.
54. Viganò-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman CE Jr, Sholer C, Esmon CT, Comp PC. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:42-7.
55. Gouault-Heilmann M, Gadelha-Parente T, Levent M, Intrator L, Rostoker G, Lagrue G. Total and free protein S in nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1988;49:37-42.
56. Pui CH, Chesney CM, Bergum PW, Jackson CW, Rapaport SI. Lack of pathogenetic role of proteins C and S in thrombosis associated with asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukaemia. *Br J Haematol* 1986;64:283-90.
57. D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Patarini E, Grimaldi LM, Viganò D'Angelo S. Brief report: autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1993;328:1753-7.
58. Bernardi F, Legnani C, Micheletti F, Lunghi B, Ferraresi P, Palareti G, et al. A heparin cofactor II mutation (HCII Rimini) combined with factor V Leiden or type I protein C deficiency in two unrelated thrombophilic subjects. *Thromb Haemost* 1996;76:505-9.
59. Tait RC, Walker ID, Conkie JA, Islam SI, McCall F. Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:1004-8.
60. Martinez J. Congenital dysfibrinogenemia. *Curr Opin Hematol* 1997;4:357-65.
61. Schorer AE, Singh J, Basara ML. Dysfibrinogenemia: a case with thrombosis (fibrinogen Richfield) and an overview of the clinical and laboratory spectrum. *Am J Hematol* 1995; 50:200-8.
62. Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:248-55.
63. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-5.
64. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kembell-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77:825-8.
65. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
66. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-42.
67. Bombeli T, de Conno E, Jutzi M, Fehr J. In patients symptomatic for deep-vein thrombosis factor VIII elevation is found twice as frequent as in patients symptomatic for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003;89: 198-200.
68. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999; 82:1024-7.
69. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
70. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004;124:504-10.
71. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:823-36.
72. Patel NH, Stookey KR, Ketcham DB, Cragg AH. Endovascular management of acute extensive iliofemoral deep venous thrombosis caused by May-Thurner syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1297-302.
73. Sharaf M. Recurrent left-leg venous thrombosis in a woman despite a therapeutic international normalized ratio. *CMAJ* 2005;173:1032.

74. Lamont JP, Pearl GJ, Patetsios P, Warner MT, Gable DR, Garrett W, et al. Prospective evaluation of endoluminal venous stents in the treatment of the May-Thurner syndrome. *Ann Vasc Surg* 2002;16:61-4.
75. Chee YL, Culligan DJ, Watson HG. Inferior vena cava malformation as a risk factor for deep venous thrombosis in the young. *Br J Haematol* 2001;114:878-80.
76. Ruggeri M, Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. *Lancet* 2001;357:441.
77. Hamoud S, Nitecky S, Engel A, Goldsher D, Hayek T. Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am J Med Sci* 2000;319:414-6.
78. Motwani J, Rose PE, Shatwell W. An unusual case of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:1.