

KÖ-16 [12:15]**Trombofili ile ilişkili obstetrik komplikasyonlar: Heparin tedavisinin rolü**

M. Okan Özkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

Trombofililer arteriyel ve/veya venöz tromboembolik olayların arttığı bir grup hastalıktır. Toplumlara göre sıklığı değişmekle beraber yaklaşık %15 oranında görülmektedir. Gebeliklerde %0.1 oranında tromboembolik olaylar olurken, bunların yaklaşık %50 nedeni kalıtsal ve akkiz trombofililerdir. Trombofililer kalıtsal ve akkiz olmak üzere iki grupta incelenir.

Akkiz trombofililerden en önemli olanı lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorun neden olduğu antifosfolipid sendromudur (APS).

Normal gebeliklerde tromboembolik olaylarda artış vardır. Bunun önemli nedenlerinden biri gebeliklerde fibrinojen, F VII, VIII, X ve vWF oranlarındaki artıştır. Yine doğal antikoagülan sistem olan protein S ve C düzeylerinde azalma ve aktive protein C rezistans artışı olmasıdır.

Uzun zamandır kalıtsal ve akkiz trombofilinin kötü gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisi incelenmektedir. Literatürde erken ve geç dönem gebelik kayıpları, tekrarlayan gebelik kayıpları, gebelikteki hipertansif hastalıklar, İUGK, plasental dekolmanı ve venöz tromboemboli ile olan ilişkiyle ilgili çok sayıda çalışma vardır.

- **Venöz tromboemboli:** Özellikle kalıtsal trombofililerde ve bunlardan da FV ve protrombin gen defektinde (G20210A) venöz tromboemboli oranları 6–35 kat artmaktadır. Özellikle risk faktörü olan hastalarda hem tarama hem de tromboemboli profilaksisi önemlidir.
- **Gebelik kaybı:** Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) başta olmak üzere akkiz trombofililerin gebelik kayıplarıyla ilişkisi ve LMWH – aspirin tedavisi ile canlı doğum oranlarının arttırıldığı gösterilmiştir. Ancak kalıtsal trombofililerin TGK ile olan ilişkisi tartışmalıdır. 2011 yılında Visser J ve arkadaşlarının yaptığı “HABENOX” çalışmasında ve Mantaha S ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde kalıtsal trombofililer ile TGK arasında ilişki bulunamamış ve heparin tedavisinin etkinliği gösterilememiştir. Akkiz trombofililerden özellikle APS’un tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkisi olduğu, LMWH ve aspirin tedavisi ile canlı doğum oranlarının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle tekrarlayan gebelik kayıplarında APS taraması ve tedavisi önerilmektedir.
- **Pre-eklampsia:** Genellikle FV leiden mutasyon başta olmak üzere herediter trombofililerin orta derecede pre-eklampsia riskini artırdığı ileri sürülmektedir. 2003 yılında yapılan Kosmas IP ve arkadaşlarının meta analizinde faktor V leiden mutasyonun hipertansif hastalıkları 2.25 x artırdığı vurgulanmıştır. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışma trombofililer ile pre-eklampsia arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

- **Intrauterin gelişim kısıtlanması (İUGK):** 2001 yılında Martinelli P ve arkadaşlarının çalışmasında FV leiden mutasyon ile 6.9 kat, protrombin gen mutasyonu ile 5.9 kat İUGK olduğu bulunmuştur. Yine Howley HE ve arkadaşlarının 2005, Robertson L ve arkadaşlarının 2006 yıllarında yaptıkları meta analizlerde FV ve protrombin gen mutasyonları ile İUGK arasında ilişki saptamışlardır. Ancak ACOG 2011 yılında yaptığı önerilerinde halen tedavinin etkinliğinin net olmadığı ve İUGK, pre-eklampsia ve diğer kötü gebelik sonuçlarıyla trombofililer arasında kesin etyolojik bir bağlantı olmadığı için trombofililerin bu durumlarda taranmasının gereksiz olduğunu belirtmiştir.

- **Plasental dekolman:** Robertson ve arkadaşları 2005 yılındaki meta-analizlerinde FV leiden heterozigot mutasyon ile 4.7 kat, protrombin heterozigot mutasyon ile 7.71 kat dekolman riskinde artış bulmuşlardır. Prochazka M ve arkadaşları 2003 yılındaki çalışmalarında ise FV mutasyon ile dekolman arasında bağlantı bulunamamışlardır.

2011 yılında 115 gebenin dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında kalıtsal trombofililer ile kötü gebelik sonuçları arasında bir bağlantı saptanmamıştır. Sadece FV – leiden heterozigot mutasyon ile dekolman ve ölü doğum arasında bağlantı olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç

ACOG 2011 yılı trombofili ve kötü obstetrik öykü ilişkisini değerlendirdiği açıklamasında ailede kalıtsal trombofili ve gebelik veya öncesinde tromboemboli öyküsü varsa tarama önerirken, diğer kötü gebelik sonuçları için tarama önermemektedir. Sadece tekrarlayan gebelik kayıplarında veya geç gebelik kayıplarında antifosfolipid taraması önerilmektedir.

KÖ-17 [12:45]**Gestasyonel diyabette yeni tedavi stratejileri**

Mekin Sezik

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Perinatoloji Bilim Dalı, Isparta***Giriş**

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelikte esnasında başlayan veya gebelikte ilk olarak tanınan glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Türkiye’de GDM sıklığı, %1.2–4.5 olarak saptanmıştır. Tedavi edilmeyen GDM’de makrozomi (doğum ağırlığı > 4000 g), distosi, sezaryen, ölü doğum, preeklampsia ve neonatal hipoglisemi riskleri artmaktadır.

GDM tedavisi

Günümüzde GDM, ilk aşamada diyet ve egzersiz ile tedavi edilmekte; bunlara cevap alınmazsa (açlık kan şekeri (AKŞ) >95 mg/dL veya 2. saat tokluk kan şekeri (TKŞ) >120 mg/dL) insülin tedavisine geçilmektedir. İnsülin tedavisi ile makrozo-

mi ve preeklamps riskleri azalırken (sırası ile risk oranı, 0.47 ve 0.61) sezaryen, perinatal mortalite, doğum travması, preterm doğum ve düşük persentilde doğum ağırlığı (SGA) oranları değişmemektedir. Ayrıca insülin enjeksiyonları, diyabet hemşireliği ile gebe eğitimi gibi hizmetler ve ekip çalışması gerektirmektedir. İnsüline ikincil maternal hipoglisemi atakları ve maternal vücut ağırlığında artış da görülebilmektedir. Bu nedenlerle, GDM tedavisinde insüline alternatif yeni tedavi stratejileri gündeme gelmiştir.

GDM tedavisinde metformin

Mevcut sunum kapsamında GDM tedavisinde metformin'in yerine dair güncel bilgiler verilecektir. Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde ilk seçenek olarak kabul gören biguanid türü bir oral antidiyabetiktir; hepatik glikoneogenezi inhibe etmekte ve periferik insülin hassasiyetini artırmaktadır. Metformin, 4–8 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir ve renal yoldan değişikliğe uğramadan atılmaktadır. Metformine bağlı en sık bulantı, kusma, metalik tat ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir; daha az sıklıkta B12 vitamini emilim sorunları, deride döküntüler ve laktik asidoz ile karşılaşılabilir. Gebelerde metformin tedavisine çoğunlukla günde 500 mg tek doz ile başlanmakta, glisemik cevap ve yan etkilere göre (2–3'e bölünmüş şekilde) 1500–2500 mg/gün dozlara çıkılabilmektedir. Gebelikte metformin kullanımı FDA-B kategorisindedir (hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan ancak insan gebeliklerinde yeterli kontrollü çalışma yapılmamış ilaç).

GDM tedavisinde insülin ve metformin kullanımının karşılaştırılması

Bu konudaki 7 adet klinik ilaç çalışmasının sonuçları aşağıda özetlenmiştir. Anılan araştırmalarda, metformin 500–3000 mg/gün doz aralığında kullanılmıştır.

- **Maternal sonuçlar:** Glisemik kontrol (HbA1c, AKŞ ve TKŞ), sezaryen oranları, preeklamps ve hipertansif bozukluk sıklıkları açısından fark yok. Metformin ile maternal kilo alımı daha az.

- **Neonatal sonuçlar:** Doğum ağırlığı, makrozomi, LGA (>90 persentil), SGA, yenidoğan ünitesine yatış ve konjenital malformasyon oranları arasında fark yok.
- **Neonatal komplikasyonlar:** Yenidoğan hipoglisemisi, insülin alanlarda daha sık. Doğum travması, respiratuvar distres sendromu, fototerapi ihtiyacı açısından fark yok.
- **Preterm doğum (PTD):** Bir çalışmada, metformin grubunda ortalama doğum haftası daha düşük (38.3'e karşılık 38.5, $p=0.02$) ve 37 hafta altı PTD daha sık (%12'ye karşılık %7) iken diğer çalışmalarda fark saptanmamış.
- **Orta dönem sonuçlar:** Metformine maruz kalan fetüslerin 2 yaşında toplam vücut yağ oranında fark olmamakla beraber, metformin verilenlerde daha olumlu yağ dağılımı (biceps ve subskapular deri kıvrım kalınlıklarında azalma) saptanmış.

Sonuç

Diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen GDM'de metformin, insülin kadar etkin gözükmemektedir. Metformin alanlarda (insülin kullananlara göre) gebelikte maternal kilo alımı ve yenidoğanda hipoglisemi riski daha az olmakla beraber metformin ile erken doğum arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir. Metformin, GDM'li gebeliklerden doğan çocukların orta-uzun dönem metabolik profillerinde de bazı üstünlüklere sahip olabilir.

Dikkat edilmesi önerilen hususlar: Bu olumlu etkilerine rağmen GDM tedavisinde metformin kullanımı, takibin yapılacağı kurumun imkanları da göz önünde tutularak, olgu bazında kişiselleştirilmelidir. Gebelikte metformin kullanımının mevcut durumda, endikasyon dışı ilaç kullanımı olarak ele alınacağı da değerlendirilmelidir. Ayrıca, tolere edilen dozlarda hedeflenen glisemik düzeylere metformin alan gebelerin yaklaşık %50–60'ında ulaşılabilceği; yani metformin tedavisi başlananların kabaca yarısında ek olarak insülin tedavisine ihtiyaç duyulacağı da unutulmamalıdır.