

Şiddetli İntrauterin Gelişme Yetersizliği Olgularında Genetik Trombofili Sıklığı

Ragıp Atakan Al, Serdar Yalvaç, Esmen Öztürkoglu, Erol Akkök, Ömer Kandemir, İsmail Dölen

Sağlık Bakanlığı Ankara Etik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Amaç: Umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım saptanan şiddetli intrauterin gelişme yetersizliği (IUGY) olgularında trombofili sıklığını saptamak.

Yöntem: 2003-2005 tarihleri arasında umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım saptanan ve genetik trombofili testleri yapılmış (aktive protein C rezistansı, protein C aktivitesi, serbest protein S antijenitesi) şiddetli intrauterin gelişme yetersizliği saptanan 17 olgunun sonuçları incelendi.

Bulgular: Onbir vakada (%64.7) trombofili saptandı. Üç olguda (%17.6) iki faktör pozitifliği mevcuttu. Bu oranlar normal toplum için bildirilen değerlerden yüksektir.

Sonuç: Şiddetli intrauterin gelişme yetersizliği saptanan olgularda daha yüksek oranda genetik trombofiliye rastlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Trombofili, intrauterin gelişme yetersizliği, Doppler, gebelik

Frequency of genetic thrombophilia in severe intrauterine growth restriction

Objective: To investigate the frequency of genetic thrombophilia in pregnancy complicated with severe intrauterine growth restriction in which absent or reversed end-diastolic blood flow were detected.

Methods: We presented 17 cases with diagnosed as severe intrauterine growth restriction with absent or reversed end-diastolic blood flow and the test result of genetic thrombophilia (activated protein C resistance, protein C, free protein S antigen) were available.

Results: Genetic thrombophilia was detected in 11 (%64.7) cases. In three cases (%17.6), two factor were established. These ratios were higher than the incidence for the normal population.

Conclusion: It seems that the frequency of genetic thrombophilia was increased in severe intrauterine growth restriction.

Keywords: Thrombophilia, intrauterine growth restriction, Doppler, pregnancy

Giriş

Genetik trombofili tromboza yol açabilen bir grup genetik hiperkoagulabilite bozukluğunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu gruptan sıklık-

la faktör V Leiden (FVL), metylenetetrahydrofolate reduktaz ve protrombin G20210A mutasyonları ile protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri sayılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar genetik trombofililer ile obstetrik komplikas-

yonlar arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.¹ Literatürde genetik trombofili ve intrauterin gelişme yetersizliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda retrospektif ve birkaç prospektif çalışma mevcuttur. Ancak hasta seçiminde kullanılan yöntemler ve hasta sayıları farklılık arz ettiğinden çalışmalar heterojen bir grup oluşturmakta; ulaşılan sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. İntrauterin gelişme yetersizliği ile genetik trombofililer arasındaki ilişkiyi inceleyen ve vaka sayısı nispeten düşük olan yayınlar, genetik trombofililerin intrauterin gelişme yetersizliği nedenlerinden birisi olabileceğini düşündürmektedir.²⁻⁸ Ancak daha büyük serilerde bu ilişki gözlenmemiştir.^{9,10}

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebekler heterojen bir grup oluşturmaktadır. Bu bebeklerin bir grubu plasenta yetersizliğine bağlı olarak gelişen malnutrisyondan dolayı gelişmemektedir. Diğer grup büyük oranda yapısal olarak küçük olan sağlıklı bebekler ile nadir görülen fetal anomali, kromozom bozukluğu ya da intrauterin geçirilmiş hastalığı olan anormal bebekleri içermektedir.

Plasenta çalışmalarından preeklampsi ve intrauterin gelişme yetersizliği olgularında normal gebeliklerden daha yüksek oranda trombotik süreçlerin izlendiği bilinmektedir.¹¹⁻¹³ Aksi yönde çalışmalar mevcut olmakla birlikte, genetik trombofililerin plasentada tromboza ya da plasenta oluşması sırasında bozukluğa yol açarak plasenta yetersizliğine ve intrauterin gelişme yetersizliği neden olabilecekleri düşünülmektedir.^{11,12,14-16} Ancak düşük doğum ağırlıklı bebekler ve genetik trombofili ilişkisini inceleyen vaka- kontrol ve kohort çalışmalarının hemen tümünde intrauterin gelişme yetersizliği fetal ağırlığa göre belirli persentil ya da standart sapmanın altındaki olgular olarak tarif edilmiş, plasenta yetersizliği saptanan olgular ayrıca tasnif edilmemiştir. Gerçekte gebelik haftasına göre beklenenden küçük bebeklerin büyük bölümü, normal veya anormal, yapısal olarak küçük bebeklerden oluşmaktadır.

İngilizce literatürde Doppler kullanılarak olguların sınıflandırıldığı az sayıda çalışmanın sonuçları ise çelişkilidir.^{5,8} Çalışmamızda umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım olan bir grup düşük doğum ağırlıklı bebekte trombofili insidansı bildirilmektedir.

Yöntem

Perinatoloji ünitesinde 2003-2005 yıllarında tedavi edilen umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım olan ve genetik trombofili testleri çalışılmış 17 hastaya ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İncelenen faktörler aktive protein C rezistansı, protein C, protein S testlerini içermektedir. Hastaların ayrıca lupus antikoagülan, antikardiyolipin Ig G, Ig M, antifosfolipid Ig G, Ig M test sonuçları da incelendi.

Laboratuvar Yöntemi: Serbest protein S antijen enzim elinked immunosorbent assay (ELISA) (Asserachrom free protein S, Diagnostica Stago, Asnières, Fransa) ile Protein C Stachrom protein C kullanılarak (Automated Coagulation Laboratory, Diagnostica Stago, Asnières, Fransa) kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. APC rezistansı STA®-Staclo® Protein C kiti (Diagnostica Stago, Asnières, Fransa) Lupus antikoagülan lupus antikoagülan hassas aPTT kiti (PTT-LA Lupus Anticoagulant aPTT-based reagent, Diagnostica Stago, Asnières, Fransa) ile ölçüldü. Plazma antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları ticari ELISA kitleri ile ölçüldü. Anormal test sonuçları için kullanılan normal değerler Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma kontrol grubu içermemektedir. Bir karşılaştırma yapmak amacıyla normal popülasyonda bildirilen trombofili insidansları kullanıldı.¹⁷⁻¹⁹

Tablo 1. Testler için referans değerler.

Test	Pozitif değer
APC-R	<120 sn
Pro C	< %60
Pro S	< %40
APTT-LA	>48 sn
Antikardiyolipin Ig G	>12 MPLU/ml
Antikardiyolipin Ig M	>12 GPLU/ml
Antifosfolipid Ig G	>12 RU/ml
Antifosfolipid Ig M	>12 RU/ml

Bulgular

Hasta listesi Tablo 2'de verilmiştir. Bebeklerin tümünün ağırlığı gestasyonel haftalarına göre %5'in altındaydı. Antifosfolipid antikoru sendromuna ait bulgular hiçbir hastada izlenmedi. Hastaların 11'in-

Tablo 2. Hasta listesi.

No	APC-R	Pro CR	F-Pro S	Gebelik Haftası	Ağırlık (g)
1	N	N	N	32	900
2	N	N	A	31	850
3	A	N	N	30	950
4	N	N	N	28	600
5	A	N	N	32	1100
6	A	N	A	27	400
7	A	N	A	31	900
8	N	A	N	32	720
9	N	N	N	31	1000
10	N	A	N	32	900
11	N	N	N	33	1200
12	N	N	A	34	1350
13	N	N	A	31	950
14	N	N	N	33	1200
15	A	N	A	33	1050
16	N	N	N	32	900
17	N	N	A	31	900

N: normal, A: anormal

de (% 64.7) en az bir, üçünde (% 17.6) ise iki genetik trombofili saptandı (Tablo 3). Normal toplumda bildirilen değerler göz önüne alındığında çalışma grubundaki hastalarda trombofili oranının belirgin olarak yüksek olduğu izlenmektedir (Tablo 3). Dört, 6, 7 ve 8'inci vakalar intrauterin exitus oldular. İlginç olarak, bu vakalardan üçünde (6, 7, 8'inci) trombofili saptandı.

Tablo 3. Test sonuçları.

Test	Vaka n (%)	Normal populasyon(17-19) %
APC-R	5 (29.4)	<15
Pro C	2 (11.8)	0.2-0.4
Pro S	7 (41.2)	0.3-0.13
Toplam	11 (64.7)	

Tartışma

Çalışmamızda intrauterin gelişme yetersizliği saptanan ve umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım olan bir grupta olguların % 64.7'sinde en az bir trombofilik faktör tespit edildi. Hastaların FVL mutasyon çalışmaları yapılmamış olup APC rezistansı sonuçları mevcuttur. Gebelikte özellikle ilerleyen gebelik yaşı ile birlikte APC rezistansı izlenmekle birlikte, APC rezistansı saptan-

nan olguların hemen çoğunda FVL mutasyonu saptanmaktadır.²⁰ Türk toplumunda FVL mutasyonu için yaklaşık %7.1 taşıyıcı frekansı bildirilmektedir.²¹

Konu ile ilgili ilk çalışmalardan birisinde Kupfermanc ve ark. 44 intrauterin gelişme yetersizliği olgusunda %50 oranında en az bir trombofilik faktör saptadılar.² Bu çalışmada bebeklerin %66' sısı 36 haftanın altında doğum yapmıştı ve ortalama bebek ağırlığı 1387 gramdı. Kupfermanc ve ark. daha sonra yayınladıkları diğer bir serilerinde 22-26 gebelik haftalarında plasenta yetersizliği saptanan ve ciddi gelişme yetersizliği olan bir grup olguyu 52 normal gebelik ile karşılaştırdılar.⁵ İntrauterin gelişme yetersizliği grubunda trombofili sıklığı %69 kontrol grubunda ise %14 olarak saptandı. Yirmi-beşinci gebelik haftasından önce intrauterin exitus olarak kaybedilen 13 bebekten 10 tanesinde, çalışmamıza benzer biçimde, trombofili mevcuttu. İntrauterin gelişme yetersizliği grubunda %33 sıklığında iki ve daha fazla trombofilik faktör saptanırken kontrol grubunda hiçbir hastada trombofili gözlenmedi.

Verspyck ve ark. ise fetal ağırlıkları %3 ün altında olan 203 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada intrauterin gelişme yetersizliği ve trombofili arasında bir ilişki gözlemediler. Bu çalışmada, ilginç olarak, bildirilen 34 diyastol sonu akımı olmayan bebeğin hiçbirisinde trombofilik faktörler mevcut değildi.⁸

Mc Cowan ve ark. 145 yapısal olarak küçük intrauterin gelişme yetersizliği olgusu ile 290 normal gebeyi kapsayan çalışmalarında anormal Doppler bulgusu saptanan SGA bebekleri ayrı olarak incelediler.⁹ Çalışmada genel bir karşılaştırma yapıldığında trombofili insidansı açısından SGA bebekler ile kontrol grubu arasında bir fark gözlenmedi. Ancak anormal Doppler saptanan olgularda, özellikle ağırlıkları %3'ün altında olan bir grup bebekte, istatistiksel olarak fark bulunmamakla beraber trombofili sıklığında artış bildirdiler.

Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde FVL ve protrombin gen mutasyonu ile intrauterin gelişme yetersizliği ilişkisi araştırılmıştır.²² Bu çalışmada metaanalize dahil edilen çalışmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenite saptanmakla birlikte FVL/protrombin gen mutasyonları

ile intrauterin gelişme yetersizliği arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (OR yaklaşık 2.4). İlginç olarak intrauterin gelişme yetersizliği tanısını fetal ağırlığı %10 ve %5'in altında alan seriler ayrı ayrı ele alındıklarında, FVL/protrombin gen mutasyonları ile intrauterin gelişme yetersizliği arasındaki ilişki yalnızca fetal ağırlığı %5'in altında olan olgularda mevcuttu. Plasenta yetersizliğine bağlı olarak gelişen şiddetli intrauterin gelişme yetersizliği olgularının fetal ağırlığın %5'in altında olduğu grupta daha sık rastlandığı göz önüne alındığında şiddetli intrauterin gelişme yetersizliği ile FVL ve protrombin gen mutasyonu arasında bir ilişki olabileceği görülmektedir.

Mevcut literatürde intrauterin gelişme yetersizliği saptanan gebeliklerde rutin trombofili taramasını destekleyecek bir delil henüz yoktur. Yapılacak çalışmalarda plasenta yetersizliği saptanan olguların ayrıca tasnif edilmesinin konunun aydınlanmasında yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Aktas F, Oral E. Kalıtsal Trombofili ve Gebelik. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 10: 4-10.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
- Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 963-7.
- Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannone N, Margaglione M, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86: 428-31.
- Kupfermanc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002; 109: 1373-6.
- Nap AW, Hamulyak K, van Oerle R, van Pampus LC, Spaanderman ME, Damoiseaux J, et al. Performance of a novel test to quantify activated protein C resistance in women with a history of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 26-30.
- Rotmensch S, Liberati M, Mittlemann M, Ben-Rafael Z. Activated protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 170-3.
- Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 36-40.
- McCowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 981-5.
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.
- Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 277-86.
- Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1049-57.
- Salafia CM, Pezzullo JC, Lopez-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1097-105.
- Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15: 1830-3.
- Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PG. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002; 23: 337-42.
- Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1041-4.
- Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001; 109: 369-84.
- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73: 151-61.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 532-7.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
- Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-->A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-5.
- Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 694-708.