

Erken Gebelik Kayıplarında Trombofilik Faktörlerin Önemi

Serdar ŞEN¹, Deniz HIZLI², Yasemin TAŞÇI³, Serdar DİLBAZ³

¹Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Zonguldak, Türkiye

²Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

³Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: 10-16 gebelik haftası arası meydana gelen fetal kayıplarda kalıtsal ve kazanılmış trombofilik faktörlerin rolünün incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında 10-16 gebelik haftasında fetal kayıp nedeniyle Ankara Etlik Zübeyde Hanım Doğumevi Erken Gebelik Servisine yatırılan 50 hasta çalışma grubu olarak, daha önce gebelik kaybı öyküsü olmayan ve en az bir sağlıklı doğum yapmış 50 kadın kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm hastalarda aktive protein C rezistansı, protein S ve antitrombin 3 eksikliği ve antikardiyolipin antikor pozitifliği araştırıldı. Her iki grup arasında bu parametreler açısından fark olup olmadığı bağımsız T testi, ki-kare testi kullanılarak incelendi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ortalama serum antitrombin III, antikardiyolipin antikor ve protein S düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu. Ancak, aktive protein C rezistansı pozitifliği çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (22% vs 6%, p=0,047). Ayrıca, trombofilik prevelansı kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (%42 vs %16, p=0,001).

Sonuç: Sonuç olarak 10. Gebelik haftası sonrası meydana gelen gebelik kayıplarında trombofilik prevelansı yüksek olup bu dönemde meydana gelen gebelik kayıplarında araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antikardiyolipin antikorlar, Trombofili, Fetal kayıp.

ABSTRACT

The Importance of Thrombophilic Factors in Early Pregnancy Losses

Objective: The aim of the present study was to investigate the role of thrombophilic factors in fetal losses at 10-16 gestational weeks.

Materials and Methods: Between April 2003 and May 2004, 50 women who were hospitalized due to fetal loss at 10-16 gestational weeks were defined as study group and 50 women with at least 1 healthy term infant and had no previous miscarriage history were defined as control group. Activated protein C resistance, anti-thrombin III deficiency, protein S deficiency and the presence of anticardiolipin antibodies were evaluated. Chi-square test and independent sample t-test were used for statistical analysis. The cut-off value for statistical significance was set at p <0.05.

Results: The groups were similar with regard to mean serum antithrombin III, anticardiolipin antibodies and protein S level. However, activated protein C resistance was more frequent in the study group (22% vs 6%, p=0,047). Moreover, thrombophilia prevalence was higher in study group when compared to control group (42% vs 16%, p=0,001).

Conclusion: High prevalence of thrombophilia found in patients with fetal loss at >10 gestational weeks suggests that thrombophilia screening should be a part of the management of these patients.

Key Words: Anticardiolipin antibodies, Thrombophilia, Fetal loss.

Trombofili, tromboz oluşumuna yatkınlık yaratan kazanılmış veya kalıtsal koagülasyon bozukluklarını içeren genel bir terimdir (1). Gebelik sırasında gerek koagülasyon sisteminde gerekse fibrinolitik sistemde olan fizyolojik değişiklikler koagülasyona eğilimle sonuçlanarak trombofilik hastalıkların görülme sıklığını arttırmaktadır (2). Gebeliğin başarılı sonuçlanması için yeterli fetomaternal sirkülasyon gereklidir (3). Hemostaz sisteminde tromboz lehine olan değişiklikler, kötü bebellek sonuçlarına (intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, intrauterin fetal ölüm, dekolman plasenta) neden olabilmektedir (4-8).

Antifosfolipid sendrom, kazanılmış bir trombofilik

durum olup, gebelik kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Yakın zamanda yapılan çalışmalar kalıtsal trombofililerin de belirli gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (10-11). Kalıtsal trombofili tanısı almış kadınlarda yapılan çalışmalarda AT-III, protein C, protein S eksiklikleri ve APC-R olan olgularda artmış gebelik kaybı prevelansı gösterilmiştir (10-11).

Fetal dönemde uteroplasental ve villöz kan akımı dramatik olarak artmakta, hem fetüs hem plasenta normal oksijenli ortamla karşılaşmaktadır. Bu durum uteroplasental sirkülasyonun 10. gebelik haftası öncesi ve sonrasında farklı olacağını göstermektedir (12, 13).

³ Yazışma Adresi: Dr. Deniz HIZLI, Fırat Üniversitesi, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

Tel: 0 312 3462222

Geliş Tarihi/Received: 28.04.2012

e-mail: denizhizli@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 03.09.2012

Trombofili ve gebelik kaybı ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda gebelik trimesteri dikkate alınmıştır. Biyolojik gelişim evreleri dikkate alınarak yapılmış sınırlı sayıda çalışma literatürde mevcuttur (14).

Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 10. haftasından sonra gelişen gebelik kayıplarında trombofilik faktörlerin (AT-III, protein S, APC-R, antikardiolipin antikor (ACA) etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2003 - Mayıs 2004 tarihleri arasında hastanemiz Erken Gebelik Servisine yatırılan, fetal kalp atımı gözlenmeyen 10-16. gebelik haftaları arasında gebeliği olan ardışık 50 kadın çalışma grubu olarak çalışmaya alındı. Erken gebelik polikliniğine başvuran, en az bir sağlıklı doğum yapmış, gebelik kaybı öyküsü olmayan benzer gebelik haftasında gebeliği devam eden ardışık 50 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Hastaların ayrıntılı obstetrik hikaye, kişisel ve ailesel sistemik hastalık öyküsü alındı. Rutin pelvik muayeneyi takiben tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve TORCH incelemesini içeren rutin gebelik tetkikleri ve obstetrik USG (Aloka prosound SSD 5500 ultrason cihazında, 7,5 MHZ'lik vaginal ve abdominal prob) yapıldı. Her iki grupta günleme ultrasonografik ölçümler ve son adet tarihine göre yapıldı. Onuncu gebelik haftasından önce gelişen gebelik kayıpları, 10. gebelik haftası ve üstündeki morfolojik olarak anormal fetüse sahip gebelikler, tıbbi tahliye yapılan gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Anamnezinde akraba evliliği, sistemik hastalığı (diabetes mellitus, nefrotik sendrom, kollajen doku hastalıkları) ve kişisel, ailesel tromboemboli öyküsü olan olgular çalışma dışı tutuldu. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan toplam 100 hastanın trombofilik faktör pozitifliği ve düzeyleri araştırıldı.

Trombofilik faktörlerin incelenmesi için antikoagulan olarak %3-8 trisodyum sitrat içeren polietilen plastik tüplere 1/9 oranında venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri veno-oklüzyon yapılmadan oturur pozisyonda alındı. Alınan örnekler, trombositlerin ortamdan uzaklaşması için 4 °C'de 2500 devirle 15 dakika süre ile iki kez santrifüj edildi ve kalan plazma polietilen plastik tüplere alınıp -80 C'de saklandı.

APC-R, Staclot APC-R kiti (Diagnostica starg, France) ile STA analizöründe test edildi. Plazmada pıhtılaşma zamanının 120 saniyeye eşit veya daha uzun çıkması halinde APC-R negatif, 120 saniyeden kısa çıkması halinde APC-R pozitif olarak değerlendirildi.

AT-III aktivitesi, Stachrom AT-III kiti (Diagnostica starg, France) ile STA analizöründe kolorometrik olarak test edildi ve %80'in altındaki değerler AT-III eksikliği olarak değerlendirildi (Referans değerler: %80- %120).

Serbest protein-S; Liatest serbest protein kiti ile, STA analizöründe kantitatif olarak ölçüldü. Gebelikteki fizyolojik değişim dikkate alınarak, %40'ın altındaki değerler protein-S eksikliği olarak değerlendirildi (Referans değerler: %60-%120).

Antikardiolipin antikor Ig G ve Ig M düzeyleri ELISA tekniği ile Euroimmun Antikardiolipin Kiti (Euroimmun, Germany) kullanılarak ölçüldü. Antikardiolipin antikor Ig G ve Ig M seviyeleri standart serumdan elde edilen 1mg/ml'lik pürifiye antikardiolipinin kardiolipin bağlama kapasitesi olarak tanımlanan MPL ve GPL ünitesi olarak belirtildi; 20 MPL veya GPL ünitesinden büyük değerler pozitif olarak kabul edildi. Kardiolipin antikor pozitifliği saptanan hastalardan 6 hafta sonra tekrar kan alınarak pozitif sonuçlar doğrulandı.

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13,0 programı kullanılarak yapıldı. Her iki grup için bağımsız T testi, ki-kare testi kullanıldı ve hesaplamalar %95 güvenlik aralığında yapıldı. P<0,05 olması halinde istatistiksel veriler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 50 kadının yaş ortalaması 27,8±5,2 (18-35) yıl, kontrol grubundaki 50 kadının yaş ortalaması 27,8±5,3 (28-33) yıl idi. Ortalama gebelik haftası, çalışma grubunda 13,5±1,95 hafta, kontrol grubunda 13,3±1,8 hafta idi. Her iki grubun demografik özellikleri Tablo 1 de sunulmuştur. İki grup arasında yaş ve gebelik hafta açısından anlamlı fark izlenmez iken kontrol grubunda doğum ve yaşayan çocuk sayısı, çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla izlendi (p=0,013) (Tablo 1). Çalışma ve kontrol grubunda AT-III, protein S ve APC-R düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve trombofilik parametrelerinin dağılımı

	Çalışma grubu n=50	Kontrol grubu n=50	p
Yaş (yıl)	27,8	27,8	0,9
Gravida	2	2	0,8
Parite	0	1	0,013*
Abortus	1	0	0,013*
Gebelik haftası (hafta)	13,5	13,3	0,052
Anti trombin III	117,3	11,5	0,3
Protein S	69,3	64,7	0,4
Aktive protein C rezistansı	144,6	149,7	0,5

AT-III: Anti-trombinIII, APC-R: Aktive protein C rezistansı
*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Genel trombofili prevalansı çalışma grubunda % 42 iken (21/50), kontrol grubunda % 16 (8/50) olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,001). Antikardiolipin antikor Ig G, Ig M pozitifliği ve protein S eksikliği yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında fark gözlenmez iken, APC-R pozitifliği çalışma grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 2). AT-III eksikliği ve kombine trombofilik defekt kontrol grubunda hiç izlenmez iken, çalışma grubunda

sırasıyla %4 (2/50) ve %6 (3/50) oranında tespit edildi. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,495$, $p=0,242$) (Tablo 2).

Tablo 2. Trombofilik faktör pozitifliği açısından grupların karşılaştırılması

	Çalışma grubu n=50 n (%)	Kontrol grubu n=50 n (%)	p
Trombofili	21 (%42)	8 (%16)	0,001*
Antikardiyolipin Ig M	1 (%2)	1 (%2)	1
Antikardiyolipin Ig G	4 (%8)	2 (%4)	0,128
APC-R pozitifliği	11 (%22)	3 (%6)	0,047*
AT-III eksikliği	2 (%4)	0 (%0)	0,495
Protein S eksikliği	6 (%12)	2 (%4)	0,377
Kombine trombofilik defekt	3 (%6)	0 (%0)	0,242

AT-III: Anti-trombinIII, APC-R: Aktive protein C rezistansı

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Çalışma grubundaki 50 hasta gebelik haftasına göre 10-12. gebelik haftası fetal kaybı olanlar (n=25) ve 12-16. gebelik haftası fetal kaybı olanlar (n=25) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Kalıtsal ya da kazanılmış trombofili prevelansı 10-12. gebelik haftaları arası fetal kaybı olan olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Trombofilik faktörler tek tek ele alındığında, APC-R pozitifliği geç 1. Trimester fetal kaybı olan olgularda daha yüksek saptanırken, protein S eksikliği ve antikardiyolipin antikor pozitifliği açısından kontrol grubuyla fark saptanmadı (Tablo 3).

Genel trombofili prevelansı 12-16. gebelik haftaları arası fetal kaybı olan olgularda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu, ancak bu olgularda

TARTIŞMA

Gebelik kayıplarında kalıtsal ve kazanılmış trombofili prevelansı gebelik kaybı zamanı ve etnik farklılıklara bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Alonso ve ark. (15) bir veya daha fazla I. trimester ve II. trimester gebelik kaybı öyküsü olan 75 kadında kalıtsal ve kazanılmış trombofili prevelansını %35 olarak bulmuştur. Mello ve ark. (16) 12. gebelik haftası sonrası meydana gelen II. ve III. trimester fetal kayıp öyküsü olan kadınlarda, %43 kalıtsal ve kazanılmış trombofili prevelansı bulmuştur. Çalışmamızda, Mello ve ark.'nın (16) çalışmasına benzer şekilde 10. gebelik haftası sonrası fetal kaybı olan kadınlarda gebelik trimesterinden bağımsız olarak trombofili prevelansı %42 olarak bulunmuştur.

Gebelik kayıpları ve trombofili ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda APC-R en yaygın trombofili olarak saptanmıştır. Younis ve ark. (17) I. veya II. trimester gebelik kaybı öyküsü olan 78 kadında APC-R prevelansını %38 olarak bulmuştur. Tal ve ark.'nın (10) I. trimester gebelik kaybı öyküsü olan 115 kadında gerçekleştirdiği çalışmada APC-R prevelansı %14,4 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda APC-R prevelansı için %3'den %42'ye değişen değerler bildirilmiştir (1). Çalışmamızda 10. gebelik haftası sonrası meydana gelen fetal kayıplarda APC-R prevelansı %22 olarak saptanmıştır. Prevelanslardaki bu geniş yayılımın büyük oranda

trombofilik faktörler tek tek ele alındığında iki grup arasında istatistiksel fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 3. Birinci trimester gebelik kaybı olan olgular ile kontrol grubunun trombofilik faktörler açısından karşılaştırılması

	Geç 1. trimester fetal kayıp n=25 n (%)	Kontrol grubu n=50 n (%)	p
Trombofili	11(%44)	8 (%16)	0,01*
Antikardiyolipin Ig M	0 (%0)	1 (%2)	1
Antikardiyolipin Ig G	1 (%4)	2 (%4)	1
APC-R pozitifliği	7 (%28)	3 (%6)	0,01*
Protein S eksikliği	4 (%16)	2 (%4)	0,09
Kombine trombofilik defekt	1 (%4)	3 (%6)	1

APC-R: Aktive protein C rezistansı

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

Tablo 4. İkinci trimester gebelik kaybı olan olgular ile kontrol grubunun trombofilik faktörler açısından karşılaştırılması

	2. trimester fetal kayıp n=25 n (%)	Kontrol grubu n=50 n (%)	p
Trombofili	10 (%40)	8 (%16)	0,003*
Antikardiyolipin Ig M	1 (%4)	1 (%2)	1
Antikardiyolipin Ig G	3 (%12)	2 (%4)	0,326
APC-R pozitifliği	4 (%16)	3 (%6)	0,213
AT-III eksikliği	2 (%8)	0 (%0)	0,108
Protein S eksikliği	2 (%8)	2 (%8)	0,597
Kombine trombofilik defekt	4 (%16)	3 (%6)	0,215

AT-III: Anti-trombinIII, APC-R: Aktive protein C rezistansı

* $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık

hasta seçim kriterleri ve etnik farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir (18). Bizim çalışmamızda en az bir sağlıklı doğum yapmış ve fetal kayıp öyküsü olmayan kadınlarda APC rezistansı en yaygın trombofili olarak bulundu (%16). APC-R pozitifliği saptanan kadınların neden sadece bir kısmının gebelik kaybı deneyimi yaşadığı bilinmemektedir. Dizon-Townson ve ark. (19) tarafından yapılan bir çalışmada gebelik kaybı ile sonlanan gebeliklerin fetüslerinde Faktör V Leiden mutasyonu kontrollere göre iki kat yüksek bulunmuş, plasentalarda %10'dan fazla infarkt alanı ve düşük materyalinde 10 kat artmış faktör V Leiden mutasyonu gözlenmiştir. Bu çalışma temel alınarak, maternal trombofili etkisinden çok fetoplental trombozun gebelik kayıplarında daha önemli olabileceği hipotezi ortaya konmuştur. Ancak sonraki çalışmalarda bu hipotez destek görmemiştir (20-22). Ayrıca değişik çalışmalarda plasentayı geçmediği bilinen düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin gebelik kaybı oranlarını azaltması, patogeneizde maternal trombofilinin etkin olduğunu düşündürmektedir (23).

Protein S ve AT-III eksikliklerinin gebelik kaybı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Sanjon BJ ve ark.'nın (24) trombofili saptanmış kadınlarda yaptığı bir çalışmada, protein S ve AT-III eksikliği olan kadınlarda %22 oranında gebelik kaybına rastlanırken, kontrol grubunda bu

oran %11 olarak gösterilmiştir; bu olgularda gebelik kaybı riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir. Kalıtsal trombofilili 572 gebenin, 395 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, protein S ve AT-III eksikliği olan olgularda I. ve II. trimester gebelik kaybı için minimal risk artışı bulunmuştur (3). Raziel A ve arkadaşları ile Gris JC ve ark'nın (25) yaptığı iki farklı çalışmada ise protein S ve AT-III eksikliği olan olgularda gebelik kaybı için risk artışı saptanmamıştır. Çalışmamızda 10. gebelik haftası sonrası gebelik kaybı olan 50 olguda Protein S eksikliği oranı %12, AT-III eksikliği oranı ise %4 olarak bulundu. Bunun yanında 10-12. haftalar arası fetal kaybı olan olgular (n=25) ayrıca incelendiğinde protein S eksikliği oranı (%16) yüksek gibi görünse de, sağlıklı ve fetal kayıp öyküsü olmayan kadınlardan oluşan kontrol grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Oniki-onaltı gebelik haftaları arasında fetal kaybı olan olgular ele alındığında da protein-S ve AT-III eksikliği oranları düşük bulundu ve kontrol grubu ile fark saptanmadı. Çalışmalar arası farklı sonuçlar, bu defektlerin seyrekliği ve defekte sahip hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Kalıtsal ve kazanılmış trombofililerin birliktelik göstermesinin tromboz riskini arttırdığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (26). Sarig ve ark'nın (27) gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda gerçekleştirdiği çalışmada kombine trombofilili prevelansı çalışma grubunda %21, kontrol grubunda %5,5 olarak saptanmıştır (p<0,01). Brenner ve ark. (28) fetal kaybı olan 76 kadında saptanan trombofilik faktörleri 100 sağlıklı kontrol grubundaki kadınla karşılaştırmışlar, çalışma grubunda altı kadında (%7,9) kombine trombofilik defekt saptanırken kontrol grubunda sadece bir olguda (%0,09) defekt saptanmışlardır (p<0,2). Preston ve ark'nın (3) gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, kombine trombofilili saptanmış kadınlarda kontrollere göre 14 kat artmış ölü doğum riski bulunmuştur. Çalışmamızda 10 hafta üstü fetal kaybı olan olgularda sadece 3 olguda kombine trombofilili (%3) saptanırken, kontrol grubundaki sağlıklı kadınlarda kombine trombofililiye rastlanmadığından bir göreceli risk artışı tespit edilememiştir.

Antifosfolipid antikorlar ve gebelik kayıpları arasındaki ilişki günümüzde aydınlatılmış olmakla birlikte antifosfolipid sendrom için tipik gebelik kaybı şekli tartışmalıdır. Oshiro ve ark'nın (14) tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda yaptıkları çalışma antifosfolipid antikor saptanan olgularda gebelik kayıplarının %50'den fazlasının fetal dönemde (>10 hafta) gerçekleştiğini göstermiştir. Bununla birlikte Rai ve ark'nın (29) gerçekleştirdiği diğer bir çalışmada, çoğu embriyonik ve preembriyonik olan I. trimester gebelik kayıplarında medikal tedaviye cevap veren antifosfolipid antikor pozitifliği bulunmuştur. Bununla birlikte genel kanı, antifosfolipid antikorların daha çok II. ve III. trimester fetal kayıplarla ilişkili olduğu yönündedir (30).

Gebelik kaybı olan ve altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan olgularda ACA pozitifliği için %8'den

%50'ye değişen prevelanslar bildirilmiştir (31). Çalışmamızda fetal kaybı olan olgularda ACA pozitifliği %10 olarak bulunmuştur (IgM için %2, IgG için %8 pozitiflik). Antifosfolipid antikor pozitifliğinin daha çok geç fetal kayba yol açtığı şeklindeki genel kanıyı destekler şekilde çalışmamızda 12-16. haftalar arası gebelik kaybı olan olgularda ACA pozitifliği oranı 10-12. haftalar arası gebelik kaybı olgularına göre daha yüksek bulunmuştur. Fetal kaybı olan 50 olgudan 5'inde ACA pozitif bulunmuş, bunların 4'ü 12-16. haftalar arası gebelik kaybı olarak karşımıza çıkmıştır.

Kötü gebelik sonuçlarıyla ilgili olan antifosfolipid antikor izotipi net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, gebelik komplikasyonlarının ACA-Ig G izotipiyle ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte, değişik çalışmalarda ACA-Ig G yokluğunda ACA-Ig M izotipide gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (29). Olgu sayısı az olmakla birlikte çalışmamızda 5 antifosfolipid sendromlu olgunun dördünde ACA-Ig G pozitifliğine karşın, sadece bir ACA-Ig M pozitifliği bulunması, fetal kayıpla ilişkili izotipin Ig G olduğunu desteklemektedir.

Kutteh ve ark. (32) 12. gebelik haftası öncesi gebelik kaybı olan kadınlarda yaptığı çalışmada trombofilili prevelansını çalışma ve kontrol grubunda benzer bulmuşlardır. Grandone ve ark'nın (33) gebeliğin herhangi bir döneminde gebelik kaybı öyküsü olan 43 kadını değerlendirdiği çalışmada kalıtsal trombofilili prevelansı II. trimester gebelik kayıplı olgularda kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanırken, I. trimester gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda kontrollerle benzer saptanmıştır. Balasch ve arkadaşları I. trimester gebelik kaybı öyküsü olan 55 kadında yaptığı çalışmada kalıtsal trombofilili prevelansını çalışma (%1,8) ve kontrol grubunda (%1,2) benzer bulmuştur (34). Çalışmamızda 10-12. gebelik haftası arası meydana gelen gebelik kaybı olgularında 3 kat artmış trombofilili prevelansı saptanmıştır. Sözü geçen çalışmalarda 12 hafta öncesi gebelik kayıplarında trombofilili prevelansı kontrollerle benzer bulunmuş olup, çalışmamızla uyumsuzluk göstermektedir.

Günümüzde implante olmamış embriyoların yarısının ve implante olmuş embriyoların 1/3'ünün morfolojik olarak anormal olduğu bilinmektedir. Bu embriyoların çoğu sitogenetik olarak anormaldir ve gebelik implantasyon sonrası düşükle sonlanmaktadır (35). İlerleyen gebelik haftalarıyla beraber spontan gebelik kayıplarında sitogenetik anomali olasılığı azalmaktadır (35). Sözü geçen çalışmalarda trombofilili prevelansında yanılmaya yol açan sitogenetik anomali olasılığı yüksek preembriyonik ve embriyonik gebelik kayıplı olguların çalışmalara dahil edilmiş olması ile ilişkili olabilir (32-34).

Çalışmamızda son menstrüel siklus ve ultrasonografi ile saptanmış 10. gebelik haftası sonrası morfolojik olarak normal gebelik kaybı olguları trombofilili açısından değerlendirilmiş ve bu spesifik gelişimsel periyotta (fetal dönem) trombofilili prevelansı, gebelik trimesterinin-

den bağımsız olarak kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç gebelikte meydana gelen koagülasyona artmış fizyolojik eğilimin olası katkısıyla 10. gebelik haftası sonrası meydana gelen fetal kayıplarda maternal trombofilinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışma 10. gebelik haftası sonrası meydana gelen fetal kayıplarda kalıtsal ve

kazanılmış trombofililerin taranması gerektiğini göstermektedir. Çalışmaların birçoğu trombofili saptanmış kadınlarda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin başarılı gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fetal kaybı olan kadınlarda trombofilik faktörlerin tanımlanması bu faktörlerin tedaviye cevaplı gebelik kaybı nedeni olmasından dolayı önemlidir.

KAYNAKLAR

- Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endoc* 2003; 1: 111.
- Jordaan DJ, Schoon MG, Badenhorst PN. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 394-404.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
- de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1248-54.
- van der Molen EF, Verbruggen B, Nováková I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* 2000; 107: 785-91.
- Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343: 1015-8.
- Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-7.
- Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombotic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45-9.
- Brown HL. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 1-17.
- Tal J, Schliamsner LM, Leibovitz Z, Ohel G, Attias D. A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 1624-7.
- Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16: 961-5.
- Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91: 290-5.
- Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 718-24.
- Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-93.
- Alonso A, Soto I, Urgellés MF, Corte JR, Rodríguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1337-42.
- Mello G, Parretti E, Martini E, et al. Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis* 1999; 29: 197-203.
- Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 31-5.
- Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 163-80.
- Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902-5.
- Eitzman DT, Westrick RJ, Bi X, et al. Lethal perinatal thrombosis in mice resulting from the interaction of tissue factor pathway inhibitor deficiency and factor V Leiden. *Circulation* 2002; 105: 2139-42.
- Karadeniz RS, Altay MM, Ensari TA, Erol AO, Özdoğan S, Haberal A. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Sayısı ile Trombofilik Faktörler Arasında İlişki Yoktur. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32: 376-81.
- Öner G, Müderris İİ, Saatçi Ç. Tekrarlayan gebelik kaybında aktive protein C direnci, endojen antikoagulanlar ve koagülasyon parametreleri. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2011; 8: 244-8.
- Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 311-20.
- Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8.
- Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, Schachter M, Sela BA, Ron-El R. Hypercoagulable thrombotic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 65-71.
- Berntorp E, Svensson P, Zöller B, Lethagen S, Dahlbäck B. (Resistance to activated protein C. A common genetic risk factor in venous thrombosis). *Lakartidningen* 1995; 92: 3587-90.
- Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77: 342-7.
- Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombotic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82: 6-9.
- Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530-6.
- Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 645-56.

31. Barbui T, Cortelazzo S, Galli M, et al. Antiphospholipid antibodies in early repeated abortions: a case-controlled study. *Fertil Steril* 1988; 50: 589-92.
32. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71: 1048-53.
33. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 822-4.
34. Balasch J, Reverter JC, Fábregues F, et al. First-trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance. *Hum Reprod* 1997; 12: 1094-7.
35. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 179-90.