

BELGYÓGYÁSZAT

A thrombophilia klinikai vonatkozásai

Írta: DR. SAS GÉZA, DR. KUNZ GABRIELLA

A "thrombophilia" ma már nem tekinthető kuriózumnak, amely csak a haematológusok szűk rétegét foglalkoztatja. Érdekes, hogy míg a jóval ritkább haemophiliát már több mint ezer éve ismeri az emberiség (már a Talmudban is említés történik róla), addig a thrombophiliát csak harminc éve. Az örökletes vérzékenységet azért is volt könnyebb felismerni, mint a kórosan fokozott alvadékonyságot, mert az e- lóbbi már kora gyermekkorban jellegzetes tünetekkel jelentkezik, a thrombophilia azonban általában csak fiatal felnőtt korban vagy még később manifesztálódik. Addig, amíg a haemophiliás vérzékenységet szinte lehetetlen konkrétan nem felismerni, addig a trombózis sokszor rejtve marad, és csak az évek múlva kialakuló krónikus vénás insufficiencia árulkodik az előzményekről. Mindenekelőtt a thrombophilia fogalmi meghatározása látszik fontosnak.

Thrombophilia alatt értjük a vér fokozott alvadékonyságát, amelyet valamilyen veleszületett gén-hiba okoz. Az esetek túlnyomó többségében arról van szó, hogy a véralvadási rendszer inhibitorainak (antithrombin, protein C, protein S stb.) vagy a fibrinolytikus systéma aktivátorainak képzése csökken. *Akár az alvadási inhibitorok, akár a fibrinolytikus aktivátorok termelődése nem megfelelő, ez az érpályán belül az alvadékképződés irányába mozdítja el a haenostatikus egyensúlyt.* Az örökletes fokozott alvadékképződésnek vannak ritkább okai is (ezzel cikkünk későbbi részében foglalkozunk). Fontos azonban az örökletes, vagy legalábbis veleszületett jeleget hangsúlyozni, mert ez nemcsak fogalmilag különbözteti meg a thrombophiliát például az antiphospholipid syndromától, melyben egy szerzett, autoimmun mechanizmus váltja ki a thrombozist (egyéb tünetek mellett). A thrombophiliát nem téveszthetjük össze a szerzett hypercoagulabilitásnak azon formájával sem, amikor a véralvadási faktorok fokozott aktiválódása eredményezi az intravasalis alvadékképződést, mint ahogy ezt a disseminált intravasculáris alvadás (DIC) esetében látjuk. Ez utóbbiban a véralvadási faktorok nagy mérvű aktiválódása következik be különböző okokból (excessiv mennyiségű thromboplastin beáramlása az érpályába, endotoxin stb.) és ennek a következményét, az alvadék-képződést a fiziológiás védekező mechanizmusok (inhibitorok, fibrinolytikus rendszer) már nem képesek megakadályozni.

Jelen közlemény a klinikai vonatkozásokra összpontosít, és az elméleti kérdéseket csak annyiban tárgyalja, amennyire a megértéshez elengedhetetlenül szükséges.

A thrombophilia okai

A thrombophilia okai közt elsőnek ismerték fel az *antithrombin III* képződésének örökletes zavarát [1]. Az *antithrombin III* a vér legfontosabb természetes *alvadésgátlója*. Olyan fehérje, amely nemcsak a thrombint, hanem az alvadási mechanizmusban szereplő egyéb aktív alvadási tényezőket (aktív X faktor stb.) képes megkötni és ezáltal inaktíválni [2], Jelentőségére utal, hogy *az antithrombin III teljes hiánya az élettel összeegyeztethetetlen* állapot. Általában mennyiségi, illetve minőségi képzési zavart különböztetünk meg. Az előbbi esetben normális funkciójú antithrombin molekulák képződnek, csak csökkent mennyiségben (általában a normál szint 50%-át teszik ki). A minőségi zavarokban az antithrombin III molekulák

funkciója nem megfelelő, vagyis mennyiségileg normális mértékben vannak jelen, azonban a fiziológiás funkciójukat csak csökkent mértékben tudják kifejtetni. Gyakorlati jelentősége van annak a ténynek, hogy a *minőségi képzési zavarok* igen különbözőek lehetnek attól függően, hogy az antithrombin molekula mely részében van a hiba. Ha a molekula aktív helyén van az aminosav-csere, ez a mennyiségi zavarhoz hasonlóan súlyos klinikai képet okoz, ha azonban egyebütt, akkor esetleg csak a heparinhoz való kötődés kóros [3], vagy egyéb rendellenesség jelentkezik, és a thrombosis-hajlam is kisebb vagy akár hiányzik. Vagyis ma már túlhaladott "antithrombin III hiányról" beszélni; a haemoglobinopathiákkal való molekulár-biológiai és klinikai analógia alapján javasoltuk az antithrombinopathiák fogalmának bevezetését [4]. Ez nem csupán szemantikai kérdés, hanem nagyon is gyakorlati, mivel a "major" antithrombinopathiák súlyos thrombosis-hajlammal járnak és tartós alvadégszállítást indokolnak, míg a "minor" antithrombinopathiákban egyedi az elbírálás. Az antithrombinopathiák autosomális domináns öröklődésűek. Ugyancsak thrombophiliát okoz a protein C képződésének veleszületett zavara. A *protein C* olyan fehérje, amely sok tulajdonságában hasonlóságot mutat a prothrombinnal (képződéséhez K-vitaminra van szükség stb.), azonban alvadégszállító tulajdonságú. *Hatását azáltal fejt ki, hogy szerepet játszik a thrombin-generáció gátlásában.* A véralvadási rendszer aktiválódása során thrombin képződik, ami az V. és VIII. faktorokat aktiválja. Az aktivált V. és VIII. faktorok aztán nagyságrendekkel meggyorsítják a thrombin képződését. *Ha nem lenne fékező mechanizmus, akkor ezáltal az érpályákban szinte robbanásszerűen következne be a thrombin-képződés és az egész vér megalvadna.*

Annak, hogy ez a valóságban nem következik be, az az oka, hogy a thrombin-képződés egyben beindítja azt a fékmechanizmust, amely leállítja az excessív thrombin-képződést. A thrombin ugyanis aktiválja a protein C-t, az aktivált protein C (aPC) pedig az V. és VIII. faktorok aktivált formáit inaktiválja, és ezáltal gátolja a thrombin további képződését. A protein C aktiválására az endothel felszínén kerül sor, ahol egy thrombomodulin elnevezésű fehérje segíti elő a protein C aktivációját [5]. Az aktivált protein C-nek az Va és VIIIa faktorokra kifejtett hatásához azonban még egy fehérjére, a *protein S*-re is szükség van. Így érthető, hogy nemcsak a protein C, hanem a protein S-aktivitás csökkenése is thrombosis hajlamot okoz [6]. Akárcsak az antithrombin esetében, a protein C és protein S csökkent aktivitását vagy az okozza, hogy normál aktivitású molekulák képződnek kisebb számban, vagy funkcionálisan csökkent értékű protein C és protein S hozza létre a thrombosis-hajlamot. A protein S esetében külön bonyolítja a helyzetet az a körülmény, hogy a molekulák nagyobbik része egy fehérjéhez (C4b-kötő fehérje) kötődik és csak a szabad protein S képes az aktivált protein C hatását elősegíteni. Mivel a protein C aktiválódása az endothel-sejtek felszínén elhelyezkedő thrombomodulinhoz kötött, érthető, hogy a protein C elsősorban a kiserekben (venulák, kapillárisok) fejt ki hatását. *A protein C teljes hiánya ezért a kiserekben intravasculáris elzáródást és következményes necrosist hoz létre.* Ez magyarázza, hogy a protein C-hiányra nézve homozygota újszülöttnél testszerte bőrnecrosisok alakulnak ki (purpura fulminans neonatorum) [7]. A jelenség pathogenesisét tekintve rokon a heterozygota protein C-hiányos betegekben kialakuló *kumarin-necrosissal*; ez utóbbi esetében a kumarinkezelés következtében igen alacsony értékre csökken a protein C-szint. Az események láncolatát az adja, hogy a heterozygota protein C-hiányos betegben thrombosis lép fel, amelyet kumarinnal (Syncumaral) kezelnek. Ezáltal a már eredetileg is alacsony (kb. 50%-os) protein C-szint az anti-K vitamin hatására csaknem 0-ra zuhan. A protein C biológiai felezési ideje 8-12 óra között

van, ami magyarázza, hogy a nagy adagú kumarin-therápiát követően 1-2 nap múlva alakul ki a jellegzetes haemorrhagiás bőrnecrosis [8].

Újabban merül fel, hogy egy további tényező is szerepet játszik a protein C thrombinképződést gátló hatásában, amelyet *aPC-kofaktor*nak neveztek el [9].

Valószínű azonban, hogy nem önálló újabb fehérjéről van szó, hanem a véralvadás V. faktorának bizonyos mutánsa(i) okozza(ák) a jelenséget. Olyan V. faktor képződik ezekben az esetekben, amely a thrombin-képződést képes elősegíteni, azonban ezt a thrombin-képződést fokozó hatást az aktivált protein C (aPC) nem képes leállítani, mert az V. faktor molekuláris szerkezetében ott van a kóros eltérés, ahol az aktivált protein C-nek hasítania kellene [10].

Ma úgy tűnik, ez a leggyakoribb genetikai defektus, amely thrombosis-hajlamot teremt. Lehetséges azonban, hogy az aPC-rezisztencia előidézésében nemcsak a hibás V.-faktor-képzés az egyetlen tényező [Dahlbeck 1994, személyes közlés].

A véralvadás inhibitorai közé sorolható még a *heparin cofaktor II* is. E fehérje annyiban hasonlít az antithrombin III-hoz, hogy thrombin-inaktiváló hatását a heparin nagy mértékben képes fokozni. Az aktivált X-faktor inaktiválásában azonban nem játszik szerepet, és a thrombin-inaktiválásban is kvantitatíve alárendelt szerepű. Valószínű, hogy a hiánya csak ritkán okoz thrombosis-hajlamot [11].

Jóval kevésbé bizonyított a fibrinolytikus rendszer különböző defektusainak szerepe a thrombophilia pathogenezisében. Még leginkább az igen ritka *plasminogén-hiány* esetében tekinthetjük bizonyítottnak a thrombosis-hajlamot [12]. A szöveti tissue-type (t-PA) plasminogen activator-hiány, vagy a plasminogen activator inhibitor (PAI) megnövekedett mennyisége kaphat szerepet a thrombophilia pathogenezisében, bár valószínű, hogy ezek a defektusok nem önmagukban, hanem egyéb defektusokkal kombinálódva hozzák létre a klinikailag is manifesztálódó thrombosis-hajlamot [13].

Korábban a véralvadás úgynevezett "intrinsic" mechanizmusának egyik fontos tényezőjeként tartottuk nyilván a *XII. (Hageman) faktort*. Mivel a thrombin-képződés folyamatában in vivo az "intrinsic" alvadási mechanizmus nem játszik szerepet, nem csoda, hogy a XII.-faktor hiányos betegek, noha üvegcsőben nem alvad a vérük, klinikailag mégsem vérzékenyek. Sőt, éppenséggel thrombosisra hajlamosak és a defektus névadója, az elsőként leírt beteg, Hageman is tüdőembóliában halt meg. A thrombophiliát az magyarázza, hogy a XII.-faktor a vér fibrinolytikus rendszerének egyik fiziológiás aktivátora, így hiánya csökkent fibrinolitikus eredményez.

A thrombophiliának számos egyéb, de ritkán előforduló okát ismertették. A fibrinogén-képzés bizonyos veleszületett zavarai járhatnak thrombosis-hajlammal. A *dysfibrinogenaemiák* ugyan általában alvadászavart, azaz vérzékenységet okoznak, vannak azonban olyan formáik is, amelyek éppenséggel fokozott alvadékonysággal járnak. Ennek az az oka, hogy a genetikai hiba a fibrinogén molekulának azon a szakaszán van, ahol a fibrin-képződés után a fibrinolytikus enzimnek (a plazminnak) hatnia kellene. A fibrinogén molekulának az a része is kóros lehet, ahol a plasminogénnel való kötődés jön létre. Mindezek a genetikai hibák végül is arra vezetnek, hogy az érpályán belül képződött alvadék nem oldódik fel, hanem fokozatosan növekszik és thrombosis alakul ki.

A vérplazma fehérjéinek egyike az úgynevezett "histidin rich glycoprotein". Ez a fehérje igen erősen képes kötni a heparint. Ha termelődése veleszületett okból kifejezetten fokozott, ez a fiziológiás heparin-szint csökkenését eredményezi, ami viszont fokozott thrombosis-hajlamot eredményez [14].

Jól ismert az is, hogy a *homocysteiriaemia homozygota formája* is (egyéb tünetek mellett) thrombosisokat eredményez. Többnyire vénás, de artériás thrombosisok is

fellépnek. A jelenség oka az, hogy ezekben az esetekben az ér endotheliuma károsodott és ez vezet thrombosis-hajlamra [15].

Nehéz annak a megítélése, hogy az egyes genetikai defektusok milyen gyakran állnak a thrombosisok hátterében. Az idevonatkozó statisztikai felmérések eredményét egyrészt a mintavétel módja, másrészt az alkalmazott laboratóriumi módszerek befolyásolják.

Egyes statisztikák az összes thrombosisos beteg értékelésén alapulnak, vagyis a laboratóriumi vizsgálatokat minden esetben elvégeztük, függetlenül a beteg korától [16].

Komoly hibaforrást okozhat azonban az, hogy a thrombosisok jelentős része nem jár klinikai tünetekkel. Következésképpen a thrombophiliás betegek jelentős részét nem is vizsgálják meg. További hibaforrást jelentenek a laboratóriumi vizsgálatok, ugyanis az egyes tanulmányok nemcsak a vizsgált tényezők számában különböznek, hanem abban is, hogy mennyire érzékeny módszert alkalmaznak. Minél érzékenyebb eljárást használ egy-egy laboratórium egy bizonyos defektus kimutatására, annál nagyobb számban tudja azt detektálni.

A thrombophiliák diagnosztikája

A veleszületett thrombosis-hajlamnak vannak bizonyos közös klinikai jellegzetességei, függetlenül attól, hogy melyik tényező képzésének zavarai állnak a háttérben. Általában jellegzetes az, hogy már fiatal korban fellépnek és családi halmozódást mutatnak. Ugyancsak jellegzetes, hogy olykor a thrombosis szokatlan helyen (sinus sagittalis, v. portae, v. mesenterica stb.) jelentkezik. Ezek hiánya azonban nem zárja ki a thrombophiliát: különösen a kisebb zavart okozó defektusok esetében lehetséges, hogy a család egyetlen tagján, idős korban lép fel a thrombosis és csak a véletlenül elvégzett laboratóriumi vizsgálat deríti ki a genetikai hibát. Ráadásul a biokémiai módszerekkel kimutatható defektus nem okvetlenül jár klinikai tünetekkel (thrombosisal).

Ma úgy tűnik, hogy elsősorban az antithrombin III. képződésének zavarai járnak a legkifejezettebb thrombosis-hajlammal, de az antithrombinopathiák közül is elsősorban azok, amelyek komoly funkciókieséssel járnak. Az antithrombin III. teljes hiánya az élettel összeegyeztethetetlen állapot, de a heterozygotákban előforduló 50%-os aktivitás már komoly vénás thrombosisrizikót jelent. Az orális antikonceptívumok szedése után ezekben a betegekben hónapokon belül fellép a thrombosis. (Az egyéb inhibitor defektusok, például a protein C és protein S stb. hiánya, jóval ritkábban okoz thrombosisot a fogamzásgátló tabletta szedése kapcsán.) A szülés után fellépő thrombosis is jellemző az AT-III. hiányra. Az antithrombin III. képzésének azonban vannak jóval enyhébb funkciókiesést okozó zavarai is, ezek csak egyéb genetikai defektusokkal, vagy más, thrombosisot okozó "külső" tényezőkkel (például trauma, hosszas ágynyugalom stb.) társulva hoznak létre véralvadékot az érpályán belül. Az antithrombinopathiáknak az a csoportja, melyet a heparin-kötő hely defektusa jellemez, általában csak homozygota formában manifesztálódik klinikai tünetekkel; érdekes módon azonban ilyenkor nemcsak vénás, hanem artériás thrombosisok is felléphetnek [17, 18].

A protein C-aktivitás csökkenése is vénás thrombosisokkal jár, viszonylag gyakori a felületes thrombophlebitis. A protein C-hiány jellegzetessége a haemorrhagiás bőrnecrosis, amely szerencsére csak ritkán lép fel. Régebben gyakrabban láttuk, amikor a thrombosis kezelését nagy adag (napi hat tabletta) Syncumarral kezdtük. Mivel ma a heparin-terápia képezi a friss thrombosis kezelésének alapját, és a

Syncumarra való áttérést csak később, a heparinnal átfedésben jóval kisebb (napi 1-2 tablettá) adagokkal végezzük, valószínű, hogy szinte nem is fordul elő a gyakorlatban a kumarin-necrosis.

A protein S-hiány heterozygota formában 50% körüli a protein S-aktivitás. Az esetek mintegy kétharmadában vénás thrombosisal jár [19], de a betegek egyharmadában artériás thrombosisot okoz. A protein S-hiány csak igen ritkán jár bőrnecrosisal, a hossz- szabb biológiai felezési idő miatt.

Kevés adattal rendelkezünk az aPC- kofaktor hiányának klinikumáról, de ez valószínűleg .elsősorban vénás thrombosisra hajlamosít.

A fibrinolitikus rendszer defektusai is inkább vénás thrombosisal járnak, de az okozati összefüggés kevésbé bizonyított, mint az alvadási rendszer inhibitorainak esetében. A homocysteinaemia homozygota formáját egyaránt kísérhetik vénás és artériás thrombosisok.

A közlemény célkitűzését meghaladja a labordiagnosztika ismertetése. Általában az aktivitást meghatározó tesztek használjuk "screening" jelleggel, az antigén-szintet meghatározó eljárásokat csak kiegészítésként alkalmazzuk annak megítélésére, hogy mennyiségi vagy minőségi defektusról van-e szó. Ma már döntően gyári-előállítású kiteket használunk az egyes defektusok kimutatására, amelyek ugyan megkönnyítik és pontosabbá is teszik a meghatározásokat, de - magas árak miatt - korlátozzák a vizsgálatokat. Ezért általában csak a klinikai adatok alapján valóban thrombophilia-gyanús esetekben végezzük el a vizsgálatokat, annak tudatában, hogy ezáltal egyes esetekben feltáratlan marad a pathogenetikai háttér.

Fiatal (elsősorban nő) betegek esetében, ha nincsen családi thrombosis- anamnézis, mindig gondolni kell az antiphospholipid syndroma (lupus anticoagulant) lehetőségére is, különösen akkor, ha a thrombosishoz egyéb jellemző klinikai tünetek is társulnak (ismétlődő abortusok, thrombocytopenia stb.).

A thrombophilia terápiája

Mivel azok a genetikai defektusok, amelyek a thrombophilia hátterében állnak, igen különböző mértékben hajlamosítanak thrombosisra, nem lehet egységesen kezelni az érintett betegeket sem. Friss thrombosis esetében természetesen kezelni kell a betegeket, és általában ezekben az esetekben érvényesek a thrombosis kezelésének általános szabályai. Bizonyos megszorításokat azonban az egyes defektusok esetében mégis tenni kell, itt elsősorban ezeket tárgyaljuk.

Ha nem volt előzőleg ismert az antithrombinopathia fennállása, a thrombosisos betegben éppen az a körülmény hívhatja fel a figyelmet e defektusra, hogy a szokásos heparin-adagok mellett nem nyúlik meg kellőképp az alvadási idő (illetve a parciális thromboplastin idő). Ilyenkor emelhetjük a heparin adagját, azonban tudnunk kell, hogy ezáltal tovább csökken a beteg vérében az antithrombin-szint. (A heparin-antithrombin komplex ugyanis gyorsan távozik a keringésből.) Elvben ilyenkor hasznos lehet az antithrombin III. készítmények alkalmazása. Hazánkban az Immuno cég antithrombin III. készítménye, a Kabi Atenatív készítményei törzskönyvezettek. Alkalmazásuknak rendkívül magas árak szab határt: egy kezelés ára félmillió forintot is kitehet. Ezért a gyakorlatban csak a súlyos, életveszélyes esetekben adunk antithrombin III. készítményt. Ha ez nem lehetséges, friss fagyasztott plasmát adunk (mint antithrombin-forrást), és emeljük a heparin adagját (1500 e/kg/nap). Mindenképpen ajánlatos azonban a szokásosnál hamarabb, akár azonnal elkezdni a Syncumar-terápiát az AT-hiány okozta thrombosisosok esetében.

A thrombosis aktív tüneteinek lezajlása után célszerű az alvadásgátló (Syncumar) kezelést folyamatosan fenntartani. Gondot az jelenthet, ha a beteg gyermeket akar; mivel terhességben kontraindikált a Syncumar, kis- molekula-tömegű (LMW) heparin adása ajánlott végig az egész terhesség alatt (sőt, már a tervezett koncepció idejétől), de legalábbis a terhesség első harmadában. (Ezután már nem áll fenn a kumarin-embriopathia veszélye.)

Az irodalom nem teljesen egységes az orális anticoaguláns kezelés fenntartásának időtartamát illetően. Álláspontunk az, hogy ha a beteg thrombosis-hajlamát "major" antithrombino- pathia okozza, és az már okozott mély- véna-thrombosis, a beteg élete végéig szedjen Syncumart, ez jelent számára kisebb rizikót. "Minor" antithrombinopathia esetében törekszünk az alvadásgátló kezelés fenntartására. Döntésünket nagy mértékben befolyásolja az, hogy a tartós alvadásgátló-kezelés fenntartásának milyenek a lehetőségei (az ellenőrzés lehetősége, a beteg intelligenciája, kísérő betegségek stb.). Antithrombin-készítményt profilaktikusan csak ritkán adunk; a szokásos műtétek, szülés stb. esetében a kismolekula-tömegű heparin-készítmények (Fraxiparin) elegendő védelmet nyújtanak ezekben az esetekben.

A protein C és a protein S részleges hiánya (vagyis a szokásos heterozygota állapotok) kisebb thrombosis-kockázatot jelentenek, mint az antithrombin defektus [20]. Ha thrombosis lép fel ezekben az esetekben, a szokásos heparin-kezelést alkalmazhatjuk megszorítás nélkül. Ha tudott a protein C-hiány, a Syncumart csak legalább 10 napi heparin-kezelés után, óvatosan, akár csupán 1/4 tablettával elkezdve adjuk, fokozatosan emelve a dózist, és a heparin-védelmet fenntartva. Több protein C-hiányos betegünkben is sikerült e módszerrel a tartós alvadásgátló kezelést beállítani, noha előzőleg típusos kumarin-nekrózis estek keresztül. Ma már ezekben az esetekben is elfogadható alternatívát jelenthet az LMW heparinok tartós alkalmazása.

Álláspontunk szerint a tartós alvadásgátló (Syncumar) kezelés fenntartása azokban az esetekben indokolt, ha a beteg előzőleg mélyvéna thrombosison vagy/és tüdőembóliákon esett át. Nézetünket nem minden kutatócsoport osztja, vannak, akik az alvadásgátló kezelés fenntartását ítélik nagyobb kockázatnak, mint a thrombosis ismétlődését, és csak akkor véglegesítik az alvadásgátlást, ha újabb thrombosis jelentkezik. Nyilván döntésünkben a körülményeket kell mérlegelni; súlyos thromboembóliás epizód esetén, ha a Syncumar-szedésének nincs akadálya, mi az életfogytiglan alvadásgátlást ajánljuk. Ez vonatkozik az egyéb defektusokkal kapcsolatos mélyvéna- trombosisokra is.

A tartós alvadásgátló kezeléssel kapcsolatos liberális nézetünk mellett számos érv szól. Ma már nem jelentenek komoly gondot a hypertonia, nyombélfekély stb., amelyek valóban akár fatális vérzéses szövődmények okozói lehetnek. Másrészt eleve gondosan válogattuk a tartós alvadásgátló kezelésre állított betegeinket, így az alkoholisták, pszichopáták stb. esetében eltekintünk a hosszas alvadásgátlástól. Bizonyos, hogy saját igen jó eredményeinket az is befolyásolta, hogy az általunk beállított betegeket lehetőleg saját ambulanciánkon ellenőriztük, részletes diétás útmutatóval láttuk el és a későbbiekben is a felmerülő problémák (foghúzás, műtétek, terhesség stb.) megoldásában segítettük őket. Nem utolsó sorban a laboratóriumi ellenőrzés megbízhatósága (megfelelő trombolasztin készítmény, normál kontroll plasma, a nemzetközi standarddal való folyamatos ellenőrzés) biztosítéka a tartós alvadásgátló kezelésnek.

Irodalom

1. Egeberg, O.: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 13: 516-530. (1965)
2. Blajchman, M. A.: An overview of the mechanism of action of antithrombin and its inherited deficiency status. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5 (1): 55-61 (1994)
3. Sas, G.: The biology of antithrombins. CRC Press Inc. Boca Raton Florida, USA, 115-140 (1990)
4. Sas, G.: The antithrombinopathies. *Clinical spectrum. Biomedical Progress.* 6: 25-28 (1963)
5. Glouse, L. H., Cornp P.C.: The regulation of haemostasis. The protein C system. *N. Engl. J. Med.*, 314: 1298-1303 (1986)
6. Walker, F. J.: Regulation of activated protein C by a new protein: a possible function for bovine protein. *S. J. Biol Chem.* 255: 5521-5526 (1980)
7. Martiniak, E., Wilson, H. D., Marljar, R. A.: Neonatal purpura fulminans: A genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 65: 19-20 (1985)
8. Virgil, L. R., Williamson, K., Hoppensteadt, D" Walengu, J" Fareed, J.: Protein C antigen deficiency and Warfarin necrosis, *Am. J. Clin. Pharm.* 86(5): 653-655 (1986)
9. Dahlback, B., Carlson, M., Svenson, P.].: Familial thrombophilia due to a previously unrecogiiized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to APC. *Prof. Nat. Ac. Sci. USA*, 90: 1004- 1008 (1993)
10. Bertina, R. M., Koelernan, B. P. C" Koster, T.. Rosentaal, F., Dirverg, R. J. et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 369-371 (1994)
11. Tran, T. H., Marbet, G. A., Duckert, F.: Association of hereditary heparin cofactor II deficiency and thrombosis. *Lancet*: 413-416 (1985)
12. Dolan, G., Preston, F.: Familial plasminogen deficiency and thromboembolism. *Fibrinolysis* 2 (suppl. 2): 26 (1988)
13. Heijboer, H., Brabjes, D. P. M., Biiller, H. R., Sturk, A., Then Cate J. V. V. et al: Deficiencies of coagulation-inhibiting and íbrinolytic proteins in outpatients with deep vein thrombosis, *N. Engl. J. Med.* 323: 1512-1516 (1990)
14. Engesser, L., Lufi., C., Briet, E., Brommer, E. J. P: Familial elevation of plasma histidine rich glycoprotein in a family with thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 67: 355-358 (1987)

15. Rees, R. M., Rodgers, G. M.: Homocysteinaemia: association of a metabolic disorder with a vascular disease and thrombosis. *Thromb. Res.* 71: 337-359 (1993)
16. Pabinger, I., Brücker, S., Kyrle, P. A, Schneider, B., Korninger, H. C.: Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S, prevalences in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 3: 547- 553 (1994)
17. Sas, G: Defects in serine protease inhibitors. XIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. and Haemost.* 1 (58): 915 (1987)
18. Finazzi, G" Barbui, T.: Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb. Haemost.* 71 (1): 15-19 (1994)
19. Hirsch, J., Pivella, F., Pini, M.: Congenital antithrombin III deficiency, incidence and clinical features. *Am. J. Med.* 87 (suppl. 3 B), 3B-34S (1989)
20. Girolam, A., Simioni, P., Girolami, B., Marchiori A., Zanardis: Hereditary proten S defects: a study of 52 patients, and a proposal for practical purposes. *Thromb. Res.* 65 (suppl. 1) 582 (1992)

Dr. Sas Géza

HIETE Haematológiai Tanszék
1502 Budapest, Daróczi út 24.
Pf. 44.