

# Komplikasyonlu Gebeliklerde Kalıtsal Trombofilinin Yeri<sup>¶</sup>

## THE EFFECT OF HEREDITARY THROMBOPHILIA ON SOME PREGNANCY COMPLICATIONS

Fahri AKBAŞ\*, Engin ORAL\*\*, Rıfat BİRCAN\*\*\*, Can ERZİK\*\*\*\*, Beyazıt ÇIRAKOĞLU\*\*\*\*\*, M. Nuri CEYDELİ\*

\* Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Uzm.Öğr.,

\*\* Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Y.Biyolog, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD,

\*\*\*\* Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD,

\*\*\*\*\* Prof.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** Gebelik komplikasyonları (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm) ile faktör V Leiden mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin III eksikliğinin ilişkisini araştırmak.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Ekim 1999-Ekim 2000 tarihleri arasında başvuran 30 komplikasyonlu ve 30 sağlıklı gebeliği olan kadın dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu gebelik haftalarına göre benzer olarak seçildi. Gebelerin doğum öncesi FV Leiden mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin III aktivite tayini için kan örnekleri alındı. Demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

**Bulgular:** Hasta grubunda 7 (%23,3), kontrol grubunda 2 (%6,7) gebede Faktör V Leiden mutasyonu saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,14). Faktör V Leiden mutasyonu olan hasta grubunun 5 tanesi preeklampsi, 2 tanesi intrauterin gelişme geriliği tanısı almışlardı. Hasta grubunda 6 (%20), kontrol grubunda 1 (%3,3) hastada Protein C eksikliği saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,10). Hasta grubundaki Protein C eksikliği olan gebelerin tümü preeklampstikti. Protein S ve Antitrombin III aktivite değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubu, Faktör V Leiden mutasyonu olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirildiğinde sadece kan üre değerleri arasında normal referans değerleri içerisinde anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0,03). Hasta grubu, PC aktivitesi normal ve düşük olanlar olarak karşılaştırıldığında sistolik tansiyon, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında (normal referans değerleri içinde) anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0,04 , 0,05 ve 0,03).

**Sonuç:** Bu çalışmada komplikasyonlu ve sağlıklı gebelikleri olan kadınlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin III aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Faktör V Leiden mutasyonu ve Protein C eksikliğinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının nedeni olgu yetersizliği olarak yorumlandı.

### Summary

**Objective:** To investigate the relation of inherited thrombophilia including Factor V Leiden mutation, Protein C, Protein S and Antithrombin III deficiency with pregnancy complications (preeclampsia, intrauterine growth restriction, abruptio placenta and intrauterine fetal death).

**Institution:** Department of Obstetrics and Gynecology, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul University.

**Material and Methods:** Thirty women with complicated pregnancies and 30 women with healthy pregnancies were enrolled in this study between October 1999-October 2000. Study and control groups were selected similarly with respect to gestational weeks. Blood were drawn before birth to assess Factor V Leiden mutation, Protein C, Protein S and Antithrombin III activities. Demographic and laboratory values were recorded.

**Results:** There were 7 (23.3%) Factor V Leiden mutations in study group and 2 (6.7%) in control group (p=0.145). Five of the study group that were Factor V Leiden positive were preeclamptic and 2 had intrauterine growth restriction. Protein C deficiency was diagnosed in 6 of study (20%) and 1 of control group (3.3%) women (p=0.103). All of the women with Protein C deficiency were preeclamptic. Similarly, there was no statistically significant difference between study and control groups regarding to Protein S and Antithrombin III activity levels (p values 0.789 and 1 respectively). When the study group was evaluated according to Factor V Leiden mutation status, blood urea levels were found to be significantly higher, but within normal reference range (p=0.003). When the study group was evaluated with respect to Protein C deficiency, systolic blood pressure, hemoglobin and hematocrit levels were found to be significantly higher (p values 0.038, 0.049 and 0.033 respectively).

**Conclusion:** In this study, complicated and healthy pregnancies were not found to be significantly different with respect to Factor V Leiden, Protein C, Protein S and Antithrombin III activities. Insufficiency of number of cases was interpreted as the reason for Factor V Leiden mutation and Protein C deficiency for not reaching statistically significant values.

**Anahtar Kelimeler:** Trombofili, Komplikasyonlu gebelik, Faktör V Leiden Mutasyonu

**Key Words:** Thrombophilia, Complicated pregnancy, Factor V Leiden Mutation

T Klin Jinekolo Obst 2003, 13:106-112

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:106-112

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' sonraki nesillere aktarılan tromboembolik hastalık riskini arttırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Bu değişiklikler zaten gebeliği nedeniyle yaklaşık beş kat artmış tromboemboli riski olan kadınlar için daha da önemlidir (1).

Ağır preeklampsi, fetal gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve ölü doğum, maternal, fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluştururlar. Bu komplikasyonların nedeni tam olarak bilinmemektedir, fakat bütün bunların maternal-fetal dolaşımında yetersizliğe yol açan plasentadaki vasküler anormalliklere, hemostaz bozukluklarına ve trombozlara bağlı olduğu savunulmaktadır (2). Normal gebeliklerin uteroplasental dolaşımında trombin-antitrombin kompleksleri, fibrin yığılması ve fibrin yıkılması gösterilmiştir (3). Kalıtsal trombofililerin prokoagülan etkileri bu mekanizmayı arttırabilir ve bu sayede utero-plasental yetmezlik ortaya çıkabilir. Buna örnek olarak, kötü obstetrik sonuçları olan gebelerde plasental enfarktlerin gözlenmesi sayılabilir (4).

1965' te ilk olarak antitrombin ( AT ) eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofili olarak kalmıştır (5). 1980'lerden sonra, önce Protein C (PC) ardından Protein S (PS) eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır (6). 1993 yılında Dahlback tarafından bulunan ve aktive olmuş protein C ( APC ) direnci olarak adlandırılan defektin ise en sık rastlanan tromboz etkeni olduğu gösterilmiştir (7). 1994 yılında da APC' ye karşı direncin nedeni olarak faktör V' deki bir nokta mutasyonu (Arg506→Gln506) ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon "Faktör V Leiden" olarak adlandırılmıştır (8). Faktör V Leiden mutasyonu kalıtsal trombofilinin en sık rastlanan sebebidir (9-12).

Tromboembolik hastalıkların, cerrahi operasyon geçirenlerde ve beraber bulunduğu komplikasyonlarla maternal, fetal morbidite ve mortaliteye olan katkıları düşünüldüğünde, trombofilinin tanınması ve gerekli tedavinin uygulanması birçok komplikasyonu engelleyecektir. Fakat şu anda kalıtsal trombofilili gebe kadınların ideal tedavisi henüz belirlenmemiştir.

Ülkemizde komplikasyonlu gebeliklerde kalıtsal trombofili insidansı üzerine yapılmış çalışma sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran bir grup komplikasyonlu ve normal gebelerdeki Antitrombin III, Protein C, Protein S eksikliklerinin ve Faktör V Leiden mutasyonunun görülme sıklığını saptamak, bu

trombofililerin gebelik sonuçlarına etkilerini değerlendirmektir.

### Materyal ve Metod

Çalışmaya Ekim 1999 – Ekim 2000 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 31 gebelik komplikasyonu olan gebe (24-42 gebelik haftası) ile aynı haftalarda sağlıklı 33 gebe dahil edilmiştir. Hasta grubundan 2 gebe, PC, PS ve ATIII aktivite değerleri çalışılmadığından ve kontrol grubundan 2 gebe, kliniğimizde doğum yapmaması dolayısıyla gebelik sonucu hakkında bilgi edinilemediğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma başında kontrol grubuna dahil edilen bir gebede preeklampsi gelişmesi üzerine, gebe hasta grubuna dahil edilmiştir. Sonuçta her iki gruptan 30 gebe çalışma için uygun bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilecek hasta grubu gebeler, aşağıdaki kriterlere göre, preeklampsi (veya eklampsi), plasenta dekolmanı, intrauterin fetal ölüm ve intrauterin gelişme geriliği olmak üzere dört grupta toplanmıştır.

Preeklampsi arterial tansiyonun en az 6 saat aryla yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 0.5 g'dan fazla protein olması ve ödem olarak tanımlanmıştır. Bu bulgularda arterial tansiyonun 160/110 mmHg üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 5g veya üzerinde protein olması, oligüri, trombosit sayısının 100000/μL'nin altında olması, hemoliz, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ağır preeklampsi olarak tanımlanmıştır (13).

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

Intrauterin gelişme geriliği,normalden az büyümenin klinik bulguları, seri takiplere gelen gebelerde ultrasonografik fetal gelişimin normal persantilden sapması veya doğum öncesi ultrasonografik fetal ağırlık tahminin gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın %10'unun altında olması olarak tanımlanmıştır.

Intrauterin fetal ölüm 24 gebelik haftasından sonra, belirlenebilen bir neden olmaksızın saptanan fetal kayıp olarak tanımlanmıştır.

Kontrol grubu doğuma kadar prospektif takiplerinde herhangi bir komplikasyon saptanmayan, hasta grubu ile örnek alım gebelik haftaları ve yaşları benzer olacak şekilde karşılaştırılmış gebelerden oluşturuldu.

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, çalışmaya alınma zamanında 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 santrifüje edildi (10 dakika). Ayrılan plazmalar  $-20^{\circ}\text{C}$ ' derin dondurucuda çalışılana kadar saklandı (1-2 hafta).

Faktör V Leiden mutasyon analizi için alınan örnekler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na götürülerek çalışılana kadar  $+4^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı.

Antitrombin III aktivitesi belirlenmesi için NOR Partigen Antithrombin III (Behring, Almanya) immunodifüzyon plakası kullanıldı. Kuyucuklara 5  $\mu\text{l}$  plazma konulduktan 2 gün sonra oluşan immunodifüzyon halkalarının çapı ölçülerek, değerler referans tablosundan aktivite değerlerine çevrilmiştir. Bu referans tablosuna göre %77-125 normal aktivite sınırları olarak kabul edildi. Testin ölçüm aralığı kitin referans değerlerine göre %20-302 arasında idi.

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

Protein S aktivitesi, IL Test Protein S (Instrumentation Laboratory, İtalya) kiti kullanılarak ACL-200 yarı otomatik otoanalizatörde (Instrumentation Laboratory, Milano, İtalya) çalışıldı. Test Protein S aktivite değerini PT zamanının uzamasına dayanarak otomatik olarak vermektedir. Testin güvenli ölçüm aralığı %10-150 aktivite olarak ve %60-140 arası aktivite değerleri normal olarak belirtilmektedir.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda kan örneklerinden DNA saflaştırılmasının ardından Leiden Mutasyonunu içeren genom bölgesi

daha önce Ridker ve ark. gösterdiği şekilde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı (14). Mutasyon noktasını tanıyan restiriksiyon enzimleri yardımı ile çoğaltılan parçanın kesilmesinin ardından agaroz jel üzerinde elektroforez ile kesim ürünlerinin birbirinden ayrılması sağlandı ve ultraviyole ışığı altında etidyum bromürle boyanan DNA parçaları görüntülenip fotoğraflandı.

Verilerin analizinde ortalama değerler (mean) ve standart sapma (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.

### Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yaş, gravida, para, abortus, küretaj ve kan örneklerinin alındığı gebelik haftaları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kontrol grubundaki tüm olguların sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ve amnios sıvıları normal bulunmuştur ve hepsi tekiz gebeliktir.

Hasta grubunda 21 preeklampsi (%70), 5 intrauterin gelişme geriliği (%16.6), 2 intrauterin fetal ölüm (%6.7) ve 2 plasenta dekolmanı (%6.7) tanısı konulan gebe mevcut idi. 21 preeklampsi hastanın 9'ü (%43) hafif, 12'si (%57) ağır preeklampsi olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubundaki olguların tümü komplikasyonsuz bir gebelik sonrası doğum yaptılar.

Hasta grubunda 4 ikiz gebelik mevcutken, kontrol grubunda ikiz gebelik yoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Hasta grubundaki gebeler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla sezaryen ile doğum yaptılar ( $p=0.01$ ). Her iki grupta doğan kız ve erkek bebeklerin sayıları birbiri ile benzerdi.

Hasta grubunda 7, kontrol grubunda 2 gebede FV Leiden mutasyonu saptandı. Hasta grubunda saptanan mutasyonların 5'i preeklampsi, 2'si İUGG tanısı almışlar-

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Parametre	HASTA (n=30)		KONTROL (n=30)		P
	Ortalama	Std sapma	Ortalama	Std sapma	
Yaş	29,87	4,7	27,93	5,61	0,153
Gravida	2,6	1,52	2,27	1,44	0,387
Para	0,8	0,96	0,9	0,8	0,664
Abortus	0,37	0,61	0,2	0,61	0,296
Küretaj	0,4	0,77	0,13	0,35	0,089
Gebelik haftası	34	3,48	34,27	3,68	0,774
Doğum haftası	34,43	3,38	38,93	1,34	<0,001*
Doğum kilosu (g)	2229,53	1030,01	3393,53	492,66	<0,001*
Sis. tansiyon (mmHg)	152,67	23,18	121,33	9	<0,001*
Dia. tansiyon (mmHg)	97,677	17,16	75,17	7,48	<0,001*

\*: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunun Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin III aktivite durumları.

	Hasta n=30	Kontrol n=30	p
Faktör V Leiden Mutasyonu (+)	7 (%23,3)	2 (%6,7)	0,145
Protein C eksikliği	6 (%20)	1 (%3,3)	0,103
Protein S eksikliği	20 (%66,7)	18 (%60)	0,789
Antitrombin III eksikliği	1 (%3,3)	0 (%0)	1,0

di. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde her iki grup arasında PC, PS ve ATIII aktivite değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). PC aktivitesi hasta grubunun %20'sinde (n=6) düşük saptanırken kontrol grubunun %3.3'ünde (n=1) düşük saptandı. Hasta grubunda PC eksikliği saptanan olguların tamamı preeklampsidir. PS aktivite değerleri hasta grubunun %66,7'inde (n=20), kontrol grubunun %60'ında (n=18) düşük saptandı. ATIII aktivitesi hasta grubunda 1 gebede düşük olarak saptanırken kontrol grubunda normalin altında bir sonuç saptanmadı.

Hasta grubunda FV Leiden mutasyonu olanlar ile olmayanlar arasında yaş, gravida, para, doğum haftası, doğum kilosu, sistolik ve diyastolik tansiyon, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, kreatinin, albumin, AST, ALT, total ve direkt bilirubin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kan üre değerleri arasında her iki gruptaki değeri normal sınırlarda olmak üzere, mutasyon olanlarda olmayanlara göre anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0.03) (Tablo 3).

PC aktiviteleri normal ve düşük olan hasta grubu gebeler karşılaştırıldığında yaş, gravida, para, doğum haftası, doğum kilosu, diyastolik tansiyon, hemoglobin, üre, kreatinin, albumin, AST, ALT, total ve direkt bilirubin arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sistolik tansiyon değerleri PC eksikliği olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.038). Değerler klinik olarak normal sınırlarda olmakta birlikte hematokrit ve trombosit değerlerinde PC eksikliği olanlarda, olmayanlara göre anlamlı bir düşüklük saptandı (p değerleri sırasıyla 0.049 ve 0.033) (Tablo 4).

Hasta grubunda 2 hastada FV mutasyonu ve PC eksikliği birlikte saptanmıştır. Kontrol grubunda kombine bir eksiklik saptanmamıştır.

### Tartışma

Son 5 yıl içinde plasental yetmezlik ile ilgili olarak gelişen obstetrik komplikasyonlar (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm) ve kalıtsal trombofili ilişkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. İlgili gebelik komplikasyonları çok faktörlüdür. Etiyolojileri üzerine yapılan çalışmalar, tedaviye yönelik net sonuçlar vermekten uzak kalmıştır. Bu komplikasyonların tedavisi genellikle gebeliğin sonlandırılması şeklinde olup maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin temel nedenleridir. Altta yatan temel faktör ise utero-plasental yetmezliktir. 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 yakınlık yaratır (15). Kalıtsal trombofilinin gebelik

**Tablo 3.** Hasta grubunun FV Leiden mutasyonu durumuna göre verileri.

Parametre	FV Leiden mut. (+)			FV Leiden mut. (-)			p
	n	Ortalama	SD	n	Ortalama	SD	
Yaş	7	30	4,28	23	29,83	4,91	0,933
Gravida	7	2	1,15	23	2,78	1,59	0,240
Para	7	0,57	1,13	23	0,87	0,92	0,482
Doğum haftası	7	32,71	3,95	23	34,96	3,1	0,126
Doğum kilosu (g)	7	2072,86	1473,6	23	2277,22	891,2	0,654
Sis. tansiyon (mmHg)	7	157,14	22,15	23	151,30	23,80	0,569
Dia. tansiyon (mmHg)	7	100	20	23	96,96	16,63	0,689
Hb (g/dl)	7	11,53	1,37	23	11,93	0,98	0,4
Hct (%)	7	34,33	4,10	23	36,26	2,89	0,172
Plt (X10 <sup>3</sup> /μL)	7	221	89,80	23	216	62,75	0,869
Üre (mg/dl)	7	37,43	30,22	21	22	5,85	0,03*
Kreatinin (mg/dl)	7	1,07	0,54	21	0,85	0,12	0,073
Albumin (g/dl)	7	3,5	0,46	20	3,53	0,35	0,859
AST (U/L)	7	48,14	31,43	22	36,9	31,87	0,422
ALT (U/L)	7	36,29	34,94	22	30,97	49,25	0,794
T. bil (mg/dl)	6	0,64	0,21	21	0,83	1,29	0,727
D. bil (mg/dl)	6	0,27	0,12	21	0,45	0,82	0,614

\*: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4.** Hasta grubunun PC aktivite durumuna göre verileri.

Parametre	PC eksik			PC normal			p
	n	Ortalama	SD	n	Ortalama	SD	
Yaş	6	31,67	7,06	24	29,42	3,99	0,302
Gravida	6	2,83	1,94	24	2,54	1,44	0,682
Para	6	1,33	1,21	24	0,67	0,87	0,131
Doğum haftası	6	32,67	3,61	24	34,88	3,25	0,156
Doğum kilosu (g)	6	2160	1290	24	2246	987	0,857
Sis. tansiyon (mmHg)	6	170	14,14	24	148,33	23,16	0,038*
Dia. tansiyon (mmHg)	6	108,33	7,53	24	95	17,94	0,089
Hb (g/dl)	6	11,2	0,82	24	11,99	1,08	0,107
Hct (%)	6	33,5	2,12	24	36,38	3,25	0,049*
Plt (X10 <sup>3</sup> /μL)	6	164,67	67,96	24	230,29	63,03	0,033*
Üre (mg/dl)	6	24,17	3,13	22	26,32	18,7	0,784
Kreatinin (mg/dl)	6	0,94	0,18	22	0,90	0,33	0,771
Albumin (g/dl)	6	3,43	0,30	21	3,55	0,4	0,52
AST (U/L)	6	46,67	24,43	23	37,77	33,42	0,549
ALT (U/L)	6	37	32,85	23	31,01	49,01	0,781
T. Bil (mg/dl)	5	0,69	0,21	22	0,81	1,26	0,831
D. Bil (mg/dl)	5	0,35	0,25	22	0,42	0,79	0,852

\*: istatistiksel olarak anlamlı

komplikasyonlarındaki rolü netleştikçe, antitrombotik tedavi gibi tedavi yöntemleri önleyici ve tedavi edici şekilde kullanılabilir.

FV Leiden mutasyonu değerlendirme yöntemi gebelikten etkilenmemektedir. Kontrol grubundaki %6.7 olan FV Leiden mutasyon oranı beyaz ırk için bildirilen %3-%7 görülme sıklığı değerlerine uygundur (15). Bu oran Türk toplumunda FV Leiden mutasyonu sıklığı için kaba bir değer oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 70 sağlıklı gönüllüde FV Leiden oranı %7.1 olarak bulunmuştur (16). Ülkemiz değerlerinin de verildiği bir derlemede Türk toplumunda FV Leiden görülme sıklığı %9.1 olarak bildirilmektedir (17).

Çalışmamızda FV Leiden mutasyonu komplikasyonlu gebelikleri olanlarda kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (sırasıyla 7 (%23.3) ve 2 (%6.7) olguda). Fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p=0.145). Benzer şekilde hasta grubunda 6 hastada PC eksikliği saptanırken kontrol grubunda 1 hastada eksiklik saptanmıştır. Bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p=0.103). Olgu sayılarının az olması iki parametrenin anlamlı farklılığa ulaşmasını engellemiştir.

Çalışmaya daha önce tromboembolik olay hikayesi olmayan, sadece maternal-fetal dolaşım anormalliklerinin yol açtığı komplikasyonları olan gebeler dahil edilmiştir. Hasta grubunun %70' ini preeklampitik gebeler oluşturmaktadır (n=21). Preeklampitik hastaların %23.8 'inde FV Leiden mutasyonu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında preeklampitik hastalarda FV Leiden sıklığı bazı çalışmalarda artmış olarak bildirilirken, bazılarında kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur (15). Genel olarak bakıldığında preeklampside FV Leiden iki kat fazla gözlenmektedir.

Bunun yanında populasyon taramalarında saptanan mutasyonun preeklampsi gelişmesi için bir risk faktörü olmadığı belirtilmektedir (18). FV Leiden mutasyonu, bazı araştırmalarda intrauterin fetal ölümleri olan gebelerde artmış olarak bulunurken, bazılarında kontrollerle benzer oranda bulunmuştur. Genel olarak konuyla ilgili çalışmalara bakıldığında, bir derlemede intrauterin fetal kayıplarda 2,7 kat artmış FV Leiden mutasyonu saptanmıştır (15,19). Özellikle geç fetal kayıplar için artmış mutasyon oranı sözkonusudur. FV Leiden mutasyonunun, fetal kayıpları olanların gelecek gebeliklerine olan etkisi bilinmemektedir. Bizim olgularımızdaki 2 intrauterin fetal ölümden FV Leiden mutasyonu saptanmamıştır.

Plasenta dekolmanı olanlarda FV Leiden mutasyonu, yapılan birçok çalışmada artmış olarak bulunmuştur (19-21). Çalışmamızdaki 2 plasenta dekolmanı olgusunda mutasyon saptanmamıştır.

Intrauterin gelişme geriliği 5 hastada mevcuttu. Bu hastaların 2 sinde (%40), FV Leiden mutasyonu saptandı. Literatürde gelişme geriliği ve FV Leiden mutasyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Kupfermanc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fetal gelişme geriliği olan hastaların %11' inde FV Leiden mutasyonu saptanmıştır (19). Preeklampitik olgularda olduğu gibi, FV Leiden mutasyonu olan kadınlarda, İUGG olma riski, mutasyon olmayanlarla benzerdir (18). Araştırmamızdaki yüksek mutasyon oranı olgu sayısının yetersizliği nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hasta grubunda 6 (%20), kontrol grubunda 1 (%3.3) olguda PC eksikliği saptanmıştır. Hasta grubundaki olguların tümü preeklampsidir. Bu açıdan bakıldığında preeklamptiklerde %28,6 oranında PC eksikliği saptanmıştır (6/21). Gebelik PC seviyelerini etkileme-

mektedir (22). Literatürde preeklampsisi ve diğer gebelik komplikasyonlarında PC eksikliğinin artmadığı bildirilmektedir. Fakat görülme sıklığı göz önüne alındığında, literatürde çalışılan kadınların az sayıda olduğu belirtilmektedir (15). Taramalarda PC eksikliği saptananlarda preeklampsisi gelişme riski hakkında bir yayın mevcut değildir. Çalışmamızda, PC değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın ( $p=0.103$ ), olgu sayıları arttırılabilseydi istatistiksel anlamlılık oluşabilecekti. Preeklampside PC eksikliği, FV Leiden mutasyonu ile benzer oranda bulunmuştur (%28,6' ya karşılık %23,8).

Hasta grubunda saptanan tek ATIII eksikliği preeklampside bir gebededir. Bu eksikliğin nadirliği nedeniyle, gebelik komplikasyonlarında ATIII eksikliğinin yerini açıklayacak bir çalışma mevcut değildir. ATIII eksikliği, trombofililer arasında en trombojenik olan defektir (23). ATIII seviyesi normal gebeliklerde değişmemektedir fakat preeklampside de görülen nefrotik proteinüride azalabilmektedir. Bizim olgumuzun daha önce bir tromboembolik olay geçirmemiş olması rastlantısal olabileceği gibi, sonuç preeklampsisi nedeniyle veya yanlış pozitiflik olasılığı ile düşük çıkmış olabilir.

Gebeliğin ilk trimesterinde serbest PS seviyeleri normalin %40-%60 altına düşmektedir ve gebeliğin geri kalan kısmında ve puerperiumda düşük olarak kalmaktadır (22,10,24-26). Çalışmamızda hasta grubunda %66,7, kontrol grubunda %60 oranında PS eksikliği saptanmıştır. Her iki gruptaki benzer eksiklik oranı, literatürle uyumludur. Normal ve komplikasyonlu gebeliklerde PS değerlendirmesi, gebeliğin normal fizyolojisi nedeniyle anlamlı sonuç vermemektedir. Bu değerlerin puerperiumdan sonra tekrarlanması PS eksikliği tanısının konulabilmesi için gereklidir. Çok merkezli yapılan EPCOT çalışmasında PS eksikliği saptanan kadınlarda ölü doğum riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (27). Kontrolsüz bir çalışmada plasenta dekolmanı saptanan hastaların %29' unda PS eksikliği saptanmıştır (28). PC eksikliğinde olduğu gibi PS eksikliği de preeklampside hastalarda artmamış bulunmuştur. Aynı şekilde bu eksikliğin az görülmesi nedeniyle çalışmalarda ki olgu sayılarının yetersizliği söz konusudur.

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarından birebir karşılaştırılmalı olarak kan örnekleri alınmıştır. Bu, gebelik süresince bazı koagülasyon proteinlerinin değişiminin karşılaştırma sonuçlarını etkilemesini engellemektedir. PS değerlerinde gebelikte bilinen azalma bu çalışmada da gözlenmiştir.

Hasta grubunda doğum haftaları ve doğum kiloları kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak azdır. Kontrol grubu gebeleri miadında doğum yaparken (>37 gebelik haftası), hasta grubu prematür doğum yapmışlardır (ortalama=34,43 gebelik haftası). Komplike olan gebelik-

lerde görülen erken doğum, perinatal morbidite ve mortaliteye etkili olacaktır.

Komplikasyonlu gebeliklerde kalıtsal trombofilisi taraması yapılması, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve daha sonraki gebeliklerde başta antitrombotik tedavi olmak üzere seçilmiş tedavilerin kullanılması konusunda klinisyene yardımcı olacaktır. Literatüre bakıldığında, gebelik komplikasyonları sırasında trombofilisi taraması yapılması ve trombofilisi saptanan gebelerde tedavi konularında net bir yoruma ulaşmak günümüz için mümkün değildir. Bu konuda yapılan kontrollü çalışmaların artmasıyla konu açıklık kazanacaktır.

Çalışmamız sonucunda, FV Leiden mutasyonunun, gerek toplumda görülme sıklığı gerekse gebelik komplikasyonlarına olan katkısı değerlendirildiğinde, özellikle preeklampsisi ve IUGG olgularında araştırılmasının yararlı olacağı kanısına vardık. PC eksikliğinin sadece preeklampside hastalarda saptanması (%28,6) nedeniyle, bu grupta FV Leiden araştırılmasının yanında PC eksikliğinin tetkiki uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Girling J, Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10:135-44.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
3. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:520-6.
4. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15:1830-3.
5. Egeberk O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516.
6. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370.
7. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C: Prediction of a cofactor to activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
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. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82-9.
10. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-11.
11. Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71.
12. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330:517-22.

13. Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin no:219. Washington DC. American collage of obstetricians and gynecologists, January 1996.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich J. Mutation in the gene coding for coagulation Factor V and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332:912-7.
15. McLintock C, North RA, Dekker G. Inherited thrombophilias: Implications for pregnancy associated venous thromboembolism and obstetric complications. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 2001; 24:109-22.
16. 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(1):18-22.
17. Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of Factor V Leiden: Clinical implications. Semin Thromb Hemost 1998;24: 367-79.
18. 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.
19. Kupfermic MJ, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999;340:9-13.
20. Weiner-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1565-7.
21. van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TKAB, Monnens LAH, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:785-91.

22. Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 72: 147-50.
23. 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.
24. Melissari E, Monte G, Lindo VS. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism. Blood Coagul Fibrinolysis 1992;3:749-58.
25. Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S: Prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. Blood Coagul Fibrinolysis 1992;3:547-53.
26. Clark P, Brennand J, Conkie JA, Mc Call F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, Protein C, Protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79:1166-70.
27. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet 1996; 348: 913-6.
28. de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1248-54.

---

**Geliş Tarihi:** 24.05.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Fahri AKBAŞ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL  
akbasf@yahoo.com

¶Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-690/280699