

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Aktivált protein C rezisztencia okozta morbiditás vizsgálata szülészeti és nőgyógyászati beteganyagban különös tekintettel a megelőzés lehetőségeire

Dr. Vad Szilvia



Témavezető: Dr. Póka Róbert

**Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
Debrecen 2007.**

A doktori értekezés impresszuma

Aktivált protein C rezisztencia okozta morbiditás vizsgálata szülészeti és nőgyógyászati beteganyagban különös tekintettel a megelőzés lehetőségeire

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében az orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Vad Szilvia, általános orvos

**Készült a Debreceni Egyetem Klinikai orvostudomány doktori iskolája (Epidemiológiai és klinikai epidemiológiai kutatások programja) keretében
Témavezető: Dr. Póka Róbert**

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 200...

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 200...

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	2.
1.1. Célkitűzések	3.
2. Irodalmi áttekintés	6.
3. Vizsgálati anyag és módszerek	15.
3.1. Vizsgált populáció	15.
3.2. Aktivált protein C rezisztencia (APC- rezisztencia)	19.
3.3.FV Leiden mutáció és FII 20210A polymorphismus kimutatása PCR- rel	19.
3.4. Foszfolipid-ellenes antitestek	20.
3.5. Statisztikai módszerek	21.
4. Eredmények	22.
4.1. Reprodukív egészségi mutatók értékelése Leiden heterozigóták között.	22.
4.2. Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása kombinált orális fogamzásgátló tabletta szedés mellett Leiden mutációt hordozó és nem hordozó nők esetében	26.
4.3. Fogamzásgátló tabletta használat és a béta2-glikoprotein I –ellenes antitest titer faktor V. Leiden heterozigóta nők között	28.
4.4. Gyógyszeres profilaxis hatékonyságát befolyásoló tényezők azonosítása Leiden hordozókban LMWH- profilaxis hatékonysága a terhességi gyermekágyi thromboembolia megelőzésében Leiden hordozókban	30.
5. Megbeszélés	34.
5.1. APC rezisztencia és a reprodukív egészség	35.
5.2. A kombinált orális fogamzásgátlókról és a foszfolipid-ellenes antitestek	37.
5.3. Terhességi és gyermekágyi thrombosis kockázatát befolyásoló tényezők felismerése faktor V Leiden hordozók körében	40.
6. Összefoglalás	46.
7. Irodalomjegyzék	48.
A tézisekhez felhasznált saját közlemények	59.
8. Tárgyszavak	62.
9. Köszönetnyilvánítás	63.
10. Függelék	64.

1. Bevezetés

A morbiditási és mortalitási statisztikákban kiemelkedő helyet foglalnak el a thromboemboliás megbetegedések. Fejlett országokban, a kórházakban bekövetkezett halálesetek többsége ma már thromboemboliás eredetű, bár az elmúlt 30 év során a thromboemboliás megbetegedések okozta halálozás a világ fejlett országaiban jelentősen csökkent. Hazánkban napjainkban is megdöbbentően magas a thrombosis okozta halálozási arány, 2,5-szer magasabb thromboemboliás mortalitás, mint az európai átlag (1). A thromboemboliás megbetegedések előfordulása nőkben lényegesen magasabb, mint férfiakban.

A thrombosisra hajlamosító tényezők nagy szerepet játszanak a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban: befolyásolják a fogamzásgátlás módját, a terhesség kimenetelét, a szülést és a postmenopausalis hormonpótló kezelést is (2). A hormonális fogamzásgátlással, a terhességgel/ gyermekágygal és a menopausalis hormonótlással kapcsolatos thrombosis kockázat lényegesen emelkedett azoknál a nőknél, akiknél öröklött vagy szerzett thrombophilia áll fenn.

A XX. századi nőgyógyászat egyik legnagyobb vívmánya a biztonságos hormonális fogamzásgátlás létrehozása. Joggal mondhatjuk, hogy a szájon át szedhető fogamzásgátló tabletták gyökeresen megváltoztatták a mai nők életét. Nem kell aggódniuk a nem kívánt terhesség létrejöttétől, gyermekvállalásukat pontosan meg tudják tervezni, ezáltal megnyílt az út a nők továbbtanulása és karrierépítése előtt. A kezdetben alkalmazott tabletták (1960-as évek) igen nagy hormontartalommal, kifejezett mellékhatással rendelkeztek, esetenként fatális szövődmény is előfordult használatuk során. A kutatások során egyre közelebb jutottunk az optimális hatékonysággal, megbízhatósággal, könnyű

alkalmazhatósággal, reverzibilis hatással és a minimális mellékhatással rendelkező orális fogamzásgátló tabletták kifejlesztéséhez (7).

Nem sokkal az orális hormonális fogamzásgátlók (OAC) alkalmazásának elkezdése után már felismerésre került, hogy OAC szedése mellett a nők emelkedett rizikóval rendelkeznek a tromboembóliás megbetegedésekre nézve. A kombinált orális fogamzásgátlók szedése mellett az átlag populációhoz képest gyakrabban alakul ki thrombosis, ischaemiás stroke és myocardialis infarctus (8).

Foszfolipid-ellenes antitestek jelenléte gyakran figyelhető meg artériás és vénás thromboembóliás megbetegedések, habituális abortus, méhen belüli magzatelhalás és meddőség esetén (25).

A foszfolipid-ellenes ellenanyagok és az orális fogamzásgátlók hasonló morbiditása ellenére eddig még senki nem vizsgálta e két tényező kapcsolatát. Az irodalomból jól ismert tény, hogy egyes gyógyszerek tartós szedése indukálhatja a foszfolipid-ellenes antitestek megjelenését a szérumban. Ez a hatás leggyakrabban phenotiazinok, quinidin, hidralazin, procainamid és phenitoin szedése esetén figyelhető meg (25). Mindeddig nem került közlésre olyan klinikai adat, mely a fogamzásgátló tablettákban előforduló szteroid hormonok és a foszfolipid-ellenes antitestek kapcsolatát vizsgálná tünetmentes nőkben.

A mélyvénás thrombosis (MVT) és tüdőembólia évtizedek óta az anyai halálozás egyik vezető oka (34). Öröklött thrombophiliás nőknél gyakran a terhesség váltja ki az első thromboembóliás eseményt. A közepes és magas kockázatú betegeknél a thrombosis profilaxis alkalmazását indokolhatja az életkor, a testsúly, a paritás, az egyéni és a családi

anamnézisben szereplő MVT, antifoszfolipid antitest jelenléte, varicositas, infekciós kockázat, preeclampsia, mozgáskorlátozottság, társuló betegség illetve császármetszés.

A leggyakoribb veleszületett thrombophilia a V. Faktor Leiden mutációja. A nyugat- európai statisztikák szerint előfordulási gyakorisága kb. 4-7%.(17) Egy tanulmány szerint a populáció szintű vizsgálata csak legalább 7%-os előfordulási gyakoriság mellett lehetne költséghatékony, ezért az univerzális szűrést nem támogatják (46). Egy klinikánkon végzett tanulmány szerint a magyarországi FV Leiden mutáció hordozófrekvenciája magasabb, mint a nyugat- európai átlag (9.3%) (40). A hazai magas allélfrekvencia és a thrombophilia reprodukzív életkorban játszott szerepe (OAC, infertilitás, visszatérő vetélés, pathológiás terhesség, stb.) mindenképp további vizsgálatokat követel a korrekt szakmai protokoll kialakításához.

1.1.Célkitűzések

1. Reprodukzív egészségi mutatók értékelése Leiden heterozigóták között.
2. A fogamzásgátlók APC-érzékenységre kifejtett hatásának elemzése.
3. Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása kombinált orális fogamzásgátló tabletta szedés mellett Leiden mutációt hordozó és nem hordozó nők esetében.
- 4.Gyógyszeres profilaxis hatékonyságát befolyásoló tényezők azonosítása Leiden hordozókban.
- 5.LMWH- profilaxis hatékonysága a terhességi gyermekágyi thromboembólia megelőzésében Leiden hordozókban.

2. Irodalmi áttekintés

Thrombosis kialakulásának kockázatát öröklött vagy szerzett thrombophilia növeli. A világon először 1965-ben azonosítottak egy öröklött, thrombosisra hajlamosító tényezőt: az antitrombin III hiányát (3). Ekkor kezdődtek a nagyszabású kutatások a fiatal korban (40 év alatt), váratlanul bekövetkezett trombosisok irányában. Azóta eltelt idő alatt számos veleszületett és szerzett, az artériás és vénás thrombosisok kialakulásában szerepet játszó tényezőt sikerült azonosítani (1. táblázat).

Haemostasis öröklött rendellenességei	Haemostasis szerzett rendellenességei
Antithrombin III hiány	Lupus antikoaguláns, foszfolipid ellenes antitestek (antifoszfolipid szindróma)
Protein C, Protein S hiány	Ösztrogén kezelés (OAC, hormonpótlás)
V. faktor Leiden mutációja	Terhesség és gyermekágy
Prothrombin polimorfizmus (FII 20210A)	Műtét (főleg hasi ill. csípő)
Dysfibrinogenaemia	Súlyos trauma
Plazminogén hiány	Malignus megbetegedések
MTHFR polimorfizmus	Elhízás
Hyperhomocysteinaemia	Életkor

1.táblázat. A thrombosis rizikótényezői (MTHFR: methylentetrahydrofolate-reductase, OAC: orális fogamzásgátló tablettá)

Szokatlan lokalizációjú (cerebrális, mezenteriális, felsővégtagi, stb), fiatal korban kialakuló (40 éves kor alatt), a visszatérő thromboemboliás megbetegedések öröklött thrombophiliára hívhatják fel a figyelmet. Sokáig az öröklött thrombosis hajlam leggyakoribb okaként a természetes antikoagulánsok valamelyikének (antithrombin-III,

protein-S, protein-C) hiányát tartották számon, de ezek hiányával az esetek csupán 1-3%-a magyarázható (3,4). A kutatások előrehaladtával számos öröklött, bizonyítottan thrombophiliát okozó (plazminogén deficiencia, prothrombin polimorfizmus, stb.) illetve azzal összefüggésbe hozható (XII faktor hiány, heparin kofaktor-II hiány, stb.) tényezőt sikerült azonosítani, melyek továbbra is csak az öröklött esetek néhány százalékára adnak magyarázatot. A leggyakoribb öröklött thrombophiliákat az 2.táblázat tartalmazza.

Lényeges áttörést hozott Dahlbäck és kutatócsoportja által 1994-ben ismertetett új, thrombophiliát okozó abnormitás: az aktivált protein C rezisztencia, mely a családi halmozódású mélyvénás thrombosis (MVT) klinikailag igazolt eseteinek 40%-ban mutatható ki (5,6).

Az APC-rezisztenciát az V. faktor génjén bekövetkezett pontmutáció hozza létre (1691 G→A), mely a fehérjén 506Arg→Gln cserét eredményezve akadályozza az aktivált V. faktor aktivált protein C általi hatékony proteolízisét, így az V faktor aktív formában marad, ezáltal elősegíti a thrombosis kialakulását (7).

A tabletták ösztrogéntartalmának csökkenésével a tromboemboliás események száma drasztikusan csökkent, de nem szűnt meg (9). A harmadik generációs gesztogént tartalmazó készítményeket azzal a céllal fejlesztették ki, hogy csökkentsék a myocardialis infarctus kialakulását. 1995-ben, nagy nemzetközi epidemiológiai tanulmányok felvették a harmadik generációs gesztogént tartalmazó készítmények magasabb kockázatának a lehetőségét a tromboemboliás szövődmények vonatkozásában (10).

Thrombophilia	Előfordulása (%)			Első leírója	Öröklődés- menet	Mutáció	Élettani hatás	Laboratóriumi tesztek	Heterozigóta szintek	Klinikai megnyilvánulás (relatív thrombosis kockázat)	
	Kaukázusi populációban	Kialakult MVT esetén	MVT családi halmozódásakor							Heterozigóta	Homozigóta
FV Leiden	4-7	20	40	Dahlback 1993	A _D	1691 G→A	FVa bontása gátolt	PCR	APC-ráta < 2	7-szeres	80-szoros
FII 20210A	2	6	18	Poort 1996	A _D	20210 G→A	↑Thrombin képződés	PCR	FII 120%	3-szoros	↑kockázat az arteriás thrombosisra
Protein C def.	0.2	3	6	Griffin 1981	A _R	Több, mint 150-féle	↓ Fibrinolízis	↓ antikoaguláns aktivitás, vagy antigén koncentráció	15-70%	7-szeres	Neonatalis fulmináns purpura, cerebrális vénás thrombosis
Protein S def.	Nem ismert	1-2	6	Comp 1984	A _D	Több, mint 150-féle	↓ protein C funkció	↓ Szabad PS aktivitás	C4b-Bpo komplex 60%, szabad 40%	6-szoros	
Antithrombin III def.	0.02	1	4	Egeberg 1965	A _D	Több, mint 200-féle	Szabályozatlan thrombus képződés	↓ Aktivitás	30-60%	5-szörös	In utero letális

2.táblázat: A leggyakoribb öröklött thrombophiliák prevalenciája, öröklődésmentes és klinikai megnyilvánulásai. (3) (MVT:

mélyvénás thrombosis, FV: V. faktor, FII: prothrombin, def: deficiencia, A_D: autoszómális domináns, A_R: autoszómális recesszív,

↓:csökkent, ↑: emelkedett

A média, egyes nyugat-európai kormányok és nők százezrei túlereagálva a vizsgálatok eredményeit, hosszabb-rövidebb időre háttérbe szorították a harmadik generációs készítmények kedvező tulajdonságait (11-14). Az ischaemias stroke előfordulása második és harmadik generációs készítmények szedése esetén azonos. Bár a második és harmadik generációs gesztogének körüli vita még nem zárult le, nők milliói élvezik e készítmények előnyeit (15-16).

Az V faktor Leiden (FVL) mutációja nem súlyos, de gyakori véralvadási defektus, melynek fenotípusos megjelenése az aktivált protein C rezisztencia. Egyes nyugat-európai tanulmányok szerint a kaukázusi populáció 4-7%-ban, illetve a thromboemboliás megbetegedést elszenvedettek 20-33%-ban mutatható ki aktivált protein C (APC) rezisztencia (17). Az V. véralvadási faktor Leiden mutációja nem befolyásolja a hordozó életkilátásait, így a hosszú távú antikoaguláns kezelés nem indokolt (18). Az FVL vad típusúak között az extrinsic APC rezisztencia nincs összefüggésben a vénás tromboemboliával (19). A Leiden heterozigóták relatív thrombosis kockázata hétszeres, mely orális fogamzásgátló szedésekor 25-35-szörösre emelkedik, a fogamzásgátlót nem szedő és a mutációt nem hordozó nőkhöz viszonyítva. Ugyanezen kockázat a Leiden homozigóták esetében nyolcvanszoros fogamzásgátló szedése nélkül a mutációt nem hordozókhöz képest. Fogamzásgátló tablettát szedő Leiden mutációt homozigóta formában hordozó nők relatív thrombosis kockázatáról adat jelenleg nem áll rendelkezésre, de a kockázat több százszorosra becsülhető. Ugyan a rendellenesség genetikai magyarázata ismert, de annak szűrőtesztként való alkalmazását többnyire nem javasolják (6, 20-24).

A foszfolipid- ellenes antitestek jelenléte gyakran figyelelhető meg artériás és vénás thromboemboliás megbetegedések, habituális abortusz, méhen belüli magzatelhalás és meddőség esetén. Magas titerű IgG típusú cardiolipin- ellenes antitestek jelenléte fokozza az ischaemiás stroke és a vénás thrombosis kockázatát (26). A béta2-glikoprotein I-függő IgG típusú antitestek megjelenése szérumban férfiakban előre jelezhetik a stroke és a myocardialis infarctus későbbi kialakulását (27). A kofaktor függő antifoszfolipid antitestek kimutatása lehetőséget ad az emelkedett thrombosis –kockázatú populáció azonosítására (28). Irodalmi adatok szerint antifoszfolipid ellenanyagokat egészséges nők 3%-ban lehet kimutatni. Az ellenanyagok jelenléte nem feltétlenül társul a thrombosis vagy a vetélés emelkedett rizikójával (29). A tünet és panaszmentes páciensek között, véletlenül felfedezett foszfolipid-ellenes ellenanyagok jelenléte ellenére, a thrombosis és a vetélés előfordulása alacsony (30). Ezekben az esetekben a jelenlévő cardiolipin ellenes antitestek titere általában alacsony (31).

Az, hogy pontosan mi az oka a thromboemboliás betegségek fokozott kockázatának ezen betegek között, még nem tisztázott teljes egészében. A foszfolipid-ellenes antitestek pathomechanizmusára több magyarázat is született. Ezek az antitestek különféle foszfolipid-protein komplexekkel reagálnak, amivel képesek beavatkozni a véralvadási folyamatokba. Gátolhatják a protein C útvonalat, azáltal, hogy magakadályozzák a thrombin kötődését illetve gátolják a thrombomodulin kifejeződését és az aktivált protein C degradációját (32). Károsíthatják az endothel sejteket, csökkentik a prosztaciklin szintézist, gátolják az antithrombin III hatását, prekallikrein inhibítorként viselkedhetnek és gátolhatják a fibrinolízist (33). A foszfolipid-protein komplexekben különös jelentősége van a béta2-glikoprotein I-nek (apolipoprotein H). Ugyanis a leginkább

pathogén antitestek éppen ezek ellen a proteinek, vagy pedig a komplexben lévő prothrombin ellen irányulnak. Tehát csak látszólag kötődnek a foszfolipidekhez, valójában a komplex glikoproteinjei ellen irányulnak (33). A thrombosis kialakulásáért felelős pontos mechanizmus egyelőre nem tisztázott sem cardiolipin, sem béta2-glikoprotein I ellenes antitestek esetében. Mindaddig nem került közlésre olyan adat, mely a fogamzásgátló tablettákban előforduló szteroid hormonok és a foszfolipid-ellenes antitestek kapcsolatát vizsgálná tünetmentes nőkben.

A mélyvénás thrombosis (MVT) és tüdőembólia évtizedek óta az anyai halálozás egyik vezető oka (34). Öröklött thrombophiliás nőknél gyakran a terhesség váltja ki az első thromboemboliás eseményt. A közepes és magas kockázatú betegeknél a thrombosis profilaxis alkalmazását indokolhatja az életkor, a testsúly, a paritás, az egyéni és a családi anamnézisben szereplő MVT, antifoszfolipid antitest jelenléte, varicositas, infekciós kockázat, preeclampsia, mozgáskorlátozottság, társuló betegség illetve császármetszés (34). Egy keresztmetszeti tanulmányban, ötven olyan nő között, akiknél terhesség vagy gyermekágy idején MVT és/vagy tüdőembólia fordult elő, az FVL gyakorisága 20% volt (35). Az első trimeszterben bekövetkező thromboembolia gyakorisága a hordozóknál hétszer nagyobb, mint a vad típusúaknál.

Eset-kontroll vizsgálatban igazolták, hogy FVL hordozó nők esetében gyakrabban fordulnak elő szülészeti komplikációk, mint például súlyos preeclampsia, lepényleválás, intrauterin retardáció és halvaszületés (36). Az egyéb thrombophiliás tényezők jelenléte, úgymint a methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) kódolásában résztvevő gén C677T mutációja, a prothrombin gén G20210A mutációja, protein S, protein C vagy

antitrombin III hiánya és az anticardiolipin antitest jelenléte azonos eloszlást mutatott az esetek és a kontrollok között. A thrombophiliások esetében bekövetkező szülészeti komplikációk pontos pathomechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Több tanulmány szerint ezen komplikációk hátterében a nem megfelelő placentáció és / vagy placentáris microthrombosisok tehetők felelőssé (37-39) A placentáció során az arteria uterina végartériái, a spirális artériolák simaizomfala felszívódik és helyüket trophoblastok foglalják el. Így a spirális artériolák rezisztenciája nagymértékben lecsökken, alkalmazkodva az intervillusos tér megnövekedett véráramlási igényhez. Ebben a folyamatban központi szerepe van a haemostasisnak. A teljesség igénye nélkül: a humán endometriális stroma sejtek az implantáció és placentáció során nagyméretű szöveti faktor (TF) termelésére képesek, melynek eredeti célja a postimplantációs vérzés megakadályozása. Köztudott tény, hogy a TF elsődleges celluláris mediátora a véralvadásnak. További tanulmányok in vivo és in vitro is bizonyították, hogy az ösztadiol (E2) indukálja a TF termelődését, melyet egyéb paracrin faktorok is erősítenek (endotheliális növekedési faktor, Il-1, tumor nekrosis faktor, stb.). Ezek a folyamatok a thrombophiliások esetében előrevetítik a placentáris szövődeményeket (microthrombosisok, spirális artériolák perzisztálása, stb.), mely csökkenti a terhesség kedvező kimenetelét.(39) A placentáció megfelelő illetve kóros voltát non invazív áramlási ultrahang vizsgálattal lehet ellenőrizni (39). FVL hordozóknál nagyobb gyakorisággal figyelhető meg kóros áramlás az arteria uterinában terhesség alatt, mint vad genotípusúak között (40,86).

Az egyik legfontosabb kérdés FVL hordozó, tünetmentes terhesekkel kapcsolatban az, hogy alkalmazzunk-e thrombosis profilaxist rutinszerűen vagy sem (39).

Hordozók terhessége során valószínűleg thrombosis profilaxis nélkül sem alakulna ki szülészeti szövődmény az esetek többségében. A profilaxis alkalmazása során fontos szempont a biztonság és a hatékonyság. Mindkét szemponttal kapcsolatban eltérő következtetésekre adnak lehetőséget a különböző tanulmányok. Kategorikus igen vagy nem helyett járható út lehet a profilaxis szelektív alkalmazása.

A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium jelenlegi ajánlása alapján fogamzásgátló tabletta felírása esetén rutin fizikális és nőgyógyászati vizsgálat végzése és, ha aktuális a rákszűrés kötelező. Vérvizsgálat végzése nem kötelező. A thrombosis-sal kapcsolatban mindössze annyi az ajánlás, hogy ha a családban halmozottan fordul elő thromboemboliás megbetegedés illetve thrombosisra hajlamosító tényező áll fenn, akkor nem ajánlatos a fogamzásgátló tabletta felírása. A 35 év feletti, különösen dohányzó nők esetében nem javasolt a hormonális fogamzásgátlás az emelkedett thrombosis kockázat miatt.

A terhesgondozás során a thrombophilia irányú kivizsgálásra nincs ajánlás, még abban az esetben sem ha az előzményben bármilyen ismeretlen okú, nem kívánatos szülészeti esemény (habituális vetélés, méhen belüli magzati elhalás, intrauterin retardáció, stb.) lépett fel. Amennyiben az előzményben thromboemboliás megbetegedés történt, akkor javasolt a thrombophilia irányú kivizsgálás.

A thrombosis-hajlamnak számos genetikai oka lehet, ezek közül Magyarországon a leggyakoribb az V. véralvadási faktor Leiden mutációja. A magyarországi magas hordozófrekvencia és a családi anamnézis pontatlansága méginkább szükségessé teszi a Szakmai Kollégium jelenlegi ajánlásának átgondolását.

3. Vizsgálati anyag és módszerek

3.1. Vizsgált populáció

Az APC-rezisztencia fenotípus vizsgálatát 3140 nőnél végeztük el kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel. Az orális fogamzásgátlók szedésével kapcsolatos relatív thrombosiskockázat becsléséhez összehasonlítottuk a mélyvénás thrombosis előfordulását a pozitív és negatív eredményű csoportban. Nagy esetszámú mintából meghatároztuk az APC-ráta átlagértékét és standard deviációját. Az átlagtól $1 \times SD$ kisebb alatti értéket tekintettük pozitívnak (APC- rezisztens), a többi negatívnak (APC- szenzitív). Elemeztük az APC- rezisztens és szenzitív esetek relatív thrombosis kockázatát a teljes anyagban valamint a fogamzásgátlót korábban, illetve jelenleg szedők között. Meghatároztuk a MVT vonatkozásában pozitív családi anamnézisű esetek relatív thrombosiskockázatát a negatív családi előzményűekhez viszonyítva. A reprodukív egészség legmarkánsabb mutatója a termékenység. A reprodukív diszfunkciót meddőségi panaszok előfordulásával, valamint a spontán vetélések gyakoriságával értékeltük. Összehasonlítottuk az APC- rezisztenciavizsgálattal pozitív és negatív eredményű esetekben a reprodukív diszfunkció két paraméterének relatív kockázatát. A szűrési anyag 1049 esetében állt rendelkezésünkre adat az előzményben szereplő terhességekről, 1045 esetben pedig arról, hogy volt-e meddőségi panasz. Sterilitás alatt azt értettük, hogy egy éves védekezés nélküli házasság mellett nem jött létre terhesség függetlenül attól, hogy a probléma a későbbiekben megoldódott vagy sem. Kilencszázhetvenkét esetben állt rendelkezésre adat arról, hogy az illetőnek volt-e

mélyvénás thrombosisa, illetve 971 esetben a családra vonatkozó thromboemboliás anamnézist is felvettünk. Ötszázhetven esetünk az APC-ráta meghatározása idején kombinált fogamzásgátlót szedett, 338 esetünk korábban szedett valamilyen fogamzásgátlót és 133-an soha nem használtak ilyen készítményt. Mindhárom csoportban meghatároztuk az APC- rezisztensek szenzitívekhez viszonyított relatív thrombosis kockázatát.

Retrospektív tanulmányban vizsgáltuk a foszfolipid ellenes antitestek előfordulását fiatal nőkben kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett. A vizsgálatban résztvevő nők mindegyike fogamzásgátlási tanácsadás céljából került nőgyógyászati szűrővizsgálatra. Kétszázhuszonhárom egészséges, nem terhes nőnél végeztük el egyidejűleg a foszfolipid ellenes antitestek kimutatására szolgáló vérvizsgálatot. A résztvevők átlagéletkora 22,5 év (11-51 év) volt. Közülük 96 szedett kombinált fogamzásgátlót a vérvétel idején. Átlagosan 23,4 hónapja alkalmazták a tablettát. A szedők és nem szedők között sem fordult elő olyan gyógyszer alkalmazása a vizsgálatot megelőző néhány hónapban, mely jelenlegi ismereteink szerint antifoszfolipid ellenanyag termelést indukálhatna (pl. major trunkvilláns, antiepileptikum). A gyógyszert nem szedők átlagosan hat hónapja nem alkalmaztak orális fogamzásgátlót és korábban átlagosan 10 hónapig használtak kombinált fogamzásgátlót. A tablettát szedő és nem szedő csoportok statisztikai összehasonlíthatóságának ellenőrzéséhez mindkét csoportban meghatároztuk a koreloszlást, az előzményben szereplő terhességek összetartamának eloszlását, a vetélések, meddőség és a mélyvénás thrombosis családi előfordulását a vérvétel napján a menstruációs ciklushoz viszonyítva. Minden résztvevőtől könyökvéna

punkció útján 10 ml perifériás vért vettünk 12 órás éhezést követően reggel 8 és 9 óra között.

Eset- kontroll kohort tanulmányban hasonlítottuk össze a fogamzásgátlót szedők és nem szedők anti-béta2- glikoprotein I IgG titerét és az emelkedett titer gyakoriságát factor V Leiden hordozó és vad genotípusú nőkben. Háromszáztizenhárom nem terhes, rokoni kapcsolatban nem álló nőnél határoztuk meg a faktor V genotípust és az IgG anti-béta2- glikoprotein I ellenanyag titerét. Hatvanhat nő hordozta a Leiden mutációt, 247 pedig vad típusú volt. Közülük 137 szedett kombinált fogamzásgátlót a szűrés idején.

Retrospektív kontrollált tanulmányban vizsgáltuk a DE OEC Női Klinikáján kezelt 145 FVL hordozó nő 301 terhességét. A vizsgált eseteket az APC rezisztencia szűrési projekt adatbázisából választottuk ki. A thrombosis előfordulási gyakoriságát hasonlítottuk össze a profilaxisban részesült és a profilaxisban nem részesült terhességekben. A vizsgált csoportban minden nő hordozta a faktor V gén Leiden mutációját legalább egy allélen. Azokat az eseteket, amelyekben más thrombophiliát okozó defektus is előfordult a kombinált thrombophiliát hordozók csoportjába soroltuk. Ilyen a FVL homozigóta formája és a FVL heterozigóta genotípushoz társuló protein S hiány, G20210A prothrombin variáns, antifoszfolipid antitest, lupus anticoaguláns, emelkedett VIII faktor szint, vagy az emelkedett lipoprotein szint. A véralvadási zavarok és a génmutációk vizsgálatára az általánosan elfogadott és használt módszereket alkalmaztuk. A testtömeg- indexet (BMI) a terhesség előtti testsúly és méterekben mért testmagasság négyzetének hányadosaként határoztuk meg. A perioperatív nem

gyógyszeres thrombosis profilaxis szerepét nem vizsgáltuk a tanulmányban. A terhességi kor pontosítására az első trimeszter-beli UH leletet használtuk. A betöltött 13. terhességi hét előtti spontán abortuszt korai veszteségnek, a 13. és 24. hét között lezajlott spontán vetélést késői veszteségnek definiáltuk és ugyanebbe a csoportba soroltuk a 24. terhességi hét után bekövetkezett intrauterin elhalást. Koraszülés alatt a 37. terhességi hét előtt bekövetkezett szülést értettük. Méhtevékenység renyheség kategóriába soroltunk minden olyan esetet, ahol a szülés során oxytocin támogatásra volt szükség. Lepényelégtelenségként definiáltuk az esetet, ha a szülés előtti funkcionális tesztek eredménye pozitív volt, illetve ahol a szülés alatt magzati distress jelei mutatkoznak. A preeclampsia diagnosztikus kritériuma a tartósan 140/90 Hgmm-t elérő vérnyomás és 0,5 g/L/nap–ot meghaladó proteinuria jelenléte volt. Intrauterin növekedési retardatióként definiáltuk 10 percentil alatti születési súlyt. Szülés utáni vérzésnek a magzat megszületése utáni vérzést neveztük, amennyiben annak becsült mennyisége meghaladta az 500 ml-t. Lázás szövődményről akkor beszéltünk, ha a testhőmérséklet szülés után több mint 24 órával, két egymást követő napon meghaladta a 38°C-t. A MVT diagnózisát a Doppler UH segítségével végzett vizsgálatokra alapoztuk. Összehasonlítottuk a profilaxisban részesült és a profilaxisban nem részesült FVL hordozó nők terhességeit. A profilaxis a terhesség első trimeszterében elkezdett és a szülést követően négy hétig folytatott heparin-kezelést jelentett. Thrombosis profilaxisként nem frakcionált heparint vagy kis molekulásúlyú heparint (enoxaparin, dalteparin, nadroparin) használtunk. A dózis meghatározása a gyártó ajánlása szerint történt, figyelembe véve a terhességi kort és a testsúlyt.

3.2. Aktivált protein C rezisztencia (APC- rezisztencia)

Az APC rezisztencia fenotípus vizsgálatát kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel végeztük. A funkcionális tesztben a PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel mértük a betegek aktivált parciális thromboplastin idejét (APTI) aktivált protein-C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és nélkül, majd az eredményeket ráta formájában adtuk meg.

$$APC - \text{ráta} = \frac{APC - \text{jelenlétében} - \text{mért} - APTI}{APTI}$$

Nagy esetszámú mintából meghatároztuk az APC- ráta átlagértékét és standard deviációját. Az átlagtól 1xSD kisebb alatti értékeket tekintettük pozitívnak (APC- rezisztens), a többi negatívnak (APC- szenzitív).

3.3.FV Leiden és FII 20210A kimutatása PCR- rel

Genomiális DNS-t izoláltunk a perifériás vér leukocitáiból QIAamp Blood Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) felhasználásával. A faktor V Leiden és prothrombin 20210A polymorphismus kimutatását az izolált DNS target szakaszainak PCR amplifikációját követően a HindIII illetve MnlI restriktív enzimmel történő emésztés termékeinek gélelektroforézisével végeztük.

Vizsgálatainkat a KBMPI Haemostaseológiai Részlegével folytatott kutatási együttműködés keretében végeztük el.

3.4. Foszfolipid ellenes antitestek

IgG, IgA, IgM típusú béta2- glikoprotein I- elleni antitestek mennyiségét ELISA módszerrel határoztuk meg. Antigénként tisztított human béta2- glikoprotein I-et (Chrystal Chem. Inc., USA) használtunk 10mg/ml koncentrációban 96 lyukú polystyrene lemezekben (Cellstar No 655 180, Greiner Labortechnik, Germany). Az antigénhez kötött ellenanyagok mennyiségét torma-peroxidázzal jelzett anti-human IgG, IgA, IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Denmark) mutattuk ki O-phenylendiamin-H₂O₂ szubsztrát felhasználásával. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgM és IgA típusú ellenanyagok mennyiségét U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az ellenanyagok normál szerimszintjének felső határa: IgG: 14,6 SGU/ml, IgA: 43,0 U/ml, IgM: 34,0 U/ml.

IgG, IgA, IgM típusú kardiolipin ellenes antitestek mennyiségét ELISA módszerrel határoztuk meg. Antigénként marha kardiolipint (Sigma Immunchemicals Inc., Mo, USA) alkalmaztunk. Blokkoló oldatként 10% marhasavót tartalmazó foszfátpuffert alkalmaztunk. Mintáinkat 1:100 hígításban mértük le. Az antigénhez kötött ellenanyagok mennyiségét torma- peroxidázzal jelzett anti-human IgG, IgA, IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Denmark) mutattuk ki O-phenylendiamin-H₂O₂ szubsztrát felhasználásával. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgM és IgA típusú ellenanyagok mennyiségét U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az ellenanyagok normál szerimszintjének felső határa: IgG: 22,0 SGU/ml, IgA: 8,0 U/ml, IgM: 16,0 U/ml.

Vizsgálatainkat a III. Belgyógyászati Klinika Immunológiai Laboratóriumának közreműködésével végeztük el, közös kutatási projekt keretében.

3.5. Statisztikai módszerek

A folytonos változók átlagértékeinek összehasonlítását t-próbával végeztük, $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A kategorikus változók két csoportban mért értékeinek gyakoriságát χ^2 - próbával hasonlítottuk össze. A relatív kockázatok meghatározásában az odds ratio (OR) értékeket alkalmaztuk. A kockázatot akkor tekintettük szignifikánsnak, ha mindkét 95%-os konfidencia határ az egység azonos oldalán helyezkedett el, azaz mindkét határérték 1 alatti vagy 1 fölötti volt.

Logisztikai regressziós analízist alkalmazva azonosítottuk azokat a tényezőket, amelyek szignifikánsan befolyásolják a thromboembolia és a MVT kialakulását a terhesség alatt és a szülést követő hat hét során. Hasonló modellt alkalmaztunk akkor, amikor a profilaxis hatását vizsgáltuk különböző szülészeti mutatókra vonatkozóan, mint például az idő előtti burokrepedés és a császármetszés előfordulási gyakorisága.

A statisztikai analízishez Statview 5.0 (SAS Corp., Cary, NC, USA) statisztikai programot használtunk

A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága Engedélyezte és a résztvevők írásban járultak hozzá a tanulmányokban való részvételhez.

4. Eredmények, megállapítások

4.1. Reproductív egészségi mutatók értékelése Leiden heterozigóták között. A fogamzásgátlók APC-érzékenységre kifejtett hatásának elemzése

Háromezer-egyszáznegyven nőnél végeztük el az APC- rezisztencia fenotípusának meghatározását funkcionális vizsgálattal. Az APC-ráta átlagértéke 2,368 volt (min.=1,07, max.=3,98, SD=0,438) A jelenleg fogamzásgátlót szedők APC-rátájának átlagértéke 2,173 volt (min:=1,15, max.=3,7, SD= 0,380). *A fogamzásgátlót jelenleg szedők APC-rátája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a gyógyszert nem szedőké (átlag=2,33, min.=1,4, max.= 3,98, SD= 0,523)* A teljes vizsgálati anyagban 10,91% (317 eset) volt az $x < m - SD$ APC-ráta ($x < 1,93$) gyakorisága, ahol m a teljes vizsgálati anyagban átlagos APC-rátája. A továbbiakban ezt az APC rátát tekintettük küszöbnek, mely alatt az esetet APC-rezisztensként jelöltük.

Anyagunk 1049 esetből 245-nek volt 1,95 alatti APC-rátája, ezek között 27-nek volt egy vagy több spontán vetélése (3. táblázat). A 804 APC szenzitív esetből 35-nek volt már spontán vetélése. *Az APC- rezisztensek között a spontán vetélés előfordulásának kockázata 2,72-szer magasabb volt (95% CI 1,61-4,60), mint az APC-szenzitívek között.*

	Spontán vetélés nem volt	Előfordult spontán vetélés	Összesen
APC-szenzitív	796	35	804
APC-rezisztens	214	27	245
Összesen	987	62	1049

3.táblázat: Spontán vetélés előfordulása APC- rezisztensek és szenzitívek között

Nyolcszázegy APC-szenzitív esetből 11 alkalommal, míg a 244 APC-rezisztens nőnél 13 esetben fordult elő sterilitás.

Az APC-rezisztens eseteink között 4,04-szer nagyobb eséllyel (95% CI 1,79-9,14) fordult elő sterilitás (4. táblázat).

	Nem volt steril periódus	Előfordult steril periódus	Összesen
APC-szenzitív	790	11	801
APC-rezisztens	231	13	244
Összesen	1021	24	1045

4. táblázat: Sterilitás előfordulása APC- rezisztens és szenzitívek között

A kétszázharminchat APC rezisztens személy családjában 93, a 735 APC-szenzitív egyén családjában 150 esetben fordult elő mélyvénás thrombosis. *Az APC rezisztensek családjában 2,54-szer gyakrabban fordult elő thrombosis (95% CI 1,85-3,48), mint APC –szenzitívek között (5. táblázat).*

	Nem volt a családban MVT	Előfordult a családban MVT	Összesen
APC-szenzitív	585	150	735
APC-rezisztens	143	93	236
Összesen	728	243	971

5. táblázat: MVT családi előfordulása APC- rezisztens és szenzitívek között

Hétszázharminchat APC-szenzitív alany esetében 16, 236 APC-rezisztens egyén esetében 18 alkalommal fordult elő mélyvénás thrombosis. *A thrombosis kockázata 3,72-szer magasabb volt az APC rezisztensek között (6. táblázat).*

	Nem volt MVT	Előfordult MVT	Összesen
APC-szenzitív	720	16	736
APC-rezisztens	218	18	236
Összesen	938	34	972

6.táblázat: MVT előfordulása APC- rezisztens és szenzitívek között

Azok között akik még soha nem szedtek orális fogamzásgátlót, az APC-rezisztensek és szenzitívek thrombosis kockázata nem különbözött lényegesen (OR= 0,94 95% CI 0,08-10,70) (7 .táblázat).

	Nem volt MVT	Előfordult MVT	Összesen
APC-szenzitív	85	2	87
APC-rezisztens	45	1	46
Összesen	130	3	133

7.táblázat: MVT előfordulása azon APC- rezisztens és szenzitívek között, akik még soha nem szedtek fogamzásgátló tablettát

A korábban fogamzásgátlót szedők között az APC-rezisztensek relativ thrombosis kockázata 2,51 volt (95% CI 1,06-5,95) (8. táblázat).

	Nem volt MVT	Előfordult MVT	Összesen
APC-szenzitív	241	13	254
APC-rezisztens	74	10	84
Összesen	315	23	338

8.táblázat: MVT előfordulása azon APC- rezisztens és szenzitívek között, akik korábban fogamzásgátlót tablettát szedtek

A jelenleg is fogamzásgátlót szedők között az APC-rezisztencia esetén már 25,8-szoros (95% CI 3,14-221,6) thrombosis kockázat emelkedést mutattunk ki (9.táblázat).

	Nem volt MVT	Előfordult MVT	Összesen
APC-szenzitív	442	1	443
APC-rezisztens	120	7	127
Összesen	562	8	570

9. táblázat: A jelenleg is OAC-t szedő APC- rezisztensek között előforduló MVT

4.2. Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása kombinált orális fogamzásgátló tabletta szedés mellett Leiden mutációt hordozó és nem hordozó nők esetében

A kombinált orális fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között nem volt jelentős különbség az átlagéletkorban, az előzményben szereplő összes terhesség tartamában, a vetélések előfordulásában, a meddőség gyakoriságában, a MVT családi előfordulásában valamint abban sem, hogy a vérvétel a menstruációs ciklus melyik napján történt. A cardiolipin- és béta2-glikoprotein I- elleni IgG, IgA és IGM típusú antitestek szérumszintjét fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között a 8. táblázat mutatja be. A különböző foszfolipid- ellenes antitestek szérumszintje a fogamzásgátlót szedők és nem szedők között lényegesen nem különbözött.

Foszfolipid-ellenes antitest	Szedők(n=96)	Nem szedők(n=127)	p
Anti-béta2-glikoprotein I			
IgG SGU/ml (SD)	6,2 (6,0)	5,2 (5,1)	0,17
IgA U/ml (SD)	8,9 (5,0)	10,7 (11,6)	0,17
IgM U/ml (SD)	8,1 (9,8)	8,3 (7,0)	0,88
Anticardiolipin			
IgG SGU/ml (SD)	6,3 (7,7)	6,8 (7,8)	0,63
IgA U/ml (SD)	2,2 (2,3)	2,0 (1,7)	0,47
IgM U/ml (SD)	5,5 (9,9)	4,2 (3,7)	0,18

10. táblázat: A különböző foszfolipid-ellenes antitestek szérumszintje fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között

Az emelkedett szérum szintű foszfolipid- ellenes antitestek előfordulási gyakoriságát fogamzásgátlót szedők és nem szedők között a 11. táblázat mutatja be. A normál tartomány felső határát meghaladó szintű IgG típusú béta2-glikoprotein I- ellenes antitest

előfordulásának esélye fogamzásgátlót szedők között lényegesen magasabb volt, mint nem szedők esetében.

Emelkedett titerű foszfolipid-ellenes antitest	Szedők(n=96)	Nem szedők(n=127)	OR (95% CI)
Anti-béta2-glikoprotein I			
IgG	8	3	4,0 (1,1-15,3)
IgA	0	1	-
IgM	3	0	-
Anticardiolipin			
IgG	3	7	0,5 (0,1-2,2)
IgA	3	1	4,0 (0,4-39,9)
IgM	3	4	1,0 (0,2-4,5)
Bármelyik antitest	19	12	2,3 (1,1-5,1)

11. táblázat: Az emelkedett szérumszintű foszfolipid-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága fogamzásgátlót szedők és nem szedők között

Az IgG típusú anti-béta2-glikoprotein I antitest átlagos szérumszintje fogamzásgátlót

szedők és nem szedők között sorrendben 19,2 SGU/ml és 20,6 U/ml ($p=0,68$) volt.

Emelkedett IgG típusú cardiolipin-ellenes antitest szintű gyógyszerszedők és nem szedők

között az ellenanyag átlagos koncentrációja sorrendben 37,2 SGU/ML és 32,1 SGU/ml

($p=0,59$) volt. A *gyógyszerszedők 19,8%-ban, a nem szedők 9,4%-ban fordult elő*

emelkedett foszfolipid-ellenes antitest titer.

A fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között a factor V. Leiden előfordulás az alábbi

táblázatban látható (12. táblázat).

Factor V. genotípus	OAC-t nem szedő	OAC-t szedő	Összesen
Heterozigóta	34	32	66
Vad	144	103	247
Összesen	178	135	313

12. táblázat

Az átlagéletkor a fogamzásgátlót szedők (22,3 év SD=6,6 év) és nem szedők (23,4 év

SD=8,7 év) között lényegesen nem különbözött ($p= 0,1861$). A fogamzásgátló tabletta

átlagos használati ideje az emelkedett (7,8 hónap SD=16 hónap) és a normál (8 hónap

SD= 21,1 hónap) anti-béta2-glikoprotein I szérumszintű nők között lényegesen nem különbözött ($p=0,9662$). A Leiden heterozigóták életkora a gyógyszereszedők (23,8 év SD=8,5év) és nem szedők (28,4 év SD=12,2 év) között lényegesen nem különbözött ($p=0,0778$). A Leiden mutációt nem hordozók életkora a gyógyszereszedők (21,8 év SD=5,8 év) és nem szedők (22,3 év SD=7,3 év) között lényegesen nem különbözött ($p=0,5844$).

4.3. Fogamzásgátló tabletta használat és a béta2-glikoprotein I –ellenes antitest titer faktor V. Leiden heterozigóta nők között

Hat factor V. Leiden heterozigóta fogamzásgátlót szedő nő esetében találtunk emelkedett béta2-glikoprotein I –ellenes antitest titert. Az alkalmazott készítmények összetétele a faktor V. Leiden mutációt hordozó és nem hordozó nők esetében a 13. táblázatban láthatók.

Anti-béta2-glikoprotein I titer	20 µg etinilösztadiol (EE)	30 µg EE	35 µg EE	50 µg EE	30-40-30 µg EE	II.generációs gesztagén	III.generációs gesztagén
Magas (FVL heterozigóta)	0	1	3	0	2	5	1
Normál(FVL heterozigóta)	10	3	7	0	6	14	12
Magas (FVL vad)	5	2	0	0	2	2	7
Normál (FVL vad)	33	26	19	3	14	35	60

13. táblázat: OAC-k összetétele a normál és magas antifoszfolipid szinttel rendelkező FV. Leiden mutációt hordozók és nem hordozók között

Az emelkedett béta2-glikoprotein I –ellenes antitest titer előfordulása fogamzásgátlót szedő és nem szedő factor V. Leiden heterozigóták között (14. táblázat)

Anti-béta2-glikoprotein I titer	OAC-t nem szedő	OAC-t szedő	Összesen
Magas	0	6	6
Normál	34	26	60
Összesen	34	32	66

14. táblázat: χ^2 p = 0,0081

A FVL hordozó, fogamzásgátlót szedő nő esetében az átlag anti-béta2-glikoprotein I titer magasabb volt, mint OAC-t nem szedők esetében. (9,2 SGU/ml vs. 4,7 SGU/ml p= 0,0485).

Fogamzásgátló tabletta használat és a béta2-glikoprotein I –ellenes antitest titer factor V.

Leiden mutációt nem hordozó nők között(15. táblázat)

Anti-béta2-glikoprotein I titer	OAC-t nem szedő	OAC-t szedő	Összesen
Magas	7	9	16
Normál	137	94	231
Összesen	144	103	247

15. táblázat: χ^2 p = 0,2223

A factor V. Leiden mutációt nem hordozó nők esetében a anti-béta2-glikoprotein I szérum szintjének átlaga jelentősen nem különbözött a gyógyszer szedők és nem szedők között (6,4 SGU/ml vs 6,0 SGU/ml p= 0,7010).

A kórosan emelkedett anti-béta2-glikoprotein I titer 2,41-szer nagyobb eséllyel fordult elő FV Leiden heterozigóta nők körében fogamzásgátló tabletta szedése esetén, mint fogamzásgátló tabletta használata nélkül (OR= 2,41 95% CI: 0,79-7,39).

4.4. Gyógyszeres profilaxis hatékonyságát befolyásoló tényezők azonosítása Leiden hordozókban LMWH- profilaxis hatékonysága a terhességi gyermekágyi thromboembólia megelőzésében Leiden hordozókban

A 301 terhességből 200 végződött szüléssel, 40 esetben fejeződött be a terhesség spontán vetéléssel. Koraszülés, preeclampsia, méhen belüli növekedési retardáció, lepényleválás, idő előtti burokpedés, elégtelen méhtevékenység, császármetszés, lázas szövődmény, jelentős vérzés sorrendben 29, 13, 27, 9, 4, 14, 12, 33, 10 és 7 esetben fordult elő. Thrombocytopenia miatti sürgősségi kezelésre egy esetben sem volt szükség. Huszonöt terhesség szövődött MVT-vel vagy thromboemboliával. Harminchat terhességnél szerepelt MVT az előzményben és 43 terhesség zajlott kombinált thrombophilia mellett. A thrombosis profilaxis önmagában nem befolyásolta jelentős mértékben az MVT előfordulását terhesség alatt FVL hordozókban (16. táblázat). Ez fölveti a profilaxis nem megfelelő dozírozásának lehetőségét. A megállapítás helyesnek bizonyult azon terhességekben is, ahol az előzményben szerepelt MVT ($p=0,7199$) és azok között, akiknél az előzményben nem szerepelt MVT ($p=0,1077$). Megjegyzendő, hogy az utóbbi csoportban MVT csak olyan esetekben fordult elő, akiknél nem alkalmaztak profilaxist. A FVL hordozók között a MVT kialakulása szoros összefüggést mutatott a kombinált thrombophilia jelenlétével (17. táblázat). A császármetszéssel szövődött terhességek közül 15 esetben alkalmaztak profilaxist, 18 esetben nem. MVT csak azokban az esetekben fordult elő, ahol a terhes nem részesült profilaxisban (5 eset, $p=0,0267$)

A 25 thrombosisal szövődött terhességből 5 császármetszéssel fejeződött be. Négy esetben lepényleválás, egy esetben pedig magzati distress volt a műtéti indikáció. Ez

utóbbi eset kivételével a gyermekágyban alakult ki thrombosis, nem volt terhelő előzmény és akkor még thrombophiliájuk sem volt ismert. Tehát az első trimeszterben fel sem merülhetett a profilaxis szükségessége. Az 5 szekciós közül egynek a 12. terhességi hét végén alakult ki MVT. Thrombophiliájára (FVL + PS deficit) ezután derült fény.

A 25 thrombosissal szövődött terhességből 6-ban az I. trimeszterben, 4-ben a II. trimeszterben, 1-ben a III. trimeszterben és 14-ben a gyermekágyban alakult ki MVT. A gyermekágyi thrombosis eseteinek többsége az első vagy második posztpartum héten alakult ki, de előfordult a 3. és a 6. héten is.

Thrombosis profilaxis esetén a FVL heterozigóták körében jelentősen alacsonyabb volt a spontán vetélések (korai vetélés) gyakorisága, mint profilaxis nélkül ($p=0.042$) (16.táblázat).

Logisztikai regressziós modellünkben a következő tényezők befolyásolták szignifikánsan az MVT kialakulását: a beteg életkora (OR=1,066, $p=0,033$), a terhességi kor (OR=1,058, $p=0,0089$), a thrombosis profilaxis alkalmazása (OR=0,118, $p=0,0227$) és a kombinált thrombophilia jelenléte (OR=5,835, $p=0,0005$). Az idő előtti burokrepedés és a császármetszés gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt azokban az esetekben, ahol thrombosis profilaxist alkalmaztak a terhesség alatt (OR=7,102, $p=0,027$; OR=4,129, $p=0,0378$). *A modell szerint a thrombosis profilaxis a következő szövődmények gyakoriságát nem befolyásolja jelentős mértékben: koraszülés, preeclampsia, lepényelégtelenség, növekedési retardáció, méhtevékenység renyhesség, lepényleválás, posztpartum vérzés, láz. A facor V. Leiden heterozigóták időben megkezdett thrombosis profilaxisa csökkenti a spontán vetélések gyakoriságát.*

16. Táblázat Profilaxisban részesült és nem részesült terhességek jellemzői

	Profilaxissal	Profilaxis nélkül	p
Betegek száma	39	124	-
Terhességek száma	48	253	-
Terhesség átlagos tartama (hét)	33,2	27,6	0,016
Előzményi MVT	21	15	0,001
Előzményi korai veszteség	9	35	0,781
Kombinált thrombophilia	10	33	0,157
Átlagos BMI (kg/m ²)	25,9	23,0	0,038
Átlag életkor (év)	27,7	24,7	0,001
Korai vetélés	2	38	0,042
Késői magzati veszteség	2	11	0,691
Szülés	39	161	0,018
Koraszülés	4	25	0,402
Preeclampsia	5	8	0,074
Lepényi elégtelenség	9	18	0,051
Magzati retardatio	3	6	0,284
Idő előtti burokrepedés	10	4	0,001
Fájásgyengeség	8	4	0,001
Abruptio placentae	2	2	0,120
Császármetszés	15	18	0,001
Postpartum vérzés	3	4	0,112
Lázás szövődmény	3	7	0,390
Átlagos születési súly (g)	3140	3150	0,982
MVT jelen terhességben	2	23	0,257

17. Táblázat MVT-vel szövődött és szövődménymentes terhességek jellemzői

	MVT	Szövődménymentes	p
Terhességek száma	25	276	-
Terhességek átlagos tartama (hét)	35	28	0,024
Előzményi MVT	4	32	0,516
Előzményi magzati veszteség	2	42	0,328
Kombinált thrombophilia	10	33	0,001
Átlagos BMI (kg/m ²)	23,9	23,8	0,945
Átlag életkor (év)	24,8	25,2	0,782
Korai vetélés	0	40	0,041
Késői magzati veszteség	1	12	0,731
Szülés	22	178	0,017
Koraszülés	5	24	0,245
Preeclampsia	1	12	0,693
Lepényi elégtelenség	6	21	0,045
Magzati retardatio	2	7	0,271
Idő előtti burokrepedés	1	13	0,632
Fájásgyengeség	0	12	0,209
Abruptio placentae	2	2	0,012
Császármetszés	5	28	0,404
Postpartum vérzés	0	7	0,344
Lázás szövődmény	2	8	0,351
Átlagos születési súly (g)	3210	3110	0,671
Heparin prophylaxis	2	46	0,257

5. Megbeszélés

A nem kívánt terhességtől való félelem kényelmes és biztonságos módszerrel való kiiktatása a XX. Század második felében a nők gazdasági emancipációját eredményezte. A modern fogamzásgátlás megszüntette az emberiség történetében mindaddig fennálló hátrányt, amely a nők életében kísértette a tanulást, továbbképzést és a karrier váratlan és kényszerű abbahagyásának lehetőségét.

Az orális fogamzásgátlók szedésének biztonsága a nők, orvosok és gyártók számára egyaránt létfontosságú. Senki sem gondolhatja, hogy a ma forgalomban lévő tabletták biztonságosságán már nem lehet javítani. Az ösztrogén komponens mennyiségének a csökkentésében határt szab a csökkenő ciklus kontroll. Újabb gesztogén generációk kifejlesztése magában hordozza a mellékhatás profil változását.

Több évtizedre nyúlik vissza az az orvosi törekvés, hogy a fogamzásgátlók alkalmazásának biztonságosságát az alkalmazó oldaláról közelítsük meg. Az 1990-es években felismert APC- rezisztencia gyakorisága felveti a szűrés szükségességét (12,44-46). A Leiden mutációt hordozó fogamzásgátlót szedők emelkedett thrombosis kockázata évek óta ismert tény (47). A genetikai vizsgálat a teljes populációban lehet, hogy nem gazdaságos. Sőt olyan országban, ahol a Leiden mutáció gyakorisága 7% alatt van, még az APC- rezisztencia vizsgálat általános elvégzése is gazdaságtalan lehet (48). Klinikánkon korábban végzett tanulmány alapján a Leiden mutáció heterozigóta formájának frekvenciája hazánkban az európai átlagnál lényegesen magasabb 9.3% (42,77).

Bár az amerikai és a brit álláspontok nem javasolják a Leiden mutáció populáció szintű szűrését, hangsúlyozzák a profilaxis jelentőségét hordozókban (49,50). A hordozók

felismeréséhez járhatóbb útnak ítéljük az APC rezisztensek kiszűrését, mint a thrombotikus esetek kezelését és kivizsgálását.

5.1. APC rezisztencia és a reprodukív egészség

Háromezer-egyszáznegyven nőnél végeztük el az APC- rezisztencia fenotípusának meghatározását funkcionális vizsgálattal. Az eredmények eloszlása félreérthetetlenül sugallja az háttérben álló Leiden mutáció és az APC- rezisztencia kapcsolatát. A fogamzásgátlót jelenleg szedők APC- rátája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a gyógyszerrel nem szedőké. Tradicionális APTI alapú teszt alkalmazásával eddig még senkinek nem sikerült igazolni a fogamzásgátlók szedése során kialakuló emelkedett rizikó és az alacsony APC-ráta kapcsolatát. A klinikailag még nem validált thrombingenerációs teszttel azonban már több vizsgálat elemezte a második és harmadik generációs gesztogének eltérő hatásait (51-53).

A teljes vizsgálati anyagban 10,91% (317 eset) volt az APC- rezisztensek gyakorisága. Ilyen frekvencia mellett jogosan vetődik fel a kérdés, hogy nem kellene-e ezt a 10,91%-ot másképpen tájékoztatnunk? Helyes-e az a gyakorlat, mely szerint a fogamzásgátlót szedők 90%-át tájékoztatjuk korrekt módon a kockázat alacsony voltáról. Tanulmányunk adatai bizonyítják, hogy a családi anamnézis messze alacsonyabb hatékonysággal rendelkezik a nagyobb rizikójú esetek kiválasztásában (44,77). Egy másik szintén Klinikánkon végzett tanulmány alapján a pozitív családi anamnézis 0.24- os prediktív értékkel jelezte előre a genetikai vizsgálat pozitív eredményét, a genotípus viszont 0.65- os pozitív prediktív értékkel mutatta a thrombotikus családi előfordulását. (43) Megállapították, hogy a genetikai vizsgálattal kiegészített anamnézis magasabb szelektivitással szűri ki azokat, akiknél a thrombotikus kockázata emelkedett. A családi

anamnézis viszonylag magas szenzitivitású szűrő módszer, azonban a thrombosis egyéni előfordulására vonatkoztatott prediktív értéke igen alacsony (43).

Az APC- rezisztenciaszűrés előnyeit a reprodukív egészség más mutatói is igazolják. Anyagunk 1049 esetéből 245-nek volt 1,95 alatti APC rátája, ezek között 27-nek volt egy vagy több spontán vetélése. Az APC rezisztensek között a spontán vetélés előfordulásának gyakorisága 2,72-szer magasabb volt, mint APC-szenzitívek között. A Leiden-mutáció és az ismétlődő vetélések kapcsolata kisebb esetszámú esetkontroll vizsgálatokból már ismert (55,56). Eredményeink populációs szinten, szűrési anyagban igazolják az APC- rezisztencia és a spontán vetélés kapcsolatát.

Az APC- rezisztens eseteink között 4,04-szer nagyobb eséllyel fordult elő sterilitás. Az eddig gyűjtött tapasztalatunk arra utal, hogy perikonceptcionális antithrombotikus profilaxissal az esetek egy részében sikeres terhesség érhető el.

Anyagunkban, az APC- rezisztensek családjában 2,54%- szer gyakrabban fordult elő thrombosis, mint az APC-szenzitívek között. A thrombosis kockázata 3,72-szer magasabb volt az APC-rezisztensek között, mint az APC-szenzitívek esetében. A relatív kockázatok összehasonlítása jól demonstrálja, hogy a családi anamnézis kevésbé hatékonyan jelzi a kockázatot. A korábban fogamzásgátlót szedők között az APC-rezisztensek relatív thrombosis kockázata 2,51- szer, a jelenleg is fogamzásgátlót szedők között pedig 25,8-szor magasabb volt, mint a szenzitívek között.

A fogamzásgátlók jótékony hatásai függetlenek az APC- rezisztenciától. A jótékony hatások propagációja mellett a tőlünk gondoskodást váró nők számára azzal tesszük a legjobbat, ha a vállalat rizikóról egyénre szabott tájékoztatást adunk. Figyelembe véve , hogy az APC- rezisztencia nemzetközi viszonylatban is jelentős mértékben

veszélyeztetni a magyar nők reprodukzív egészségét, indokoltnak tartjuk fogamzásgátlók szedése során az APC- rezisztencia vizsgálat elvégzését. Pozitív eredmény miatt eltítani senkit sem kell az orális fogamzásgátlóktól. A döntés a tanácsot kérő nő kezében van, döntéshez a legfontosabb a korrekt tájékoztatás.

5.2. A kombinált orális fogamzásgátlókról és a foszfolipid-ellenes antitestekről egyaránt igazolódott, hogy fokozzák a thrombosis, az ischaemias stroke és a myocardialis infarktus kockázatát (8,25,27). Függetlenül a cerebrovascularis és cardiovascularis morbiditásra kifejtett hatásuk mértékétől, együttes jelenlétük fokozhatja a kockázatot. A foszfolipid-ellenes antitestek és a kombinált orális fogamzásgátlók morbiditásának átfedései arra utalnak, hogy hatásuk illetve mellékhatásaik mechanizmusában közös tényezők játszhatnak szerepet.

Egy irodalmi közlés három olyan fiatal nő esetét írta le, akiknél ismert volt a foszfolipid- ellenes antitestek jelenléte, és fogamzásgátló szedése alatt mélyvénás thrombosis szenvedtek el (57). A három esetből két esetben vizsgálták az aktivált protein C- vel szembeni érzékenységet, egyiküknél igazolódott APC- rezisztencia. Veszélyeztetett thrombophiliát hordozó nők között fogamzásgátló szedése alatt nem csak gyakrabban, hanem korábban is alakul ki mélyvénás thrombosis, mint az ilyen genetikai defektust nem hordozó nők között (58). Az APC- rezisztenciáért felelős faktor V Leiden mutáció kaukázusi populációban gyakori, ennek ellenére a szűrését a legtöbb szerző nem javasolja, még fogamzásgátló szedés elkezdése előtt sem (59).

In vitro tanulmányok igazolták, hogy az anti-béta2-glikoprotein I antitestek jelenléte hátráltatja az aktivált V faktor aktivált protein C általi lebontását (60). Az aktivált protein C-vel szembeni rezisztencia nem csak öröklött formában létezik. A

szerzett APC- rezisztencia is jelentősen emeli a thrombosis kockázatát. A lehetséges résztvevő mechanizmusok taglalása nélkül igazolták, hogy terhesség és fogamzásgátló szedése során is kialakul bizonyos mértékű APC- rezisztencia (45).

Tanulmányunk eredményei azt igazolják, hogy a foszfolipid-ellenes antitestek emelkedett titere szignifikánsan gyakrabban fordul elő kombinált orális fogamzásgátlót szedő nők között, mint nem szedők esetén. Mind a hat antitest típust egybe véve, az emelkedett titer több, mint kétszer gyakrabban fordult elő fogamzásgátló tabletta szedése esetén. Az emelkedett titer előfordulása az IgG típusú béta2-glikoprotein I ellenanyagok esetében volt megfigyelhető. Kombinált orális fogamzásgátlót szedők között az emelkedett titerű IgG típusú béta2-glikoprotein I ellenanyag jelenlétének gyakorisága 8.3% volt. Irodalmi adatok szerint egészséges, szült nők között 3%-os gyakorisággal várható ennek az ellenanyagnak az emelkedett titerű előfordulása (61). Tanulmányunk egyik érdekes eredménye, hogy az IgG típusú cardiolipin- ellenes antitestek emelkedett titerű jelenléte gyakoribb volt fogamzásgátlót nem szedők, mint szedők között, bár a különbség statisztikailag határértékű volt. Egy tanulmányban egészséges nők között, függetlenül a paritástól, 3 %-ban fordult elő emelkedett foszfolipid-ellenes antitest titer (29). Vizsgálataink során a fogamzásgátlót nem szedő nők 9,4%-ában találtunk emelkedett szintű foszfolipid ellenes IgG, IgA vagy IgM típusú ellenanyagot. Az irodalmi adatokhoz viszonyított magasabb gyakoriságot az magyarázhatja, hogy az emelkedett titer definíciója tanulmányunkban kevésbé volt szigorú (78). Az irodalomból idézett gyakoriság meghatározásakor kóros titerként a normál felső értékének kétszeresét meghaladó értéket vették alapul. További kritérium volt az idézett tanulmányokban, hogy a kórosan emelkedett titer 6-8 héttel később ismételtén fennáll. Saját vizsgálati

anyagunkban ilyen szigorú kritériumokkal nem szűkítettük le a pozitív eredményű nők körét, mert ez az esetszámok csökkentése révén a különbségek statisztikai kimutathatóságát korlátozta volna.

Továbbra is megválaszolatlan marad a kérdés, hogy vajon az emelkedett foszfolipid- ellenes antitest szintek hozzájárulnak-e a kombinált orális fogamzásgátlók morbiditásához vagy sem. Lehetséges, hogy az ellenanyagok szintjének emelkedése csak kísérő jelenségként figyelhető meg gyógyszereszedés kezdeti szakaszán. Öröklött thrombophilia fennállása esetén az emelkedett szintű foszfolipid- ellenes antitestek minden bizonnyal fokozzák a tablettaszedés thrombosis kockázatát.

A foszfolipid- ellenes antitestekről kimutatták, hogy kóroki szerepet játszanak a korai vetélések és számos szülészeti megbetegedés (pl. méhen belüli magzati elhalás, lepényleválás, magzati retardáció, pre-eclampsia stb.) kialakulásában (25). Erre való tekintettel feltételezhető, hogy ilyen jellegű terhelő gesztációs anamnézis esetén javasoljuk a kombinált orális fogamzásgátlók elkerülését, különösen akkor, ha a páciens még nem fejezte be a családtervezést.

A foszfolipid- ellenes antitestek populációs szintű szűrése valószínűleg nem gazdaságos. További ellenérv lehet az általános szűrés elvetésére, hogy a tünetmentes, fogamzásgátlót szedő nőkben észlelt gyakoribb pozitív eredmény magának a gyógyszereszedésnek is lehet az eredménye, minden káros következmény nélkül. További vizsgálatokra van szükség annak eldöntésére, hogy az emelkedett antifoszfolipid antitest titer gyógyszereszedés idején észlelt magasabb gyakorisága hosszabb távú szedés során változik-e. Szintén nyomonkövetéses vizsgálatok deríthetnek fényt arra, hogy az emelkedett antifoszfolipid titerű fogamzásgátlót szedő nők thrombosis- illetve infarctus

kockázata magasabb-e, mint a normál titerű nőké. Emelkedett béta2-glikoprotein I-ellenes antitest titer a szérumban gyakrabban fordult elő fogamzásgátlót szedő nők esetében, mint tablettaszedés nélkül. Tablettaszedés alatt A FV Leiden mutációt hordozók esetében szignifikánsan gyakrabban fordult elő ugyanezen foszfolipid-ellenes antitest emelkedett szintje, mint tablettát nem szedő FV Leiden heterozigóták között. ($p=0,081$) A mutációt nem hordozók körében nem találtunk ilyen irányú különbséget tablettaszedés és nem szedés esetén. ($p=0,2223$) Ennek a ténynek a klinikai jelentősége még kérdéses.

5.3. Terhességi és gyermekágyi thrombosis kockázatát befolyásoló tényezők felismerése faktor V Leiden hordozók körében lehetőséget adhat szelektív profilaxis indikációinak meghatározásában.

A thromboembolia az anyai halálozás vezető oka a fejlett országokban (62). Csökkenthető a thromboembolia előfordulása a MVT kialakulására nézve nagyobb kockázatú nők kiszűrésével és thrombosis profilaxisban való részesítésükkel.(79,80) Egy retrospektív tanulmányban a korábbi thrombosit, a 35 év feletti életkort, a nem O vércsoportot, a 29 kg/m² feletti BMI-t, korábbi hasi műtétet, sarlósejtes anaemiát és a császármetszést választották rizikótényezőknek thromboemboliával való összefüggésük alapján (62). A kockázat mértékének viszonylagos számszerűsítésére az egyes rizikótényezők jelenlétét egyenként egy ponttal jelezték. A thromboemboliát elszenvedett eseteknél szignifikánsan gyakoribb volt a 2 feletti pontszám, mint a kontrollok között. A kettőnél nagyobb összpontszám 21%-os szenzitivitással és 95%-os specifitással jelezte előre a thromboemboliás szövődmény kialakulását (62). Egy későbbi tanulmány hasonló

score- rendszert alkalmazott a thrombosis rizikójának számszerűsítésére. Az értékek alapján három csoportot alacsony, közepes és magas rizikójú csoportokat hoztak létre, mely alapján a közepes és magas rizikójú csoportokat részesítették LMWH profilaxisban (83).

Egy hasonló tanulmányban, ahol a terhességben kialakuló thrombosis rizikófaktoraikat vizsgálták, a FVL mutáció szelektív szűrése javította a profilaxisra alkalmas esetek kiválasztását (63). Az elhízást, a családban előforduló thrombosis, a császármetszést és a preeclampsziát olyan körülményként vették figyelembe, amely a thrombosis kockázatát a FVL hordozó státusszal azonos mértékben emeli. Feltételezték, hogy egynél több rizikótényező együttes előfordulása a kockázatot exponenciálisan emeli. Elméletileg, a legalább két rizikótényezővel bíró esetek szűrése és az így kiszűrt FVL hordozók profilaktikus kezelése 83-ból egy esetben megelőzi a thromboemboliás szövődményt (10). A terhességi thrombosishoz társuló genetikai tényezők után kutatva azt találták, hogy a FVL mutáció jelenlétének esélye 18,3-szor nagyobb a thrombosisal szövődményes esetekben, mint normál terhességben (65).

Egy retrospektív, kontrollált tanulmányban 625 terhesből 17-nél volt jelen APC rezisztencia (65). 15,2%-ban fordult elő thrombophilia, 29,8%-ban volt előzményi vénás thrombosis és 55 %-ban volt jelen pozitív családi anamnézis vagy további társuló rizikófaktor. A meglehetősen szabadelvű indikációk ellenére 8 esetben fordult elő thromboemboliás szövődmény terhesség alatt vagy a posztpartum időszakban (1,3%). E betegek egyikének sem volt ismert a thrombophiliája akkor, amikor bekerültek a tanulmányba. Anyai vérzéses szövődmény az esetek 3,2%-ában fordult elő és ezek egyike sem volt összefüggésbe hozható az enoxaparin alkalmazásával (65). Egészséges

terhesekkel való összehasonlítás során a korábban elszenvedett thrombosis miatt dalteparinnal kezelt terhesekben a prothrombin fragment 1+2 szintjének csökkenését mutatták ki azok között, akiknél nem volt kimutatható thrombophilia szemben a FVL hordozókban észlelt változatlan szinttel (66). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a nyomonkövetésnek ez a módszere alkalmas stratégia lehet veleszületett hajlam nélkül előzményi thrombosis elszenvedett terhesek monitorozására.

Nemzetközi vonatkozásban is kimagaslóan magas esetszámú vizsgálatban elemeztük FVL hordozók (163 beteg) terhességeit (301 terhesség). Tanulmányunk szerint a FVL hordozó nők esetében alkalmazott thrombosis profilaxis csökkenti a MVT kialakulásának veszélyét terhességeik során. A profilaxis hatékonysága fokozódik a terhességi kor növekedésével, és leginkább akkor érvényesül, amikor más rizikótényező is jelen van, mint például a magas életkor és a kombinált thrombophilia, illetve amikor a terhesség befejezése császármetszéssel történik. FVL hordozó tünetmentes terhességek esetén a thrombosis profilaxis egyik indikációja a kombinált thrombophilia jelenléte lehet.

Egy nem kontrollált tanulmányban 25 genetikai thrombophiliás nő 31 terhességében vizsgálták a kisdózisú heparin profilaxis hatékonyságát (67). A tanulmányban 16 FVL hordozó 23 terhességét is vizsgálták. A profilaxissal kihordott és az azt megelőző profilaxis nélkül kihordott terhességek összehasonlítása során jelentős előnyt igazoltak a profilaxisban részesült terhességek javára. Kiemelendő, hogy 29 kezelt terhességből 17 végződött császármetszéssel. Az alacsony esetszám a szerzők számára nem tette lehetővé, hogy statisztikailag is jelentős összefüggést állapítsanak meg a thrombosis profilaxis alkalmazása és a császármetszések magas előfordulása között. Jelen

tanulmányunk, amelyik jóval nagyobb méretű thrombophiliás populációt vizsgál, azt támasztja alá, hogy a profilaxis alkalmazása négyszeresére emeli a császármetszés gyakoriságát. Az összefüggés még akkor is jelentős marad, hogy ha az összehasonlítást korrigáljuk a lepényelégtelenség eltérő gyakoriságának torzító hatásával.

A FVL mutáció jelenlétét evolúciós előnyként értékelte egy tanulmány, amelyben a szülés során fellépő vérzéses szövődmény ritkább előfordulását mutatták ki hordozók között, mint vad genotípusú szülőnők körében (68). A masszív vérzés előfordulása hordozókban (n=56) és vad típusúakban (n=426) sorrendben 2% illetve 14% volt. Az átlagos vérvesztés hordozóknál 322 ml, vad típusúaknál 379 ml. Statisztikailag az eredmény szignifikánsnak mondható, de klinikailag a különbség nem számottevő. A masszív szülészeti vérzés és a vad genotípus kapcsolata egyáltalán nem egységes. Tanulmányunkban a posztpartum vérzés relatív gyakorisága a profilaxisban részesült nők körében magasabb volt, mint 2%. Ez statisztikailag nem különbözött lényegesen a profilaxis nélkül gondozott hordozók körében észlelt gyakoriságtól. Az alacsony molekulásúlyú heparin thromboprofilaxisban való alkalmazása magas kockázatú nők terhességében biztonságosnak bizonyult (69). A 61 vizsgált terhesből 7-nél fordult elő APC rezisztencia. Az egyetlen thromboemboliás szövődmény a 69 esetből egy APC rezisztens betegnél fordult elő. Vérzéses szövődmény 10 esetben alakult ki. A császármetszésen átesettek több mint negyedénél a vérvesztés 500 ml-t meghaladó volt. A koraszülés arány közel 10 % volt.

A thrombophilia szűrésének kérdése folyamatos vita tárgyát képezi a prediktív érték és a költség-hatékonyság miatt [70]. Annak ellenére, hogy nő a tudományos érdeklődés a thrombophiliával kapcsolatos közlemények iránt, ellenállás mutatkozik a

szűrésre vonatkozó javaslatok elfogadását illetően. A vénás thromboembolia legtöbb esetében a háttérben álló örökletes thrombophilia laboratóriumi kimutatása nem nyújt olyan információt, ami az egyedi eset klinikai kezeléséhez segítséget nyújtana (71). A thrombophilia szűrés hatékonyságát és rizikóit az első thromboemboliás esemény megelőzésében formálisan még nem vizsgálták. Egy prospektív randomizált kettős vak, placebo-kontrollált tanulmányban a császármetszést követően alkalmazott kismolsúlyú heparin univerzális alkalmazása profilaxis céljából nem mutatott semmilyen előnyt a thromboemboliás események megelőzésében (72).

A tünetmentes hordozók családjában előforduló vénás thrombosis gyakorisága túlságosan alacsony ahhoz, hogy ez megkövetelje a folyamatos antikoagulálást (73). A hordozóknál észlelt 3,6-szor magasabb thrombosis gyakoriság arra utal, hogy a tünetmentes hordozók előnyére válhat a profilaxis alkalmazása egyes „rizikó időszakokban”.

Egy retrospektív vizsgálatban a recidív thrombosis kockázata 3,5-szor magasabb volt terhességben, mint terhességen kívül (75). A tanulmányban 109 nő vett részt és ezek közül 38 (35%) volt FVL mutációra nézve heterozigóta. Bár ezt a csoportot külön nem elemezték, a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy előzményi thrombosis után terhességben illetve az azt követő időszakban szükséges a profilaxis alkalmazása. A terhesség során recidiváló vénás thromboembolia rizikója olyan alacsonynak bizonyult, hogy az megkérdőjelezi az antikoaguláns profilaxis rutin szerű alkalmazásának indokoltságát (75). A tanulmányban 125 olyan terhes is részt vett, akiknek nem volt ismert thrombophiliája. Ugyanakkor, a recidív thromboemboliát elszenvedett három esetből kettő terhes FVL heterozigótának bizonyult. További 3 recidív thromboembolia

fordult elő a posztpartum periódusban a szülést követő 4 hétig univerzálisan alkalmazott profilaxis ellenére. Ezen terhesek közül egy volt FVL hordozó. Tanulmányunkban szignifikánsan több nőnél volt előzményi MVT a profilaxisban részesült csoportban, mint abban a csoportban, ahol nem alkalmaztak profilaxist. Egyidejűleg figyelembe véve a terhes életkorát, a terhesség időtartamát, a kombinált thrombophilia jelenlétét és a profilaxis alkalmazását, azt mondhatjuk, hogy az előzményi MVT emeli a terhességben recidiváló MVT kockázatát FVL hordozók között.

A FVL mutáció általános szűrése és a kiszűrt esetek folyamatos antikoagulálása terhesség alatt nem bizonyult költség-hatékonyak (76). A publikált adatok alaposabb vizsgálata azonban ezzel ellenkező következtetés levonására ad lehetőséget. A közölt modell és annak felvetései alapján végzett számítások azt mutatják, hogy egy szövődményes eset megelőzésére általános szűrésnél 324, szelektív szűrésnél 1818 beteget kell kezelnünk. Ezek az eredmények egyértelműen az általános szűrést részesítik előnyben a szelektív szűréssel szemben. Az általános szűrés (funkcionális teszt) jelenti az egyetlen lehetőséget arra, hogy a profilaxis negatív anamnézisű egyéneknél is időben elkezdődjön. Vizsgálataink szerint az időben elkezdett profilaxis jelentősen csökkenti a korai vetélések előfordulását. Egy tanulmány adatai szerint a visszatérő vetéléseket elszenvedett asszonyok 85.4%-ban hordtak ki terhességet kis molekulatömegű heparin profilaktikus alkalmazása során (84). Másik tanulmány szerint a minél korábbi –első trimeszterben elkezdett- profilaxis mind az grávida, mind a magzat számára biztonságosabb megoldást jelent (85). A hazai irodalom is régóta foglalkozik a thrombophiliás terhesek profilaxisával. Két kisebb esetszámú tanulmány is alátámasztja a

következtetésünket: Leiden-hordozók terhességeiben a kombinált defektus vagy előzményi thrombosis jelenlétehatékonyabb profilaxis alkalmazását indokolja (81,82).

Azon FVL hordozó tünetmentes terhességek esetén, ahol a MVT kockázata alacsony, nem szükséges kötelezően a gyógyszeres profilaxis (71). Azoknál a nőknél, akiknél kombinált defektus van jelen a MVT kockázata mérsékelten emelkedett, így a terhesség alatti profilaxis megfontolandó. Eredményeink azt mutatják, hogy FVL hordozó terheseknél a szelektív profilaxist kombinált thrombophilia jelenléte esetén indokolt alkalmazni. Megjegyzendő, hogy a faktor V. Leiden mutációt hordozók körében az időben elkezdett thrombosis profilaxis nagy mértékben csökkenti a spontán vetélés gyakoriságát.

Összefoglalás

A hormonális fogamzásgátlással, a terhességgel/ gyermekágygyal és a menopauzális hormonpótlással kapcsolatos thrombosis kockázat lényegesen emelkedett azoknál a nőknél, akiknél öröklött vagy szerzett thrombophilia áll fenn. Az egyik leggyakoribb veleszületett thrombophiliát kiváltó ok a FV Leiden mutáció, melynek fenotípusos megnyilvánulása az APC- rezisztencia. A kaukázusi populációban az előfordulása 4-7%, ezért populáció szintű szűrését nem ajánlják. Vizsgálataink alapján a magyarországi populáció Leiden mutáció frekvenciája lényegesen gyakoribb, mint a Nyugat- európai átlag. A Leiden mutáció heterozigóta formájának frekvenciája 9,3%. Tanulmányunkban értékeltük a reprodukív egészségi mutatókat APC rezisztensek esetében. Az APC rezisztensek között a spontán vetélés 2,72-szer, a serilitás 4,04-szer, thrombosis 2.54-szer nagyobb eséllyel fordult elő, mint APC- szenzitívek esetén. Fogamzásgátló szedése alatt az APC rezisztens csoportban 25,8%- szoros relatív thrombosis kockázat emelkedést igazoltunk. A gyógyszersedők 19,8%- ban, a nem szedők 9,4%-ban fordult elő emelkedett foszfolipid-ellenes titer. A kórosan emelkedett anti-béta2-glikoprotein I titer 2,41-szer nagyobb eséllyel fordult elő FVL heterozigóta nők körében fogamzásgátló tabletta szedése esetén, mint a tabletta használata nélkül. Az APC-ráta egyszerű funkcionális teszttel mérhető, eredményéből a Leiden mutációra nézve korrekt következtetést vonhatunk le.

Vizsgáltuk az LMWH profilaxis hatékonyságát a terhességi és gyermekágyi thromboemboliás megbetegedések megelőzésében. Az FVL hordozó nők körében alkalmazott thrombosis profilaxis csökkenti a MVT kialakulásának veszélyét terhesség alatt, de nem befolyásolja a koraszülés, preeclampsia, lepényelégtelesség, növekedési retardáció, méhtevékenység renyhesség, lepényleválás, posztpartum vérzés gyakoriságát.

Azon FVL hordozó tünetmentes terhességek esetén, ahol a MVT kockázata alacsony, nem szükséges kötelezően a gyógyszeres profilaxis. Azoknál a nőknél, akiknél kombinált defektus van jelen a MVT kockázata jelentősen emelkedett, így a terhesség alatti profilaxis elengedhetetlen. Az időben elkezdett LMWH profilaxis jelentősen csökkenti a korai vetélések előfordulását FVL hordozók között.

Examination of Activated Protein C related Morbidity and its Prevention in an Obstetrics and Gynecology Cohort

The risk of thrombosis is significantly increased in women with acquired or inherited thrombophilia, especially while on oral contraceptives or menopausal hormone therapy, and during pregnancy/maternity. One of the most frequent causes of inherited thrombophilia is the Leiden mutation of coagulation factor V (FVL), the phenotypic manifestation of which is activated protein C (APC) resistance. Its prevalence in the Caucasian population is 4-7%, as such population level screening is not recommended. According to our findings, as compared to the Western European average the incidence of Leiden mutation in the Hungarian population is considerably higher. The incidence of heterozygous Leiden mutation is 9.3%. We characterized the reproductive health status in those with APC resistance and found that the incidence of spontaneous abortion, sterility and thrombosis was 2.72, 4.04 and 2.54 times higher than those who were APC sensitive, respectively. In those using oral contraceptives (OC) in the APC resistant group, the relative risk for thrombosis was 25.8%. Anti-phospholipid antibody titers were elevated in 19.8% of those on OC and 9.4% of those not using OC. The risk for abnormal elevations in anti- β_2 glycoprotein I antibody titers was 2.41 times higher in heterozygous FVL OC users as compared to non-users. APC resistance can be determined by a functional test and provides correct interpretation of the Leiden mutation status.

We examined the efficacy of LMWH prophylaxis in the prevention of pregnancy and maternity related thromboembolism. Thrombosis prophylaxis in FVL carriers reduced the risk of deep vein thrombosis (DVT) during pregnancy, but did not influence the incidence of premature birth, preeclampsia, placental failure, growth retardation, uterine inertia, placenta detachment and postpartal bleeding.

In symptomless FVL carriers, where the risk of DVT is low, there seems to be no need for compulsory prophylaxis. On the other hand, in women with combined defects, the risk for DVT is considerably increased, necessitating compulsory prophylaxis during pregnancy. Timely LMWH prophylaxis significantly reduces the risk of premature termination in FVL carriers.

Irodalomjegyzék

1. Molnár L, Sándor T, mOnos E, Acsády Gy. A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orv Hetil* 1997; **138**: 2727.-2732.
2. Marder VJ, Matei DE: Hereditary and Acquired Thrombophilic Syndromes: Chapter 74: 1243-1259. Lipincott Williams and Wilkins 1999
3. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: part 1. *Thromb Haemost* 1996;**76**:651.
4. Dahlback: Activated protein C resistance and thrombosis: molecular mechanisms of hypercoagulable state. Due to FVR506Q mutation. *Semin in Thromb Haemost*. 1999; **25**: 273-289.
5. Bertina RM, Koelman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; **369**: 64-7.
6. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. 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 US AM* 1994.
7. Rosing J, Curvers J, Tans G: Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis.: *Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol.* 2001;**95**:193-197
8. Jick H, Jick SS, Guerwicg V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995; **46**: 1589-1593.

9. Kemmeren M, Algra A, Meijers JCM et al.: Effect of second-and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the V Leiden mutation: a randomized trial Hemostasis, Thrombosis, and Vascular biology. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2004;**103**,927-933.
10. Lewis MA. Myocardial infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? *AmJ Obstet Gynecol*; 1998: **179**: S68-77.
11. CPMP. Position statement of the CPMP on oral contraceptives containing desogestrel or gestodene. CPMP Press Release, London 22 Januray, 1997.
12. Cramer DW. Safety of oral contraceptive pills. *Lancet* 1996; **347**: 546.
13. Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium: állásfoglalás a Brit Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (British Comimittee on Safety of Medicines) desogestrel és gestodene tartalmú fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatos 1995. október 18-I ajánlásáról. Budapest, 1995. November 3.
14. Országos Gyógyszerészeti Intézet Mellékhatásfigyelő Szolgálat: Figyelmeztetés orális fogamzásgátlókkal kapcsolatban. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet Hivatalos Közlése, Budapest, 1995. október 31.
15. Greaves M, Preston FE. Revuttal to: oral contraceptives and venous thromboembolism . *Thromb Haemost* 2001; **85**: 932-934.
16. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 112-123.
17. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994;**330**:517-522.

18. Hille ETM, Westendorp RGJ, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (Resistance to activated protein C). *Blood* 1997; **89**: 1963-1967
19. Heinemann LAJ, Kluft C, Spannagl M, de Maat MPM. The association between extrinsic activated protein C resistance and venous thromboembolism in women. *Contraception* 2002;**66**:297-30
20. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde F, Briet E, Vanderbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; **342**: 1503
21. Bertina RM, Koelmann BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; **369**: 64-67
22. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C- deficient families. *Blood* 1994; **84**: 1031-1035.
23. Jorquera JI, Montoro JM, Fernandez MA et al. Modified test for activated protein resistance. *Lancet* 1994; **362**: 1162-1163.
24. Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor V abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994: **83**: 3120-3125.
25. Greaves M.: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; **353**: 1348-1953.

26. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischaemic stroke and venous thrombosis. *Ann Int Med* 1992; **117**: 997-1002.
27. Brey RL, Abbott RD, Curb D et al. B2-glycoprotein I- dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Hearth Program. *Stroke* 2001; **32**: 1701-1706.
28. Levine S, Jacobs BS 2001: A prospective, seasonal Odyssey into antiphospholipid protein antibodies. *Stroke*; 2001: **32**: 1699.
29. Creagh MD, Duncan SLB, McDonnell JM, Greaves M. Failure of the detection of antiphospholipid antibodies alone to predict poor pregnancy outcome. *BrJ Haematol* 1991; **77**: 4.
30. Silver RM, Porter TF, Van Leeuwen I et al. Anticardiolipin antibodies: clinical consequence of “ low titres”. *Obstet Gynecol* 1996;**87**: 494-500.
31. Finazzi G, Brancaccio B, Moia M et al : Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry. *Am J Med* 1996; **100**: 530-536.
32. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al: Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002; **33**: 2396-2404
33. McCrae KR, Feinstein DI, Cines DB: Antiphospholipid antibodies .Thrombosis and Haemostasis CH:79, 1339-1347pp Lipincott Williams and Wilkins 1999.
34. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynaecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999;**180**:784-791.

35. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996;**131**:1145-1148.
36. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999;**340**:9-13.
37. Gharavi AE, Pierangeli SS, Levy RA et al. Mechanism of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol* **2001**;101:1333-44.
38. Tincani A, Balestrineri G, Danieli E et al. Pregnancy complication of the antiphospholipid syndrome *Autoimmunity* **2003**;36: 27-32.
39. Brenner B: Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb.Research* 2004; **114**: 409-414
40. Lindqvist PG, Gudmundsson S. Maternal carriership of factor V Leiden associated with pathological uterine artery Doppler measurements during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;**108**:1103-1105.
41. Sibai BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy – what should a clinician do? *N Eng J Med* 1999;**340**:50-51.
42. Balogh I, Póka R, Pfliegler Gy, Dékány M, Muszbek L: High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. *Thromb Haemost* 1999; **81**: 660-661
43. Póka R., Balogh I., Ajzner É.: A családi anamnézis és a Leiden-mutáció vizsgálatának összehasonlítása fogamzásgátlót szedni kívánók körében. : *Magy. Nőorv.L.* 1999;**62**:11-15

44. Doszpod J, Sas G. A thrombosis hajlam jelentősége a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. *Magyar Nőorv L* 1996; **59**: 347-351.
45. Meinardi JR, Henkens CMA, Heringa MP, van der Meer J. Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coag Fibrinolys* 1997; **8**: 152-154.
46. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implication for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; **277**: 1305-1307.
47. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; **344**: 1453-1457.
48. Altés A, Souto JC, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. Activated protein C resistance assay when applied in the general population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 358-359.
49. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001; **3**: 139-148.
50. Walker IS, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; **114**: 512-528.
51. Rosing J, Tans G, Nicolaes AF, Thomassen MCLGD, van Oerle R, van der Ploeg PMEN, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third –generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; **97**: 233-238.

52. Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. End of the line for „third generation- pill “ controversy? *Lancet* 1997; **349**: 1113-1114.
53. Winkler U. Effects os hemostatic variables of desodestrel and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonogestrel containing oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: S51-61.
54. Rosing J, Middeldrop S, Curvers J, THomassen C, Nicolaes G, Miejers J, Bouma B, Büller H, Prins M, Tans G. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross- over study. *Lancet* 1999; **354**: 2034-2040.
55. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d’Addeda M, Capucci G, Vecchione G, Sciannamé N, Pavone G, di Minno G. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thrombos Haemostas* 1997; **77**: 822-824.
56. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, MAkris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; **348**: 913-916.
57. Girolami A, Zanon E, Zanardi S, Saraciono A, Simioni P. Thromboembolis disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. *Blood Coag Fibrinolysis* 1996; **7**: 497-501.
58. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higer risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 49-52.

59. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; **313**: 1127-1130.
60. Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti-b2- glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C. *Blood* 1998; **91**: 1999-2004
61. Arnold J, Holmes Z, Pickering W et al. Anti-b2- glycoprotein I and annexin- V antibodies in women with recurrent miscarriage. *BrJ Haematol.* 2001; **113**: 911-914.
62. Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Women's Health Conference Summaries-©2000 Medscape, Inc.*
63. Lindqvist PG, Olofsson P, Dahlbäck B. Use of selective factor V Leiden screening in pregnancy to identify candidates for anticoagulants. *Obstet Gynecol* 2002;**100**:332-336.
64. Dilley A, Austin H, El-Jamil M et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 2000;**183**:1271-1277.
65. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;**108**:1134-1140.
66. Schambeck CM, Eberl E, Geisen U, Grossmann R, Keller F. The impact of Dalteparin (Fragmin[®]) on thrombin generation in pregnant women with venous

- thromboembolism: significance of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2001;**85**:782-786.
67. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002;**78**:371-375.
68. Lindqvist 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.
69. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:1062-1068.
70. Baglin T, Greaves M. Rebuttal: Is a nihilistic approach to thrombophilia screening justified? *Thromb Haemost* 2002;**88**:700-701.
71. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;**114**:512-528.
72. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomized double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thromboembolic events after caesarean section: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;**108**:835-839.
73. Simioni P, Tormente D, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood* 2002;**99**:1938-1942.

74. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;**100**:1060-1062.
75. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000;**343**:1439-1444.
76. 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.
77. 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.
78. Inherited thrombophilia: Memorandum from a joint WHO/International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting: Bulletin of the World Health Organization. 1997;**75(3)**:177-189.
79. Rákóczi I, Sas G. Current mode of preventing and treating thrombosis in pregnancy. *Orv Hetil.* 1984;**125(49)**:2993-7.
80. Gruber A, Domján G, Blaskó G, Rákóczi I. et al. Current results of haemostasis research (protein C, protein S) and their effect on oral anticoagulant therapy in clinical practice. *Orv. Hetil.* 1985;**126(45)**: 2759-64.
81. Pajor A, Lukácsi L, Sebestyén A és mtsai. Thrombosis profilaxis terhesség alatti kis molekulatömegű heparinnal. *Magy Nőorv l.* 1999;**62**:337-342

82. Horváth B, Turay A, Riba M és mtsai. Terhesség alatti kismolekulatömegű heparin profilaxis és kezelése során szerzett tapasztalataink.*Magy Nőorv L.* 1999;62:251-256
83. Dargaud Y, Rugeri L, Ninet J et al. Management of pregnant women with increased risk of venous thrombosis.*Int J Gyn and Obst.*2005;**90**:203-207
84. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy.*Blood*, 2005;**106**: 401-407.
85. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: A retrospective study of 111 consecutive pregnancies *Eur J Obst Gyn*, 2006;**127**:73-78
86. Alkazaleh F, Viero S, Simchen M et al. Ultrasound diagnosis of severe thrombotic placental damage in the second trimester: an observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004;**23**(5):472-476.

A tézisekhez felhasznált saját közlemények

1. **Vad S**, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Póka R.: Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coag Fibrinolys* 2003;**14**: 57-60., **IF: 1,938**
2. **Vad S**, Ajzner E, Balogh E, Pfliegler G, Z Boda, Muszbek L, Póka R: Factors affecting thrombosis risk during pregnancy and in the postpartum period among factor V Leiden carriers: indication for selective profilaxis. (közlés alatt)
3. Póka R, **Vad S**, Lakos G, Bereczki Z, Kiss E, Sipka S.: Increased titer of anti-beta2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use. *Contraception* 2004;**69**: 27-30., **IF:1,443**.
4. **Vad Sz**, Lakos G, Kiss E, Pető E, Póka R.: Foszfolipid- ellenes antitestek előfordulása fiatal nőkben kombinált orális fogamzásgátló szedése során. *Magyar Nőorv L.*2003; **66**: 3-7.
5. R Póka, **S Vad**, E Ajzner, I Balogh, G Pfliegler, Z Boda: retrospective analysis of factors affecting pregnancy associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers. *Thromb Research* 2005;**1155**, 109-149., **IF: 1,710**
- 6- Póka R, **Vad S** , Balogh I, Ajzner E.Variable effect of prothrombotic factors on fetomaternal circulation.*AmJ of Obst Gyn.* 2005;**193(6)**:2180-2181. **IF:3,083**
7. Póka R, Ajzner É, **Vad Sz**, Pető E.: Az aktivált protein C rezisztencia szűrés szerepe a nők reprodukció egészségének védelmében. *Magyar Nőorv L.*2002;**65**: 267-271.

8. Hermann T, **Vad Sz**, Ajzner É, Balogh I, Boda Z, Pfiégler Gy, Póka R.: terhességi és gyermekégyi thrombosis kockázatát befolyásoló tényezők faktor V Leiden- hordozók körében: szelektív profilaxis indikációi. *Magyar Nőorv L.*2003;**67**: 299-305.

Absztraktok

1. **Vad Sz**, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Póka R: Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. 17th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Prague, 2002, május 22-25.
2. **Vad Sz**, Póka R, Ajzner É: Sensitivity to activated protein C as a measure of women's reproductive health. 17th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Prague, 2002, május 22-25.
3. Póka R, **Vad Sz.**: Pattern of pill switch in oral contraception. 17th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Prague, 2002, május 22-25.

A kutatási területhez kapcsolódó egyéb közlemények

1. Póka R, **Vad Sz.**: Gyógyszerváltási gyakorlat az orális fogamzásgátlásban. *Magyar Nőorv L.*2002; **65**: 99-106.

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó előadások, poszterek

1. **Vad Sz**, Póka R.: Foszfolid- ellenes antitestek előfordulása fogamzásgátló szedése során. Magyar Nőorvos Társaság Észak- Kelet Magyarországi szakcsoport ülése, Mátészalka, 2002. szeptember 21.

2. Póka R, Juhász R, **Vad Sz**: Factors affecting pregnancy- associated thrombosis risk in factor V Leiden carriers. XVIIth World Congress of Obstetrics and Gynecology, Santiago, Chile, 2003. november 7.
3. **Vad Sz**, Bereczky Zs: Foszfolipid-ellenes antitestek előfordulása kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett FVL vad és heterozigóta genotípusú fiatal nőkben. Ph.D. és TDK Tudományos diáktalálkozója Debrecen, 2003. február 28.
4. **Vad Sz**, Póka R, Balla Gy.: HELLP szindrómát utánozó lupus anticoagulans 370 g-os túlélő újszülöttel Magyar Immunológiai Társaság XXXV. Vándorgyűlése, Sopron, 2005. október 19-21.
5. **Vad Sz**.: Thrombophilia és fogamzásgátlás. Reprodukzív endokrinológia Akkreditált Továbbképzés Debrecen, 2007. február 27.
6. **Vad Sz**, Póka R: Mélyvénás thrombózis kialakulása orális fogamzásgátló tabletta váltásakor kombinált thrombofiliás fiatal nőnél Észak-Kelet Magyarországi Szakcsoport Gyűlés, Eger 2007.06.01.

A tézishez kapcsolódó diplomamunkák

A thrombophilia és a hormonális fogamzásgátlás összefüggései

Takács Szilvia, DEOEC Egészségügyi Főiskolai Kar, Szülésznői Szak, Nyíregyháza

2005

Összesített impakt faktor: 8.174

8. Tárgyszavak

Thrombophilia, APC- rezisztencia, faktor V, Leiden mutáció, antifoszfolipid antitest, orális fogamzásgátlás, terhesség, LMWH profilaxis, mélyvénás thrombosis, profilaxis

Thrombophilia, APC-resistance, factor V, Leiden mutation, antiphospholipid-antibodies, oral contraception, pregnancy, LMWH profilaxis, deep vein thrombosis, prophylaxis

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Póka Róbertnek, aki remek ötleteivel, megfelelő útmutatással és tapasztalatai átadásával irányította tudományos munkámat és szakmai fejlődésemet. Továbbá köszönettel tartozom Borsos Antal és Tóth Zoltán professzor uraknak, akik Intézetvezetőként lehetővé tették a szabad kutatást és maximális támogatást nyújtottak tanulmányomhoz. Köszönet illeti Dr. Lakos Gabriellát és Dr. Kiss Emesét a III. Belgyógyászati Klinika hathatós segítségével mind a laborvizsgálatok, mind a beteganyag követése terén. Köszönettel tartozom Dr. Bereczky Zsuzsának és Dr. Ajzner Évának a KBMPI Haemostaseológiai Részlegén nyújtott segítségükért. Köszönettel tartozom Varga Gyöngyi Titkárónknak valamennyi ügyes- bajos dolgom azonnali és maximális erőbedobással történő intézéséért.

A teljesség igénye nélkül köszönettel tartozom a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika minden dolgozójának, hogy segítették munkám létrejöttét.

MELLÉKLET