

İntrauterin Büyüme Geriliği ile Lupus Antikoagülan Antikor Varlığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

H.Baha Oral¹ Selçuk Özden² Umur Kuyumcuoğlu³

¹ Yrd.Doç.Dr. SDÜ.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ISPARTA

² Başasistan. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi İSTANBUL

³ Doç.Dr. Klinik Şefi. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi İSTANBUL

Özet

Amaç: İntrauterin büyüme geriliği(IUGR) ile komplike gebeliklerde lupus antikoagülan antikorların prevalansını ve obstetrik komplikasyonlarla olan ilişkisini değerlendirmek.

Materyal ve Metot: Prospektif vaka kontrollü bir çalışma yapıldı. Yüz iki gebe kadın popülasyonumuzu oluşturdu. Çalışma olguları intrauterin büyüme geriliği klinik bulgularına sahip 51 gebe kadın idi. Kontrol olguları termde (>37 hafta) sağlıklı bebek doğuran 51 gebe kadın idi. Lupus antikoagülan, fosfolipide bağımlı pıhtılaşma testine dayalı olarak plazmada tayin edildi(aktive parsiyel tromboplastin zamanı- APTT).

Bulgular: IUGR olgularında 51 gebenin 8' inde lupus antikoagülan pozitif idi(%15, %95 CI %7,6-27,2). Kontrol grubunda hiç pozitif sonuç yoktu. İki grup arasında yaş ve önceki fetal kayıp yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Doğum ağırlığı, gebelik haftası doğum şekli ve preeklampsi varlığı yönünden anlamlı farklılıklar mevcuttu($p \leq 0.000$). Lupus antikoagülan pozitif olguların %37,5'inde preeklampsi mevcuttu(%95 CI %13,3-69).

Sonuç: Lupus antikoagülan IUGR ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Bu antikorlar daha sonraki gebeliklerde sonucu iyileştirmek için, kötü gebelik sonuçlarına sahip kadınların tümünde araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin büyüme geriliği, antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikorlar.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of lupus anticoagulant antibodies in pregnancies complicated with intrauterine growth retardation(IUGR) and their association with obstetrical complications.

Study Design: A prospective case-controlled study was conducted. One hundred and two pregnant women constituted our population. Cases studied were 51 pregnant women with clinical evidence of IUGR. The control subjects were 51 pregnant women who gave birth at term(>37 weeks gestation) to healthy infants. Lupus anticoagulant was detected in plasma using phospholipid-dependent clotting assay(activated partial thromboplastin time-APTT).

Results: In IUGR group, 8 of 51 women tested positive for lupus anticoagulant(15%, 95% CI: 7,6-27,2%). No positive test result was found in the control group. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to age and previous fetal loss. Significant differences were present in birth weight, gestational week, birthway and presence of preeclampsia($p \leq 0.000$). Preeclampsia was present 37,5% of lupus anticoagulant positive cases(37,5%, 95% CI: 13,3-69%).

Conclusion: Lupus anticoagulant is associated with IUGR and adverse pregnancy outcomes. These antibodies should be investigated in all women with poor pregnancy outcome in order to improve the outcome in subsequent pregnancies.

Key Words: Intrauterine growth retardation, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, yeni doğan doğum ağırlığı neonatal mortaliteyi etki-

leyen en önemli faktörlerden birisidir. Post neonatal mortalite üzerine olduğu kadar daha sonraki çocukluk

çağı morbiditesi üzerine de belirleyici bir etkiye sahiptir(1). Fötal büyüme geriliği anormal ve disfonksiyonel büyümeyi temsil etmektedir(2). İntrauterin büyümenin kısıtlanması (geri kalması) terimi " IUGR " hem 2500 gramdan düşük doğum tartısı olan bebekleri hem de gebelik yaşına göre 10. persantilin altında ağırlıkta kalmaları tanımlamak için kullanılmaktadır. SGA, 10. persantilin altında kalan bir grupta yer alan bebekleri işaret ederken, IUGR fötal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir(3). Fötal büyüme geriliği insidansı coğrafi bölgeye, çalışılan populasyona ve kullanılan büyüme tablo standardına göre değişir. Gelişmiş ülkelerde IUGR insidansı %4-8 iken gelişmekte olan ülkelerde insidans % 6-30'dur(4,5).

Normal fötal gelişim 3 fazda incelenmektedir. İlk 10 haftalık dönem; hücre sayısının hızla arttığı, hücresel hiperplazi dönemidir. 16-32. gebelik haftaları arasındaki 2. dönemde, hücre sayısı artışı ile birlikte hücre hipertrofi olmaktadır. 32. gebelik haftasından termine kadar olan 3. dönemde, hücresel hipertrofi olmaktadır ve bu dönemde hücre boyutlarında hızlı bir artış söz konusudur(6). Normal fötal gelişim için 11 metrekare alana sahip bir plasenta, yeterli uterin ve umbilikal kan akımı, oksijen, aminoasit, glukoz gibi temel yapı taşları ve fötal büyüme faktörlerine ihtiyaç vardır. Bu faktörlerin eksikliğinde gelişme geriliği ortaya çıkar(7).

Fötal büyümeyi olumsuz yönde etkileyen faktörlerin sürekliliği ve etkiledikleri dönem de önemlidir. Fötal gelişmenin erken dönemindeki bir etki ile simetrik intrauterin büyüme geriliği oluşurken, geç dönemdeki bir etki ile asimetrik intrauterin gelişme geriliği ortaya çıkar. IUGR olan fetusların %70'i asimetrik intrauterin gelişme geriliğidir(8).

IUGR'de başlıca etyolojik faktörler; fötal, maternal ve plasental faktörler olarak 3'e ayrılmaktadır. Fötal nedenler arasında; kromozom anomalileri, metabolizma hastalıkları, enfeksiyonlar, malformasyonlar yer almaktadır. Plasental nedenler arasında; plasenta previa, abruptio placentae, infarktlar, chorioangioma, anormal kordon insersionu, çoğul gebelikler, plasental kistler ve plasentitisi sayabiliriz. Maternal nedenler arasında; nutrisyonel, vasküler, renal, hematolojik, çevresel nedenler ve hipoksi yer almaktadır(9).

Antifosfolipid sendrom (APS) yakın zamanlarda tanımlanmış orta ve yüksek derecede

antifosfolipid antikor üretimi ve bazı klinik durumlar ile karakterize bir durumdur. Antifosfolipid antikorlarının üretimi iç ve dış uyaranlar ile olmaktadır. Dış uyaranlar arasında; sifiliz, kızamık, kabakulak, parvovirüs, sıtma gibi çeşitli enfeksiyonlar yer almaktadır. İç uyaran ile oluşan antifosfolipid antikorlar ise; 1)lupus antikoagülan, 2)antikardiolipin antikorlardan oluşmaktadır. Dolayışındaki lupus antikoagülan anyonik fosfolipidler ve protrombin ile etkileşerek pıhtılaşma testlerini uzatır. Antifosfolipid antikorlar sıklıkla bazı gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında spontan abortus, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, tromboembolik fenomen ve trombositopeni sayılabilir. Antifosfolipid antikorlar ayrıca serebral tromboz, hemolitik anemi, pulmoner hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar ve livedo retikularis ile ilişkili bulunmuştur(10).

Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı, açıklanamayan trombositopeni hikayesi olması, açıklanamayan venöz arteryel tromboz veya pulmoner emboli, ağır veya erken başlamış atipik preeklampsi ve açıklanamayan intrauterin gelişme geriliği vakalarında lupus antikoagülan aktivitesi ve antikardiolipin antikor reaktivitesini araştırmak gerekir(11).

Lupus antikoagülan tanısı için: 1) fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerinin uzaması, 2) faktör yetmezliğine bağlı uzama olmadığının kanıtlanması, 3) testlerdeki uzamanın fosfolipid spesifik olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Antikardiolipin antikor tanısı ELİSA yöntemi ile konulmaktadır(10).

Bu çalışmadaki amacımız; intrauterin büyüme geriliği olgularında antifosfolipid antikorlardan lupus antikoagülan prevalansını saptamak ve fetomaternal etkilerini araştırmaktır.

Materyal Ve Metod

Bu çalışma intrauterin gelişme geriliği olgularında lupus antikoagülan antikor araştırması amacı ile Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi antenatal polikliniğine Temmuz 1996- Nisan 1997 tarihleri arasında başvuran 28-40 haftalardaki 118 gebe üzerinde prospektif vaka kontrollü olarak yapılmıştır. Son adet tarihini kesin bilmeyenler, düzensiz adet görenler, çoğul gebelikler, erken membran rüptür olguları çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgularda fundus pubis mesafesi ölçümü yapıldı, gebelik haftasına göre 2 santimetre gerilik saptanan olgularda ultrasonografik inceleme yapıldı. Fötal karın çevresi 10. persantilin altında olan 51 olgu çalışma grubuna alındı. Olgularımızda sistemik lupus eritamatozusa ait klinik bulgular mevcut değildi. Kontrol grubuna ise aynı tarihlerde müracaat etmiş fötal gelişimi gebelik haftası ile uyumlu 51 sağlıklı gebe alınmıştır. Tüm

olguların yaşları, ayrıntılı obstetrik anamnezleri, ilk trimester ultrasonografi bulguları, gebelikteki kilo artışları kaydedilmiş, obstetrik ultrasonografi incelemeleri ve laboratuvar testleri yapılmıştır. Fötal biometrik ölçümler Kretz Teknik Acuson 410 ultrasonografi cihazı ve 3.5 mHz lineer transducer ile yapılmıştır. Ölçüm sonuçları standart nomogramlarda değerlendirildi.

Lupus antikoagülanını saptamak için lupus antikoagülan sensitif APTT testi, spesifik test olarak da PNP (trombosit nötralizasyon prosedürü) kullanıldı. Uzamış pıhtılaşma süresinin normal insan plazmasıyla karıştırıldığında normale dönmeyişi ile ayrıca test pekiştirildi.

PNP-APTT testi için 0.1 ml APTT belirteci, 0.1 ml hasta plazması ve 0.1 ml dondurulmuş trombosit süspansiyonu 37°C' de 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 0.1 ml kalsiyum klorür eklendi ve pıhtı formasyonu

için gereken süre ölçüldü. Salin APTT ölçümü için trombosit süspansiyonu yerine 0.1 ml sodyum klorür kullanıldı. Salin APTT ile PNP-APTT arasındaki fark 5 saniye ve üzerinde olduğunda lupus antikoagülan testi pozitif kabul edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde t testi, Mann-Whitney U testi ve Fischer kesin ki kare tesleri kullanılmıştır. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma grubumuzu oluşturan 51 intrauterin büyüme geriliği olgusu ve kontrol grubunda bulunan 51 normal gebelik olgusu lupus antikoagülanı yönünden araştırılmıştır. Kontrol ve çalışma gruplarını yaş, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, özgeçmişinde 1 veya daha fazla fötal kayıp varlığı ve preeklampsi yönünden karşılaştırdığımızda iki grup arasında doğum kilosu, gebelik haftası, doğum şekli ve preeklampsi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcut iken, yaş ve fötal kayıp yönünden anlamlılık saptanmamıştır (Tablo I).

Tablo I: Çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Çalışma grubu(n=51)	Kontrol grubu(n=51)	p
Yaş	23,92±3,66	24,19±4,06	0,7
Doğum kilosu(gram)	1967,45±376,45	3392,54±276,02	0,000
Gebelik haftası	36,86±1,53	38,84±0,88	0,000
Doğum şekli vaginal	28(%54,9)	47(%92,2)	
sezaryen	23(%45,1)	4(%7,8)	0,0000
Fetal ölüm yok	32(%62,7)	36(%70,6)	
Var	19(%37,3)	15(%29,4)	0,4
Preeklampsi yok	37(%72,5)	51(%100)	
Var	14(%27,5)	0	0,0000
PTTLA(sn)	31,91±5,46	29,08±2,78	0,0128

Çalışma grubunda 8 olguda (%15, %95 CI %7,6-27,2) lupus antikoagülanı pozitif bulundu. Kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. Lupus antikoagülanı pozitif olguların %37,5'inde (%95 CI %13,3-69) preeklampsi, %62,5'inde daha önce 1 veya daha fazla fötal kayıp, %62,5'inde NST'de patolojik bulgu saptanırken bu olguların %75'i sezaryen, %25'i normal vaginal doğum ile sonlandırılmıştır. PTTLA ortalaması lupus antikoagülan pozitif olgularda 41,61±3,00 saniye, lupus antikoagülan negatif olgularda 30,11±3,57 saniye olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,000) Lupus antikoagülan pozitif ve negatif olgulara ait çeşitli parametreler tablo II'de gösterilmektedir.

Lupus antikoagülan pozitif olguların %37,5'inde preeklampsi saptanırken negatif

olguların %25,6'sında preeklampsi saptanmıştır (fark %11,9, %95 CI %11,4-12,25). Lupus antikoagülan antikor pozitifliğinin preeklampsi prediksyonundaki sensitivitesi %37,5 (%95 CI %10,7-71,7), spesifitesi %74,4 (%95 CI %69,4-80,8), pozitif prediktif değeri %21,4 (%95 CI %6,1-41), negatif prediktif değeri %86,5 (%95 CI %80,7-93,9), RR 1,46 (%95 CI 0,349-3,734) ve OR 1,74 (%95 CI 0,272-10,671) olarak bulunmuştur (p=0,723).

Tartışma

Anyonik fosfolipidlere karşı oluşan lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikorunu istenmeyen obstetrik patolojilere neden olmaktadır. Antifosfolipid antikor pozitif gebelerde tekrarlayan abortus riski, intrauterin ve neonatal ölüm, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, abruptio plasentae, preterm doğum, arteriyel ve venöz tromboz riski art-

mıştır. Bu tür durumlarda antifosfolipid antikorlar araştırılmalıdır(12).

Tablo II: Lupus antikoagülan antikor pozitif ve negatif olan IUGR olgularının karşılaştırılması.

	APTT(+) n=8	APTT(-) n=43	p
Yaş	24±3,92	23,90±3,65	0,9
Gebelik haftası	37,25±1,48	36,79±1,55	0,4
Doğum ağırlığı(gram)	1962,50±315,94	1968,37±389,96	0,9
Salin APTT(sn)	39,26±1,52	29,21±3,58	0,0000
Salin PNP farkı	5,63±0,42	0,83±0,42	0,000
PNP-APTT farkı	33,62±1,50	28,37±3,51	0,000
PTTLA	41,61±3,00	30,11±3,57	0,000
APTT-PNP farkı	7,98±2,52	1,73±0,64	0,000
Doğum yolu vaginal	2(%25)*	26(%60,5)	
Sezaryen	6(%75)†	17(%39,5)	0,11
Fetal ölüm yok	3(%37,5)	29(%67,4)	
Fetal ölüm var	5(%62,5)	14(%32,6)	0,13
Preeklampsi yok	5(%62,5)	32(%74,4)	
Preeklampsi var	3(%37,5)‡	11(%25,6)	0,66
NST patolojisi yok	3(%37,5)	21(%48,8)	
NST patolojisi var	5(%62,5)	22(%51,2)	0,7

*RR 0,27(%95 CI 0,06-1,22) † RR 0,35(%95 CI 0,09-1,32) ‡ %95 CI %13,3-69

De Carolis ve arkadaşları fetal gelişme geriliği, preeklampsi ve abruptio placentae anamnezine sahip 250 gebeden oluşan çalışmasında antikardiolipin antikor insidansını %20,5 olarak bulmuşlardır(13). Pattison ve arkadaşları 933 gebe üzerinde yaptıkları taramada antikardiolipin antikor prevalansını %1, lupus antikoagülan prevalansını ise %1,2 olarak bulmuşlardır(14). Boccione ve arkadaşları ise açıklanamayan intrauterin fetal ölüme sahip 99 kadında yaptıkları çalışmada lupus antikoagülan prevalansını %4 olarak bulmuşlardır(15). Biz çalışmamızda lupus antikoagülanı intrauterin büyüme geriliği olguları arasında araştırdık ve IUGR'deki prevalansını %15(%95 CI %7,6-27,2) olarak saptadık.

Lupus antikoagülan pozitif olgular ile negatif olgular karşılaştırıldığında doğum ağırlığı, NST özellikleri ve doğum şekli açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. İntrauterin gelişme geriliği oluştuğundan sonra antikor saptamanın prognostik bir değeri olmayıp tanı ve sonraki gebeliklerin de takibi açısından fayda sağlamaktadır.

Oshiro ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antifosfolipid antikor pozitif kadınların %80'inde bir veya daha fazla fetal kayıp saptamışlardır(16). Branch ve arkadaşları ise kendi çalışmalarında %96,8 gibi yüksek bir fetal kayıp oranı bildirmişlerdir(17). Tedavi sonunda bu oranı %37,5'e çekmeyi başarmışlardır. Biz ken-

di çalışmamızda antikor pozitif vakalarda %62,5 oranında önceki gebeliklerde bir veya daha fazla fetal kayıp oranı saptadık. Lima ve arkadaşları tedavi neticesinde canlı doğum oranını %19'dan %70'lere kadar çıkarmayı başarmışlardır(18).

Antifosfolipid sendromlu hastalarda yüksek oranda preeklampsi görülmektedir. Preeklampsi oranında glukokortikoidler, düşük doz aspirin ve heparin tedavisi ile belirgin bir düşme olmamaktadır. Patogenezi altta yatan renal hastalık önemli ölçüde rol oynayabilir. Renal biyopside fokal glomerüler skleroz ve intersitisyel fibrozis görülmektedir(19). Yasuda ve arkadaşları 860 gebe üzerine yaptıkları çalışmada antikardiolipin antikor pozitif grupta preeklampsi oranını %11,7 olarak bildirmişlerdir(20). Branch ve arkadaşları ise preeklampsi oranını %62 olarak bulmuşlardır(17). Bizim çalışmamızda 8 lupus antikoagülan pozitif olgunun 3 tanesinde (%37,5) preeklampsi mevcuttu.

Sonuç olarak intrauterin gelişme geriliği olgularında %15 (%95 CI %7,6-27,2) oranında lupus antikoagülanı saptadık. Kötu obstetrik öyküsü olan gebelerde antifosfolipid antikorları araştırılmasını gebeliğin prognozu açısından önerebiliriz. Böylece uygun takip ve tedavi protokolleri ile olumlu klinik sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.

References

- 1) Cunningham FG. Fetal growth retardation. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Leveno KJ, Gant NF, Gilstrap LC, eds. *Williams Obstetrics*.

- 19th ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc, 1993: 875-89.
- 2) Danielian PJ, Allman AC, Steer PJ. Is obstetrics and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their own growth potential? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:452.
 - 3) Önderoğlu LS. Intrauterin büyüme geriliği. Kişnişçi HA ve ark, editörler. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara:Güneş Kitabevi, 1996: 1623-45.
 - 4) Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65:663.
 - 5) Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WM, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:281.
 - 6) Vinick M. Cellular changes during placental and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:166.
 - 7) Spellacy WN. Fetal büyüme geriliği. Scott JR, DiSaia PJ et al, eds. *Danforth Obstetrik Jinekoloji*. İstanbul:YüceYayıncıları, 1992:431-50.
 - 8) Brar HS, Rutherford SE. Classification of intrauterine growth retardation. *Semin Perinatol* 1988;12:2-10.
 - 9) Pollack N, Divon M. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1992;35(1):99.
 - 10) Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1994;49(6):432.
 - 11) Lubbe WF, Liggins GC. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:322-7.
 - 12) Edelman PL. The antiphospholipid syndrome. *Current Opinion In Obstetrics and Gynecology* 1995;7:427-31.
 - 13) De Carolis S, Caruso A, Ferrazzani S, et al. Poor pregnancy outcome and cardioliipin antibodies. *Fetal Diagn Ther* 1994;9(5):296-9.
 - 14) Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(10):909-13.
 - 15) Bocciolone L, Meroni P, Parazzini F, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of intrauterine late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(5):389-92.
 - 16) Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87(4):489-93.
 - 17) Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold E. *N Engl Med* 1985;313(21):1322-26.
 - 18) Lima F, Khamashta MA, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(2):131-36.
 - 19) Scott RAH. Anticardiolipin antibodies and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:604-5.
 - 20) Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:555-9.

Yazışma Adresi:

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. 32040
Tel: 0246-2326657
Fax: 0246-2180163

ISPARTA