

# INTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARINDA LUPUS ANTİKOAGÜLANI ARAŞTIRILMASI

Selçuk Özden \*, Pamir Payzanoğlu \*\*, Baha Oral \*,  
Meltem Gelincik \*\*, Vedat Dayıcioğlu \*\*\*

## ÖZET

Prospektif ve randomize ve kontrollü olarak yapılan bu çalışmada intrauterin gelişme geriliği tanısı konulan 46 gebe ve 46 normal gebelik olgusu lupus antikoagülanı bakımından araştırıldı. Yedi olguda lupus antikoagülanı pozitif olarak saptandı. Lupus antikoagülanı pozitif olguların %71.2'inde preeklampsi, %28.1'inde trombotik episod ve %14.4'ünde trombositopeni saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Lupus antikoagülan, İntrauterin gelişme geriliği.

## SUMMARY

*Lupus anticoagulant was investigated in this prospective study performed on randomly selected 46 cases of intrauterine growth retardation and 46 cases of normal pregnancy. Lupus anticoagulant was positive in 7 cases. Of the lupus anticoagulant positive cases 71.2% had preeclampsia, 28.1% had thrombotic episode and 14.4% had thrombocytopenia.*

**Key words:** Lupus anticoagulant, Intrauterine growth retardation.

## GİRİŞ ve AMAÇ:

İntrauterin gelişme geriliği modern obstetrik pratikte karşılaşılan önemli bir problemdir. Gelişme geriliği olan fetus, perinatal mortalite ve morbidite bakımından önemli risk altındadır. İntrauterin gelişme geriliğinin görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde %4-8, gelişmekte olan ülkelerde %6-30 oranındadır. Hastalık insidansı ve prognozu incelendiğinde etiyolojik tanı ve tedavinin önemi anlaşılmaktadır(1).

Antifosfolipid antikolar, tam bilinmeyen mekanizmalar yolu ile spontan abortus, rekürren abortus, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi kötü obstetrik sonuçlara neden olmaktadır. Oluşturdukları desidual vaskülopati ve plasental infarktların yaygınlığı prognozu belirlemektedir.

Bu çalışmamızda, intrauterin gelişme geriliği olgularında lupus antiko-

agülan (LA) pozitiflik oranını araştırmayı ve ebeveynlere daha sonraki gebelikleri için prenatal destek sağlamayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamız 10.10.1995 ve 20.05.1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran tekiz gebeler arasında rasgele olarak seçilen 46 intrauterin gelişme geriliği olgusu (çalışma grubu) ve 46 normal gebelik olgusu (kontrol grubu) üzerine prospektif olarak yapıldı.

İlk trimester ultrasonografisi olmayan ve son adet tarihi kesin olmayan olgular çalışmaya alınmadılar. Tüm olgulara nonstres test, umbilikal arter Doppler akım dalga formu analizleri uygulandı.

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı,

\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Asistanı,

\*\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Klinik Şefi,

İntrauterin gelişme geriliği tanısı tahmini doğum ağırlığının 10 persantilden az olmasına dayanılarak konuldu.

LA'ı saptamak için tarama testi olarak lupus antikoagülan aPTT testi (LA-aPTT) ve tamı testi olarak da trombosit nötralizasyon işlemi (TNİ) uygulandı. Bu amaçla maternal kan örnekleri 9 birim kan+1 birim 0.13 mol/L trisodyum sitrat olacak şekilde hazırlanarak 4000 devir/dak. da 20 dakika santrifürlenerek elde edilen trombositten fakir plazma derin dondurucuda -20 derecede dondurularak çalışma yapılana kadar saklandı. TNİ için kan Bankasından bir ünite trombosit süspansiyonu alınarak, 50 ml trombosit konsantresi aynı miktarda Tris (tri hidroksi metil aminometan) ile tamponlanmış tuzlu solusyon ile karıştırıldı (0.15 M NaCl+0.05 M Tris). Elde edilen karışım, trombosit konsantresindeki eritrositleri elimine etmek için 200 devir/dak. da 10 dak. santrifüj edildi. Süpernatant (trombositten zengin kısım) plastik bir santrifüj tüpüne alınarak tekrar trombositten zengin kısım ayrılarak içine 10 ml daha sonra 0.15 M Tris karışımı eklenip 3000 devir/dak. da 10 dak. daha santrifüje edildi. İşlem üç kez tekrarlandı. Sonuçta 1 ml içinde 200-300 bin trombosit içeren bir solusyon hazırlandı. Hazırlanan solusyon 3 m'lik tüplere alınarak çalışma yapılana kadar -20°C'de saklandı.

TNİ-aPTT yapılma tekniği: Dondurulmuş trombosit solusyonu oda ısısında tamamen eritildi. 0.1 ml aPTT belirteci, 0.1 sitratlı hasta plazması ve 0.1 ml dondurulmuş trombosit solusyonu 37 derecede 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyonu takiben 0.1 ml CaCl<sub>2</sub> eklendi ve pıhtı oluşumu için gereken süre ölçüldü. TNİ-aPTT ile karşılaştırmak için trombosit süspansiyonu yerine 0.1 ml NaCl (0.15 M) kullanılarak salin-aPTT bakıldı. Salin-aPTT ile TNİ-aPTT arasındaki farkın 5 saniye ve daha fazla olması halinde TNİ-aPTT testi lupus antikoagülanı için pozitif kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS Soft ware istatistik programı kullanılarak

bilgisayar yardımı ile yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık analizi için Mann-Whitney U testi, oranlar arasındaki farkın anlamlılık analizi için Fisher kesin kare testleri kullanıldı.

## BULGULAR

Tablo 1'de kontrol ve çalışma grubu karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubundaki olgularımızın 7'sinde LA'ı pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda LA'ı pozitif bulunmadı. Tablo 2'de LA'ı pozitif olan IUGR'lı olguların özellikleri görülmektedir. Bu olguların %71.2'sinde preeklampsi; %28.1'inde trombotik episod ve %14.4'ünde trombositopeni saptandı. Bu olguların %57.6'sı sezaryen ile ve %43.4'ü vaginal yolla doğurtuldu.

LA'ı pozitif olan olguların obstetrik geçmişleri ile ilgili özellikler tablo 3'de görülmektedir. Bu olgularda oluşan 23 gebeliğin 9'unun (%39.1) canlı bebek doğumu ile, 5'inin (%27.7) spontan abortus ile, 1'inin (%4.3) intrauterin gelişme geriliği ile ve 8'inin (%34.7) fetal ölüm ile sonuçlandığı saptandı.

Tablo 4'de LA'ı pozitif bulunan 7 olgudaki aPTT, TNİ-aPTT, salin-aPTT değerleri görülmektedir.

Tablo 1: Kontrol ve çalışma gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol n=46	Çalışma n=46	p
Yaş	25.6±3.8	25.8±5.4	>0.05
Gebelik haftası	39.1±1.3	38.5±1.8	<0.05
Doğum ağırlığı (g)	3363±306	1965±436	<0.0001
Doğum yolu			
Vaginal	44 (%95.7)	20 (%43.5)	<0.00001
CS	2 (%4.3)	26 (%56.5)	
Umbilikal arter A/B	2.6±0.3	4.3±1.3	<0.0001
Umbilikal arter RI	0.7±0.1	0.9±0.4	<0.0001
aPTT (sn)	29.0±3.1	32.1±5.3	<0.001

**Tablo 2: Lupus antikoagulanı pozitif olan olguların özellikleri**

Gebelik haftası	Yaş	Parite	Doğum Yolu	Doğum Ağırlığı	Preeklampsi	Tromboz	Trombositopeni
33	38	3	CS	1400	+	-	-
38	38	4	CS	2300	+	+	-
35.5	25	1	CS	2000	-	-	-
35	19	0	Vaginal	1700	+	-	+
37	18	1	Vaginal	2360	+	+	-
39	23	0	Vaginal	2400	-	-	-
33	27	2	CS	1400	+	-	-

**Tablo 3: LA pozitif olguların obstetrik özgeçmişler**

Parite (n)	Spontan abortus (n)	Fetal exitus(n)	Yaşayan (n)	IUGR öyküsü (n)
5	1	2	2	-
5	1	3	1	-
4	2	1	1	-
1	-	-	1	-
3	1	1	1	-
1	-	-	1	-
4	-	1	2	1

**Tablo 4: LA pozitif olguların aPTT, TNİ-aPTT, Salin-aPTT değerleri**

aPTT	TNİ aPTT (sn)	Salin aPTT (sn)	Salin aPTT -TNİ aPTT farkı (sn)	Salin aPTT -TNİ aPTT farkı (sn)
47.5	34	39	13.5	5
40.3	33	39.3	7.3	6.3
43.9	36	42	7.9	6
38	31	37	6	6
39.8	34.5	39.8	5.3	5
42.2	33.2	38.2	8.8	5
40.3	34.1	39.8	6.2	5.7

Tablo 5'de LA-antikoagulanı pozitif ve negatif bulunan çalışma grubu olguları gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılmıştır. Umbikal arter Doppler indeksleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamış olmasına karşılık uterin arter Doppler dalga formunda çentik saptan-

ma oranı aPTT (+) olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlam saptanmamasına karşılık NST'de patoloji saptanma oranı, proteinüri saptanma oranı aPTT (+) olgularda daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 5: LA pozitif ve negatif olan IUGR'li olguların karşılaştırılması**

	aPTT (+) (n=7)	aPTT (-) (n=39)
Yaş	26.9±8.2	25.6±4.9
Kilo artışı	5.28±2.0	7.2±3.1
Gebelik haftası	35.7±2.3	36.6±2.7
Doğum yolu (n. %)		
Vaginal	3 (%42.9)	17 (%43.6)
VS	4 (%57.1)	22 (%56.4)
Doğum ağırlığı (g)	1937±440	1970±441
Umbilikal arter A/B oranı	4.55±1.0	4.27±1.3
Umbilikal arter RI oranı	1.01±0.4	0.90±0.4
Umbilikal arterde terk akım (n,%)	0 (%0.0)	4 (%10.3)
Uterin arterde çentik (n,%)	3 (%42.9)	3 (%7.7)
NST de patoloji (n,%)	5 (%71.4)	23 (%59.0)
Proteinüri (n,%)	5 (%71.4)	14 (%35.9)

(iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı)

## TARTIŞMA

Negatif yüklü fosfolipidlere karşı oluşan lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikor istenmeyen gebelik patolojilerine neden olmaktadır(1). Bu antikora sahip gebelerde spontan abortus riski, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, arteriyel ve venöz tromboz riski artmıştır(2). Anamnezinde tekrarlayan gebelik kaybı ya da fetal ölüm olan gebelerin sirkülasyondaki antifosfolipid antikorların taraması ilerleyen gebeliğin prognozu bakımından önemlidir(3).

Polzin ve ark.(4) intrauterin gelişme geriliği olan 55 hastada LA ve antikardiolipin antikorları araştırmışlar ve 15 olguda (%27) antikardiolipin antikorları pozitif olarak saptamışlar, olguların hiçbirinde LA tespit edememişlerdir.

Bizim çalışmamızda 46 intrauterin gelişme geriliği olgusundan sadece 7'inde (%15.2) LA pozitif bulunmuştur.

Ware ve ark.(1) LA pozitif 8 olguyu incelemişler ve bu olgulardan 5'inde preeklampsi gelişmiş, 3 gebede intrauterin gelişme geriliği

izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da LA'ı pozitif olan 7 olgudan 5'inde (%71.2) preeklampsi ortaya çıkmıştır.

Branch ve ark.(5) 34 gebelik haftasının altındaki ağır preeklampsi 43 gebeyi incelemişler ve %16'sında yüksek oranda anti-fosfolipid antikor saptamışlardır.

Lupus antikoagülanı vasküler endotele etkileri ile prostasiklini azaltır ve antirombin III'ün antikoagülan etkisini bloke eder ve protein C-S inhibisyonu ile sistemik tromboz eğilimini artırır(6,7). Bizim çalışmamızda lupus antikoagülanı pozitif 7 olgunun 2'sinde (%28.5) tromboflebit gelişmiştir.

LA pozitif olgular ve negatif olgularımızı karşılaştırdığımız zaman özellikle doğum ağırlığı, doğum yolu, umbilikal arter Doppler indeksleri, sezaryenle doğum oranı, ve patolojik NST oranları bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır; bu da bize gelişme geriliği oluştuktan sonra LA pozitifliğinin hasta için prognostik bir değer taşımadığını düşündürmüştür.

LA pozitif olan tedavi edilmemiş kadınlarda tekrarlayan düşük, ölü doğum, IUGR riski %90'dan fazladır. Bu nedenle uzamış PTT-LA'lı olgularda mutlaka spesifik test olarak trombosit nötralizasyon prosedürü uygulayarak lupus antikoagülan pozitifliğini kanıtlamak gerekir. bu olguların takip eden gebeliklerinde uygun monitorizasyon ve tedavileri ile %75'lik canlı doğum şansını yakalayabilmeleri mümkün olabilir.

Sonuç olarak, intrauterin gelişme geriliği etiolojisinde %15.02 oranında lupus antikoagülanının sorumlu olabileceğini söyleyebiliriz. Kötü obstetrik öyküsü olan gebelerde antifosfolipid antikorların araştırılmasının gebeliğin prognozunu belirlemede faydalı olabileceğini, ancak bunun daha büyük çalışma grupları üzerinde gösterilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

**KAYNAKLAR**

1. Ware D, Scott JR, Kochenuor NK, Hershgold E. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Eng J Med* 1985; **313**:1322-6.
2. Reece AE, Gabrielli S, Cullen MT, Zlenk XZ. Recurrent adverse pregnancy outcome and antiphospholipid antibodies. *Am J Gynecol* 1990; **163**:162-9.
3. Hill DE. Physical growth and development after intrauterine growth retardation. *J Reprod Med* 1978; **21**:335-40.
4. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991; **78**:1108-15.
5. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Socatt Jr. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; **73**:541-6.
6. Lubbe WH, Liggins GC. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **153**:322-7.
7. Dudley DJ, Mitchell MD, Phill D, Branch DW. Pathophysiology of antiphospholipid antibodies: Absence of prostolandin-mediated effecets on cultured endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 953-9.

**Yazışma adresi****Dr. Selçuk Özden****Ethem Efendi Cad., İtir Ap, No:98,****D: 15, 81080, Erenköy, İSTANBUL****Tel: (0 216) 368 06 52****Fax (0 216) 337 54 91****E-Mail s.ozden@usa.net**