

Komplikasyonlu gebeliklerde trombofili

Thrombophilia in complicated pregnancies

Ayşe Şahin¹, Mahmut Nedim Çiçek²

ÖZET

Amaç: Gebelik komplikasyonlarında trombofilik faktörlerin görülme sıklığını ve etiyolojideki yerinin araştırılması.

Yöntemler: Komplikasyonlu gebeliği olan 54 hasta ve sağlıklı 40 gebe olgu çalışma kapsamına dahil edildi. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protein S, protein C, anti-trombin eksiklikleri araştırıldı.

Bulgular: Komplike gebeliği olan 54 hastanın 29'unda preeklampsi, 18'inde intrauterin büyüme geriliği ve 7 olguda ise intrauterin fetal kayıp saptandı. En sık gözlenen bozukluk FVL mutasyonu idi. FVL mutasyonu hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %27,2 ve %10 olup istatistiksel olarak anlamlı idi. Protein S, protein C, anti-trombin eksiklikleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gözlenirse de anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: FVL mutasyonu hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Protein C ve anti-trombin eksiklikleri diğer gebelik komplikasyonlarından ziyade preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Klinisyenler başta preeklampsi olmak üzere komplike gebeliklerde trombofiliyi göz önünde bulundurmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden, protein C, protein S, anti-trombin, komplike gebelik

GİRİŞ

Kalıtsal kanama bozukluklarının yaşam boyu sorunlar yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen kalıtsal trombotik bozukluklar yeni tanımlanmaktadır. Kalıtsal trombofili tromboembolik hastalık riskini artırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, tekrarlayıcı venöz tromboemboliler, pozitif aile hikayesi ve genç yaşta görülmesidir [1]. Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Bu durum ge-

ABSTRACT

Objective: To investigate the incidence and etiology of pregnancy complications associated with thrombophilic factors.

Methods: Fifty-four patients with complicated pregnancy and 40 healthy pregnant subjects were included the study. Factor V Leiden (FVL) mutation, protein S, protein C, anti-thrombin deficiency levels were investigated.

Results: Of the 54 patients with complicated pregnancy, 29 had preeclampsia, 18 had intra uterine growth retardation, and 7 had intrauterine fetal loss. The most common defect was FVL mutation. FVL mutations in patient group and the control group were 27.2% and 10%, respectively, which were statistically significant. The protein S, protein C, and anti-thrombin deficiencies were found higher in the patient group compared to control ($p>0.05$ for each).

Conclusion: FVL mutation was found higher in patient group compared to the control group, Protein C deficiency and anti-thrombin deficiency were related to preeclampsia but not other pregnancy complications. Clinicians should take into account the thrombophilia in complicated pregnancy, especially preeclampsia. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (4): 497-502

Key words: Factor V Leiden, protein C, protein S, anti-thrombin, complicated pregnancy

beliği nedeniyle beş kat artmış tromboemboli riski olan kadınlar için daha da önemlidir [2].

1980'lerden sonra önce protein C, ardından protein S eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır [3]. 1993 yılında Dahlback tarafından bulunan ve aktive protein C direnci olarak adlandırılan defektin ise en sık rastlanan tromboz etkeni olduğu gösterilmiştir [4]. 1994 yılında da aktive protein C direncinin nedeni olarak Faktör V'deki bir nokta mutasyonu ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon Faktör V Leiden (FVL) olarak adlandırılmış-

¹ Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

² Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Correspondence: Ayşe Şahin,

Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hast., Kadın Hast. ve Doğum Klin, Diyarbakır, Türkiye Email: draysesahin@yahoo.com

Received: 18.10.2013, Accepted: 04.11.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

tır [5]. FVL mutasyonu kalıtsal trombofilinin en sık sebebidir [6].

Ağır preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin fetal kayıp, maternal, fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluştururlar. Bu komplikasyonların nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, maternal-fetal dolaşımında yetersizliğe yol açan plasentadaki anormalliklere, hemostaz bozukluklarına ve tromboza bağlı olduğu da savunulmaktadır [1]. Koagülasyonun aktive olmasıyla trombin-antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yıkımı normal gebeliklerin uteroplasental dolaşımında saptanmıştır [7]. Kalıtsal trombofilinin tromboza öncü bir zemin hazırlaması, bu değişiklikleri arttırıcı bir etki yaratarak utero-plasental yetmezliğe yatkınlık oluşturur [8]. Kalıtsal trombofilinin gebelik komplikasyonlarındaki rolü netleştikçe, antitrombotik tedavi gibi tedavi yöntemleri, önleyici ve tedavi edici şekilde kullanılabilir.

Bu çalışmanın amacı komplike ve normal gebelerdeki antitrombin, protein C, protein S eksikliklerinin ve FVL mutasyonunun görülme sıklığını saptamak, bu trombofililerin gebelik sonuçlarına etkilerini değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Şubat 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran gebeler çalışmaya dahil edildi. Hasta grubu yatarak takip ve tedavi gören aynı haftalarda (24-42 hafta) gebeliği olan gebelerden oluşturuldu ve aşağıdaki kriterlere göre, preeklampsi (veya eklampsi), intrauterin gelişme geriliği (IUGG), intrauterin fetal kayıp (IUFK) ve kontrol grubu olmak üzere ayrıca alt gruplara ayrıldı. Preeklampsi, arterial tansiyonun en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olması, stikle en az iki veya üç pozitif proteinüri ve ödem olarak tanımlanmıştır. IUGG, seri takiplere gelen gebelerde ultrasonografik fetal gelişimin normal persentilden sapması ve doğum kilosunun 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmıştır. IUFK 24. gebelik haftasından sonra belirlenebilen bir neden olmaksızın saptanan fetal ölüm olarak tanımlanmıştır.

Kontrol grubuna poliklinikte antenatal takibi yapılan, 24-42 gebelik haftalarında gebeliği olan ve takibi boyunca gebeliği komplike eden herhangi bir patolojisi olmayan doğuma kadar prospektif takiplerinde herhangi bir komplike saptanmayan ve varsa önceki gebeliklerinde obstetrik anemnezi komplike olmayan gebeler dahil edildi. Çoğul gebeliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün gebelere periferik venöz kanda protein C, protein S, antitrombin ve FVL mutasyonu çalışıldı. Protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri SÜMTF Merkez Laboratuvarı Hematoloji Ünitesinde Diagnostica Stago Compact tam otomatize koagülometri cihazı ile çalışıldı. Protein C, protein S ve antitrombin için içinde 0,2 cc sodyum sitrat olan tüplere 1,8 cc kan alınarak, örnekler plazma ayrılana kadar 3000 devir / dakikada 5 dakika santrifüje edildi. Ayrılan plazmalar bekletilmeden çalışıldı. Protein C aktivitesi: STA-Staclot protein C kiti, STA analizatörlerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'nin uzamasına bağlı olarak fonksiyonel protein C seviyesinin kantitatif ölçümü için kullanıldı. Protein C değerleri yüzde (%) cinsinden otomatik olarak STA Compact cihazdan verilmektedir. Protein C seviyesi %10-120 arasında gözlenmekte ve %70-130 arası testin normal aktivite değeri olarak belirtilmektedir. Protein S aktivitesi: STA Staclot protein S kiti STA analizatörlerinde Faktör Va'nın inhibisyonu prensibine bağlı olarak fonksiyonel protein S seviyesinin kantitatif ölçümü için kullanıldı. Protein S değerleri yüzde cinsinden otomatik olarak STA kompakt cihazından verilmektedir. Protein S seviyesi %10-150 arasında gözlenmekte ve %60-123 testin normal aktivite değeri olarak belirtilmektedir. Antitrombin aktivitesi: Liatest AT kiti spesifik antikorlar ile kaplı mikrolateks partiküllerinin süspansiyonu tarafından üretilen ışığın absorbanasının ölçümü ile antitrombin konsantrasyonunun kantitatif tayini için kullanıldı. Antitrombin seviyesi %25-120 arasında gözlenmekte normal aktivite değeri %80-120 olarak belirtilmektedir.

Faktör V Leiden mutasyon analizi için alınan örnekler çalışılana kadar +4 derecede saklandı. Çalışma esnasında EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 'Factor V Leiden Kit' kullanılarak izole edildi. İzole edilen DNA'lar LightCycler Real Time PCR (Roche) kullanılarak polimorfizm saptandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 13.0 Windows paket programı kullanıldı. Verilerin özeti, ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada independent sample t test kullanıldı. Alt gruplar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda 54, kontrol grubunda 40 olmak üzere 94 gebe dahil edildi. Hasta grubunda 29 preeklampsi (%53,7), 18 İUGG (%33,3) ve 7 (%13) intaüterin fetal kayıp tanısı almış gebe mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Alt gruplara göre hasta sayıları ve oranları

	Hasta Sayısı	Oran (%)
Preeklampsi	29	53,7
İUGG	18	33,3
İUFK	7	13,0
Toplam	54	100

İUGG: intrauterin gelişme geriliği İUFK: intrauterin fetal kayıp

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan her iki grup arasında yaş, gravida, para, abortus ve kan örneklerinin alındığı gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Doğum kilosu ve doğum zamanındaki gebelik haftası ve sezaryenle doğum oranları açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Parametre	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş (yıl ± SS)	27,92 ± 6,60	27,65 ± 5,82	0,834
Gravida	2,44 ± 1,77	1,95 ± 1,25	0,137
Para	1,16 ± 1,42	0,90 ± 1,27	0,351
Abortus	0,37 ± 0,69	0,23 ± 0,61	0,320
Gebelik haftası	33,5 ± 3,79	34,2 ± 3,20	0,760
Doğum haftası	33,87 ± 3,89	38,75 ± 1,27	<0,001
Doğum ağırlığı (gram)	1748 ± 737	3305 ± 413	<0,001
Sezeryan oranı (%)	74	30	<0,001

Çalışma grubunda 23 (%42,5) hastada en az bir adet trombofilik faktör tespit edilmiş olmakla be-

haber 3 hastada ise 2 adet trombofilik defekt tespit edilmiştir. Multipl faktörlü hastalar preeklampitik hasta grubundan olup İUGG ve HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampsi komplikasyonlarıyla birlikte göstermekte idi.

Hasta grubunda ağırlıklı olarak tespit edilen trombofilik defekt FVL mutasyonudur. Çalışmaya dahil edilen 1 gebede homozigot FVL mutasyonu tespit edilmiş olup, preeklampitik alt grupta, İUGG ile komplike olmuş bir gebe olduğu izlenmektedir. Heterozigot mutasyon oranı ise 15 gebede %27,7 olarak tespit edilmiştir. Preeklampitik grupta 10(%34,4) hastada, İUGG grubunda 4 (%22,2) ve İUFK grubunda 1 (%14,2) hastada FVL mutasyonu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 4 (%10) gebede FVL heterozigot mutasyon tespit edilmiş olup gruplar arasında çalışma grubunun tamamı ve preeklampitik alt grupta yapılan istatistiklerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Protein S eksikliği ve antitrombin eksiklikleri daha düşük oranlarda tespit edilen trombofilik defektler olarak karşımıza çıkmaktadır. Protein C eksikliği ise yalnızca bir preeklampitik hastada karşımıza çıkan trombofilik defekt olarak izlenmektedir. Antikoagülan faktör eksikliklerinden protein S ve antitrombin eksiklikleri yalnızca preeklampitik alt grupta istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına göre FVL mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerinin dağılımı ve trombofilik faktörlerin alt gruplara göre dağılımı Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarına göre Faktör V Leiden mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerinin dağılımı. (FVL: Faktör V Leiden, PS: Protein S, PC: Protein C, AT: Antitrombin)

	Hasta (n=54)	Kontrol (n=40)	p
FVL Mutasyonu (%)	15 (27,7)	4 (10)	0,019*
PC Eksikliği (%)	1 (1,8)	0	0,392
PS Eksikliği (%)	7 (12,9)	1 (2,5)	0,074
AT Eksikliği (%)	3 (5,5)	0	0,133

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. Trombofilik faktörlerin hasta alt gruplarına göre dağılımları

	Preeklampsi (n=29)	İUGG (n=18)	İUFK (n=7)	Toplam (n=54)
Faktör V Leiden n (%)	10 (34,4)*	4 (22,2)	1 (14,2)	15
Protein C n (%)	1 (3,4)	-	-	1
Protein S n (%)	5 (17,2)*	1 (5,5)	1 (14,2)	7
Antitrombin n (%)	3 (10,3)*	-	-	3

İUGG: intrauterin gelişme geriliği, İUFK: intrauterin fetal kayıp, *Fark istatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Preeklampsi, İUGG, İUFK ciddi obstetrik komplikasyonlardır. Altta yatan temel faktörlerden birisi de utero-plasental yetmezliktir. Koagülasyonun aktive olmasıyla trombin-antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yetersiz yıkımı trombotik tıkaçlara ve sonuçta uteroplasental yetmezliğe yol açar.

Gebelik, trombojenik aktivitenin arttığı edinsel bir durumdur. Gebeliğe bağı koagülasyon sistemindeki değişiklikler, kalıtsal trombofil nedeniyle sahip olunan trombojenik eğilimi kuvvetlendirerek klinik hastalık oluşumuna neden olabilir [7,9].

Çalışmamıza dahil edilen gebelerin yalnızca birinde homozigot FVL mutasyonu tesbit edilmiş olup preeklampitik alt grupta yer almakta idi. Hasta grubundaki Faktör V heterozigot mutasyon oranı %27,7 iken; çalışmamızdaki sağlıklı gebelerde Faktör V heterozigot taşıyıcılık oranı %10 olarak tespit edilmiştir. De Stefano ve ark.'nın yaptıkları epidemiyolojik araştırmalarda sağlıklı kişilerde Faktör V Leiden heterozigot mutasyon görülme sıklığı %9.1 olarak verilmektedir [10]. Ülkemizden yapılan 2 çalışmada ise Faktör V heterozigot mutasyon oranları sırasıyla %7,1 ve %9,1 olarak bildirilmiştir [11,12]. Çalışmamızdaki kontrol grubunun FVL mutasyon oranı %10 olup literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hasta grubunun büyük bir oranını preeklampitik gebeler oluşturmaktadır ve bunların %34,4'ünde FVL mutasyonu saptanmıştır. Yokuş ve ark.'ın çalışmaları da komplikasyonlu gebeliği olanlarda FVL mutasyonu oranı %39 olarak bildirmişlerdir [13]. Literatüre bakıldığında preeklampitik hastalarda FVL mutasyon sıklığı çalışmaların çoğunda artmış olarak bildirilirken [14,15], bazılarında kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur. Linj ve ark.'nın yaptığı 31 çalışma ve 7522 hastayı kapsayan bir meta-analizde ise bütün preeklampitiklerde FVL mutasyonu 1,8 kat fazla görülürken, ağır preeklampitiklerde 2,24 kat fazla bulunmuştur [16]. Dudding ve ark. ise yaptıkları meta-analizde, FVL mutasyon taşıyıcılığının ağır preeklampsi riskini 2,9 kat arttırdığını ve bu mutasyonu taşıdıkları belirtilen kişilerin yakın takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir [17].

Buna karşın Livingston ve ark, kalıtsal trombofilik gen mutasyonlarının maternal ve fetal genotip sıklığının ağır preeklampside değişmediğini tespit etmişlerdir [18]. Paternoster ise FVL heterozigot mutasyonunu preeklampsi grubunda %6,38 ve kontrol grubunda ise %5,7 oranında saptamıştır [19].

Çalışmamızda yalnızca 1 hastada protein C eksikliği tespit edilmiş olup hasta grubunda ve pre-

eklamptik alt grupta yer almaktadır ve protein S eksikliği ile kombine olarak izlenmiştir.

Literatürdeki birçok çalışmada, komplikasyonlu gebeliği olan hastalarda protein C aktivitesinin anlamlı olacak şekilde değiştii ya da azaldığı konusunda fikir birliği yoktur.

Birçok çalışmada protein C eksikliği ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamaktadır. Osmanağaoğlu ve ark. [20] ve Sayın M ve ark.[21] preeklampitik ve normal gebelerde, koagülasyon inhibitörlerinin preeklampsi patogenezindeki yerini değerlendirdikleri çalışmada, preeklampsinin şiddeti ile protein C aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır.

Gebeliğin ilk trimesterinde protein S aktivitesi normale göre %40-60 azalmakta ve gebeliğin geri kalan kısmında ve puerperiumda düşük olarak kalmaktadır [22]. Çalışmamızın preeklampsi grubunda protein S eksikliği 5 hastada tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Dekker ve ark. erken gelişen ağır preeklampitiklerde protein S düşüklüğünün önemli olduğunu, sonraki gebeliklerde farmakolojik tedavi ve erken başlayan preeklampside protein S aktivitesinin taranması gereken bir parametre olduğunu belirtmektedir [23]. Kupfermenc ve ark. FVL mutasyon ile birlikte protein S eksikliğinin de preeklampsi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Sayın ve ark.'nın çalışmaları da protein S aktivite düşüklüğü preeklampitik hasta grubunda anlamlı olarak bulunmuştur [21]. Osmanağaoğlu ve ark. ise bu çalışmalara zıt olarak preeklampsinin şiddeti ile protein S aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir [20].

Antitrombin eksikliği trombofililer içerisinde en trombojenik olan defektir [25]. Antitrombin seviyesi normal gebeliklerde değişmemektedir fakat preeklampside gözlenen nefrotik proteinürde azalabilmektedir. Çalışmamızda preeklampsi ile antitrombin eksikliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir [26]. Gebhardt ve ark. yaptıkları çalışmalarında preeklampsi ile antitrombin eksikliği arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ayrıca Osmanağaoğlu ve ark. antitrombin eksikliğinin, preeklampside klinik monitorizasyonda ve prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir [20].

Hasta grubumuzda 18 İUGG' li gebe mevcut olup bu grupta %22,2 oranında Faktör V Leiden mutasyonu tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde İUGG ve FVL mutasyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Mc Cowan ve ark. çalışmaları da trombofil (FVL, PT, MTHFR gen mutasyonları) insidansı açısından,

düşük gestasyonel yaşa sahip bebekler ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığını ancak anormal Doppler saptanan olgularda, özellikle ağırlığı %3'ün altında olan bir grup bebekte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber trombofilili sıklığında artış bildirmişlerdir [27]. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde FVL ve protrombin gen mutasyonu ile İUGG ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. İlginç olarak İUGG tanısı fetal ağırlığı %10 ve %5'in altında olan seriler ayrı ayrı ele alındıklarında, FVL/protrombin gen mutasyonları ile İUGG arasındaki ilişki yalnızca fetal ağırlığı %5'in altında olan olgularda tespit edilmiştir [28].

Antikoagülan faktör eksikliklerinin İUGG'li olgulardaki yerini açıklayacak çok fazla literatür mevcut olmamakla birlikte mevcut olan yayınlarda da ilişkiyi açıklayacak yeterli sayıya ulaşılammıştır. Literatürde komplikeşyonlu gebeliklerde protein S eksikliği İUGG'li olgularda %6 ile %23 oranında bildirilmiştir [29,30]. Antikoagülan faktör eksikliklerinin genel popülasyonda nadir rastlanır olması, İUGG ile trombofilili arasındaki ilişkiyi netleştirmekte güçlük yaratırken daha çok FVL mutasyon ile ilgili çelişkili sonuçların bulunması gelişme gerilikli olgularda rutin trombofilili taramasını destekleyecek bir delil olmadığını göstermektedir. Çalışmamızdaki olgu sayısının azlığı Protein S eksikliği için istatistiksel anlamlılık oranını azaltmaktadır. Alonso ve ark.'ın çalışmasında trombofilili varlığı intrauterin fetal ölüm ile ilişkilendirilmiş ve belirgin sıklıkta geç gebelik kaybı olanlarda trombofilinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır [31].

Sarıg ve ark. trombofilinin geç gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [32]. Dudding ve ark. FVL mutasyonunun kötü obstetrik olaylarla ilişkisini araştıran bir meta-analizde; 2. ve 3. trimester kayıplarında fetal kayıp sayısı ile doğru orantılı olarak artan bir risk artışı olduğunu ve tekrarlayan 2. veya 3. trimester kayıplarında FVL mutasyonunun araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir [17]. Preston ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada ise literatürdeki bir çok çalışmaya zıt olarak FVL taşıyıcılarında abortus ve ölü doğum oranının kontrol grubundan farklı olmadığını, total fetal kayıp oranının diğer trombofilili olgulara oranla daha az arttığını ama anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada protein S, protein C, antitrombin eksikliğinde ve kombine defekti olan olgularda fetal kayıp oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [33]. Alfrevic'in yaptığı meta-analizde ise açıklanamayan ölü doğumda heterozigot FVL taşıyıcılığı ile birlikte protein S eksikliğinin saptanma olasılığının da anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir [34].

Many ve ark. da 3. trimesterdeki açıklanamayan fetal kaybı olan gebelerde protrombin gen

mutasyonu ile protein S eksikliğinin anlamlı oranda yüksek görüldüğünü belirtmişlerdir [35].

Bir meta-analiz çalışmasında ise FVL mutasyonu rekürren (erken/geç) ve nonrekürren geç fetal kayıpta anlamlı bulunurken, protein S eksikliği ise rekürren fetal kayıp ve geç fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur [36]. Protein C ve antitrombin eksikliğinin ise fetal kayıp ile kayda değer bir ilişkisi bulunmamıştır. Bu çalışmaların aksine Gonen ve ark. ise yaptıkları çalışmada FVL mutasyonunu kontrol grubunda %15,2 oranında bulurken hasta grubunda %10,8 olarak tespit etmiş ve 3. trimester gebelik kayıplarını kalıtsal trombofilili ile ilişkili bulmazken, antifosfolipit antikor varlığı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir [37].

Genel olarak konuyla ilgili çalışmaları değerlendirdiğimizde FVL mutasyonu geç gebelik kayıpları ile ilişkili görünmektedir. Protein S eksikliğinin diğer antikoagülan eksikliklerine nispeten geç fetal kayıp ile ilişkisi daha belirgin şekilde olsa da protein S defektinin az görülmesi nedeniyle net olarak ortaya konulmamıştır. Protein C ve antitrombin defektlerinin ise geç gebelik kayıpları ile ilişkisi belirgin olarak ortaya çıkmamaktadır.

Gebeliğin başarıyla sonlanması yeterli plasental dolaşımın sağlanmasına bağlıdır. Maternal hiperkoagülabilitate durumu, düşük basınçlı intervillöz kan akımı ve trofoblastik disfonksiyona, plasentada fibrin depolanmasına ve plasental infaktüslere sebep olabilir.

Genel olarak baktığımızda FVL mutasyonu hem hasta grubunda hem de alt gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yalnızca preeklampatik grupta mevcuttu. İUGG ve İUFK olgularındaki sayısal kısıtlılık kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda tespit edilen FVL mutasyonunun istatistiksel sonuçlara yansımamasının muhtemel sebebi olabilir.

Sonuç olarak FVL mutasyonunun gerek toplumda görüme sıklığı gerekse gebelik komplikasyonlarına eşlik etme oranı değerlendirildiğinde obstetrik komplikasyonlar için genetik tarama testinin bir komponenti olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Fakat diğer antikoagülan defektlerinin komplikeşyonlu gebeliklerde rutin taramasını önerecek sayıda anlamlı sonuçların oluşması için geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. De Sefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Patogenesis, Clinical syndromes and management. Blood 1996;87:3531-3444.

2. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135-144.
3. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-1373.
4. 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 Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-1008.
5. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895-903.
6. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, et al. Anticoagulant protein C pathway defective in majority thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-1993.
7. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:520-526.
8. McLintock C, Horth RA, Dekker G. Inherited thrombophilias: Implications for pregnancy associated venous thromboembolism and obstetric complications. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001;24:109-152.
9. Mousa HA, Alfirec Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15:1830-1833.
10. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:367-379.
11. Deren Ö, Baykal C, Al A, et al. Nedeni açıklanamayan gebelik komplikasyonlarında trombofilik hastalıkların rolü. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 2000;9:18-22.
12. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg-506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997;97:504-505.
13. Yokuş O, Balçık ÖŞ, Albayrak M, et al. Thrombophilic risk factors in women with recurrent abortion. *J Clin Exp Invest* 2010;1:168-172.
14. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;175:902-905.
15. Nagy B, Toth T, Rigo J Jr, et al. Detection of factor V Leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian Women. *Clin Genet* 1998;53:478-481.
16. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:182-192.
17. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91:700-711.
18. Livingston JC, Barton JR, Park V, et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J obstet Gynecol* 2001;185:153-157.
19. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, et al. Activated protein C resistance in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:145-149.
20. Osmanagaoglu MA, Topcuoglu K, Ozeren M, et al. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:227-230.
21. Sayin M, Varol FG, Sayin NC. Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:183-187
22. Faught W, Garner PJ, Jones G, et al. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:147-150.
23. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-1048.
24. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000;96:45-49.
25. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin 3 deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58:1094-1099.
26. Gebhard GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:501-506.
27. Mc Cowan LM, Craigie S, Taylor RS, et al. Inherited Thrombophilias are not increased in 'idiopathic' small for gestational age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:81-985.
28. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:694-708.
29. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, et al. Increase frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
30. de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-1254.
31. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342.
32. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002;77:342-347.
33. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348: 913-916.
34. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
35. Many A, Elad R, Yaron Y, et al. Third trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002;99:684-687.
36. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003;361:901-908.
37. Gonen R, Lavi N, Attias D, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192: 742-746.