

# Pärilik trombofiliia: riskid, diagnostika ja ravi

Agne Velthut<sup>1</sup>, Kristiina Rull<sup>2,3</sup>, Ave Kris Lend<sup>4</sup>, Andres Salumets<sup>1,2,3</sup> – <sup>1</sup>Nova Vita Kliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi naistekliinik, <sup>3</sup>TÜ naistekliinik, <sup>4</sup>TÜ molekulaar- ja rakubioloogia Instituut, biotehnoloogia õppetool

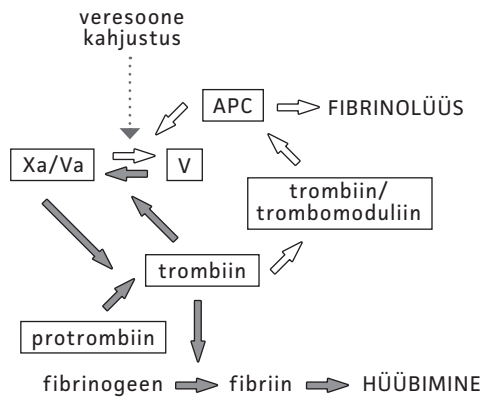
**Võtmesõnad:** pärilik trombofiliia, trombemboolilised tüsistused rasedatel, hepariinravi

Pärilik trombofiliia, mis on tingitud vere hüübimises osalevate valkude geenimutatsioonidest, suurendab trombembooliliste tüsistuste riski. Sagedamini esinevad Leideni V faktori (*Factor V Leiden*, FV) G1691A, protrombiini G20210A ja metüleentetrahydrofolaadidireduktaasi (MTHFR) C677T geenimutatsioonid. Nende geenimutatsioonidega naistel on suurenenud risk haigestuda trombemboolilistesse haigustesse suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel ja hormoonasendusravi rakendamisel. Päriliku trombofiliiaga naistel esineb sagedamini korduvaid raseduse katkemisi, loote kasvupeetust, platsenta enneaegset irdumist ning (pre)eeklampsiat. Samuti on nendel sagedamini registreeritud rasedusaegseid ja sünnitusjärgseid trombemboolilisi tüsistusi. Päriliku trombofiliiaga naistel on suurem tõenäosus kehavälise viljastamise ebaõnnestumiseks. Rasedatele geenimutatsioonidega naistele on näidustatud alates raseduse esimesest

trimestrist kuni 2.–3. sünnitusjärgse kuuni ravi madalmolekulaarse hepariiniga. Pärilikku trombofiliat soodustavate geenimutatsioonide testitakse Nova Vita Kliinikus Tallinnas.

## PÄRILIKKU TROMBOFIILIAT PÕHJUSTAVAD GEENIMUTATSIOONID

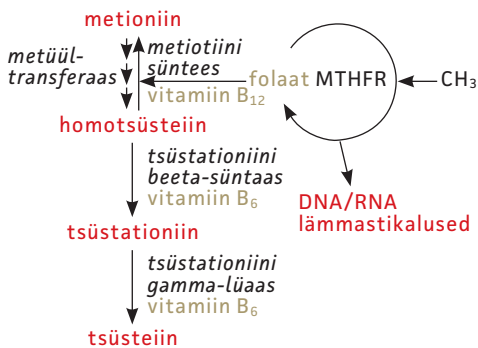
Päriliku trombofiliia põhjustena on kirjeldatud mitmeid mutatsioone vere hüübimises



**Joonis 1.** Vere hüübimise ja fibrinolüüsi lihtsustatud skeem. Tumede nooltega on märgitud vere hüübimise ja valgetega fibrinolüütiline rada. Veresoone kahjustusest algav signaalrada (katkendlik nool) põhjustab FV aktiveerumise (Va). Faktori Va ja faktori V kompleks katalüüsib trombiini teket protrombiinist. Trombiin osaleb fibrini monomeeride sünteesil. Fibrini polümeriseerumisel tekib veresoone kahjustuse piirkonnas verehüüve. Trombiinist saab alguse ka vere koagulatsiooniraja positiivne tagasiside, mis suurendab vereplasma trombiini sisaldust. Trombiin seostub endoteelis paikneva trombomoduliiniga ning tekkinud kompleks aktiveerib proteiin C. Aktiveeritud proteiin C (APC) inaktiveerib faktori Va ning inhibeerib vere hüübimise. Lisaks soodustab APC fibrinolüüsi.

osalevate valkude geenides. Trombofiliia ning eriti trombemboolia riski suurendavad FV G1691A, protrombiini G20210A ja metüleenetrahüdrolaadi reduktaasi (MTHFR) C677T geenimutatsioonid (1). Kahe esimese valgu tähtsus vere koagulatsioonirajas on kujutatud joonisel 1. FV on koagulatsiooniraja kofaktor, mille aktiveeritud Va-vorm osaleb trombiini tekkel protrombiinist faktori Xa koostoimel. Aktiveeritud proteiin C (APC) inaktiveerib faktori Va, inhibeerides sellega vere hüübimist ja aktiveerides fibrinolüüsi. FV mutatsiooni esinemine takistab faktori Va inaktivatsiooni APC poolt, mistõttu kiireneb vere hüübimine ja suureneb tromboosirisk. Protrombiini mutatsioon ei mõjuta valgu aminohappelist järjestust, vaid geeni transkripti (mRNA) stabiilsust. Geenimutatsiooni korral protrombiini mRNA eluiga pikeneb ning valgu kontsentratsioon vereplasmas tõuseb. Vereplasma suurenenud protrombiini sisaldus soodustab omakorda vere hüübimist ning tromboosiriski.

MTHFR ensüüm osaleb aminohapete (tsüsteiini ja metioniini) ning DNA ja RNA



**Joonis 2.** Metüleenetrahüdrolaadi reduktaasi (MTHFR) biokeemiline tähtsus. MTHFR, B<sub>6</sub>-vitamiin, folaat (B<sub>9</sub>-vitamiin) ja B<sub>12</sub>-vitamiin osalevad aminohapete (tsüsteiin ja metioniin) ning DNA/RNA lämmastikaluste sünteesil. Folaadi ning B<sub>6</sub>- ja B<sub>12</sub>-vitamiini puuduse ning MTHFRi geenimutatsiooni korral suureneb vereplasmas homotsüsteiinisaldus, mis kiirendab vere koagulatsiooniprotseesse. Punasega on märgitud sünteesiraja produktid, mis on rajas osalevad kofaktorid ning musta kaldkirjaga reaktsioone läbiviivad ensüümid.

lämmastikaluste sünteesil (vt joonis 2). MTHFR C677T geenimutatsiooni korral muutub ensüüm termolabiilseks ning veres suureneb homotsüsteiini (Hcy) sisaldus, mida soodustab ka foolhappevaene dieet ning B<sub>6</sub>- ning B<sub>12</sub>-vitamiini puudus organismis (2). Kõrgenenud Hcy-taseme korral vabaneb veresoontes tavalisest rohkem aktiivseid hapnikuosakesi ja tekib oksüdatiivne stress, soodustades endoteeli vigastuste teket ning käivitades vere koagulatsiooniraja. Hcy mõjul suureneb FV aktiivsus ja väheneb organismi antikoagulantide antitrombiin III ning APC kontsentratsioon. Lisaks soodustab kõrge Hcy-tase trombotsüütide aktiveerumist ja agregatsiooni (3). Naise viljatuse ja raseduste korduvate katkemiste korral on leitud, et foolhappevaese dieedi ja MTHFRi geenimutatsiooni esinemisel on häiritud embrüo implantatsioon ja koorionihattude vaskularisatsioon (4).

Peale FV, protrombiini ja MTHFRi geenimutatsioonide võib trombofiliia põhjuseks olla antifosfolipiidsündroom, proteiin C või proteiin S defitsiit. Proteiinide C ja S ning antitrombiin III puudulikkus võib olla samuti päritav.

## GEENIMUTATSIOONIDE ESINEMISSAGEDUS JA TROMBOOSIRISK

Pärilikku trombofiliat põhjustavate geenimutatsioonide sagedus on esitatud tabelis 1. Suurenenud tromboosirisk esineb heterosügootsetel (mutatsioon ühes alleelis) ning eriti homosügootsetel (mutatsioon mõlemas alleelis) isikutel. FV ja protrombiini mutatsioonide heterosügootsust on leitud 2–3%-l tervetest isikutest ning 20%-l patsientidest, kellel esinevad veeni tromboosid. Protrombiini ja FV geenimutatsiooniga heterosügootsete indiviidide risk haigestuda veenitromboosi on suurenenud vastavalt 2–5 ja 3–7 korda, samas kui FV mutatsiooni suhtes homosügootse genotüübiga isikutel on tromboosi oht suurenenud 50–100 korda. MTHFRi geenimutatsiooni seos veenitromboosi tekkega on nõrgem ning haigestumisrisk suureneb ainult juhul, kui mutatsioon esineb mõlemas allee-

**Tabel 1.** Venoosset trombembooliat soodustavad geneetilised defektid, nende esinemissagedus ja mõju veenitromboosi riskile (1)

Mutatsioon	Sagedus tervetel (%)	Sagedus tromboosi-patsientidel (%)	Suhteline veenitromboosi riski kasv kordades
Leideni V faktor	Heterosügoidid 2-3	Heterosügoidid 20	Heterosügoidid 3-7 Homosügoidid 50-100
Protrombiin G20210A	Heterosügoidid 2-3	Heterosügoidid 20	Heterosügoidid 2-5
MTHFR C677T	Homosügoidid 5-15	Homosügoidid 15-20	Homosügoidid 2-3

lis. Tervete isikute hulgas leidub MTHFRi geenimutatsiooni homosügootse 5–15% ning tromboosipatsientide seas kuni viiendik. FV, protrombiini ja MTHFRi geenimutatsioonidel on kumulatiivne efekt ning iga lisanduv mutatsioon suurendab tromboosiriski.

Lisaks suurendavad tromboosiriski veel vanus üle 45 aasta, kirurgilised protseduurid, hormonaalse kontratseptsiooni või hormoonasendusravi preparaatide kasutamine, ülekaalulisus, kestev voodirežiim ja isegi pikad lennureisid.

### RASESTUMISE TULEMUSED KEHAVÄLISE VILJASTAMISE KORRAL JA PÄRILIK TROMBOFIILIA

Kehaväline viljastamine ehk IVF (*in vitro fertilization*) on edukalt kasutatav lastetuse ravis nii naise kui ka mehe infertiilsuse korral. Ühe IVF-protseduuriga õnnestub rasedumine tavaliselt 30%-l juhtudest, protseduuri õnnestumine sõltub nii emakasse siiratud embrüote omadustest kui ka endomeetriumi retseptiivsusest. Embrüo implantatsiooni eelduseks on embrüo trofoblasti invasioon emaka limaskestastroomasse ning sellele järgnev lootekestade vaskularisatsioon. Pärilikust tromboofiiliast põhjustatud mikrotrombid emaka spiraalarterites võivad takistada embrüo implanteerumist. Mitmed uuringud on näidanud FV, protrombiini ja MTHFRi mutatsioonide sagedasemat esinemist embrüo implantatsioonihäiretega patsientidel. IVF-protseduuri ebaõnnestumise tõenäosus suureneb mitme geenimutatsiooni esinemisel (5–7).

### PÄRILIK TROMBOFIILIA JA RASEDUS

Rasedus põhjustab naise organismis hüperkoagulatiivse seisundi, mis võib kesta paari sünnitusjärgse nädalani. Hüübimishäiretest tingitud tüsistused on kõige sagedasemad raseduse ja sünnitusega seotud surma põhjused arenenud maades. FV, protrombiini ja MTHFRi geenimutatsioonid mängivad olulist rolli raseduspuhuse süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia tekkes (8, 9). Harvem esineb raseduse ajal tromboose aju, siseelundite ja jäsemete pindmistes veenides (10). Peale selle soodustab kiirenenud verehüübimine ka raseduse tüsistusi, põhjustades preeklampsiat, raseduse katkemist, platsenta enneaegset irdumist või loote kasvupeetust (11). Lisaks soodustab MTHFRi geenimutatsiooni ja folaadivaese dieediga kaasnev hüperhomotsüsteineemia loote väärarengute teket: neuraaloru defekte ja kromosoomipatoloogiaid (12, 13).

### HORMONAALNE KONTRATSEPTSIOON JA HORMOONASENDUSRABI KUI TROMBOFIILIA RISKITEGURID

Mitmed hormoonpreparaadid, mida kasutatakse rasedumise vältimiseks ja klimakteeriliste vaevuste leevendamiseks, suurendavad venoosse tromboosi ja trombembooliate riski 3–6 korda (9, 14). Päriliku tromboofiilia korral on need riskid veelgi suuremad. Päriliku soodumusega naistel püsib suurenenud tromboosirisk kogu hormoonpreparaadi manustamise aja vältel (15). Geenimutatsioonide esinemise korral on aga tromboosirisk suurim hormoonpreparaadi kasutamise

alguses, olles esimesel kasutusaastal 10 korda suurem kui järgnevatel aastatel. Seega, kui naisel on esimesel hormoonide manustamise aastal trombootilisi tüsistusi, tuleks kahtlustada pärilikku trombofiliat soodustavaid geenimutatsioone.

Uuringud on näidanud, et ühtegi hormonaalse kontratseptsiooni ja hormoonasendusravi preparaati ei saa pidada täiesti ohutuks. Kontratseptiivide puhul on täheldatud, et kolmanda põlvkonna preparaadid, mis sisaldavad kas gestodeeni (Femoden, Harmonet, Lindynette, Logest, Minulet ja Mirelle) või desogestreeli (Cerazette, Gracial, Novynette, Marvelon, Mercilon ja Regulon), võivad sagedamini põhjustada tromboosilisi tüsistusi kui teise põlvkonna kontratseptiivid (Tri-Regol, Cilest ja Loette). Tromboosijuhte on kirjeldatud dienogesti (Jeanine) ning drospirenooni (Yarina) kasutajatel (16). Suure tromboosiriskiga naistel soovitatakse kasutada ainult gestageene sisaldavaid preparaate, näiteks levonorgestreelipõhiseid emakasiseseid vahendeid (Mirena) (9). Hormoonasendusravi korral on leitud, et östrogeeni-progestiini põhised preparaadid (Activelle, Climara, Kliane, Kliogest, Novofem ja Trisequens) on suurema tromboosiriski allikaks kui ainult östrogeenil (Estrofem) rajanevad preparaadid (14). Kõigi östrogeenil põhinevate preparaatide kasutamisel suureneb tromboosirisk suuremate annuste korral. Suukaudsete ja transdermaalsete preparaatide (Climara, Divigel, Estrogel ja Estraderm) võrdlemisel on täheldatud väiksemat tromboosiriski nahakaudse manustamise korral (14, 17).

#### LABORATOORSED TESTID VENOOSSE TROMBOOSI RISKI MÄÄRAMISEL

Molekulaargeneetilised uuringud on kallid, seetõttu on naise tromboosiriski hindamisel tähtsal kohal hüübimisjada sõeluuringud – protrombiini aja (PT-INR, *prothrombin time – international normalised ratio*) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (APTT – *activated partial thromboplastin time*) hindamine. Mõlema testi lühenenud aeg viitab suure-

#### Tabel 2. Päriliku trombofiilia hindamise algoritm

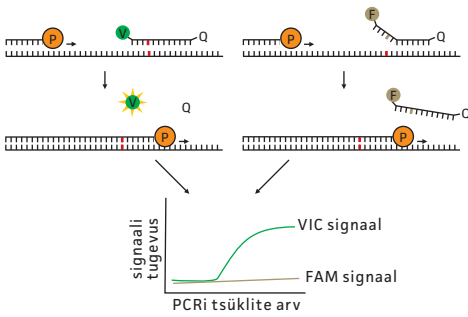
1. Varasem tromboosi esinemine patsiendil või tema perekonnaliikmetel.
2. Tromboosi riskitegurite (vanus > 45 a, operatsioonid, hormonaalse kontratseptsiooni või hormoonasendusravi preparaatide kasutamine ja ülekaalulisus) tuvastamine.
3. Hüübimisraja protrombiini aja (PT-INR) ja aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (APTT) hindamine.
4. Aktiveeritud C-proteiini resistentsuse (APC-R) test.
5. Antifosfolipiidsündroomi (kardioliipinivastased antikehad, luupusantikoagulandid ja luupus-(antikoagulandi-) tundlik APTT) ning antitrombiin III defitsiidi välistamine.
6. Leideni V faktori (FV) G1691A, protrombiini G20210A ja metüleentetrahydrofolaadi reduktaasi (MTHFR) C677T geenimutatsioonide analüüs.

nenud tromboosiohule. Siiski ei saa normi piiridesse jäävate testitulemuste korral välistada tromboosi suurenenud tekkeriski neil patsientidel, kellel esineb päriliku trombofiiliaga seotud geenimutatsioon. PT-INR- ja APTT-testide tegemisel tuleks väga täpselt järgida uuritava vereproovi võtmise, saatmise ja säilitamise ettekirjutusi, millest sõltub tulemuste usaldatavus. APC-resistentsuse (APC-R – *activated protein C resistance*) testi lühenenud aeg viitab pärilikule (FV mutatsioon) või omandatud (hormoonpreparaatide kasutamisest tingitud) trombofiiliale. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb arvestada antifosfolipiidsündroomist või antitrombiin III defitsiidist tingitud omandatud trombofiilia võimalust. Päriliku trombofiilia hindamise algoritm on esitatud tabelis 2.

Geenimutatsioonide määramise eeliseks on see, et selle tulemused patsiendi elu jooksul ei muutu. Vastavate mutatsioonide olemasolu korral ei pea tingimata kujunema trombootilised tüsistused, kuid see võimaldab konkreetsetel juhtudel täpsemalt planeerida ravi.

#### PÄRILIKKU TROMBOFIILIAT SOODUSTAVATE GEENIMUTATSIOONIDE ANALÜÜSIMINE

Nova Vita Kliinikus on võimalik patsiente testida kolme levinuma trombofiiliat soodustava mutatsiooni suhtes: FV G1691A, protrombiini G20210A ja MTHFR C677T suhtes. Kõik DNA-testid tehakse reaalaaja PCRi aparatuuril, kasutades Taqman Pro-



**Joonis 3.** Geenimutatsioonide määramise lihtsustatud skeem. Polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) on lisatud patsiendi DNA, praimerid ja kahte tüüpi signaalproovid. Alleelispetsiifilised signaalproovid on märgistatud erinevate fluorestsentsmärgistega: VIC (V, roheline) ja FAM (F, sinine). Kui märgis on kinnitunud proovi külge, on selle signaal varjatud vaigistaja (Q) poolt. Kui signaalproov seondub komplementaarse DNA järjestusega (VIC), lagundatakse see DNA polümeraasi poolt, märgis vabaneb ja tekkivat fluorestsentsignaali mõõdetakse reaalse PCRi aparaadiga. Kui aga signaalproovi järjestus ei ole komplementaarne patsiendi DNA järjestusega (FAM), jääb proov lahusesse ja fluorestsentsignaali ei teki. Indiviidil on igat geeni kaks koopiat, mistõttu tulemuseks võib olla üks (VIC või FAM, normaalne genotüüp või mutatsiooni suhtes homosügoot) või kaks (VIC ja FAM, mutatsiooni suhtes heterosügoot) signaali.

be alleeldiskrimineerimise tehnoloogiat (vt joonis 3). Patsiendi veeniverest eraldatakse genoomne DNA, amplifitseeritakse mutatsiooni sisaldav järjestus ja genotüüp määratakse alleelispetsiifiliste fluorestsentsmärgistega proovide abil. Analüüsi meetod on väga tundlik ning vastuse saab kiiresti, mõne päeva jooksul.

#### KELLEL ANALÜÜSIDA GEENIMUTATSIOONE?

Geenimutatsioonide määramine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- Viljatud naised, kellel on tehtud vähemalt 3 ebaõnnestunud IVF-protseduuri.
- Naised, kellel on selgusetutel põhjustel olnud vähemalt kaks iseeneslikku raseduse katkemist (eriti pärast 10. rasedusnädalat), loote surma, enneaegset platsenta irdumist või rasket (pre)eklampsiat.
- Hormonaalset kontratseptsiooni, hormoonasendusravi, loomulikku rasestumist või lastetuse ravi planeerivad naised, kui nad kuuluvad ühte või mõlemasse järgmisesse riskirühma:

- patsiendi sugulastel on trombofiliat soodustav geenimutatsioon;

- patsiendil või tema sugulastel on diagnoositud trombootilisi haigusi: süva-veenitromboosi, kopsuarteri tromboembooliat jt.

- Hormonaalse kontratseptsiooni või hormoonasendusravi preparaate tarvitavad naised, kellel on preparaadi esimese kasutamisaasta jooksul esinenud hüübimishäireid (PT-INR- või APTT-test) ja/või tromboosi.
  - Naised, kellel on esinenud trombootilisi nähte enne 50. eluaastat ilma ilmsete tromboosi soodustavate riskiteguriteta.
- Geenianalüüsi ei ole vaja teha kõigile hormonaalse kontratseptsiooni või hormoonasendusravi preparaate kasutavatele naistele (18).

#### MIDA TEHA TROMBOFIILIA SOODUSTAVA MUTATSIOONI KORRAL?

Kuigi FV ja protrombiini geenimutatsioonide korral ei esine kõikidel naistel tingimata trombootilisi tüsistusi (19), on otstarbekas sel juhul eelistada mittehormonaalseid meetodeid rasedusest hoidumiseks ning klimakteriliste vaevuste leevendamiseks. Ainult gestageeni sisaldavad preparaadid (nt Mirena) on ohutumad. Siiski tuleb ka nende preparaadi tarvitamisel jälgida patsienti tromboosile viitavate sümptomite suhtes: ühe jala valu või turse, tugev valu rinnus, eriti kiirgumisega vasakusse kätte, ootamatu õhupuudus, kõhahoog, nägemis- ja kõnehäired või kollaps.

Hüübimisfaktorite geenide mutatsioonid on seotud mitmete rasedustüsistustega. Geenimutatsioonidega rasedatele on näidustatud ravi madalmolekulaarse hepariiniga. Hepariin suurendab antitrombiin III inhibeerivat toimet aktiveeritud koagulatsioonifaktoritele. Eestis on registreeritud järgmised madalmolekulaarsed hepariinid: enoksapariin (Clexane), nadropariin (Fraxiparine) ja daltepariin (Fragmin). Hepariinravi peaks alustama raseduse I trimestril,

enne 10. rasedusnädalat, kuna sagedamini katkeb rasedus just sellel perioodil. Praktilisest seisukohast on otstarbekas alustada injektsioonravi alles pärast loote südame-tegevuse visualiseerimist ultraheliuuringul, 6.–7. rasedusnädalal. Ravi madalmolekulaarse hepariiniga peab rakendama raseduse ajal ning jätkama pärast sünnitust 2–3 kuu vältel poole väiksemates annustes. Sünnitusjärgsel perioodil võib üle minna suukaudsele antikoagulantravile varfariiniga (Marevan), mis on raseduse ajal teratogeensuse tõttu vastunäidustatud. Varfariinravi eeldab patsiendi hoolikat jälgimist hüübimisinäitajate (PT-INR) suhtes, et vältida kõrvaltoimeid.

MTHFRi geenimutatsiooni olemasolu ei seostata niivõrd hormoonpreparaatide tarvitamisest tingitud trombootiliste tüsistustega, kuivõrd ebaõnnestunud IVF-protseduuride ja raseduste korduvate katkemistega. Kas foolhappe- ja B<sub>12</sub>-vitamiini tarvitamine MTHFR C677T mutatsiooniga naistel enne rasestumist ja raseduse ajal raseduse lõpp-prognooši oluliselt parandab, pole praegu teada. Embrüo arengus on foolhappel oluline osa, mistõttu pole nende preparaate tarvitamine rasedatel kindlasti vastunäidustatud.

*avelthut@novavita.ee*

## KIRJANDUS

- Federici C, Gianetti J, Andreassi MG. Genomic medicine and thrombotic risk: who, when, how and why? *Int J Cardiol* 2006;106(1):3–9.
- Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(3):295–304.
- Thambyrajah J, Townend JN. Homocysteine and atherothrombosis –mechanisms for injury. *Eur Heart J* 2000;21(12):967–74.
- Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15(4):954–60.
- Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, et al. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001;76(1):201–2.
- Azem F, Many A, Ben Ami I, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod* 2004;19(2):368–70.
- Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21(10):2694–8.
- Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82(2):610–9.
- Saadatnia M, Tajmirrahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand* 2007;115(5):295–300.
- Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004;251(1):11–23.
- Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1603–10.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485–90.
- Martinez-Frias ML, Perez B, Desviat LR, et al. Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? *Am J Med Genet A* 2006;140(9):987–97.
- Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):S18–27.
- Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160(1):49–52.
- Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):587–93.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112(22):3495–500.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Bmj* 1996;313(7065):1127–30.
- Girolami A, Tormene D, Gavasso S, et al. Long term use of oral contraceptives without thrombosis in patients with FV Leiden polymorphism: a study of 37 patients (2 homozygous and 35 heterozygous). *J Thromb Thrombolysis* 2004;17(2):145–9.

---

**SUMMARY**

---

**Inherited thrombophilia: risks, diagnostics and treatment**

---

Inherited thrombophilia caused by genetic mutations of the proteins directly involved in the blood coagulation enhancement pathway (factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase – MTHFR – C677T) increase the risk of thrombosis and embolism.

In women with these gene mutations thromboembolic complications in using oral contraceptive agents or in receiving hormone replacement therapy have been described more often. They also have increased risk of various complications du-

ring pregnancy (spontaneous abortion, disorders of fetal development and ablatio placentae ante tempus).

Inherited thrombophilia is also frequent reason for embryo implantation failure in IVF treatment. For pregnant women with inherited thrombophilia, treatment with low molecular heparin is indicated from the first trimester of pregnancy and during 2-3 months of the postpartum period.

Genetic tests for the diagnosis of inherited thrombophilia are available in the laboratory of Nova Vita Clinic in Tallinn.