



Az APC- rezisztens nők császármetszéses szülési vérvesztése kevesebb, mint a vad típusúaké: a Leiden-mutáció populáció genetikai előnyének első közvetlen bizonyítéka

SZIMA GEORGINA ZITA O.H.¹, MIHÁLY ESZTER DR.², AJZNER ÉVA DR.³, BALOGH ISTVÁN DR.³, VAD SZILVIA DR.¹, PÓKA RÓBERT DR.¹

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

(igazgató: Tóth Zoltán dr., egyetemi tanár),

²Aneszteziológiai és Intenzívterápiás Tanszék

(igazgató: Fülesdi Béla dr., egyetemi tanár),

³Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézet

(igazgató: Kappelmayer János dr., egyetemi tanár)

Összefoglalás:

Bevezetés: Az 1994-ben felfedezett Leiden-mutáció, amely az V-ös faktor aktivált protein C-vel (APC) szembeni rezisztenciája, a veleszületett thrombophilia leggyakoribb formája, amelynek legismertebb kedvezőtlen következménye a mélyvénás trombózis, s ezáltal a tüdőembólia fokozott kockázata. Számos belgyógyászati megbetegedésről (pl.: Crohn-betegség), valamint reproduktív működészavarról (pl.: meddőség, korai vetélés, méhen belüli elhalás, preeclampsia, retardatio, abruptio placentae) bizonyosodott be, hogy a mutációt hordozók körében gyakoribb előfordulással kell számolni.

Célkitűzés: Vizsgáltuk, hogy a közel 30.000 évvel ezelőtt kialakult mutáció, populációs szinten miként maradhatott fenn ilyen magas gyakorisággal, továbbá létezik-e olyan, a hordozók számára biológiai előnyt jelentő körülmény, mint pl.: a sarlósejtes vérszegénységben a maláriával szembeni csökkent fogékonyság.

Vizsgált betegek és módszer: A DEOEC Női Klinika adatbázisából, valamint kórlapi dokumentáció áttanulmányozásával kigyűjtöttük a 2000 és 2010 között császármetszéssel szült azon betegeket, akiknél megtörtént az APC-rezisztencia vizsgálata. A 341 APC-érzékeny és a 43 APC-rezisztens szülő nő biometriai adatain túlmenően vizsgáltuk a terhességek kimenetelét, valamint az elvégzett császármetszés körülményeit, különös tekintettel a vérvesztés mennyiségére, valamint az újszülött születési paramétereit. Az APC-rezisztens és APC-érzékeny populáció kategorikus változóinak összehasonlítására χ^2 -próbát, míg a folytonos változókéra t -próbát végeztünk.

Eredmények: A műtéti vérvesztéséget befolyásoló körülmények, a szülő nők átlagéletkora (29,8 vs. 29,3, $p=0,51$), testméreteik (BMI=29,7 kg/m² vs. 29,1 kg/m², $p=0,51$), terhességek hossza (37,6 hét vs. 37,8 hét, $p=0,61$), és az újszülöttek súlya (2970 g vs. 3107 g, $p=0,32$) nem különbözött a vizsgált csoportokban. A műtéti vérvesztéséget teoretikusan fokozó LMWH-profilaxis gyakorisága a várakozásnak megfelelően gyakoribb volt az APC-rezisztensek között (22/43, 12/341, $p=0,0001$). A két csoport átlagos preoperatív hemoglobinszintje azonos volt (121,0 g/L vs. 121,9 g/L, $p=0,69$). Mindezek ellenére az APC-rezisztensek posztoperatív hemoglobinszintje lényegesen magasabbnak mutatkozott, mint az APC-érzékenyeké (117,2 g/L vs. 104,2 g/L, $p=0,01$).

Következtetés: Eredményeink alapján populációs szinten igazolható, hogy az APC-rezisztens szülő nők császármetszéses szülési vérvesztése kevesebb, mint az APC-érzékenyeké.

Kulcsszavak: Aktivált Protein C, Faktor V Leiden- mutáció, császármetszés

SZIMA GZ, MIHÁLY E, AJZNER É, BALOGH I, VAD SZ, PÓKA R:

Blood loss at caesarean section of factor V Leiden carriers is less than that of wild type women: the first direct evidence for population genetic advantage of factor V Leiden

Summary:

Introduction: The factor V Leiden mutation discovered in 1994, which is responsible for the activated protein C-(APC) resistance of V factor, is the most common form of inherited thrombophilia. Its well-known adverse consequences include deep vein thrombosis, and the increased risk of pulmonary embolism. About a number of medical diseases (eg Crohn's disease) and reproductive functional disorders (eg, infertility, early miscarriage, intrauterine death, preeclampsia, retardation, placental abruption) demonstrated that these medical problems have more frequent occurrence among mutation carriers.

Objective: To examine how could the mutation, which developed about 30,000 years ago, remain in the population with such a high frequency. Whether there was a biological advantage for carriers as: Sickle cell anemia - decreased susceptibility to malaria.

Patients and methods: We examined the database of the department of Obstetrics and Gynecology of DEOEC. Patients, with former APC-resistance test, were collected and followed up between 2000 and 2010. All of them gave birth by Caesarian section. We examined the biometric data of the 341 APC sensitive and 43 APC-resistant patients and studied the outcome of pregnancies and the circumstances of cesarean sections, giving attention to the loss of blood volume and to the parameters of the newborns. To compare categorical variables of APC-resistant and sensitive populations χ^2 test was used, while to compare continuous variables, t-test was performed.

Results: The surgical conditions that affect blood loss, the average age of parents (29.8 vs. 29.3, $p = 0.51$), body size (BMI = 29.7 kg/m² vs. 29.1 kg/m², $p = 0.51$), length of pregnancy (37.6 weeks vs. 37.8 weeks, $p = 0.61$), and newborn weight (2970 g vs. 3107 g, $p = 0.32$) did not differ between the groups studied. The surgical prophylaxis with LMWH, that theoretically increases the frequency of blood loss, as expected, were more frequent among APC-resistant (22/43, 12/341, $p = 0.0001$). The mean preoperative hemoglobin level of the two groups was similar (121.0 g / L vs. 121.9 g / L, $p = 0.69$). The APC-resistant postoperative hemoglobin level was significantly higher than the APC-sensitive (117.2 g / L vs. 104.2 g / L, $p = 0.01$).

Conclusions: Our results suggest that after Cesarean section of an APC-resistant mother, there is less loss of blood than in the APC-sensitives. This biological advantage could explain the high frequency of carriers.

Key words: Activated Protein C, Factor V Leiden mutation, caesarean section.

A thromboembóliás megbetegedések napjainkban kiemelkedő helyet foglalnak el a morbiditási és mortalitási statisztikákban, a nemek szerinti megoszlásra a női túlsúly jellemző. Magyarországon 2,5-szer magasabb a mélyvénás thrombosis okozta halálozás gyakorisága ellentétben a csökkenő tendenciát mutató fejlődő országokkal [1].

Sokáig az öröklött thrombosis hajlam leggyakoribb okaként tartották számon a természetes antikoagulánsok valamelyikének (antithrombin-III, protein S, protein C) hiányát, amelyek az esetek 3-12%-ért tehető felelőssé [2]. Az esetek további néhány százalékára az igazoltan thrombophiliát előidéző (plazminogén deficiencia, bizo-

nyos dysfibrinogenaemiák, homocystinuria), illetve azzal összefüggésbe hozható öröklött tényezők (faktor XII-hiány, heparin kofaktor-II-hiány, plazminogén aktivátor és inhibitor rendellenességek, hisztidin-gazdag glikoprotein emelkedett szintje, esetleges szöveti faktorút inhibitor deficiencia) együttesen adnak magyarázatot.

1993-ban Dahlbäck és munkacsoportja leírta az aktivált protein-C rezisztenciát, amely a családi halmozódású mélyvénás thrombosisok (MVT) klinikailag igazolt eseteinek 40-50%-ában volt kimutatható [3]. Az V-ös faktor génjének pontmutációja áll az APC-rezisztencia betegség molekuláris genetikai hátte-

rében [4], amely miatt a már aktiválódott formát az APC lassabban tudja elbontani, s ez klinikailag fokozott thrombosiskészségben nyilvánul meg. A mutáció heterozigóta formában 5-10-szeresére, a homozigóta formában 50-100-szorosára emeli a thrombosis előfordulásának kockázatát [5]. Magyarországon a Leiden-mutáció gyakorisága megközelíti a 10%-os értéket, amellyel az egyik leggyakoribb öröklött trombofiliás

Betegek és módszerek

Retrospektív kontrollált tanulmányban vizsgáltuk a DE OEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a 2000 és 2010 közötti időszakban császármetszéssel szült és APC-rezisztencia vizsgálaton átesett 384 gravidát. A páciensek csoportosítása az APC-rezisztencia megléte vagy hiánya alapján történt, 341 APC-érzékeny és 43 APC-rezisztens szülönőt különítettünk el. Az adatok feldolgozása során a következőket vizsgáltuk: terhességek száma, intrauterin elhalások és vetélések gyakorisága, idő előtti burokrepedés, lepényleválás, téraránytalanság, műtét vérzéses és gyulladássos szövődmenyei, újszülöttek születési súlya, Apgar-státusz, LMWH-profilaxis, pre- és posztoperatív hemoglobinszintek.

Az APC-rezisztencia vizsgálata

Az APC-rezisztencia genotípus vizsgálata kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel történt, amelyben PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel a betegek aktivált parciális thromboplastin idejét (APTI) mértük aktivált protein-C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és APC hozzáadása nélkül, majd az így kapott eredményeket arány formájában fejeztük ki (APC jelenlétében mért APTI / APTI). A teszt 2 alatti APC-ráta esetén valószínűsít APC-rezisztenciát. Nagy esetszámú mintából határoztuk meg az APC-arány átlagértékét és standard deviációját. Az átlagtól 1xSD-vel

Eredmények

APC-rezisztens, és APC-érzékeny populációban a terhességek száma, intrauterin elhalások és abortuszok gyakorisága, az idő előtti burokrepedés, a lepényleválás, a téraránytalanság, a műtét vérzéses- és gyulladássos szövődmenyei, az újszülöttek születési súlya, illetve Apgar-státuszuk között nem volt tapasztalható szignifikáns eltérés (I. táblázat).

Az APC-rezisztens és az APC-érzékeny vizsgálati csoportokban az LMWH-profilaxis alkalmazásának gyakorisága, továbbá a műtét utáni hemoglobinszintek között szignifikáns különbség igazolódott (II. táblázat).

állapot. A Leiden-mutáció hordozásának előnyeit még nem vizsgálták ilyen nagyságú beteganyagban. Célunk azon feltevés igazolása volt, hogy létezik-e olyan biológiai előny a hordozók számára, ami magyarázza a mutáció magas előfordulását. A rendelkezésre álló adatok alapján kívántuk igazolni azon feltevésünket, mely szerint az APC-rezisztens szülönők szülési vérvesztésége kevesebb, mint az APC-érzékenyeké.

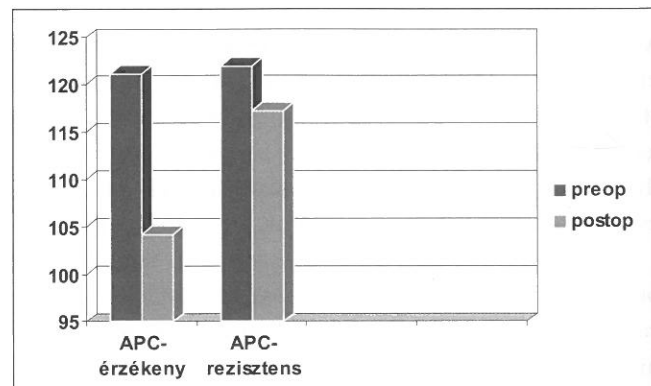
kisebb érték alatt pozitívnak (APC-rezisztens), a többit pedig negatívnak (APC-szenzitív) tekintettük.

Az V-ös faktor Leiden-mutáció kimutatása PCR-rel

A perifériás vér leukocitáiból genomiális DNS-t izoláltunk a QIAamp Blood Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) segítségével. A faktor V Leiden kimutatása az izolált DNS target-szakaszainak PCR amplifikációja után a HindIII illetve MnlI restrikciós enzimek segítségével történő emésztés termékeinek gélelektroforézisével történt.

Statisztikai analízis

Az APC-rezisztens és APC-érzékeny populációban a folytonos változók átlagértékeinek összehasonlítását *t*-próbával végeztük, szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A kategorikus változók az előbb említett két csoportban mért értékeinek gyakoriságát χ^2 -próbával hasonlítottuk össze. Az *odds ratio* (OR) értékeket alkalmaztuk a relatív kockázatok meghatározásában, melyet akkor tekintettük szignifikánsnak, ha mindkét 95%-os konfidencia határ az egység azonos oldalán helyezkedett el, tehát mindkét határérték 1 alatt vagy 1 felett volt. Logisztikai regressziós modellben vizsgáltuk FV Leiden hordozó gravidák terhességeiben a thrombosis és a vetélés előfordulását befolyásoló tényezőket. Statview 5.0 (SAS Corp., Cary, NC, USA) statisztikai programot használtunk a statisztikai analízishez.



1. ábra Preoperatív és posztoperatív hemoglobinszintek különbségei a vizsgált csoportokban

| Szülészeti változók APC-rezisztens és APC-érzékeny csoportokban | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|------|
| | APC-rezisztens (43 eset) | APC-érzékeny (341 eset) | P |
| Szülőnők átlagéletkora | 29,8 év | 29,3 év | 0,51 |
| Testméreteik | 29,7 kg/m ² | 29,1 kg/m ² | 0,51 |
| Terhességek hossza | 37,6 hét | 37,8 hét | 0,61 |
| Terhességek száma | 2,14 | 2,0 | 0,53 |
| Mors in utero | 3/43 | 5/341 | 0,91 |
| Abortusz | 1,83 | 1,78 | 0,86 |
| Idő előtti burokrepedés | 5/43 | 81/341 | 0,10 |
| Térránytalanság | 20/43 | 139/341 | 0,47 |
| Lepényleválás | 2/43 | 25/341 | 0,51 |
| Vérzéses szövődmény | 4/43 | 13/341 | 0,09 |
| Gyulladásos szövődmény | 2/43 | 16/341 | 0,99 |
| Születési súly | 2970 g | 3107 g | 0,32 |
| Apgar-státusz (<8) | 0,07 | 0,09 | 0,71 |

I. táblázat

Megbeszélés

Tanulmányunkban a thrombotikus szövődményekkel járó betegségek egyik legfőbb rizikófaktoraként számon tartott APC-rezisztencia (Leiden-mutáció) prognosztikai jelentőségét vizsgáltuk normál genetikai állományú, APC-érzékeny (vad típus) nőkhöz viszonyítva. Vizsgálatunkban az APC-rezisztens gravidák szülés során kialakuló vérvesztése szignifikánsan kisebbnek igazolódott a mutációt nem hordozó szülőnőkhöz viszonyítva.

A fejlett országokban az anyai halálozás vezető oka a thromboembolia [6]. A thrombosis genetikai jelentőségét emeli ki egy tanulmány, amelyben a terhességi thrombosishoz társuló genetikai tényezők vizsgálata során 18,3-szor gyakrabban volt kimutatható a Leiden-mutáció a kontroll csoporthoz viszonyítva [7].

A szülőnők testméretei, terhességeik hossza és száma közötti különbség, az idő előtti burokrepedés és a térránytalanság gyakorisága a két vizsgált csoportban nem különbözött szignifikánsan. Az előbb említett összefüggéseket vizsgáló tanulmányokról nincs tudomásunk. Az intrauterin elhalás adatainak tekintetében nem igazolódott szignifikáns különbség a vizsgálati populációkban, amely ellentmond az irodalmi adatoknak, ennek okaként szerepelhet a vizsgált populációban magas arányban alkalmazott LMWH-profilaxis [8]. Az APC-rezisztencia szűrés a reprodukív egészség más mutatóinak megítélésében is kiemelt jelentőséggel bír. Egy a Klinikán történt vizsgálat szerint az APC-rezisztens esetekben a spontán vetélés gyakorisága 2,72-szer magasabbnak mutatkozott az APC-érzékenyeknél [9], amely

| LMWH-profilaxis, pre- és posztoperatív hemoglobinszintek APC-rezisztens és APC-érzékeny csoportokban | | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------|
| | APC-rezisztens (43 eset) | APC-érzékeny (341 eset) | P |
| LMWH-profilaxis | 22/43 | 12/341 | 0,0001 |
| Preoperatív hemoglobin | 121,0 g/L | 121,9 g/L | 0,69 |
| Posztoperatív hemoglobin | 117,2 g/L | 104,2 g/L | 0,01 |

II. táblázat

A vizsgált 43 APC-rezisztens szülőnőnél, szignifikánsan gyakrabban, 22 esetben történt profilaktikus LMWH-alkalmazás a várandósság időtartama alatt. Ez jelentősen meghaladja a 341 APC-érzékeny csoport 12 esetét. A két populáció átlagos preoperatív hemoglobinszintje közel azonos volt, 121,0 g/L illetve 121,9 g/L. Az APC-rezisztensek posztoperatív hemoglobinszintje az előzetes LMWH-profilaxis ellenére szignifikánsan magasabbnak adódott, mint az APC-érzékenyeké, 117,2 g/L és 104,2 g/L. (1. ábra)

megállapítást feltehetően a thrombózis profilaxis gyakori alkalmazása miatt nem tudtuk igazolni. Korábbi tanulmányokkal megegyezően [10,11] a hordozó nők körében a lepényleválás prevalenciája nem volt szignifikánsan magasabb a kontrollcsoporthoz képest, ugyanakkor ezen megállapítás további vizsgálatokat kíván, hiszen két korábbi tanulmány ennek ellenkezőjét igazolta [12,13]. APC-rezisztens és érzékeny, császármetszéssel szült gravidák posztoperatív vérzéses és gyulladásos szövődményeiben adataink alapján nem volt szignifikáns eltérés. Von Kries és munkatársai 2001-es tanulmányuk szerint az örökletes thrombogén rizikó faktorok (factor V G1691A, prothrombin G20210A, emelkedett lipoprotein (a), protein C-, protein S-, antithrombin-deficiencia) szerepet játszanak az alacsony születési súly kialakításában [14]. Vizsgálatunkban nem igazolódott szignifikáns különbség a két populáció újszülöttjeinek születési súlyában, melynek oka lehet, hogy tanulmányunkban kizárólag az APC-rezisztenciát vizsgáltuk. De Haan és mtsai szerint az autoszomális domináns öröklődésű APC-rezisztencia heterozigóta hordozása hétszeresére emeli a thromboembolia rizikóját, ami a főtális/ neonatális thrombosis leggyakoribb oka [15,16,17]. Vizsgálataink során nem mutatkozott szignifikáns különbség a mutációt hordozó, és nem hordozó nők újszülöttjeinek későbbi morbiditási mutatóiban.

Tanulmányunkban a vizsgált 43 APC-rezisztens szülőnőből 22 alkalommal, több mint 50%-ban alkalmaztak LMWH-profilaxist, a nem kívánatos thromboemboliás szövődmények megelőzésére. A profilaktikus terápia ha-

tékonyágát támasztja alá az a 2002-es tanulmány, amelyben 25 genetikailag bizonyítottan thrombophiliás nő 31 terhességét követték nyomon, és figyelték az alacsony dózisban alkalmazott heparin hatékonyságát. A vizsgálatban szerepelt 16 Leiden-mutációt hordozó nő, akiknek 23 terhességében hasonlították össze a megelőzően profilaxis nélkül, majd annak alkalmazásával kiviselt terhességeket [18]. A klinikánkon végzett nagy esetszámú vizsgálat során 163 Leiden-mutációt hordozó 301 terhességét vizsgáltunk, amelynek során az LMWH-profilaxis egyértelműen csökkentette a mélyvénás thrombosis kockázatát a mutációt hordozók körében, ez összhangban áll jelen vizsgálatunk eredményeivel is [19]. Az APC-szűrés hazai jelentőségére a hordozói állapot közel 10%-os gyakorisága is felhívja a figyelmet. A szűrés kérdése folyamatos vita tárgyát képezi mind a prediktív érték, mind a költséghatékonyság szempontjából [20]. A tudományos érdeklődés nő a thrombophiliával kapcsolatos közlemények iránt, a szűrésre irányuló elfogadtatási javaslatokat mégsem valósítják meg. Legfőbb ellenérvként hozzák fel azt a problémát, amely szerint a vénás tromboemboliák hátterében álló örökletes trombophiliák laboratóriumi kimutatása által nem jutnak olyan mennyiségű és minőségű információtöbblet, amely jelentős segítséget nyújtana az egyedi esetek klinikai kezelését illetően [21]. Egyes tanulmányok szerint a Leiden-mutáció szűrése és a kiszűrt várandósok folyamatos antikoagulálása nem költséghatékony [22]. Clark és munkatársai által közölt modell feltevései alapján végzett számításokból kiderül, hogy egy szövődmenyes eset megelőzésére általános szűrés esetén 324, addig szelektív szűrésnél 1818 beteg kezelésére lenne szükség, amely eredmények alapján az általános szűrést részesítik előnyben a szelektív szűréssel szemben.

Összefoglalhatjuk, hogy a genetikai vizsgálat elvégzése az egész népességben valóban nem gazdaságos, sőt azon országokban, ahol a Leiden-mutáció előfordulási gyakorisága 7% alatt van, az APC-rezisztencia viz-

gálat általános elvégzése gazdaságtalan. Klinikánkon végzett korábbi tanulmányokból egyértelműen kiderül, hogy a Leiden-mutáció hordozási frekvenciája hazánkban megközelíti a 10%-ot [9], Törökországgal, Görögországgal, illetve Svédországgal egyetemben [23,24,25]. Klinikánkon végzett tanulmány szerint, a pozitív családi anamnézis 0,24-os prediktív értékkel jelezte előre a később pozitív genetikai vizsgálat eredményét, míg a genotípus vizsgálata 0,65-os pozitív prediktív értékkel jelezte a családi thrombotikus események előfordulását. Az anamnézis, genetikai vizsgálatokkal kiegészítve nagy hatékonysággal tudja kiszűrni az emelkedett rizikójú eseteket [9].

Lindquist és munkatársai evolúciós előnyként vetették fel az V-ös faktor Leiden-mutáció hordozását, amely alapján a szülés során fellépő vérzéses szövődmenyek előfordulása ritkább, a vad genotípusú szülőnőkhöz hasonlítva [26]. A tanulmány azonban több ponton eltért vizsgálatunktól. Egyrészt, a szülésznők által vizuálisan megítélt vérveszteséget vették figyelembe, továbbá a tüdőembóliás és retardációval szövődött eseteket egy csoportba sorolták az APC-rezisztens esetekkel, így a Leiden-mutáció szempontjából közvetlenül hasonlították össze a vérveszteséget az egészséges kontroll populációéval, másrészt a tanulmány nem különítette el a császármetszéssel szült populációt a spontán szülőktől. Lindquist és munkatársainak felvetését alátámasztotta tanulmányunk, mivel a közel megegyező preoperatív hemoglobinszintek után a posztoperatív értékek szignifikáns különbséget mutattak, bizonyítva, hogy az LMWH-profilaxis ellenére a mutációt hordozó szülőnők értékei nem csökkentek olyan mértékben, mint azt a vad genotípusú gravidáknál tapasztaltuk. Megállapításunk magyarázatot adhat a mutáció magas, közel 10%-os prevalenciájára Magyarországon, amely hordozás által a szülési vérveszteség így a szülés körüli anyai morbiditás, valamint halálozás csökkenhetett, jelentős szelekciós előnyt jelentve a mutációt hordozó várandósok számára.

Irodalom

- [1] Molnár L., Sándor T., Monos E., Acsády Gy. A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orv Hetil* 1997; 138:2727-2732.
- [2] Awidi A.S., Abu-Khalf M., Herzallah U. és mtsai: Hereditary thrombophilia among 217 consecutive patients with thromboembolic disease in Jordan. *Am. J. Hematol.*, 1993; 44:95-100.
- [3] Dahlbäck B., Carlsson M., Svensson P.J., Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 1;90(3):1004-1008.
- [4] Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. és mtsai: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-67.
- [5] Póka R., Kiss E., Balogh I., Ajzner É.: Hormonális fogamzásgátlás, gesztációs események és a Leiden-mutáció előfordulása mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek között. *Magy. Nőorv. L.* 2001; 64:191-195

- [6] Bernstein PS, Weiss N. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; May 182(5): 1073-1075.
- [7] Dilley A, Austin H, El-Jamil M, Hooper WC, Barnhart E, Evatt BL, Sullivan PS, Ellingsen D, Patterson-Barnett A, Eller D, Randall H, Philipp C: Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(5):1271-1277.
- [8] Rey E, Kahn S, David M, Shrier I: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis *The Lancet* 2003; 361:901-908.
- [9] Póka R, Ajzner É, Vad Sz, Pető E: Az aktivált proteín C rezisztencia szűrés szerepe a nők reprodukív egészségének védelmében *Magyar Nőorv L* 2002; 65: 267-271.
- [10] Procházka M, Happach C, Mars K, Dahlback B, Lindqvist PG: Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *Int J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 462-466.
- [11] Alfirevic Z, Hatem A, Mousa V, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH: Postnatal Screening for Thrombophilia in Women With Severe Pregnancy Complications *Int J Obstet Gynaecol* 2001; 97:753-759.
- [12] Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al.: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9 -13.
- [13] Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E: Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: High prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1565-1567.
- [14] von Kries R, Junker R, Oberle D, Kosch A, Nowak-Göttl U: Foetal growth restriction in children with prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost.* 2001; 86(4):1012-1016.
- [15] De Haan TR, Van Wezel-Meijler G, Beersma MFC, Von Lindern JS, Van Duinen SG, Walther FJ: Fetal stroke and congenital parvovirus B19 infection complicated by activated protein C resistance *Acta Paediatr* 2005; 25:863-867.
- [16] Abrantes M, Lacerda AF, Abreu CR, Levy A, Azevedo A, Da SL: Cerebral venous sinus thrombosis in a neonate due to factor V Leiden deficiency. *Acta Paediatr* 2002; 91:243-245.
- [17] Ozduman K, Pober BR, Barnes P, Copel JA, Ogle EA, Duncan CC, et al.: Fetal stroke. *Pediatr Neurol* 2004; 30:151-162.
- [18] Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D: Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002; 78:371-375.
- [19] Póka R, Vad Sz, Ajzner É, Balogh I, Pfliegler Gy, Boda Z: Retrospectiv analysis of factors affecting pregnancy associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers. *Thromb Research* 2005; 115:109.
- [20] Baglin T, Greaves M: Rebuttal: Is a nihilistic approach to thrombophilia screening justified? *Thromb Haemost* 2002; 88:700-701.
- [21] Walker ID, Greaves M, Preston FE: Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
- [22] Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA: Cost effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 2002; 359:1919-1920.
- [23] Rees DC, Cox MJ, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-1134.
- [24] Akar N, Akar E, Dalgin G, Sözüoğ A, Ömürlü K, Cin S: Frequency of factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78:1527-1528.
- [25] Zoller B, Norlund L, Leksell H, Nilsson JE, von Schenk H, Rosen U, Jepsson JO, Dahlback B: High prevalence of the FVR506Q mutation causing APC resistance in a region of southern Sweden with a high incidence of venous thrombosis. *Thromb Res* 1996; 83:475-477.
- [26] Lindquist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsál K: Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss- a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79:69-73.

Levelezés:

Dr. Póka Róbert

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

e-mail: pokar@dote.hu