

Maternal ve Fetal Trombofilinin Preeklampsi ve İntrauterin Büyüme Geriliği Olgularında Etkisi

The Effects of Maternal and Fetal Thrombophilia in Pregnant Women with Preeclampsia and Intrauterine Growth Retardation

Dr. Meliz ONBAŞIOĞLU,^a
Dr. Fatma TUNCAY ÖZGÜNEN,^a
Dr. Emel GÜRKAN,^b
Z. Nazan ALPARSLAN,^c
Dr. İ. Cüneyt EVRÜKE,^a
Dr. S. Cansun DEMİR^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
^bHematoloji BD,
^cBiyostatistik AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Fatma TUNCAY ÖZGÜNEN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
tozgunen@cu.edu.tr

ÖZET Amaç: Preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği olgularında maternal ve fetal trombofilinin araştırarak bu hastalıkların oluşumundaki etkilerini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya her bir yarısı çalışma ve kontrol grubunda olacak şekilde 100 hasta dahil edildi. Çalışma grubu preeklampsi gebelerden oluşurken, kontrol grubunda sağlıklı gebeler bulunmaktaydı. Çalışma grubu da gelişme geriliğinin olup olmamasına göre iki alt gruba ayrılmaktaydı. Gebelerde serum vitamin B12, folat ve homosistein düzeyleri incelendi. Ayrıca gebelerden ve göbek kordonundan alınan kan örneğinden faktör V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 ve protrombin 20210 mutasyonları bakılarak trombofilinin araştırılması yapıldı. Mutasyon analizleri için alınan kan örneklerinde DNA izolasyonu yapıldı. Light cycler aleti ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu uygulandı ve izole edilen DNA'larda polimorfizm analizi yapıldı. Serum vitamin B12 ve folat, elektrokemiluminesans yöntemiyle modüler sistemde incelendi. Homosistein düzeyleri ise yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. **Bulgular:** Gruplar arasında anne yaşı ($p=0.329$), gebelik sayıları ($p=0.239$) ve doğum sayıları ($p=0.679$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Doğumda gebelik haftası ($p<0.001$) ve doğum ağırlığı ($p<0.001$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı. Çalışma ve kontrol grupları arasında vitamin B12 ($p=0.124$) ve folat ($p=0.609$) düzeyleri açısından fark bulunmazken, serum homosistein ($p<0.001$) düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmaktaydı. Her iki grup arasında hem fetal, hem de maternal faktör V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 ve protrombin 20210 mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. **Sonuç:** Maternal ve fetal trombofilinin varlığı preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği oluşumu ile ilişkili görünmemektedir. Ancak annede hiperhomosisteinemi varlığı preeklampsi gelişme riskinde artışla beraber bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi; trombofil; fetal büyüme geriliği; gebelik; homosistein

ABSTRACT Objective: Our aim was to investigate the effects of the maternal and fetal thrombophilia in the cases of the preeclampsia and intrauterine growth retardation. **Material and Methods:** A total of 100 women were included in the study each half was in the study and control groups. While the study group was formed by the women with preeclampsia, healthy pregnant women were in the control group. Study group was divided into two subgroups whether the presence of growth retardation. Serum vitamin B12, folate and homocysteine levels were evaluated in pregnant women. Additionally, thrombophilia status was examined from the blood samples obtained by the pregnant women or umbilical cord by measuring factor V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 and protrombin 20210 mutations. DNA isolation was made from the blood samples taken for mutation analysis. Real time polymerase chain reaction was applied using the Light cycler tool and polymorphism analysis was made from the isolated DNA's. Serum vitamin B12 and folate were analyzed using the electrochemiluminescence technique with a modular system. Homocysteine levels were measured using the (high pressure liquid chromatography (HPLC) technique. **Results:** There was not a statistically significant difference between the maternal age ($p=0.329$), number of pregnancies ($p=0.239$) and number of deliveries ($p=0.679$). On the other hand gestational age at delivery ($p<0.001$) and birth weight ($p<0.001$) were statistically significant between the groups. While there were not a statistically significant difference between the groups regarding the vitamin B12 ($p=0.124$) and folate ($p=0.609$) levels, serum homocysteine ($p<0.001$) levels were significantly different. When taken into consideration the factor V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 and protrombin 20210 mutations there were not any difference in fetal and maternal samples between the groups. **Conclusion:** The presence of fetal and maternal thrombophilia seems to be unrelated from the preeclampsia and intrauterine growth retardation. However, maternal hyperhomocysteinemia is in relation with the risk of preeclampsia development.

Key Words: Pre-eclampsia; thrombophilia; fetal growth retardation; pregnancy; homocysteine

Preeklampsinin patofizyolojisinde plasentasyon bozukluğu ve trofoblastların yetersiz invazyonu sorumlu tutulmaktadır. Plasentasyon sırasında spiral arterlerin trofoblast invazyonu normal ilerlese de koagülopati mevcutsa plasental iskemi ve infarkta sonuçlanan progresif plasental tromboz meydana gelebilir.¹ Plasentanın maternal ve fetal çift yönlü dolaşımında maternal koagülasyon bozuklukları maternal dolaşımda infarktlara neden olurken, fetal koagülasyon bozuklukları da fetal dolaşımın trombo-okluziv hastalığına neden olabilir.² Sonuçta; düşük, preeklampsisi, fetal kayıp, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), abrupsiyo plasenta gibi obstetrik komplikasyonlar karşımıza çıkabilir.³

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Mart 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Araştırmaya 50'si çalışma grubu, 50'si sağlıklı olmak üzere toplam 100 gebe dahil edildi. Çalışma grubu; preeklampitik grup (39 hasta) ile preeklampsisi ve IUGR grubu (11 hasta) olarak 2 alt gruba ayrıldı.

Hastaların çalışma grubuna dahil edilme kriterleri:

1. Gebelik yaşının 25 haftanın üzerinde olması.
2. Yirminci haftadan önce hipertansiyon hikâyesi olmayan gebede kan basıncının 140/90 mmHg (İstirahatte, en az 6 saat arayla yapılan 2 ölçümde de yükseklik tespit edilmesi) ve idrarda stikle yapılan tetkikte 2+ proteinüri olması.
3. Preeklampsisi olan veya eklampsisi, Hellp sendromu, IUGR, plasenta dekolmanı gelişen hastalar alındı.
4. Hastalarda kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, antifosfolipid antikor sendromu ve başka sistemik hastalıkların olmaması.
5. Fetal konjenital malformasyon, kromozom anomalisi, intrauterin enfeksiyon olmaması.
6. Trombosit sayısı ve karaciğer enzimlerini etkileyecek bilinen bir hastalığının olmamasına dikkat edildi.

7. Çoğul gebelikler ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna 25 hafta ve üzerinde olup herhangi bir komplikasyon saptanmayan normal gebeler alındı. Preeklampsisi tanısı konduğunda maternal kan alındı. Göbek kordon kanı ise doğumda elde edildi.

Hastalar hastaneye başvurduklarında; tam kan sayımı, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), laktik dehidrogenaz (LDH), bilirübin, idrarda stikle proteinüri çalışıldı.

Doğum sırasında tüm annelerden periferik kandan B12, folik asit, homosistein ve genetik parametrelerden Faktör V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298, Protrombin 20210A mutasyonları için örnek, bebekten de fetal kordondan aynı mutasyonlar; Faktör V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298 ve protrombin 20210A mutasyonları için kan alındı.

Mutasyonlar için; içinde 0.2 cc sodyum sitrat olan tüplere 1.8 cc kan alınarak, aynı gün hematoloji laboratuvarında bekletilmeden çalışıldı. Bahsedilen 4 mutasyonun genetik değerlendirilmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında Magna Pure DNA izolasyon cihazı ve DNA izolasyon kiti (Roche®, İsveç) kullanılarak yapıldı. DNA izolasyonunun ardından moleküler yöntemle Light Cycler aleti ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak, izole edilen DNA'larda polimorfizm analiz edildi. Serum B12 ve folat, modüler sistemde (Roche®), elektro kemilunesans yöntemi ile, homosistein ise [high pressure liquid chromatography (HPLC) Yüksek basınçlı sıvı kromatografi] yöntemi ile (Agilent®1100 serisi) biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Faktör V Leiden, MTHFR 677, MTHFR 1298, Protrombin 20210 mutasyonları için değerler; homozigot normal, heterozigot, homozigot mutant olarak verildi.

Homosistein için değerler µmol/L, serum B12 seviyesi için pg/mL, folat için ng/mL olarak verildi. Homosistein, B12 ve folat için normal kabul edilen referans değerler şu şekildedir:

Homosistein: 3.7-10.4 $\mu\text{mol/L}$, serum B12 seviyesi: 197-866 pg/mL , folat: 3.1-17.5 ng/mL

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan olur ve çalışmaya katılan tüm olgulardan çalışmayı kabul ettiklerine dair onam alındı.

İstatistiksel değerlendirmede olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 (Chicago IL)" kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SS (standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Kontrol ve çalışma grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için Mann Whitney-U test istatistiği, "Fischer's Exact testi", ki-kare testi kullanıldı. Kritik anlamlılık seviyesi 0.05 olarak kabul edildi. Preeklampsisi ve kontrol grubunda ayırt edici özelliği olduğu görülen homosistein için risk ölçütünü belirtmede olasılıklar oranı ve %95 güven aralığı (OR ve %95 GA) hesaplandı.

BULGULAR

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0.329$), gebelik sayısı ($p=0.239$) ve doğum sayısı açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir. Doğumda gebelik haftası ($p<0.001$) ve doğum ağırlığı ($p<0.001$) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubu arasında B12 vitamini açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.124$).

Aynı şekilde folat düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.609$).

Homosistein seviyeleri araştırıldığında preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grupları arasında maternal Faktör V Leiden mutasyonu ($p=0.242$), protrombin mutasyonu ($p=0.362$), MTHFR 677 ($p=0.999$) ve 1298 ($p=0.841$) mutasyonları karşılaştırıldığın-

TABLO 1: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, gravida, parite, doğumda gebelik haftası ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n= 50)	Çalışma grubu Toplam (n= 50)	Preeklampsisi (n= 39)	Preeklampsisi + IUGR (n= 11)
	X \pm SS Ortanca (min-maks)	X \pm SS Ortanca (min-maks) p-değeri*	X \pm SS Ortanca (min-maks) p-değeri*	X \pm SS Ortanca (min-maks) p-değeri*
Yaş	30.0 \pm 5.4 29.0 (19-42)	28.8 \pm 6.0 28.0 (16-42) $p=0.329$	29.1 \pm 6.0 29.0 (18-40) $p=0.587$	27.9 \pm 6.4 28.0 (16-42) $p=0.3$
Gravida	2.5 \pm 1.1 2.5 (1-4)	2.2 \pm 1.4 2.0 (1-7) $p=0.239$	2.3 \pm 1.4 2.0 (1-7) $p=0.143$	2.0 \pm 1.4 1.0 (1-5) $p=0.133$
Parite	1.0 \pm 1.0 1.0 (0-3)	0.92 \pm 1.4 1.3 (0-6) $p=0.679$	1.1 \pm 1.4 1.0 (0-6) $p=0.649$	0.4 \pm 0.9 0 (0-3) $p=0.021$
Doğumda gebelik haftası†	38.4 \pm 1.7 38.6 (30-41.7)	35.9 \pm 3.3 36.6 (28.4-42.6) $p<0.001$	35.7 \pm 3.6 36.0 (28.4-42.6) $p<0.001$	36.5 \pm 2.0 37.0 (32.7-39.3) $p=0.001$
Doğum ağırlığı (g)	3243.8 \pm 380.5 3215.0 (2410-4050)	2435.5 \pm 865.7 2415.0 (800-4120) $p<0.001$	2580.8 \pm 901.1 2610.0 (800-4120) $p<0.001$	1920.6 \pm 460.5 2000.0 (1176-2540) $p<0.001$

*:p değerleri ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel sonucudur.

†: Gebelik haftası ortalamaları toplam gün sayısının 7'ye bölünmesi suretiyle hesaplanmıştır.

TABLO 2: Çalışma ve kontrol grubunun B12, folat ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n= 50)	Çalışma grubu Toplam (n= 50)	Preeklampsi (n= 39)	Preeklampsi + IUGR (n= 11)
	X ± SS Ortanca (min-maks)	X ± SS Ortanca (min-maks)	X ± SS Ortanca (min-maks)	X ± SS Ortanca (min-maks)
		p-değeri*	p-değeri*	p-değeri*
B12	166.0 ± 89.5 147.5 (40-614)	201.2 ± 116.9 164.0 (73-600)	191.4 ± 116.0 162.0 (73-600)	236.0 ± 119.0 207.0 (99-452)
		p= 0.124	p= 0.301	p= 0.066
Folat	13.5 ± 9.1 11.5 (3-46)	15.3 ± 14.3 10.0 (2-62)	13.4 ± 12.3 10.0 (2-58)	22.0 ± 19.0 15.0 (5-62)
		p= 0.609	p= 0.272	p= 0.272
Homosistein	7.9 ± 4.5 7.0 (3-32)	13.5 ± 7.1 12.0 (5-38)	13.6 ± 6.8 12.0 (5-38)	13.1 ± 8.5 11.0 (5-31)
		p<0.001	p<0.001	p= 0.063

*: p değerleri ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel sonucudur.

TABLO 3: Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların maternal mutasyon varlığı açısından karşılaştırılması.

Maternal mutasyon	Kontrol grubu (n= 50)	Çalışma grubu Toplam (n= 50)	Preeklampsi (n= 39)	Preeklampsi + IUGR (n= 11)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		p-değeri*	p-değeri*	p-değeri*
Faktör Leiden mut.(+)	0 (0)	3 (6)	1 (2.5)	2 (18.1)
		p= 0.242	p= 0.438	p= 0.030
Protrombin 20210 mut.(+)	1 (2)	4 (8)	4 (10.2)	0 (0)
		p= 0.362	p= 0.164	p= 0.999
MTHFR677 mut. (+)	27 (54)	26 (52)	21 (53.8)	5 (45.5)
		p= 0.999	p= 0.999	p= 0.743
MTHFR1298 mut. (+)	28 (56)	26 (52)	19 (48.7)	7 (63.6)
		p= 0.841	p= 0.527	p= 0.745

*: p değerleri ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel sonucudur.

da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda maternal MTHFR 677 mutasyonu (+)'liği ile hiperhomosisteineminin birlikteliğinin dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p< 0.001) (Tablo 4).

Preeklampsi ve kontrol grubunda ayırt edici özelliği olduğu görülen homosistein için risk ölçütünü belirtmede olasılık oranları ve %95'lik güvenirlilik aralıkları (OR, %95 GA) elde edildi. MTHFR 677 (+) olan gebelerde hiperhomosisteinemi de

TABLO 4: Maternal MTHFR 677 mutasyonu (+) olan çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda hiperhomosisteinemi eşlik eden ve etmeyenlerin dağılımı.

Maternal MTHFR 677 mut.(+)	Çalışma	Kontrol	p
Hiperhomosisteinemi n= 24	19 (%79)	5 (%21)	<0.001
Normal homosistein düzeyi n= 29	7 (%24)	22 (%76)	

mevcutsa, normal homosistein değerleri olan hastalara göre preeklampsi görülme riski 3.64 kat fazla bulundu (OR= 3.64 ; %95 GA:1.63-8.16).

Sadece homosistein yüksekliği olan (mutasyon bulunmayan) hastalarda ise homosistein düzeyi

TABLO 5: Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların fetal mutasyon varlığı açısından karşılaştırılması.

Fetal mutasyon	Kontrol grubu	Çalışma grubu			
	(n= 50) n (%)	Toplam (n= 50) n (%)	Preeklampsi (n= 39) n (%)	Preeklampsi + IUGR (n= 11) n (%)	
		p-değeri*	p-değeri*	p-değeri*	
Faktör VLeiden mut. (+)	1 (2)	2 (4) p= 0.999	2 (5.1) p= 0.579	0 (0) p= 0.999	
Protrombin 20210 mut. (+)	1 (2)	4 (8) p= 0.362	3 (7.7) p= 0.315	1 (9) p= 0.331	
MTHFR677 mut. (+)	27 (54)	26 (52) p= 0.999	23 (59) p= 0.672	3 (27.2) p= 0.182	
MTHFR1298 mut. (+)	31 (62)	32 (64) p= 0.835	23 (59) p= 0.999	9 (81.8) p= 0.302	

*: p değerleri ilgili grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiksel sonucudur.

normal olanlara göre preeklampsi riski 3.46 kat artmış olarak bulundu (OR= 3.46; %95 GA: 1.74-6.87).

Fetal mutasyon sonuçları incelendiğinde; göbek kordon kanında Faktör V Leiden (p= 0.999), protrombin (p= 0.362), MTHFR 677 (p= 0.999) ve MTHFR 1298 (p= 0.835) mutasyonları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

Trombotik vasküler hastalığın preeklampsi oluşumu ile ilgili olabileceği düşüncesiyle çalışmamızda maternal ve fetal trombofili ile preeklampsi ve IUGR ilişkisini araştırdık.

Preeklampsi ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; gebelik sayısı ve doğum sayısı bakımından farksız bulundular.

Çalışma ve kontrol grupları doğumdaki gebelik haftası ve yenidoğan ağırlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p< 0.001). Bu farklılığın sebebi; preeklampside tedaviye rağmen hastalığın kontrol altına alınamayarak erken doğum ve buna bağlı düşük ağırlıklı bebek doğumuna sebep olmasıdır.

Metiyonin metabolizmasının ara ürünü olan homosistein, insan vücudunda hücrelerin ve dokuların büyümesi için gerekli esansiyel bir aminoasit

sittir.⁴ Homosistein yolağındaki enzimlerde meydana gelen değişiklikler ve vitamin B6, B12 veya folat eksikliği homosisteinin konsantrasyonunun artmasına neden olur. Hiperhomosisteinemi, oksidatif stres mekanizması ile veya damar endotelinde direkt hasar oluşturarak preeklampsi patogenezinin aracılık edebilir.^{5,6}

Çalışma ve kontrol grubu maternal homosistein düzeyi açısından karşılaştırıldığında homosistein seviyeleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (p< 0.001).

Daha önce yapılan çalışmalar da benzer şekilde preeklampsi ve kontrol grubu arasında homosistein konsantrasyonu açısından anlamlı fark bulmuşlardır.^{4,7}

Maternal folat ve B12 vitamini açısından değerlendirildiğimizde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde de benzer şekilde preeklampsi gebelerde homosistein düzeyleri yüksek bulunurken, folik asit ve B12 vitamini ile ilgili anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁷⁻¹²

Çalışmamızda maternal Faktör V Leiden mutasyonu kontrol grubunda hiç görülmezken, çalışma grubunda 3 (%6) hastada tespit edildi. Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonu en az görülen mutasyondur. Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda bu mutasyon trombozla ilişkili en sık görülen kalıtsal defekt olarak rapor edilmiştir.¹³⁻¹⁵

Daha önce Türkiye'den yapılan çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu oranları %5-9.5 olarak bildirilmiştir.^{13,15-18} Bu farklılık, çalışmamıza katılan hasta sayısının sınırlı olması, coğrafik lokalizasyon ve genetik varyasyonlardan dolayı oluşmuş olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Açmaz ve ark. gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonunu normal gebelerden farklı bulmamışlardır.¹⁹

Maternal protrombin mutasyon sıklığı preeklampsi grubunda 4 (%8) olguda, kontrol grubunda ise 1 (%2) olguda saptandı. Ülkemizde önceden yapılan çalışmalarda bu mutasyon bizim çalışmamıza benzer şekilde %1.2-2.7 oranlarında bulunmuştur.^{20,21}

Maternal MTHFR 677 ve 1298 mutasyonları hem çalışma hem de kontrol gruplarında en sık görülen mutasyonlar olarak saptandı. MTHFR 677 kontrol grubunda %54 oranında görülürken MTHFR 1298 mutasyonu %56 olarak saptandı.

MTHFR 677 (+) olan gebelerde hiperhomosisteinemi de mevcutsa, normal homosistein değeri olan hastalara göre preeklampsi görülme riski 3.64 misli fazla idi. (OR= 3.64; %95 GA: 1.63-8.16). Sadece homosistein yüksekliği olan hastalarda (MTHFR 677 mutasyonu yoksa) homosistein düzeyleri normal olanlara göre preeklampsi görülme riski 3.46 kat artmıştı (OR= 3.46; %95GA: 1.74-6.87). Akar ve ark.nın yaptığı çalışmada MTHFR 677 mutasyonu kontrol grubunda %39.4, MTHFR 1298 ise %49.96 olarak rapor edildi.²²

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları maternal Faktör V Leiden, Protrombin, MTHFR 677 ve 1298 mutasyonları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında her 4 mutasyon için de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Livingston ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde kontrol ve şiddetli preeklampsi grubu arasında maternal Faktör V Leiden, protrombin, MTHFR 677 mutasyonları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.²³

Kupfermanc ve ark. şiddetli obstetrik komplikasyon gelişen 110 kadında trombofili (Faktör V Leiden, Protrombin ve MTHFR 677) sıklığını %65, 110 kişilik kontrol grubunda ise %18 olarak buldular.⁸

Çalışmamızda preeklampsiye eşlik eden IUGR tanısı almış toplam 11 hastamız vardı. IUGR'si olan hastalarda ağırlıklı olarak MTHFR 677 ve 1298 mutasyonları saptadık ancak kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kupfermanc ve ark., IUGR ve normal gebeleri karşılaştırdıkları çalışmalarında çalışma grubunda trombofili sıklığı %69 iken kontrol grubunda %14 ve istatistiksel olarak anlamlı fark buldular.²⁴ Martinelli ve ark., aynı şekilde Faktör V Leiden ve Protrombin mutasyonlarının IUGR ile ilişkili olduğunu gösterdiler.²⁵

Farklı olarak bazı araştırmalarda preeklampsi ve IUGR riskinin annenin MTHFR 677, MTHFR 1298, Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonları ile ilişkili bulunmadığı bildirildi.²⁶⁻²⁸

Çalışmamızda Fetal F V Leiden, Protrombin, MTHFR 677 ve 1298 mutasyonları açısından çalışma ve kontrol grubunu karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde bazı çalışmalarda maternal ve fetal trombofili ile PE ve IUGR olguları arasında anlamlı ilişki bulunmazken²⁹⁻³¹ bu çalışmalardan farklı olarak fetal trombofili ile preeklampsi arasında ilişki bulan çalışmalar da mevcuttur. Anteby ve ark.nın çalışmasında şiddetli preeklampsi, IUGR ve dekolman olan hastalarda Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonu olan fetuslar kontrol grubuyla karşılaştırılmasında doğumdaki gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük saptandı.³² Gibson ve ark.nın çalışmasında ise fetal MTHFR 1298 homozigot mutasyonunun varlığı düşük doğum ağırlığının artmış riski ile ilişkili bulundu.³³ Schlembach ve ark., trombofili mutasyonu olan fetuslarda IUGR'nin anlamlı olarak daha sık görüldüğünü rapor ettiler.³⁴ Biz çalışmamızda IUGR'si olan 4 hastanın 4'ünde de MTHFR 677 mutasyonu saptadık. Ancak IUGR'si olan hasta alt grubunun sayısı az olduğundan bununla ilgili yorum yapmanın yanlış olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak maternal ve fetal trombofili varlığı preeklampsi ve IUGR oluşumu ile ilişkili görünmemektedir. Ancak annede MTHFR mutasyonunun varlığı hiperhomosisteinemi ile birlikteyse preeklampsi gelişme riskinin artacağını göz ardı etmemek gerekir.

nunun varlığı hiperhomosisteinemi ile birlikteyse preeklampsi gelişme riskinin artacağını göz ardı etmemek gerekir.

KAYNAKLAR

- Karthikeyan VJ, Lip GY. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and management strategies. *Curr Pharm Des* 2007;13(25): 2567-79.
- Broughton Pipkin F, Rubin PC. Pre-eclampsia--the 'disease of theories'. *Br Med Bull* 1994;50(2):381-96.
- Villarreal C, García-Aguirre G, Hernández C, Vega O, Borbolla JR, Collados MT. Congenital thrombophilia associated to obstetric complications. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14(2): 163-9.
- Ingeç M, Borekci B, Kadanali S. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2005;206(3):225-31.
- Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98(1):5-7.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2(4):386-9.
- Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(2): 121-4.
- Kupferminc 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(1):9-13.
- Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1): 1605-1.
- Mignini L, Latthe P, Villar J, Kilby M, Carroli G, Khan K. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):411-25.
- Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JI, et al. Mutation in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels and vitamin status in women with history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3):394-402.
- Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension*. 2005;46(6):1270-4.
- Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. [The frequency of Factor V Leiden and concomitance of Factor V Leiden with Prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey]. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(2):166-71.
- Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol* 1996;95(4):579-586.
- Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoz A, Omurlu K, Cin S. Frequency of factor V 1691 G-A mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;78(6):1527-8.
- Akar N, Akar E, Mısırlıoğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin S. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Research* 1998;92(2):79-82.
- Atasay B, Arsan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: a study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(8):627-34.
- Akar N, Akar E, Yılmaz E. Factor V (His 1299 Arg) in Turkish patients with venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2000;63(2):102-3.
- Açmaz G, Tayyar A, Öner G, Tayyar M. [Thrombophilia markers in preeclampsia]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009;19(2): 55-61.
- Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A, et al. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58(3):249.
- Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S, Aybak M, Isikdogan A, Tiftik N, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004;19(4): 164-6.
- Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin Ş. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients]. *Thromb Research* 2000;97(3):163-7.
- Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):153-7.
- Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Landsberg JA. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *RCOG Br J Obstet Gynaecol* 2002;109(12):1373-6.
- Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannone N, Margaglione M, et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001;86(4): 428-31.
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347(1):19-25.
- Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14-20.
- Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):151.e1-9; discussion e1-5.
- Zanardo V, Savio V, Sabrina G, Franzoi M, Zerbini P, Fadin M, et al. The effect of preeclampsia on the levels of coagulation and fibrinolysis factors in umbilical cord blood of newborns. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(3):177-81.
- Stanley-Christian H, Ghidini A, Sacher R, She-mirani M. Fetal genotype for specific inherited thrombophilias is not associated with severe preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2005;12(3):198-201.

31. Currie L, Peek M, McNiven M, Prosser I, Mansour J, Ridgway J. Is there an increased maternal-infant prevalence of Factor V Leiden in association with severe preeclampsia? *BJOG* 2002;109(2):191-6.
32. Anteby EY, Musalam B, Milwidsky A, Blumenfeld A, Gilis S, Valsky D, et al. Fetal inherited thrombophilias influence the severity of preeclampsia, IUGR and placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(1):31-5.
33. Gibson C, MacLennan A, Janssen HG, Kist WJ, Hague WM, Haan EA, et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(4):947.
34. Schlembach D, Beinder E, Zingsem J, Wunsieder U, Beckmann MW, Fischer T. Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(3): 279-85.