

165200

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİDE KALITSAL TROMBOFİLİNİN ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mahmut ERDEMOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA

DİYARBAKIR - 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖNSÖZ	1
ÖZET	2
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	6
MATERYAL VE METOD	29
BULGULAR	34
TARTIŞMA	41
SONUÇ	45
KAYNAKLAR	46

ÖNSÖZ

Kalıtsal trombofili, genetik olarak sonraki nesillere aktarılabilen tromboemboli riskini artıran hemostatik sistemdeki bir hastalıktır. Kalıtsal trombofili, sadece gebelik ve puerperiumda artmış tromboemboli riski ile ilgili değil, aynı zamanda artmış preeklampsi, dekolman plasenta ve kötü neonatal sonuçlarla da ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Pek çok çalışmada kalıtsal trombofililerin rekürrens abortus, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada, kliniğimize başvuran preeklampsi, eklampsi ve normal gebelerde antitrombin III, protein C, protein S eksikliklerinin ve faktör V Leiden mutasyonunun görülme sıklığı saptandı. Kalıtsal trombofilinin trombofilili olgularında gebelik sonuçlarına etkileri değerlendirildi ve normal gebelikler ile karşılaştırıldı.

Uzmanlık eğitimim süresince bana desteklerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof Dr Ali Ceylan Erden, Prof Dr Talip Gül, Prof Dr Murat Yayla, Doç Dr Gökhan Bayhan, tez danışmanım Doç Dr Ahmet Yalınkaya, Yrd Doç Dr Nurten Akdeniz, Uz Dr Ahmet Kale, Uz Dr Figen Ensarioğlu, tüm asistan ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca, hematoloji laboratuvarında yardımlarını esirgemeyen Doç Dr Sabri Batum ve Murat Yurt ve istatistiksel değerlendirmelerde katkıları olan Halk Sağlığı Anabilim Dalından Yrd Doç Dr Ali Ceylan'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Dr Mahmut ERDEMOĞLU

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kalıtsal trombofilinin preeklampsi, eklampsi ve diğer gebelik komplikasyonları (intrauterin mort fetus, intrauterin gelişme geriliği, dekolman plasenta) ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Son yıllarda kalıtsal trombofili, obstetrikte yüksek riskli olgularda giderek artan bir önem kazanmıştır. Kalıtsal trombofili, sadece gebelik ve puerperiumda artmış tromboemboli riski ile ilişkili değil, aynı zamanda artmış preeklampsi, plasental ablasyon ve kötü neonatal sonuçlarla da ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Kalıtsal trombofili ile preeklampsi ve eklampsi ilişkisini araştırmak amacıyla Eylül 2003 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran 100 preeklampsi ve eklampsi olgusu grup 1 olarak, 74 sağlıklı gebe kontrol grubu grup 2 olarak araştırmaya alındı. Tüm olgulardan doğumdan hemen önce alınan venöz kanda, protein C, protein S ve antitrombin III aktivite tayini, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin (G 20210 A) gen mutasyonu çalışıldı. Verilerin analizinde bağımsız t, eşleştirilmiş t ve X^2 testleri uygulandı. İstatistiksel analizlerde SPSS 10.0 for Windows bilgisayar programı uygulandı.

Preeklampsi ve eklampsi grubunda %6, kontrol grubunda ise %5.4 faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot) saptandı ($p>0.05$). Yine grup 1'de %4 ve grup 2'de ise %1.4 protrombin gen mutasyonu (heterozigot) saptandı ($p>0.05$). Protein C aktivitesi grup 1'de %9 ve grup 2'de %12.2 olarak saptandı ($p>0.05$). Protein S aktivite değeri grup 1'de %14'ünde ve grup 2'de %16.2 olarak bulundu ($p>0.05$). Antitrombin-III aktivitesi grup 1'de %7 ve grup 2'de ise %1.4 bulundu.

Çalışmamızda, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliğini içeren kalıtsal trombofilinin

araştırılması preeklampsi, eklampsi ve diğer gebelik komplikasyonları (IUGR, IUMF ve dekolman plasenta) ile normal gebeler arasında istatistiksel olarak hiç birinde fark bulunmadı. Bu nedenle kalısal trombofilinin rütin tarama testi olarak yararlı olmadığı, sadece iř, emek ve ekonomik kayba neden olduğunu düşünmekteyiz. Buna karşın kalıtsal trombofili, tromboemboli yönünden yüksek risk taşıyan olgularda veya konuya katkı sunabilecek araştırmaların yapılmasında yararlı olabilir.

Sonuç olarak preeklampsi ve eklampsi olgularında kalıtsal trombofili araştırılmasını, rutin bir tarama testi olarak önermemekteyiz.



GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal trombofili, daha sonraki nesillere aktarılabilen tromboembolik hastalık riskini artıran, hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bir hastalıktır. Yüzyıllardan bu yana hemofili gibi kalıtsal kanama bozukluklarının yaşam boyu insan hayatını tehdit edecek derecede sorunlar yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen kalıtsal trombotik bozuklukların tanımlanması son on yıl içinde aşama kaydetmiştir.

Kalıtsal trombofili, preeklampsi ve eklampsi, fetal gelişme geriliği, dekolman plasenta, ölü doğum, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluşturur, ayrıca bazı çalışmalarda ağır preeklampsi olgularının %50'sinde bulunduğu saptanmıştır. Bu komplikasyonların nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, maternal-fetal dolaşım yetersizliğe yol açan plasentadaki vasküler anormalliklerin, hemostaz bozukluklarına ve trombozlara yol açtığı ileri sürülmüştür.

Trombozlar genellikle miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs ve venöz tromboemboli olarak kendini gösterir. Kırk yaşın altındaki kadınlarda venöz tromboemboli arteriyal tromboemboliden beş kat daha sık görülür. Tromboemboli riskini artıran gebelik, cerrahi girişimler, travma, immobilité, oral kontraseptifler, obesite ve malignite gibi nedenlerdir. Gebelik venöz tromboemboli için kazanılmış bir risk faktörü sayılsa da normal gebelerde koagülasyonun artması ve fibrinolizin azalması doğum travmasına karşı bir hazırlık olarak düşünülebilir. Tromboz riskini arttıran pek çok risk faktörleri mevcuttur. Bu nedenle trombofili ile birlikte başka risk faktörlerini taşıyan kadınlarda, tromboemboli riski oldukça yüksektir. Son yıllarda, maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olabilen kalıtsal trombofili bozukluklarının tanımlanmasında büyük aşamalar kaydedilmiştir.

Normal gebeliklerin uteroplazental dolaşımlarında trombin-antitrombin kompleksleri, fibrin birikmesi ve yıkılması gösterilmiştir (1). Kalıtsal trombofililerin prokoagulan etkileri bu mekanizmayı arttırabilir ve bu sayede utero-plazental yetmezlik ortaya çıkabilir. Buna rnek olarak, kötü obstetrik sonuçları olan gebelerde plasental enfarktların gözlenmesi sayılabilir (2). Ülkemizde preeklampsi ve eklampsi olgularında kalıtsal trombofili ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır ve bu nedenle bu olgularda insidansı bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, belirli bir periyotta kliniğimize başvuran preeklampsi ve eklampsi olgularında kalıtsal trombofili insidansını belirlemek için faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin III düzeylerini belirlemek ve bunların gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini normal gebeler ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

Trombofililer, herediter veya akkiz gelişen ve bu kişilerde tromboembolizm için predispozan risk faktörleridir. Protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği nadir görülür ve bunlardan her biri trombozu olan hastalarda %3 oranında görülür. Son zamanlarda, tromboza neden olan başka bir sebep yoksa, major tromboemboli olaylarından sorumlu üç önemli herediter trombofili tanımlanmıştır. Aktive protein C rezistansı, faktör V'deki (factor V Leiden) adenin 506 guanin (A506G) mutasyonuna neden olarak venöz tromboemboli riskini arttırmaktadır. Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu genel popülasyonda yaklaşık %5 oranında görülür ve venöz tromboemboli olaylarının %20-30'undan sorumludur. Homozigot metilenetetrahidrofolat reduktazdaki (MTHFR) sitosin 677 timin (C677T) mutasyonu sonucu 5-metiltetrahidrofolat sentezi azalır, homosisteinin metionine dönüşmesinde primer metil donorü olan homosisteinin plazma konsantrasyonu artar ve bu da tromboz için risk faktörüdür. (3)

Obstetride, yüksek riskli gebeliklerde kalıtsal trombofili giderek artan bir önem kazanmaktadır. Kalıtsal trombofili, sadece gebelik ve puerperiumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle ilişkili değil, aynı zamanda artmış preeklampsi, plasental ablasyon ve kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilidir. Trombozların çoğu alt ekstremitelerde görülür. Bu değişiklikler zaten gebelik nedeniyle yaklaşık beş kat artmış tromboemboli riski taşıyan gebe kadınlar için daha da önemlidir (4).

Tromboembolik komplikasyonlar, gebelik ve puerperal dönemde çeşitli faktörler nedeniyle ortaya çıkabilen ve maternal mortaliteye neden olan en önemli komplikasyonlardır. Birçok araştırmanın sonucuna göre pulmoner tromboemboli gebelik esnasında ve puerperium döneminde ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak bulunmuştur ve fatal vakaların %12'sinden sorumludur. Normal bir gebelik

esnasında koagülasyonda rol alan faktörlerin plazma konsantrasyonları değişiklik gösterir. Bu değişimler önemli ölçüde koagülasyonu arttıracak yöndedir

Trombozlar genellikle miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs ve venöz tromboemboli olarak kendini gösterir. Kırk yaşın altındaki kadınlarda venöz tromboemboli (derin ven trombozu veya pulmoner emboli), arteriyal tromboemboliden (myokard enfarktüsü veya serebral enfarktüs) beş kat daha sık görülür. Genel olarak venöz tromboemboliye katkıda bulunan faktörler olarak, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, cerrahi operasyon, travma, uzun süre yatalak kalma, obezite ve malignite sayılabilir. Gebelik, venöz tromboemboli için kazanılmış bir risk faktörü sayılmaktadır. Bu, koagülasyonun artması ve fibrinolizin azalması ile doğum travmasına bir hazırlık olarak düşünülebilir (5). Bu nedenle trombofil her ne kadar tromboz riskini arttırsa da, bireyin tromboz riskini belirlemede birçok risk faktörü rol oynamaktadır (6). Diğer risk faktörlerinin beraber bulunması trombofilili kadınlarda venöz tromboemboli riskini büyük ölçüde arttırır.

Ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen kalıtsal trombotik bozuklukların tanımlanması son on yıl içinde büyük aşama kaydetmiştir. 1965'te ilk olarak antitrombin-III (AT-III) eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofilili olarak kalmıştır. Kalıtsal trombofilili ile ilgili 1980'lerden sonra, önce protein C (PC) ardından protein S (PS) eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır. Daha sonra 1993 yılında, Dahlback tarafından bulunan ve aktive protein C (APC) direnci olarak adlandırılan defektin ise en sık rastlanan tromboz etkeni olduğu gösterilmiştir.(7) Bunu takiben 1994 yılında, APC'ye karşı direncin nedeni olarak faktör V deki bir nokta mutasyonu olduğu ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon " Faktör V Leiden" olarak adlandırılmıştır (8). Faktör

V Leiden mutasyonu kalıtsal trombofilinin en sık rastlanan sebebidir (9). Bu konuya eğilimin artması 1994 yılında hiperhomosisteineminin genetik olarak geçtiği ve trombozlara neden olduğu saptanmıştır ve 1995'te metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C667T mutasyonu tanımlanmıştır. Protrombin genindeki bir nokta mutasyonunun tromboza karşı eğilimi arttırdığı 1996'da bulunmuştur (10) (Tablo 1).

Tablo 1. Kalıtsal trombofilide saptanan patolojik parametreler ve keşif tarihleri.

Antitrombin III eksikliği	1965
Protein C (PC) eksikliği	1981
Protein S (PS) eksikliği	1982
Aktive protein C direnci (APCR)	1993
FV Leiden G5061A mutasyonu	1994
MTHFR C667T mutasyonu	1995
Protrombin G20210A mutasyonu	1996

Trombofili yukarıda belirtildiği gibi kalıtsal olabildiği gibi akkiz (edinilmiş, kazanılmış) de olabilir. Bilinen tromboz için birçok edinilmiş faktör olmasına rağmen bunların çok az bir kısmı gerçek hemostatik sistem anormallikleridir. Buna en önemli örnek antifosfolipid sendromudur (APS).

Gestasyonel Trombofili ile İlişkili Major Trombofilik Durumlar

Kalıtsal:

- Antitrombin III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Faktör V Leiden mutasyonu (APC rezistansı)
- Protrombin(G20210A) mutasyonu

- Hiperhomosisteinemi
- Trombomodulin gen mutasyonu
- Metiltetrahidrofolat redüktaz (C677T) mutasyonu
- Artmış faktör XI

Kazanılmış:

- Lupus antikoagulanı (LAC)
- Antikardiyolipin antikorları (ACA)
- Anti-β2 glikoprotein-1 antikorları
- Uzun süre yatalak kalma
- Obezite
- İlaçlar (oral kontraseptifler)
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)
- Myeloproliferatif sendrom (polisitemia vera)

Tromboembolik hastalıkların, cerrahi operasyon geçirenlerde ve beraber bulunduğu komplikasyonlarla maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye olan katkıları düşünüldüğünde, trombofilinin tanınması ve gerekli tedavinin uygulanması birçok komplikasyonu engelleyecektir. Fakat günümüzde kalıtsal trombofilili gebelerin ideal tedavisi henüz belirlenememiştir. Genel olarak kalıtsal trombofilinin, çeşitli maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olduğu görülmüştür. Maternal tromboembolik ataklar kalıtsal trombofilili olgularında, normal popülasyona göre sekiz kat daha artmıştır (11). Yine yapılan çalışmalarda sayılar değişmekle birlikte, kalıtsal trombofililerin ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği riskini arttırdığı, ağır preeklampsi olgularının %50'sinde bulunduğu, plasenta dekolmanı olgularında daha yüksek olduğu saptanmıştır (12).

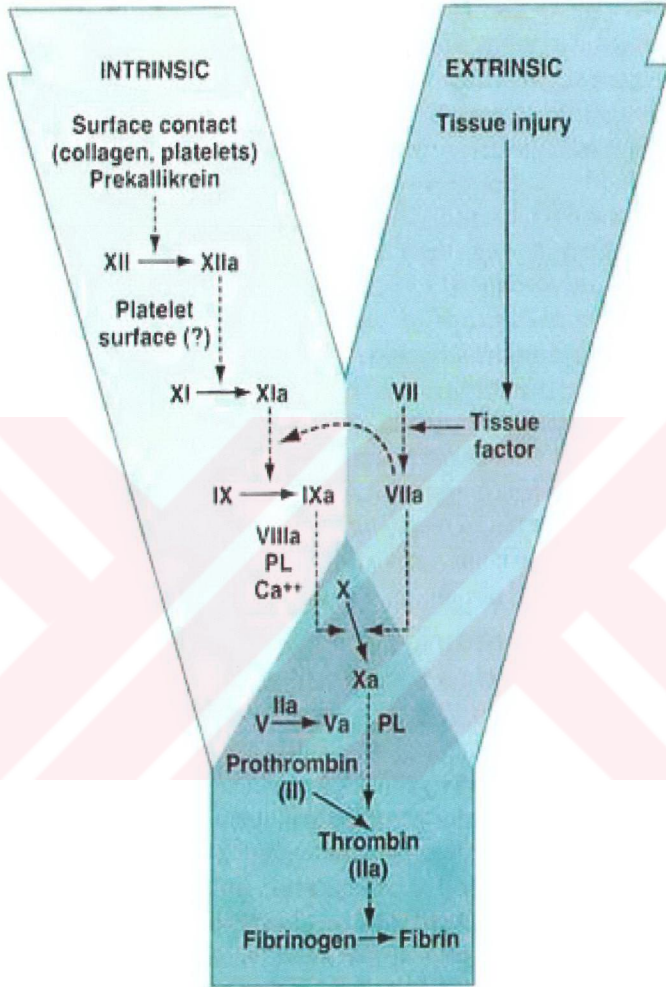
Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran bir grup preeklampsi, eklampsi

ve normal gebelerde antitrdmbin III, protein C, protein S eksiklikleri ve faktör V Leiden mutasyonunun görülme sıklığını saptamak ve bu sonuçların gebelik sonuçlarını nasıl etkilediğini incelemektir.

KANIN PIHTILAŞMASI

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizmalar ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyon mekanizması sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz doku içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (13).

Hemostaz kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sisteminin etkin ve koordine bir şekilde çalışmasını gerektirir. Küçük kan damarlarının arteriolar vazokonstrüksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir.



Şekil 1. Pıhtılaşma sisteminin intrinsek ve ekstrinsek yollarının şematik görünümü. (a: aktive olmuş faktör, PL: fosfolipid yüzeyi).

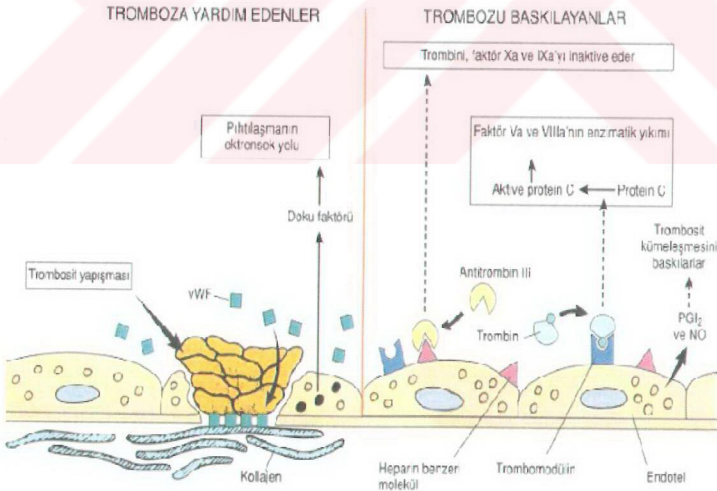
Kan akışındaki azalma kan kaybını azaltır ve fibrin tıkaç oluşumunu uyarır. Trombosit aktivasyonunu takiben trombositler zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışır (primer tıkaç). Bu trombosit tıkaç gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmediği sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir. Trombin oluşumuna neden olan vasküler bir zedelenme ayrıca birbiri ile etkileşen koagülasyon faktörlerini de aktive eder (Şekil1). Trombin de çözülen bir plazma proteini olan fibrinojeni çözülmeyen fibrine dönüştürür. Böylece kan akışına ve fibrinolize nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur (14).

Koagülasyon mekanizması, fosfolipid membranlarda enzim komplekslerinin oluşması sonucunda protrombinden trombin oluşmasını sağlayan bir seri reaksiyonu tanımlar. Her enzim kompleksi K vitaminine bağımlı serin proteazı (faktörler VII, IX, X) ve karşılığı olan kofaktörden oluşur (membrana bağlı doku faktörü (TF), aktive olmuş faktör VIII (VIIIa), aktive olmuş faktör V (Va)). Enzim komplekslerinin aktivasyonu için, kalsiyum varlığında fosfolipid membranlara dizilmiş olmaları gereklidir (6). Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürerek stabil fibrin pıhtısını oluşturur.

Tablo 2. Pıhtılaşma faktörlerinin sinonimleri, molekül ağırlıkları ve normal plazma konsantrasyonları.

Faktörler	Sinonimleri	Molekül Ağırlıkları (Dalton)	Plazma Konsantrasyonları (mg/dl)
I	Fibrinojen	340 000	200-400
II	Protrombin	70000	10
III	Doku faktörü	44000	0
IV	Kalsiyum iyonu	40	9-10
V	Labil faktör	330 000	1
VII	Stabil faktör	48000	0.05
VIII (vWF)	Antihemofilik faktör	330 000	0.01
IX	Christmas faktör	55000	0.3
X	Struart-Prower faktör	59000	1
XI	Plazma Tromboplastin	160 000	0.5
XII	Hageman faktör	80000	3
XIII	Fibrin Stabilize Eden Faktör	320 000	1-2
Prekallikrein	Fletcher faktörü	85000	5
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)	Fitzgerald, Flaujeak Williams faktör	120 000	6

Sekonder hemostatik tıkaç oluşumunda iki mekanizma vardır. Dış kaynaklı olarak gelişen (ekstrinsek) mekanizma, doku faktörünün (tissue factor) koagülasyon faktörü VII ile birleşmesinden sonra faktör IX ve faktör X'u aktive etmesi ile koagülasyonu büyük oranda arttırmasıdır. Damar cidarı veya ekstravasküler dokuların travmaya uğraması ile oluşur. İç kaynaklı olarak gelişen (intrinsek) mekanizma ise, endotel olmayan bir yüzeyle temas dışında doku faktörü gibi dışarıdan gelen bir etken olmaksızın veya kanın zedelenmiş bir damar cidarındaki kollajenle teması sonucu başlar. Şekil 2'de gösterilen reaksiyonlar zinciri ile devam eder (14). Trombin hemostazda merkezi bir role sahiptir. Dolaşımdaki fibrinojeni fibrine dönüştürürken faktör XIII'ü aktive ederek oluşan fibrini çapraz bağlar. Trombin aynı zamanda kendi oluşumunu pozitif feedback mekanizma ile arttırır ve trombositleri aktive eder.



Şekil 2. Endotel hücrelerinin pro ve antikoagulan özellikleri.

vWF: von Willebrand faktörü, PGI₂: prostosiklin, NO: nitrik oksit

ANTİTROMBİN SİSTEMİ

Antitrombin III (AT-III), karaciğerde sentezlenen yaklaşık 60 kilo Dalton (kD) molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. Plazma yarılanma ömrü 65 saattir. Antitrombin serin proteaz inhibitör ailesine dahildir ve trombinle birlikte koagülasyon faktörleri Xa, XIa ve XIIa yi inhibe ederek etki gösterir. Antitrombin heparine bağlandığında etkinliği yaklaşık 40.000 kat artar (15).

Antitrombin III eksikliği ilk olarak 1965'te Norveç'li bir ailede tanımlanmıştır. AT-III eksikliği heterojen bir bozukluktur ve sebebinde otozomal dominant olarak geçen 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Antitrombin III eksikliği iki genel sınıfa ayrılmaktadır. En sık görülen tip olan Tip I eksiklikte, antitrombin III'ün fonksiyonel ve antijenik seviyeleri azalmıştır. Tip II antitrombin III eksikliğinde ise antijenik antitrombin III seviyeleri normal sınırlardayken, aktivite azalmıştır. Tip II eksiklik aynı zamanda mutasyon yerlerine göre alt sınıflara ayrılır (7). Antitrombin III eksikliğinin görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/600 ile 1/5000 arasında bildirilmektedir. Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır. Venöz tromboembolilerin %2 ile %6'sından sorumludur. Hastaların gebelikte %12-60, puerperiumda %2-33 arasında tromboembolik olay geçirme riski mevcuttur (16). Antitrombin III eksikliği olanların %85'inde 50 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Antitrombin III eksikliğinin, birçok gebelik komplikasyonu ile ilgili olduğuna dair yayınlar olsa da, en sık gebelik kayıplarıyla ilişkili bulunmuştur (17).

Antitrombin III seviyesi gebelik ile değişmez. Antitrombin III seviyesi akut trombotik ataklarda, heparin tedavisi ile ve preeklampside olabilecek nefrotik sınırdaki proteinüri ile azalabilir. Bu durumlarda antitrombin III eksikliği

doğrulanamaz (18).

PROTEİN C - PROTEİN S SİSTEMİ

Protein C (PC)

Protein C; vitamin K'ya bağımlı 62 kilo Dalton (kD) molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir. Trombinin endotelial bir reseptör olan trombomoduline bağlanması protein C aktivasyon hızını yaklaşık 20000 kat artırır (19). Protein C koagülasyon faktörleri Va ve Vllla'yi inhibe eder.

Protein S (PS)

Protein S; aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, vitamin K'ya bağımlı ve molekül ağırlığı 69 kD olan bir glikoproteindir. Esas olarak karaciğer tarafından, daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir. Protein S dolaşımında %40 serbest, %60 proteine bağlı olarak bulunur. Komplemant 4b bağlayıcı protein (C4b-BP), protein S için temel taşıyıcı protein görevini görür. Sadece serbest protein S aktive olmuş protein C ile kompleks oluşturduğu için, C4b-BP seviyesini arttıran durumlar (gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres), protein S aktivitesini azaltır (20).

Protein C sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer. Protein C eksikliği birçok mutasyon ile beraber olabildiği halde, iki temel fenotip gözlenmektedir. Tip I eksiklikte hem immunoreaktif, hem de fonksiyonel olarak aktif protein C seviyesi düşmekteyken, Tip II eksikliğinde ise immunoreaktif seviyeler normal iken aktivite büyük oranda düşer (20). Protein C eksikliğindeki trombotik risk eksiklik tipine göre değişmemektedir. Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. Venöz tromboembolilerin %3'ünden sorumludur. Protein C eksikliği olanların

%75'inde 60 yaşına kadar tromboembolik bir olay gözlenir (21).

Protein S eksikliği üç temel fenotipte gözlenir (20).

1. Tip I eksikliğinde total ve serbest seviyesi düşüktür.
2. Tip II eksikliğinde serbest protein S seviyesi normaldir, fakat aktive olmuş protein C kofaktör aktivitesi azalmıştır.
3. Tip III eksikliğinde ise total protein S seviyesi normal iken, serbest protein S seviyesi düşüktür.

Protein S eksikliğini görölme sıklığı, sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir. Venöz tromboembolilerin %2'sinden sorumludur. Protein S eksikliği olanların %70'inde 60 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Protein C ve protein S ile ilgili tromboza eğilimi arttıran 170'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Protein C ve protein S ile ilgili bozukluklar birlikte, rastgele popülasyonlarda %5, seçilmiş popülasyonlarda %15'e kadar tromboz etiolojisinde saptanmıştır (1).

Gebelikte, birçok koagülasyon faktörünün seviyesi değişse de fonksiyonel ve antijenik protein C seviyesinde değişme olmaz. İlk ve ikinci trimesterde total protein S seviyesi değişmezken serbest protein S anlamlı olarak düşmektedir. Bu yüzden gebe bir kadında trombofilik araştırılırken protein S seviyesinin gebelikte değişiminden haberdar olmak ve anormal sonuçların gebelik sonrasında tekrarlanması faydalı olacaktır. Gebelik ve puerperiumda, gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında total protein S seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada protein S aktivitesindeki azalmanın, total protein S antijenindeki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir. C4b-BP gebelerde ve kontrollerde benzer bulunmuştur (22).

Protein C eksikliği gebelikte %3-10, puerperiumda %7-19, tromboembolik olay riskini beraberinde getirmektedir. Protein S eksikliği için de oranlar benzerdir,

gebelikte %0-6, puerperiumda %7-12 tromboembolik olay riski mevcuttur (20).

Protein C ve protein S eksikliklerinde ölü doğum oranlarında bir miktar artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Dekker ve ark. (12) çalışmalarında ağır preeklampsi olgularında %16 oranında protein S eksikliği saptamışlardır. Preston ve ark. (17) çalışmalarında protein S ve antitrombin III eksikliği olanlarda 28 gebelik haftasından sonra ölü doğum riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Vries ve ark.(23) çalışmalarında plasental dekolmanı, intrauterin fetal ölüm ve haftasına göre düşük doğum ağırlıklı doğum yapan, hipertansiyonu veya preeklampsi olmayan kadınlarda protein S eksikliği %28, kontrol grubunda ise %0.2-%2 arasında bulmuşlardır. Koagülasyon inhibitörlerinin plazma normal değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Koagülasyon inhibitörlerinin plazma aktiviteleri ve konsantrasyonları.

	Plazma aktivitesi	Plazma konsantrasyonu
Antitrombin III	85-130	18-30
Protein C	70-140	0.4
Protein S	70-140	2.5

AKTİVE OLMUŞ PROTEİN C DİRENCİ (APCR)

Aktive olmuş protein C direnci (APCR) ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır (9). Bu olay, olguların çoğunda aktive olmuş protein C-protein S kompleksinin aktif faktör V'i inaktive etmesini önleyen bir faktör V geninin nokta mutasyonu sonucu gerçekleşmektedir. Aktive protein C direncindeki temel mutasyon %95 oranında faktör V geni 506. pozisyonundaki arginin yerine glutamin geçmesi sonucu oluşmaktadır. Buna faktör V Leiden mutasyonu denir. Otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir (20). Mutasyonun dünya üzerinde dağılımı belirgin etnik ve coğrafi farklılıklar göstermektedir. Toplumdaki heterozigotların

oranı İsveç'te %15'e kadar çıkabilmekte iken, beyaz ırkta genel olarak %3-7 arasında değişmektedir. Bu mutasyon Asya, Afrika etnik kökenlilerde %1" in altında görülmektedir. Aktive olmuş protein C direnci, antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri kadar tromboz riski taşımaya da, beyaz ırktaki görülmeye sıklığı ile faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboemboli için en önemli kalıtsal risk faktörü olarak görülmektedir (24).

Tarama testinde, aktive olmuş protein C eklenmiş test plazma aPTT değerinin, aktive edilmiş protein C eklenmemiş aPTT'ye oranı 2'nin altında ise, aktive olmuş protein C direncinin olduğu söylenir. Fakat bu yöntem heparin gibi birçok dış etkenden etkilenebildiği için sonucun moleküler olarak doğrulanması gereklidir. Gebelik, protein C direncine oluşturduğu protein değişiklikleri (Protein S azalır, FVIII artar) nedeniyle kazanılmış bir yatkınlık sağladığı için, gebelikte (APCR) genetik olarak doğrulanmalıdır (25). Konvensiyonel yöntemlerle (APCR) saptananların sadece yarısında faktör V Leiden mutasyonu genetik olarak saptanabilmektedir (26).

Faktör V Leiden molekülleri aktive olmuş protein C ile yıkılmaya dirençlidirler, fakat koagülasyona öncü özelliklerini korurlar. Bu nedenle tromboemboli bozukluklarına yatkınlık olur (25). Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan olgularda tromboemboli riski 5-10 kat artarken, gebelikte bu risk 50 kat artmaktadır. Homozigot faktör V Leiden mutasyonu olan olgularda ise bu risk 100 kat artmaktadır. faktör V Leiden mutasyonu olan gebeler %10-14 oranında tromboemboli geçirme riski altında iken, puerperiumda bu risk %19'a kadar çıkmaktadır. faktör V Leiden mutasyonu ile gebelik kayıpları arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Yazarların bir kısmı gebelik kaybı riskini artmamış olarak bildirmelerine karşın, bazıları da artmış olarak vermektedirler (25).

Faktör V Leiden mutasyonu, hiperkoagülasyona bağlı gebelik komplikasyonlarıyla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Mutasyon saptanan olgularda derin ven trombozu (DVT) 8 kat, plasenta alanının %10'undan fazlasını kaplayan plasental enfarktlar 10 kat daha fazla saptanmıştır. Plasental dekolmanı olan olgularda %26, 2. ve 3. trimester gebelik kayıpları olanlarda %31 faktör V Leiden mutasyonu ile beraber görülme oranları bildirilmiştir. İntrauterin gelişme geriliği ile bazı yayınlarda bağlantı saptanmış olsa da, şu ana kadar istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanan çalışma yoktur. Rigo ve ark (27) yaptıkları çalışmada 121 preeklampatik olguda %18.33 oranında faktör V Leiden mutasyonu saptamışlardır. faktör V Leiden mutasyonu saptanan gebelerde HELLP(Hemolysis,Elevated Liver enzymes end Low Plateletes)sendromu daha sık olarak gözlenmiştir, İntrauterin gelişme geriliği, doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından her iki grupta fark saptanmamıştır. Bir başka çalışmada faktör V Leiden mutasyonu ile en çok 2. trimester gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmuştur (28).

PROTROMBİN GEN MUTASYONU

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolu üzerinde lokalizedir. Yakın zamanda tromboz riskini arttıran bir protrombin geni mutasyonu gösterilmiştir. Bu mutasyona sağlıklı bireylerde %2, tromboemboli hikayesi olanlarda %6 ve seçilmiş tromboemboli açısından risk altındakilerde ise %18 oranında gözlenmiştir. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artar ve tromboz riski 2,8 kat artar (29).

PREEKLAMPSİ – EKLAMPSİ

Gebelikte kan basıncı artışına ödem ve/veya proteinürinin eşlik ettiği olgulardır. Gebelik, tansiyonu normal olan kadınlarda tansiyonu yükseltebilir veya

mevcut olan hipertansiyonu ağırlaştırabilir. Gebeliğin ortaya çıkardığı veya ağırlaştırdığı hipertansiyona proteinüri, ödem veya her ikisi eşlik edebilir. Preeklampsi insidansı toplumlara göre %2-10 arasında değişmektedir. Preeklampsi sadece gebeliğe özgü bir bozukluktur ve gebeliğin sona ermesi ile ortadan kalkmaktadır. Plasenta da dahil olmak üzere birçok organda bozulmuş perfüzyonla seyreder. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Tedavisindeki temel problem, patofizyolojisinin net olarak anlaşılmamış olmasıdır (30).

Preeklampsi tanısı, artmış kan basıncı ile birlikte proteinüri ve ödem ikilisinden birinin veya her ikisinin birlikte bulunmasıyla konur. Kan basıncının 20. gebelik haftası öncesi değerlere göre sistolik 30 mmHg, diastolik 15 mmHg artmış olması gereklidir. Eğer daha önceki tansiyon değerleri bilinmiyorsa, 20. gebelik haftası sonrası ölçülen 140/90 mmHg ve üzeri değerler preeklampsi tanısı için yeterlidir. Bu tansiyon yüksekliğinin 6 saat arayla yapılan iki ölçümde saptanması gereklidir. Proteinüri, rastgele alınan bir örnekte 30 mg/dl veya 24 saatlik örnekte 300 mg üzerinde protein bulunmasıdır. Ödem, şişlikler belirgin olduğunda klinik olarak konulan bir tanıdır. Bu tabloya konvulzöyonlar eklenirse eklampsi adını alır. Eklampsi, preeklampitik hastalarda görülen ve başka bir sebebe bağlanamayan grand mal nöbetlerin oluşmasıdır.

Preeklampsi ağırlık derecesine göre hafif ve şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılır. Aşağıdaki semptom ve bulguların gözlenmesi ağır preeklampsinin göstergeleridir:

1. İstirahat halindeki bir hastada 6 saat arayla yapılan tansiyon ölçümlerinin 160/110 mmHg üzerinde olması,
2. 24 saatlik idrarda 5 g veya daha fazla proteinüri olması (spot idrarda 3+ veya

4+ proteinüri),

3. Görme bozukluklarının olması (skotom, bulanık görme, göz önünde uçuşmalar),
4. Epigastrik veya sağ üst kadranda ağrı olması,
5. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi,
6. Pulmoner ödem veya siyanoz gelişmesi,
7. Trombosit sayısının 100.000/ mm³'den düşük olması

Preeklampsi etiyolojisi, bazı teorilerle açıklamaya çalışılmıştır. Bu teoriler:

1. Yabancı bir greft (allogreft) olarak düşünülen gebeliğin dışlanması ve atılması fenomeni
2. Plasental kan akımının azalması
3. Vazospazm, periferik vasküler rezistans artması
4. Prostosiklin ve tromboksan arasındaki dengesizlik
5. Glomerüler filtrasyonun azalması, su ve tuz retansiyonu
6. İnvasküler hacim azalması
7. DIC (disemine intravasküler koagülopati)
8. Uterin arteriollerin vazospazmı, uterin iskemi
9. Genetik faktörler
10. Damar endotelinden kaynaklanan yapısal ve fonksiyonel bozukluklar.

Patogenezi açıklamak için yapılan çalışmalar ışığında saptanan gerçekler ise şunlardır:

1. Hacim azalması, gestasyonel hipertansiyon olgularında hacim artışının beklenildiği ölçüde artmadığı, yani bağıl hacim eksikliğinin olması,
2. Gebelikte normalde düşmesi gereken periferik direncin düşmediği,
3. Katekolamin artışı, diğer vazo-aktif maddelerde artış veya imbalans,

4. Damar duvarında özellikle glomerül kapillerlerinden subintimal amorf madde birikimi, glomerüloendotelozis,
5. Renin yapımının östrojen etkisiyle artışı, angiotensin II artışı,
6. Prostosiklin (PGI₂) vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu etkisinin azalması, aksine tromboksan (TxA₂) vazokonstriktör ve trombosit agregator etkisinin artışı,
7. İkiz gebelik, hidramnios gibi uterusun gergin olduğu durumlarda uterin iskemi,
8. Intervillöz aralığı besleyen arteriollerde yeterli dilatasyon olmayışı ve bağlı iskemi,
9. Hematokrit yükselmesi, interstisyel mesafede su tutulması, hacim azalması (30).

Preeklampsi, 24 haftadan büyük gebeliklerin yaklaşık %6-8'inde görülür. Çoğunlukla nulipar kadınlarda görülür. Bu grup hastalıkların düşük gelir seviyesindeki kadınlarda daha çok görülmektedir. Ailesinde preeklampsi hikayesi olanların preeklampsi olma riski, hikayesi olmayanlara göre daha fazladır. Bunların yanında, diyabet, obezite, çoğul gebelik gibi durumlarda da preeklampsi görülme oranı yüksek bulunmuştur.

Normal gebeliklerde uterin spiral arter çapları artar. Internal elastik lamina ve medial düz kas tabakası trofoblast ve fibrin içeren amorf matriks tarafından doldurulur. Bu değişimler gebelik ilerledikçe spiral arterlere kadar ilerler fakat bazal arterler bundan etkilenmez. Bu morfolojik değişimlerin plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için trofoblasta karşı oluşan bir vasküler reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi kadınlarda plasenta yataklarında bu normal değişimler yeteri kadar gerçekleşmemektedir. Uterin damarların tıkanmasına yol açarak plasental enfarktılara kadar gidebilen "akut atheros" adı verilen değişimler

gözlenebilir, bu bozukluklar preeklampsinin bir plasentasyon bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Preeklampsinin etiyojisi net olarak bilinmemekle beraber bu bozuklukların temelinde immünolojik nedenler olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi, perinatal hastalıklar ve intrauterin gelişme geriliği için önemli bir risk faktörüdür. Bu gebelik komplikasyonlarında vasküler koagülasyonda artış, spiral arterlerde fibrin çökmesi ve plasentanın hipoperfüzyonunun rol aldığı düşünülmektedir. Preeklampsinin patolojik özellikleri plasenta damar yatağındaki anormallikler, plasentada düşük perfüzyona yol açacak şekilde spiral arter trombozları, endotel disfonksiyonu ve hiperkuagübilitedir. Preeklampatik kadınların bebeklerinde perinatal morbidite ve mortalite daha yüksektir. Perinatal mortalite nedenleri genellikle plasental yetmezlik, prematürite ve plasenta dekolmanıdır. Preeklampatik olgularda intrauterin gelişme geriliği daha sık görülür. Maternal mortalite ise gelişen tedavi yöntemleriyle %5'in altına inmiştir. Maternal mortalite sebeplerinin başında plasenta dekolmanı, hepatik rüptür ve eklampsi gelmektedir (31).

Preeklampside faktör V Leiden mutasyon sıklığı bazı çalışmalarda artmış olarak bulunurken, bazılarında bir değişiklik saptanmamıştır. Literatüre genel olarak bakıldığında preeklampsili olgularda faktör V Leiden mutasyonu iki kat daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık toplum taramalarında faktör V Leiden mutasyonu saptanması preeklampsi gelişmesi için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (6).

Protein C veya antitrombin III eksiklikleri preeklampside normal populasyona göre fazla bulunmamıştır. Fakat bu eksikliklerin görülme sıklıklarının az olması ve çalışılan hasta gruplarının yetersizliği bir sonuca varmaya yetmemektedir. Kontrolsüz bir çalışmada protein S eksikliği erken başlangıçlı

preeklampside artmış olarak bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada ise protein S eksikliği preeklampitik hastalarda normal sınırlarda saptanmıştır (32).

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (IUGR)

Intrauterin gelişme geriliğinin (IUGR) tanısı, gebelik yaşının mümkün olduğunca doğru, son adet tarihi ya da ultrasonografik olarak değerlendirilmesine bağlıdır. 1963 yılında Lubchenco ve ark (33) gestasyonel yaş ve doğum kilosunu geniş serilerle karşılaştırarak belli gebelik haftasında olması gereken fetal büyüklüğün belirlenmesini sağlayan normlar oluşturmuşlardır. 1969 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2500 g altında doğan bütün yenidoğanları düşük doğum ağırlıklı olarak tanımlamıştır. Doğum ağırlığının 5. persantil ve ± 2 standart deviasyon arasında olması gerektiğini öneren çalışmacılar da vardır (34). SGA (small for gestational age) küçük kalmış bebeklerin matematiksel tanımı gibi görünürken, IUGR anormal gelişimin klinik bulguları olan bebekler için kullanılmaktadır (35).

IUGR insidansı coğrafi bölgeye, topluma ve kullanılan büyüme tablo standardına göre değişir. Genel olarak 2500 g altında doğan bebeklerin üçte biri IUGR olarak değerlendirilir. Gelişmiş ülkelerde IUGR insidansı %4-8 iken, gelişmekte olan ülkelerde %6-30 arasındadır. IUGR plasental yetmezlikte görülen, gelişme potansiyelinin korunduğu asimetrik tip ve gelişme potansiyelinin olmadığı, genetik nedenlerle oluşan simetrik tip olmak üzere ikiye ayrılır. Simetrik gelişme geriliğinde bütün organlar orantılı olarak geridir (35).

Genel olarak IUGR etiolojisinde genetik faktörler, konjenital anomaliler, enfeksiyonlar, çoğul gebelikler, yetersiz maternal beslenme, vasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kronik hipoksi, maternal anemi, ilaçlar (antikonvülzanlar, folikasit, antagonistleri), kokain, alkol kullanımı parite (nullipar, grand multipar),

plasenta ve kordon anomalileri sayılabilir.

IUGR olan bebeklerde kısa dönemde; düşük apgar skoru, hiperbilirübinemi, hipokalsemi, perinatal asfiksi hipoglisemi, nekrotizan enterokolit gibi, uzun dönemde; davranış bozuklukları, dil problemleri, minör serebral disfonksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. İntrauterin gelişme geriliğinde fetal ve neonatal mortalite ve morbidite artmıştır. Doğum ağırlığı 10. persantil altındaysa, fetal mortalite oranı, doğum ağırlığı artmazsa gebelik ilerledikçe artmaktadır. Genel olarak erkek fetusların mortalite oranları kız fetuslara göre daha fazladır. Mortalite ve morbidite 6. persantil altında doğum ağırlığı olanlarda belirgin olarak artmaktadır. Preterm doğanlarda IUGR mevcutsa mortalite daha fazla gözlenmektedir. Bu fetuslarda doğum sırasında fetal distres oranı %25-50 arasında bildirilmiştir (35).

Seçilmiş olgulardan oluşan bir çalışmada IUGR olan olguların yansının bir kalıtsal trombofiliye sahip oldukları bildirilmiştir. Bu çalışmada faktör V Leiden görülme oranında bir artış saptanmamıştır (36). Başka bir çalışmada faktör V Leiden mutasyonu olan kadınların IUGR olan bebek doğurma oranları, olmayanlarla benzer bulunmuştur (29).

PLASENTA DEKOLMANI

Plasenta dekolmanı, normal olarak implante olmuş plasentanın fetusun doğumundan önce yerinden ayrılmasıdır. Total veya parsiyel olabilir. Getirdiği patolojik sekellerle hem fetusa hem anneye büyük tehlike oluşturmaktadır.

Plasenta dekolmanın klasik bulgu ve semptomları, vaginal kanama, karın ağrısı, uterus kontraksiyonları ve uterus hassasiyeti, fetal distress, nedeni bilinmeyen erken eylem ve ölü fetus olabilir. Vaginal kanama genellikle görüldüğü halde, %10 olguda kanama saklı olabilir ve vaginal kanama görülmeyebilir.

Ultrasonografinin tanıdaki yeri yetersizdir. Dekolman tanısı daha çok klinik olarak konur (37).

Plasenta dekolmanının görülme insidansı, çalışılan toplum ve tanı için kullanılan kriterlere göre büyük farklılıklar gösterir. Yapılan en büyük çalışmada insidans %0.44 (225 doğumda 1) olarak bildirilmiştir. Fetusun ölümüne neden olacak kadar şiddetli dekolman daha az gözlenir ve ortalama 420 doğumda bir görülür. Ancak, genel olarak kabul gören sıklık 1/120-1/150 doğumdur. Bunların yaklaşık %10'u fetal kayıp ile birlikte (38).

Etiolojisinde travma, uterin veya umbilikal kordon anomalileri, maternal hipertansiyon, sigara içimi, maternal ileri yaş ve doğum sayısı, kokain kullanımı folik asit eksikliği, çoğul gebelik, vena kava inferior kompresyonu, erken membran rüptürü ve koryoamniyonitis sayılabilir.

Plasenta dekolmanına bağlanan fetal ölümler, obstetrik ve neonatal bakımdaki iyileşmelere bağlı olarak azalmaktadır. Plasenta dekolmanında perinatal asfiksi, serebral felç, periventriküler lökomalasi ve intraventriküler kanama artmış olarak bulunmuştur. Maternal komplikasyonlar ise hemorajik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve couvelaire uterus (uterin apopleksi) olarak sıralanabilir (36).

Yapılan çalışma sayısı az olduğu halde, kalıtsal trombofililer plasenta dekolmanı olan kadınlarda daha fazla saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada faktör V Leiden mutasyonu olan olgularda plasenta dekolmanına daha sık rastlanmıştır (39). Ayrıca, rutin taramalarda faktör V Leiden mutasyonu saptanan 270 kadında dekolman oranı artmamıştır (36). Protein C, protein S ve antitrombin-III ile ilgili kontrollü çalışma yoktur. Otuzbir olguda yapılan bir çalışmada protein C ve protein S eksiklikleri sırasıyla %10 ve %29 olarak bulunmuştur (39).

İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM (ÖLÜ DOĞUM)

Gebeliğin 20. haftasından itibaren doğuma kadar herhangi bir zamanda, fetal kalp aktivitesi saptanmayan ve doğumda 1. ve 5. dakika APGAR skorları 0 olan yenidoğanları tanımlamak için intrauterin ölüm terimi kullanılır. Son 20-30 yılda neonatal ölüm oranı giderek azalmaktayken, intrauterin ölüm oranlarında çok daha az bir gelişme olmuştur. Tüm doğumlar içerisinde ölü doğum oran yaklaşık %1.2'dir. Ölü doğumların %50'sinden fazlası 28. gebelik haftasından önce görülmektedir. Etiolojisinde maternal hipertansiyon, diyabet, hemoglobinopatiler, Rh izoimmünizasyonu, kromozom bozuklukları sayılabilir. Daha önce erken doğum yapmış olmak, birinci trimesterde kanama hikayesi ve konizasyon uygulananlarda ölü doğum riski yüksektir (40).

European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) 1996 yılında yayınlanan çalışmasında, trombofilili kadınların ölü doğum yapma riski 3 kat artmış olarak bulunmuştur. En büyük risk grubunu antitrombin-III eksikliği ve kombine trombofililer oluşturmuştur (17). Faktör V Leiden ile yapılan en büyük hasta sayısına sahip çalışmada ikinci trimester kayıpları mutasyonlu kadınlarda normal bulunmuştur (40). Ayrıca bir çalışmada fetal kayıplarda faktör V mutasyonu artmamış bulunmuştur (27). Yapılan çalışmalarda; faktör V Leiden mutasyonu daha çok geç fetal kayıplarla ilişkilidir.

Antitrombin-III eksikliği 500 kişiyi kapsayan bir çalışmada erken ve geç gebelik kayıpları olan kadınlarda saptanmamıştır (25). Başka bir çalışmada antitrombin-III eksikliği saptanan kadınlarda ölü doğum oranı anlamlı olarak fazla bulunmuştur . Genel olarak yapılan çalışmalarda antitrombin-III eksikliği olan kadınlar artmış intrauterin fetal ölüm riskine sahip bulunmaktadır (6). Protein C eksikliği fetal kayıpla ilişkili bulunmamıştır. Protein S eksikliği ise özellikle geç

fetal kayıplarla ilişkili bulunmuştur. EPCOT çalışması, protein S eksikliği olanlarda ölü doğum riskini 3 kat artmış olarak bildirmektedir (17).



MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif olarak Eylül 2003-Temmuz 2004 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında toplam 105 preeklampsi ve eklampsi olgusu grup 1 ve 74 normal gebe grup 2 (kontrol grubu) olarak alındı. Ancak grup 1 olgularından 4'ünde protein C, protein S ve antitrombin-III aktivite değerleri ve gen mutasyonları çalışılmadığı ve bir olgu da kliniğimizde doğum yapmadığı için çalışma dışı bırakıldı ve grup 1 100, kontrol grubundan 74 gebe çalışma için uygun görüldü. Grup 1 olgularında plasenta dekolmanı, intrauterin fetal ölüm ve intrauterin gelişme geriliği gibi komplikasyonlar irdelendi.

Arterial tansiyonun en az 6 saat arayla yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 300 mg fazla protein kaybı olan ve belirgin ödemi olan olgular preeklampsi olarak kabul edildi. Arterial tansiyonu 160/110 mmHg üzerinde olan, 24 saatlik idrarda 5 g veya üzerinde protein kaybı olan, oligüri, trombosit sayısının 100000/uL'nin altında olan, hemoliz, karaciğer enzimleri yükselen, görme bozuklukları ve karın üst kadranda ağrısı gibi semptom ve bulguları olan olgular ağır preeklampsi olarak kabul edildi.

Plasenta dekolmanı klinik kriterler, ultrasonografi ve postpartum bulgulara göre (vaginal kanama, karın ağrısı, uterin kasılmalar ve uterin hassasiyet) tanımlandı.

Intrauterin gelişme geriliği, normalden az büyümenin klinik bulguları, seri takiplere gelen gebelerde ultrasonografik fetal gelişimin normal persantilden sapması veya doğum öncesi ultrasonografik fetal ağırlık tahmininin gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın %10 persantilin altındaki olgular IUGR olarak kabul edildi. Intrauterin fetal ölüm, gebeliğin 20. haftasından sonra, belirlenebilen

bir neden olmaksızın saptanan fetal kayıplar olarak alındı.

Grup 2 (kontrol grubu), doğuma kadar prospektif takiplerinde ve doğumda herhangi bir komplikasyon saptanmayan gebelerden oluşturuldu.

Çalışma olgularının anamnezleri alındı. Örnek alma zamanında olguların demografik özellikleri, gebelik hikayeleri alındı, genel fizik muayeneleri yapılarak kaydedildi. Diğer medikal ve hematolojik hastalıkları detaylı olarak sorgulandı. Antikoagulan tedavi alan, hemostatik sistemi etkileyecek ilaç kullanan, hematolojik hastalığı olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan gebelerin hiçbirinde daha önce geçirilmiş bir tromboembolik hikaye mevcut değildi. Gebelerin servise yatışlarında yapılan rutin biyokimyasal tetkikleri kaydedildi.

Olgulardan, protein C, protein S ve antitrombin III aktivite tayini için %3.2 trisodyum sitrat-dihidrat içeren hazır tüplere, faktör V Leiden mutasyon analizi için etildiamintetraasetik asit'li (EDTA) hazır tüplere venöz kan örnekleri alındı. protein C, protein S ve antitrombin III aktivite tayini için alınan kan örnekleri bekletilmeden 3000 devir/dakika'da plazma ayrılana kadar 10 dakika santrifüje edildi. Ayrılan plazmalar -20°C'de derin dondurucuda çalışılana kadar saklandı. Faktör V Leiden, protrombin ve metiltetrahidrofolat mutasyonları analizi için alınan örnekler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında çalışılana kadar +4°C'de saklandı.

YÖNTEMLER

Protein C, protein S ve antitrombin aktivite testleri Dicle Üniversitesi merkez laboratuvarında yapıldı. Antitrombin III aktivitesi belirlenmesi için NOR Partigen antithrombin III (Behring, Germany) immünodifüzyon plakası kullanıldı. İşlemin temeli analiz edilen antitrombin-III proteininin plakadaki özgül antikorlarla immün kompleksleri oluşturmasına dayanmaktadır. Bu immün kompleksler plakadaki kuyucuklar çevresinde görülebilen halkalar oluşturmaktadır (radial immünodifüzyon). Kuyucuklara 5 µl plazma konulduktan 2 gün sonra oluşan immünodifüzyon halkalarının çapı ölçülerek, değerler referans tablosundan aktivite Değerlerine çevrildi. Bu referans tablosuna göre %77-125 normal aktivite sınırları olarak kabul edildi. Testin ölçüm aralığı kitin referans değerlerine göre %20-302 arasındadır.

Protein C ve protein S aktivitesi, IL Test ProClot (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak ACL-200 yarı otomatik otoanalizatörde (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) çalışıldı. Test fonksiyonel protein C ve protein S aktivite değerleri aPTT değerinin uzamasına dayanarak otomatik olarak vermektedir. Testin protein C aktivitesi için güvenli ölçüm aralığı %10-150 aktivite olarak ve %70-140 arası aktivite değerleri normal olarak belirtilmektedir. Testin protein S aktivitesi için güvenli ölçüm aralığı %10-150 aktivite olarak ve %60-140 arası aktivite değerleri normal olarak belirtilmektedir.

GENETİK YÖNTEM

Araştırma ve kontrol grubu kadınlardan alınan kanlar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında faktör V (G 1691 A) Leiden mutasyonu, protrombin (G 20210 A) ve MTHFR (C 677 T) mutasyon çalışılmış ve sonuçlar detaylı olarak analiz edilmiştir. EDTA'lı tüp içerisindeki hasta kanlarından "Orijinal

Hazırlama Kiti" kullanılarak hasta DNA'ları elde edildi. Daha sonra Real Time PCR (Light Cycler, Roche Diagnostics) cihazında "Light Cycler faktör V Mutasyon Saptama Kiti" kullanılarak faktör V Leiden mutasyonu araştırıldı. Bu amaçla, LightCycler cihazında faktör V geninin 222 baz çiftlik fragmantları özel primerler ile amplifiye edildi. Oluşan amplifikasyon özel hibridizasyon prob çiftleri kullanılarak floresans ile gösterildi. Hibridizasyon problemleri iki farklı oligonükleotitten oluşmaktaydı. Bir prob 5'ucundan LightCycler-Red 640 ve diğer prob 3'ucundan florescein ile işaretlendi. Hibridizasyon sonrası iki probun yaklaşmasının oluşturduğu floresan rezonans enerji transferi esnasında LightCycler cihazının ışık kaynağı uyarılması ve kısmen enerjinin LightCycler Red 640 transferi sonrası burada emilen floresanın LightCycler cihazında ölçülerek faktör V genindeki noktasal mutasyonuna bakıldı. Erime eğrisi programı kullanılarak homozigot (wild veya mutant) veya heterozigot genotip varlığı tanımlandı.

Real time PCR(LightCycler) cihazında "LightCycler Protrombin (G20210A) Mutasyon Saptama Kiti" kullanılarak Protrombin (G20210A) mutasyonu araştırıldı. Bu amaçla, Real Time PCR (LightCycler, Roche Diagnostics) cihazında protrombin geninin 165 baz çiftlik parçaları özel primerler ile amplifiye edildi. Amplifikasyon hibridizasyon problemleri ile gösterildi. Problemler 5' ve 3'ucundan LightCycler Red 640 ve florescein ile işaretlendi. Hibridizasyon sonrası iki probun yaklaşmasının oluşturduğu floresan rezonans enerji transferi esnasında LightCycler cihazının ışık kaynağı uyarılması ve kısmen enerjinin LightCycler Red 640 transferi sonrası burada emilen floresanın LightCycler cihazında ölçülerek Protrombin (G20210A) noktasal mutasyonuna bakıldı. Erime eğrisi programı kullanılarak homozigot (wild veya mutant) veya heterozigot genotip varlığı

tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizinde ortalama değerler (mean) ve standart sapma (standart deviation=SD) değerleri esas alındı. Karşılaştırmalar için bağımsız t testi ve eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Ayrıca X^2 testi de uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 for Windows bilgisayar programı kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan grup 1 (n=100) olgularında preeklampsi 58(%58) ağır preeklampsi 23(%23) ve eklampsi 19(%19) olguda tespit edildi. Olguların %8'inde IUMF, %5'inde IUGR, %9'unda dekolman plasenta saptandı. Üç olgu HELLP sendromu ve bir olguda akut böbrek yetmezliği ile komplike oldu. Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri sistolik ve diastolik tansiyon arteriyel, ortalama gebelik haftaları ve doğum kilosu, 1. ve 5. dakika APGAR skorları Tablo 4'te, laboratuvar verilerinden tam kan, biyokimya, PTZ, INR ve aPTT sonuçları ise Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2 olgularının demografik verileri, arteriyel tansiyon, neonatal ağırlık, 1. ve 5. dakika APGAR skorları

Parametreler	Grup 1 (Ortalama ve SD)	Grup 2 (Ortalama ve SD)	p
Yaş	30.28±6.40	29.70±5.59	0.530
Gravida	5.00±3.54	4.90±3.40	0.230
Parite	3.37±3.34	3.02±3.13	0.350
Sistolik TA	158.30±16.57	113.78±11.66	0.000
Diastolik TA	96.45±11.74	71.48±8.55	0.000
Gebelik haftası	34.15±4.09	38.06±1.29	0.000
Apgar 1	4.65±2.65	6.01±1.94	0.000
Apgar 5	6.42±3.05	8.13±1.46	0.000
Doğum kilosu	2228.50±88.86	3245.54±398.68	0.000

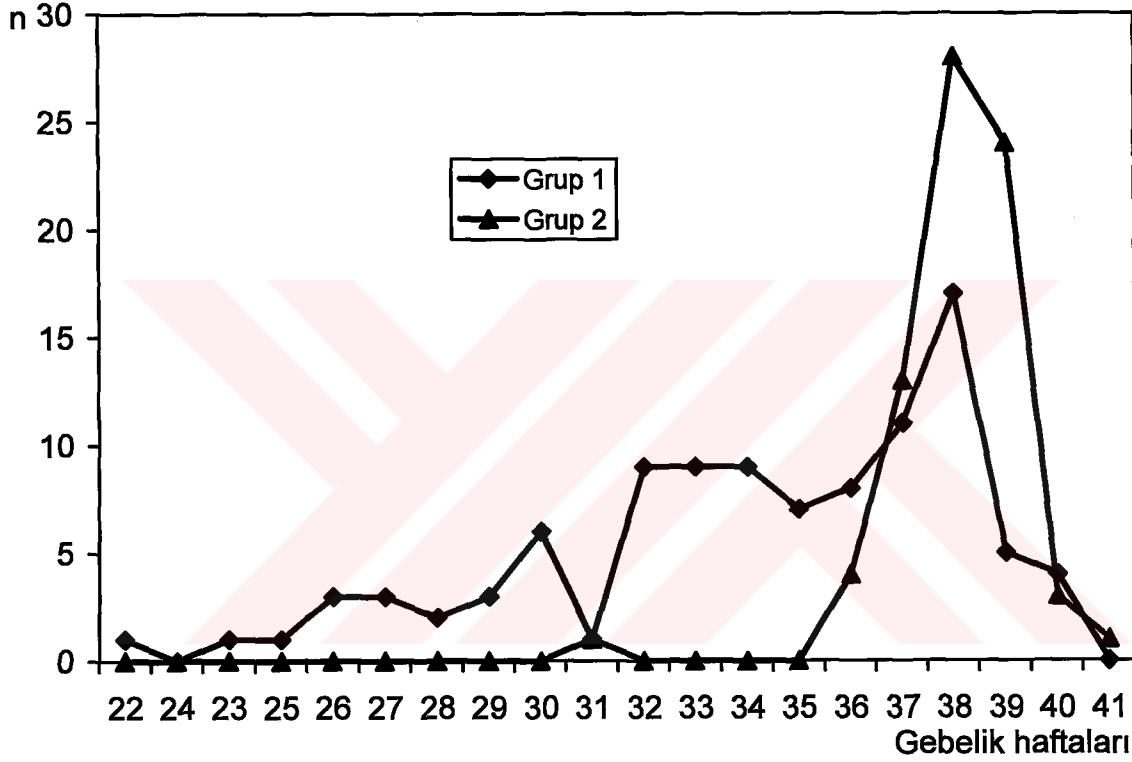
Kontrol grubundaki tüm olgular komplikasyonsuz bir gebelik sonrası doğum yaptılar. Her iki grup arasında yaş, gravida, pariteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki tüm olguların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri normal sınırlarda idi. Grup 1 olgularının ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları 158.3 ± 16.6 mmHg, 96.5 ± 11.7 mmHg ve grup 2 olgularının ise 113.7 ± 11.7 mmHg, 71.5 ± 8.5 mmHg olarak bulundu. Kan basıncı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Aynı şekilde her iki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1 ve 5. dakika apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Grup 1'de 4 olguda ikiz gebelik olmasına rağmen, grup 2'de ise ikiz gebelik izlenmedi. Doğum şekli incelendiğinde (Tablo 6) sezaryen oranı grup 1'de %50, grup 2'de ise %63.5 olarak bulundu ($p<0.05$). Sezaryen endikasyonlarına bakıldığında grup 1'de %46'sı fetal distress, %18 i eski sezaryen nedeniyle, kontrol grubunun %49'u eski sezaryen veya geçirilmiş uterin operasyon ve %9'una da fetal distress nedeni ile sezaryen uygulandı.

Perinatal mortalite hasta grubunda %21.2 idi, kontrol grubunda ise perinatal mortalite saptanmadı. Hasta grubundaki bebeklerin ortalama yenidoğan ağırlığı 2228 ± 500 g, kontrol grubunun ise 3245 ± 540 g olarak bulundu. Hasta grubundaki bebeklerin ortalama doğum haftası 34 ± 15 iken, Kontrol grubundaki bebeklerin ortalama doğum haftası 38 ± 06 olarak bulundu. Hasta grubundaki fetusların %7.7'si IUMF idi (Tablo 4). Hasta grubunda 6, kontrol grubunda 4 gebede faktör V Leiden mutasyonu (heterozigot) saptandı (Tablo 7). Hasta grubunda saptanan mutasyonların 3'ünde preeklampsi, 2'sinde ağır preeklampsi ve 1'inde de eklampsi gelişti. Faktör V Leiden mutasyonu olanların 1'inde IUMF

gözlendi.

Olgularımızın gebelik haftalarına göre doğumları; grup 1'de 22 ile 40 hafta arasında değişirken, fetusların çoğu prematür doğmuştur. Grup 2'de ise doğumların 31-41 haftalar arasında, en çok 36-40 haftalar arasında gerçekleşmiştir (Grafik 1).



Grafik 1. Grup 1 ve grup 2 olgularında doğumların gerçekleştiği gebelik haftaları.

Tablo 5. Grup 1 ve grup 2 olgularının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması ve p değerleri.

Parametreler	Grup 1 (Ortalama ve SD)	Grup 2 (Ortalama ve SD)	p
WBC	13.812.20± 5057.15	11.577.83±3.337.96	0.001
HB	11.35±2.00	11.60±1.50	0.3
HCT	33.68±5.91	34.56±4.08	0.2
MCV	82.35±8.43	81.46±7.22	0.4
PLT	215.204.00±103190.31	270.972.97±62209.09	0.000
Üre	28.70±25.75	16.65±6.53	0.001
Kreatinin	0.70±0.71	0.45±0.12	0.001
LDH	509.22±395.74	202.32±88.92	0.000
AST	94.39±20.30	20.06±7.74	0.000
ALT	67.73±17.82	17.62±7.28	0.000
Albumin	2.76±0.60	3.28±0.36	0.000
T.Bilirubin	0.87±1.18	0.60±0.28	0.05
D.Bilirubin	0.33±0.82	0.13±0.10	0.05
PTZ	11.38±1.35	11.89±1.06	0.008
INR	0.95±0.11	0.96±0.10	0.45
APTT	25.60±2.66	29.63±12.34	0.002

Hasta grubunda faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin mutasyonu olanlar ile olmayanlar arasında yaş, gravida, para, doğum haftası, doğum kilosu, sistolik ve diyastolik tansiyon, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, üre, kreatinin, albumin, AST, ALT, total ve direkt bilirubin, protein C, protein S ve

antitrombin III aktivite değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Aynı şekilde hasta grubunda, protein C, protein S, antitrombin III aktivitesi, düşük olanlar ile olmayanlar arasında yaş, gravida, para, doğum haftası, doğum kilosu, sistolik ve diyastolik tansiyon, hemogloblin, hematokrit, trombosit sayısı, üre, kreatinin, albumin, AST, ALT, total ve direkt bilirubin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 6. Grup 1 ve grup 2 olgularının spontan vaginal ve sezaryen doğum oranları

Doğum şekli	Grup 1 N (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)
Spontan vaginal doğum	50 (%50)	27 (%36.5)	77 (%44.3)
Sezaryen ile doğum	50 (%50)	47 (%63.5)	97 (%55.7)
Toplam	100 (%100)	74 (%100)	174 (%100)

Hasta grubunda 4, kontrol grubunda 1 gebede protrombin gen mutasyonu (heterozigot) (tablo 7), bir gebede de protrombin gen mutasyonu (homozigot) saptandı (Tablo 7). Hasta grubunda protrombin mutasyonu olan 1 olguda dekolman plasenta saptandı. Protrombin mutasyonu olan olguların birinde preeklampsi, ikisinde ağır preeklampsi ve birinde de eklampsi gelişti.

Tablo 7. Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları saptanan olguların karşılaştırılması ve p değerleri

	FV Leiden mutasyonu (+)	Heterozigot protrombin gen mutasyonu (+)	Homozigot protrombin gen mutasyonu (+)
Grup 1	6 (%6)	4 (%4)	0 (%100)
Grup 2	4 (%5.4)	1 (%1.4)	1 (%1.4)
Toplam	10 (%5.7)	5 (%2.9)	1 (%0.6)
P	0.9	0.3	0.6

Protein C aktivitesi hasta grubunun %9'unda düşük saptanırken, kontrol grubunun ise %12.2'sinde düşük saptandı. Hasta grubunda protein C eksikliği saptanan olguların %66.6'sı preeklampsi, %11.1'i ağır preeklampsi ve %22.2'si eklampsi idi. Protein C aktivitesi düşük olan hastaların birinde dekolman plasenta izlendi (Tablo 8). protein S aktivite değerleri hasta grubunun %14'ünde, kontrol grubunun %16.2'sinde düşük saptandı (Tablo 8). Hasta grubunda protein S eksikliği saptanan olguların %50'si preeklampsi, %28.5'i ağır preeklampsi ve %21.5'i eklampsi idi. protein S eksikliği saptanan hastaların 2'sinde in utero mort fetus ve 3'ünde de IUGR saptandı.

Antitrombin III aktivitesi hasta grubunun %7'sinde, kontrol grubunun ise %1.4'inde düşük saptandı (Tablo 8). Hasta grubunda antitrombin III düşük olan olguların %57.1'i preeklampsi, %28.5'si ağır preeklampsi ve %14.2'si eklampsi idi. Antitrombin III düşük olanların 1'inde dekolman, 2'sinde IUGR saptandı. Hasta grubunda faktör V Leiden mutasyonu saptanan hastaların %16.7'sinde antitrombin III aktivitesi düşük saptandı, ayrıca %9'unda protein C aktivitesi ve %14'ünde de protein S düşük saptanmıştır. Kontrol grubunda protrombin heterozigot olan 1 hastada aynı zamanda protein C aktiviteside düşük saptandı.

Tablo 8. Protein C, protein S ve antitrombin-III aktivite durumları düşük saptanan olguların karşılaştırılması ve p değerleri.

	Protein C aktivitesi düşük	Protein S aktivitesi düşük	Antitrombin-III aktivitesi düşük
Grup 1	9 (%9)	14 (%14)	7 (%7)
Grup 2	9 (%12.2)	12 (%16.2)	1 (%1.4)
Toplam	18 (%10.3)	26 (%14.9)	8 (%4.6)
P	0.7	0.5	0.08



TARTIŞMA

Son yıllarda plasental yetmezlik ile ilgili olarak gelişen obstetrik komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm) ile kalıtsal trombofili ilişkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. Gebelikte bu komplikasyonlara neden olan kalıtsal trombofili dışında pek çok faktör mevcuttur. Bu obstetrik komplikasyonların nedenlerini ortaya koymak için yapılan çalışmalar, maalesef tedaviye yönelik net sonuçlar vermekten uzak kalmıştır. Bu komplikasyonların tedavisi genellikle gebeliğin sonlandırılması şeklinde olup, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin temel nedenleridir. Preeklampsi, eklampsi intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm gibi gebelik komplikasyonlarının gelişmesinde rol oynayan temel faktörler ise utero-plasental yetmezliklerdir. Koagülasyonun aktive olmasıyla trombin-antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yıkımı normal gebeliklerin utero-plasental dolaşımında saptanmıştır. Kalıtsal trombofilinin tromboza öncü bir zemin hazırlaması, bu değişiklikleri arttırıcı bir etki yaratarak utero-plasental yetmezliğe yatkınlık yaratır (6). Kalıtsal trombofilinin gebelik komplikasyonlarındaki rolü netleştikçe, antitrombotik tedavi gibi tedavi yöntemleri önleyici ve tedavi edici şekilde kullanılabilir.

Faktör V Leiden mutasyonu değerlendirme yöntemi gebelikten etkilenmemektedir. Faktör V Leiden mutasyonu insidansı beyaz ırk için %3-7 olarak verilmiştir (1). Deren ve ark (43) çalışmada 70 sağlıklı gönüllüde faktör V Leiden oranı %7.1 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda sağlıklı gebelerde faktör V Leiden mutasyonu oranı %5.4'tür. Bu oran Türk toplumundaki faktör V Leiden mutasyonu sıklığına yakın bir değer oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzda (preeklampşik ve eklampşik olguların) faktör V Leiden mutasyonu

%6'dır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Literatüre bakıldığında preeklamptiklerde faktör V Leiden mutasyon sıklığı bazı çalışmalarda artmış olarak bildirilirken, bazılarında kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur (6).. Bunun yanında genel populasyon taramalarında saptanan mutasyonun preeklampsi ve eklampsi gelişmesi için bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir (1,2). Faktör V Leiden mutasyonu, bazı araştırmalarda intrauterin fetal ölümleri olan gebelerde artmış olarak bulunurken, bazılarında kontrol grupları ile benzer oranda bulunmuştur. Girling ve ark (11), konuyla ilgili bir derlemede, intrauterin fetal kayıplarda 2.7 kat artmış faktör V Leiden mutasyonu saptanmıştır. Jan Willem ve ark (39) çalışmasında 123 in utero mort fetus vakasını araştırmışlar ve faktör V Leiden mutasyonuna bağlı üçüncü trimester ölüm oranını %11 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda grup 1'de 8 in utero mort fetus olgusunun 2'sinde (%12) faktör V Leiden mutasyonu saptandı ve bu değer literatürle uyumludur, kontrol grubumuzda ise fetal ölüm görülmedi. Faktör V Leiden mutasyonu, fetal kayıpları olan kadınların sonraki gebelikleri ile ilişkisi bilinmemektedir. Clark (37) çalışmasında dekolman plasenta olgularında faktör V Leiden mutasyonunun arttığını bildirmiştir. Buna karşın çalışmamızda, grup 1 olgularında saptanan 9 dekolman plasenta olgusunun hiç birinde faktör V Leiden mutasyonu saptanmamıştır. Genel populasyonda heterozigot protrombin gen mutasyonu oranı %2 olarak verilmektedir (29). Çalışmamızda, heterozigot protrombin gen mutasyonu grup 1 olgularında %4, Grup 2'de ise %1.4 saptanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Preeklamptik olgularda heterozigot protrombin gen mutasyonunun sıklığını veren literatüre rastlayamadık.

Literatürde protein C eksikliği görülme sıklığı, sağlıklı kişilerde 1/100 ile 1/36000 arasında verilmektedir ve gebeliğin protein C düzeyini etkilemediği ileri sürülmüştür (1). Literatürde preeklampsi ve diğer gebelik komplikasyonlarında protein C eksikliğinin olmadığı bildirilmektedir. Fakat görülme sıklığı göz önüne alındığında, literatürde çalışılan kadınların az sayıda olduğu belirtilmektedir (6). Genel populasyon taramalarında protein C eksikliği saptananlarda, preeklampsi gelişme riski hakkında bir yayın mevcut değildir. Çalışmamızda preeklampitik ve eklampitik grupta %9, kontrol grubunda %12.2 olguda protein C eksikliği saptanmıştır. Çalışmamızda, protein C düzeyi kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha yüksektir. Bizim bu sonuçlarımız literatürde belirtildiği gibi protein C düzeyi ile preeklampsi arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Vries ve ark.(39) 31 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada plasenta dekolmanında protein C eksikliğini %10 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 9 dekolman plasenta olgumuzun 1'inde (%11.1) protein C düşüklüğü saptandı. Paternoster ve ark.(41) nın 31 gestasyonel hipertansiyonlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, preeklampsi grubunda %9 olguda kontrol grubunda ise %1.5 olguda düşüklük saptamışlardır. Çalışmamızda ise preeklampsi ve eklampsi grubunda (grup 1) %7, kontrol grubunda (grup 2) ise %1.4 olguda antitrombin-III eksikliği saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Finazzi ve ark.(16) yaptıkları çalışmada antitrombin-III eksikliğinin gebelik komplikasyonlarında önemli olmadığını açıklamışlardır.

Gebeliğin ilk trimesterinde serbest protein S seviyeleri normalin %40-60 altına düşmektedir, gebeliğin geri kalan kısmında ve puerperiumda düşük olarak kalmaktadır (5). Dekker ve ark (12) çalışmasında preeklampside %16 oranında

protein S eksikliği saptamışlardır. Çalışmamızda ise grup 1 olgularında %14 ve grup 2'de ise %16.2 oranında protein S eksikliği saptanmıştır ve bu değerler literatürle uyumlu bulunurken, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. ($p>0.05$). Çok merkezli yapılan EPCOT çalışmasında protein S eksikliği saptanan kadınlarda ölü doğum riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (17). Çalışmamızda grup 1 olgularının 8 IUMF olgusundan 2'sinde protein S eksikliği saptanmıştır ve bu da IUMF olgularının %25'inde protein S eksikliği olduğuna işaret eder.

Preeklampsi ve eklampsi grubunda doğum anındaki gebelik haftaları ortalama 34 ± 2 ve kontrol grubunda ise 38.06 ± 1.29 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Yenidoğan ağırlığı grup 1'de ortalama 2228.50 ± 88.86 ve grup 2'de ise 3245.54 ± 398.68 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). İki grup arasında doğum anındaki ortalama gebelik haftası ile yenidoğan ağırlığı istatistiksel olarak illeri derecede anlamlı bulundu. Bu fark Grup 1'deki morbidite ve mortalite oranının yüksek olmasında rol oynayan önemli bir nedendir. Preeklampsi ve eklampsinin neden olduğu IUMF, dekolman plasenta, IUGR ve erken doğum, perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran önemli etkenlerdir. Çalışmamızda grup 1'de perinatal mortalite %21.1 olarak saptanırken grup 2'de saptanmamıştır ($p<0.001$).

Literatüre bakıldığında, gebelik komplikasyonları sırasında trombofili taramasının yapılması ve trombofili saptanan gebelerde tedavi konusunda net bir yoruma ulaşmak hala mümkün değildir. Komplike gebeliklerde kalıtsal trombofili taramasının yapılması, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve daha sonraki gebeliklerinde başta antitrombotik tedavi olmak üzere tedavilerin düzenlenmesi konusunda klinisyene yardımcı olabilir mi? Sorusuna ancak, bu konuda daha fazla ve geniş kapsamlı kontrollü çalışmaların yapılması ile açıklık kazandırabilecektir.

SONUÇ

Çalışmamızda, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin-III eksikliğini içeren kalıtsal trombofilinin araştırılması preeklampsi, eklampsi ve diğer gebelik komplikasyonları (IUGR, IUMF ve dekolman plasenta) ile normal gebeler arasında istatistiksel olarak hiç birinde fark bulunmadı. Bu nedenle kalıtsal trombofilinin rutin tarama testi olarak yararlı olmadığı, sadece iş, emek ve ekonomik kayıba neden olduğunu düşünmekteyiz. Buna karşın kalıtsal trombofili, tromboemboli yönünden yüksek risk taşıyan olgularda veya konuya katkı sunabilecek araştırmaların yapılmasında yararlı olabilir.

Bu çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuca göre, preeklampsi ve eklampsi olgularında kalıtsal trombofilinin rutin bir tarama testi olarak araştırılmasını önermemekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:520-6
2. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome *Hum Reprod* 2000;15:1830-3
3. Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:111
4. Girling J, Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135-44
5. Clark P, Brennand J, Conkie JA, Mc Cali F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, Protein C, Protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70
6. McLintock C, North RA, Dekker G. Inherited thrombophilias: Implications for pregnancy associated venous thromboembolism and obstetric complications. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001;24:109-152
7. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thromophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C: Peridiction of a cofactor to activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-1008.
8. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: A clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895-903.
9. Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Benardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference

- in a protein S functional. *Thromb Haemost* 1993;70:1067-71.
10. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
 11. Girling J, Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135-44.
 12. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-48
 13. Guyton AÇ, Hail JH, (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z). *Tıbbi Fizyoloji Cilt 1*, 1. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1996:s.463-464
 14. Boynes J, Dominiczak MH. Hemostasis and Thrombosis. in: Boynes J, Dominiczak MH (ed). *Medical Biochemistry*. London, Harcourt Brace and Company Limited 1999:p.55-67
 15. Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. in: Tuddenham EGD (Ed). *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK, Bailliere Tindall, 1989:p.961
 16. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58:1094-9
 17. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6
 18. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Tilburg V, Van Es LA. Acquired antithrombin-III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med*

1987;65:607-13

19. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995;77:1-8
20. Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:754-765
21. Çavenagh J, Colvin B. Guidelines for the management of thrombophilia. *Postgrad Med J*. 1995; 72: 87-94
22. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986;68:881-5
23. De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, vonBlomberg BME, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-54
24. Van der Meer F, Koster T, Vandenbroucke J, Briet E. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997;78:631-5
25. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:15-8
26. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Baston K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 902-5
27. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: The potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 MTHFR. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:163-72
28. Rees DC, The population genetics of factor V Leiden. *Br J Haematol* 1996;95:579-86

29. Beksaç, Demir N, Koç A, Yüksel A, Beksaç S. Gestasyonel Trombofili: Maternal- Fetal Tıp Perinatoloji. 1. Basım. MN Medikal-Nobel 2001:p.715-727
30. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV SL. Hypertensive disorders in pregnancy. in: Williams Obstetrics 20th Edition. Connecticut. Appleton & Lange, 1997:p.693-7
31. Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1979;133:8-15
32. Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: A case control study. Am J Obstet Gynecol 1999;181:975-80
33. Lubhenco Lo, Hansmann C, Dresler M, Boyd E. Intrauterin growth estimated from liveborn birthweight data et 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1993;32:739-800
34. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Fetal growth restriction. in: Williams Obstetrics. 20th Edition. Connecticut, Appleton & Lange, 1997:p.839-53
35. Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction. in: Creasy RK, Resnik R (ed). Maternal-fetal medicine. 4th edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999:p.569-84
36. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grenner L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV;Q506) and pregnancy. Thromb Haemost 1999;81:532-7
37. Clark SL. Placenta previa and abruptio placentae. in: Creasy RK, Resnik R (ed). Maternal-fetal medicine. 4th edition. Philadelphia, WB Saunders

Company, 1999;p.616-31

38. Pritchard JA, Mason R, Corley M, Pritchard S: Genesis of severe placental abruption. *AmJ Obstet Gynecol* 1990;108:22-27
39. De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C. Hiperhomocysteinemia and Protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1248-54
40. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO, and the collaborative group on preterm birth prevention. Risk factors for fetal death in white, black and hispanic women. *Obstet Gynecol* 1994;84:490-5
41. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A. Efficacy of AT in pre-eclampsia: a case-control prospective trial Efficacy of AT in preeclampsia: a case-control prospective trial. *Thromb Haemost.* 2004;91:283-9
42. Rai R, Backos M, El'Gaddal S, Regan L. Acquired activated protein C resistance and recurrent miscarriage-prevalence and prospective outcome of untreated pregnancies. *J Soc Gynecol Investig* 2001;8:162-168
43. Deren Ö, Baykal C, Al A, Önderoğlu L, Durukan T, Gürgey A. Nedeni açıklanamayan gebelik komplikasyonlarında trombofilik hastalıkların rolü. *Jinekoloji ve obstetrik bülteni* 2000;9:18-22