

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN ÖNEMİ

The Importance of Hematological Parameters in Recurrent Pregnancy Loss

Mahmut İlkin YERAL¹, Buğra COŞKUN², Bora COŞKUN³, Fatih KARSLI⁴,
Coşkun CİMŞİR⁵

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

^{2,3,5}Ankara Liv Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

⁴Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., İSTANBUL, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Tekrarlayan gebelik kaybı hastalarında hematolojik parametre değişikliklerini incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvuran ardışık en az iki düşük yapmış 252 hasta çalışmaya dahil edildi. Ardışık iki düşük yapan hastalar 1. grup (n=198), üç ve üstü düşük yapan hastalar ise 2. grup (n=54) olarak isimlendirildi. Hastaların yatış dosyasındaki demografik veriler ve hematolojik parametreler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Demografik veriler karşılaştırıldığında; grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.069). Vücut kütle indeksi, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve 2. grupta daha yüksekti (p<0.05). Laboratuvar parametrelerinde ise; 2. grupta antikardiolipin IgM ve IgG değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.05). APTT, PT, INR, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda antifosfolipid antikor taramanın, düşük maliyetli ve etkili bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, antikardiolipin antikor, antifosfolipid sendrom

Objective: We aimed to investigate hematological parameter changes in recurrent pregnancy loss patients.

Material and Method: Two-hundred and fifty-two patients with at least two abortions admitted to our clinic were included in the study. Patients in Group 1 (n=198) had two consecutive pregnancy losses whereas patients in Group 2 (n=54) had at least three consecutive pregnancy losses. Demographic data and hematological parameters were evaluated retrospectively.

Results: When the demographic data were compared, there was no statistically significant difference between the mean ages of groups (p=0.069). In terms of body mass index, gravida, parity, number of living children, there was a statistically significant difference between the two groups and Group 2 was significantly higher than Group 1 (p<0.05). The anticardiolipin antibody IgM and IgG values of Group 2 was significantly higher than the values of Group 1 (p<0.05). In terms of APTT, PT, INR, fibrinogen, active protein-C resistance, antithrombin-3, protein C, protein S values, there was no statistically significant difference between the groups (p>0.05).

Conclusion: It has been concluded that antiphospholipid antibody screening will be a cost-effective and effective approach in patients with recurrent pregnancy loss.

Keywords: Recurrent pregnancy loss, anticardiolipin antibody, antiphospholipid syndrome



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Telefon / Phone: 05327677565

Geliş Tarihi / Received: 08.02.2019

ORCID NO: ¹0000-0001-8987-1336, ²0000-00031938-3833

⁵0000-0003-1825-6584

Dr. Mahmut İlkin YERAL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: ilkinyeraldr@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.02.2019

³0000-0002-2338-7186, ⁴000-0001-8524-2428

GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK); 3 veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce kaybedilmesidir (1). Spontan gebelik kaybı oranı %20 iken, ard arda 2 gebelik kaybı oranı %4, TGK oranı ise yaklaşık olarak %0,8'dir (2). Bazı araştırmacılar; üçüncü gebelik kaybını beklemenin hastayı üçüncü kez aynı ruhsal ve fiziksel travmaya maruz bırakacağından, iki gebelik kaybı sonrası etyolojinin araştırılması gerektiğini düşünmektedirler. Ancak göz önünde bulundurulması gereken başka bir olay da TGK sonrası sağlıklı gebelik elde etme oranı %60-70'dir ve pahalı tetkikler için acele edilmemesi gerekmektedir (3). İşte bu nedenle günümüzde hala TGK'ya yaklaşım ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır.

TGK tanımı için ASRM (Amerikan Üreme Tıbbi Derneği); 2 ve üstü gebelik kaybını, ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği) ise; 3 ve üstü gebelik kaybını şart göstermektedir (4,5). TGK etyolojisinde; konjenital veya akkiz birçok faktör rol oynamaktadır ve etyolojiye yönelik kapsamlı ve pahalı tetkikler gerekebilmektedir (6). Tetkiklere başlamak için ASRM'nin TGK tanımındaki gibi 2 ve üstü gebelik kaybı dikkate alınacak olursa, maliyet çok daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle TGK'lı olgulara yaklaşımda gerek tanı gerekse tedavi aşamalarında seçici davranmak, maliyeti düşürme bakımından faydalı olabilmektedir.

Çalışmamızda; Türk populasyonunda üst üste 2 kez gebelik kaybı yaşamış hastalar ile 3 ve üstü gebelik kaybı yaşamış hastalarda; koagülasyon ve trombofil parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli etik izinler çalışmanın yapılacağı merkezin etik kurulunda görüşülerek onaylanmıştır (Tarih: 12.02.2019, karar no: 2019/001). Ankara Liv Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğimize Eylül 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında ardı ardına 2

ve üstü gebelik kaybı ile başvuran hastaların yatışına ait dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ardı ardına iki düşük yapmış 198 hasta 1. grubu, üç ve daha fazla düşük yapmış 54 hasta ise 2. grubu oluşturdu. İki grup arası demografik veriler (yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı) ve laboratuvar parametreleri (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), protrombin zamanı (PT), INR, antikardiolipin Ig G, antikardiolipin Ig M, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S) karşılaştırıldı. Antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri için en az 6 hafta sonra tekrarlanarak doğrulanan sonuçlar kaydedildi. Önceden tespit edilmiş herhangi bir Müllerian anomalisi olan veya hipotiroidi, diabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genetik karyotip tayini ve genetik trombofil paneli sonuçları, çalışma kapsamı dışında olduğundan dikkate alınmadı.

Veriler yüzde ve ortalama \pm SD olarak değerlendirildi. Veri analizleri SPSS 16.0 programında ki-kare ve student-t testleri kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İncelememiz sonunda 1. grupta 198, 2. grupta 54 olmak üzere toplam 252 hastanın verileri incelendi. Demografik veriler karşılaştırıldığında; her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.069$). VKİ, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve 2. grupta daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Laboratuvar parametrelerinde; 2. grupta antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). APTT, PT, INR, fibrinojen, aktive protein-C rezistansı, antitrombin-3, protein C, protein S değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası demografik veriler ve hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	1.grup (n=198)	2. grup (n=54)	p değeri*
Yaş (yıl)	26,35±4,18	28,83±5,06	0.069
VKİ (kg/m ²)	24,35±3,69	27,36±4,65	0.001
Gravida	2,78±1,11	3,74±1,28	0.001
Parite	0,35±0,19	0,54±0,21	0.002
Yaşayan	0,32±0,12	0,45±0,19	0.001
APTT	29,63±1,23	31,23±4,25	0.369
PT	12,95±1,98	13,58±2,15	0.259
INR	0,97±0,13	0,95±0,23	0.325
Antikardiolipin IgM +	%4,3(11)	%9,1(23)	0.000
Antikardiolipin IgG +	%5,1(13)	%11,1 (28)	0.000
Fibrinojen	398,36±75,32	425,75±98,37	0.915
Aktive protein C rezistansı	%2,59±0,65	%2,98±0,79	0.836
Antitrombin 3 (%)	101,02±19,32	106,02±21,36	0.327
Protein C (%)	110,96±19,35	115,69±23,67	0.321
Protein S (%)	88,23±15,36	94,21±32,39	0.219

*p<0.05= istatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

TGK, gebeliğin sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır ve klinik olarak tanı alan gebelikler içerisinde görülme sıklığı %15'dir (1). Etiyolojisinde; anatomik nedenler, kromozomal anomaliler, endokrin nedenler, endometrial enfeksiyonlar, immünolojik nedenler, genetik faktörler, kalıtsal trombofililer, antifosfolipid sendromu, çevresel faktörler gibi konjenital veya akkiz birçok neden bulunmaktadır (6). Bu nedenlerin ortaya çıkarılması önemlidir. Çünkü TGK durumunda nedene yönelik önlem alınması veya tedavi uygulanması, gebeliklerin sağlıklı sonuçlanma ihtimalini arttırmaktadır. Fakat TGK sonrası çoğu olguda hiçbir önlem alınmaksızın, gebeliğin sağlıklı sonuçlanma oranı %60-70'dir. Herhangi bir tetkik yapılmadan profilaktik olarak, düşük molekül ağırlıklı heparin, asetil salisilik asit veya her ikisi birden kullanılan durumlarda-sağlıklı gebelik oranlarında artış

tespit edilmiştir (3). Günümüzde hala TGK sonrası yapılacak tetkikler, alınacak önlemler ve kullanılacak ilaçlar konusunda görüş ayrılıkları vardır. Fakat en azından basit ve maliyeti düşük bir ultrasonografik muayene ile anatomik nedenlerin (Uterin anomali, myoma uteri vs.) ortaya çıkarılması, akılcıl bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.

Spontan bir gebelik kaybı sonrası bile hastalar bunun nedenini sorgulamakta, kendilerini veya hekimi suçlamaktadırlar. Nedene yönelik tetkikler yapılmasını ve bir sonraki gebelikte aynı olayın yaşanmaması için önlem alınmasını istemektedirler. Fakat bilinmektedir ki; spontan gebelik kaybı oranı %20'dir (2). Yani hasta beklentilerine cevap vermek istememiz durumunda; her beş gebeden birinde birçok tetkik yapmamız gerekecek ve bu da maliyeti arttıracaktır. Yapılan bir çalışmada; bir kez spontan düşük yaşayan hastaların tekrar düşük yapma olasılığında bir artış olmadığı ve genel

populasyonla aynı oranda (%20) olduğu saptanmıştır fakat ardı ardına 3 kez düşük yapan hastalarda bu oran %50 olarak tespit edilmiştir (7). Bu nedenle günümüzde genel yaklaşım; spontan gebelik kaybında ileri tetkik gerekmediği, TGK'da ise etyolojiye yönelik araştırma yapılması yönündedir. Etiyolojik faktörler fazla olduğundan, istenilecek tetkiklerin maliyeti de fazla olmaktadır. O nedenle gereksiz tetkiklerden kaçınılması gerekmektedir. Bu tetkikler arasında maliyeti en yüksek olanlarsa, kalıtsal trombofililere yönelik olanlardır. Bu konuda birçok çalışma yapılmasına rağmen; günümüzde hala kalıtsal trombofili panelinde yer alıp, TGK'ya neden olduğu ispatlanan herhangi bir gen mutasyonu yoktur. Örneğin ülkemizde yapılan bir çalışmada; 3 ve üstü gebelik kaybı geçiren hastalar ile sağlıklı bir gebelik geçirerek doğum yapan hastalar arasında bakılan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), Faktör V Leiden ve protrombin (G20210A) gen mutasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (8). 2008'de yayınlanan başka bir çalışmada ise; ardı ardına 2 düşük yapan hastalar ile 3 ve üstü düşük yapan hastalar arasında homozigot gen mutasyonları açısından anlamlı bir fark saptanmamış, sadece PAI-1 gen mutasyonunda anlamlı fark saptanmıştır (9). Çalışmamızda maliyeti yüksek genetik analiz sonuçları değerlendirilmemiştir. Çünkü bu çalışmadaki amacımız; maliyeti düşük testlerin, tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisine yönelik fikir verip vermeyeceğini araştırmaktır.

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında; TGK etyolojisinde yer alan, gen mutasyonlarına göre maliyeti daha az olan ve birçok laboratuvar da çalışılabilen koagülasyon ve trombofili parametrelerinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmamız sonunda; iki grup arasında düşük sayısı fazla olan grupta antikardiolipin Ig M ve Ig G değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Antikardiolipin antikorlar kardiolipine karşı gelişmiş ve klinik tromboza en sık neden olan antifosfolipid antikorlardır (10). Antifosfolipid Sendromunda (APS)

görülen bu antifosfolipid antikorlar çeşitli yollarla tromboza eğilimi arttırmaktadır (11). APS'li gebelerde yetersiz trofoblastik invazyon sonucu TGK yaşandığı düşünülmektedir. Bu yetersiz trofoblastik invazyon ise kaderin ve integrin adezyon moleküllerindeki ekspresyonun anormal olması hipotezi ile açıklanmaktadır (12). APS'li gebelerde TGK dışında görülebilen preeklampsi, preterm eylem, plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi ileri trimester komplikasyonlarının görülme sıklığındaki artış da yine aynı hipoteze dayandırılmaktadır (13,14). APS'li gebelerde komplikasyonları önlemeye yönelik yapılan çalışmalarda; düşük molekül ağırlıklı heparin ve asetil-salisilik asit kullanımı etkili bulunmuştur (15,16).

Sonuç olarak; TGK, spontan gebelik kaybına kıyasla hastayı hem fiziksel hem de psikolojik açıdan daha da yıpratıcı bir durumdur. Bu nedenle TGK durumunda; en başta APS'ye yönelik tetkikler olmak üzere gerekli tetkiklerin yapılması fakat ilişkisi yeterince ispatlanmamış ve maliyeti yüksek testlerden kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009;2(2):76-83.
2. Ingrid Pabinger. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thrombosis Research. 2009;123(Suppl 3):S16-21.
3. Duckitt K, Qureshi A. Recurrent miscarriage. Am Fam Physician. 2008;78(8):977-8.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2013;99(1):63.

5. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2216-22.
6. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH et al. Evidence based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2005;83(4):821-39.
7. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127(7):685-91.
8. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg.* 2010;20(3):93-7.
9. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, Imirzalioglu N, Kubar A et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The enigma continues. *Med Sci Monit.* 2018;24:4288-94.
10. Merrill JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(3):525-49.
11. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(10):752-63.
12. Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril.* 2002;77(4):805-11.
13. Isom R, Nickolas TL, Radhakrishnan J. Nephrological and obstetric complications of the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(6):819-29.
14. Geis W, Branch DW. Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):2-10.
15. Valesini G, Pittoni V. Treatment of thrombosis associated with immunological risk factors. *Ann Med.* 2000;32(Suppl 1):41-45.
16. Petri M. Management of thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(3):633-42.