



# Trombofili saptanan gebelerde perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi

## *The evaluation of perinatal outcomes in pregnancies complicated with thrombophilias*

Yusuf Taner Kafadar, Rauf Melekoğlu, Cüneyt Evrücke, Cansun Demir, Fatma Tuncay Özgünen

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda trombofili saptanıp gebe olarak başvuran ve tromboprolaksi başlanan hastaların perinatal sonuçlarını (gebelik kaybı, preeklampsi, düşük doğum ağırlıklı (DDA), preterm doğum, venöz tromboz) değerlendirmeyi ve aynı dönemde trombofili taraması negatif olan hastalardaki perinatal sonuçlar ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Araştırmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gebe Polikliniği'nde Haziran 2010 ile Şubat 2012 tarihleri arasında gebelik takibi yapılan hastalar yer aldı. Daha önce primer ve sekonder tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması yapılmış olup, etyolojik nedenlerden sadece trombofili testlerinden en az biri pozitif çıkan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara gebeliğin ilk trimesterinde tromboprolaksi başlandı ve hastaların demografik özellikleri, önceki gebelik öyküsü, trombofili tipi ve trombofilik defekt sayısı kaydedildi. Doğum şekilleri ve perinatal sonuçları prospektif olarak incelendi. Araştırmamızın kontrol grubu tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırılması yapılmış olan ve trombofili taraması negatif olan gebelerden oluşturuldu. Sonuçlar arasında istatistiksel önem düzeyi için p değeri <0,05 olarak alındı.

**Bulgular:** Trombofili saptanan 60 gebe çalışma grubuna ve trombofili dahil etyolojik neden saptanamamış 50 gebe ise kontrol grubuna alınmıştır. Trombofili olan grup ile olmayan grup arasında gebelik kaybı, preeklampsi ve eklampsi gelişimi (p=0,257), gebelik haftasına göre küçük bebek görülmesi (p=0,619), preterm doğum görülmesi (p=0,232), venöz tromboz gelişimi (p=0,246) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Trombofili saptanan grupta sezaryenle doğum oranı %55 (33/60) iken kontrol grubunda %18 (9/50) olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0,000).

**Sonuç:** Çalışmamızda trombofili saptadığımız grupla trombofili saptanmayan grup obstetrik sonuçlar açısından karşılaştırıldığında; doğum şekli dışındaki diğer sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:88-93

**Anahtar Kelimeler:** Düşük, tekrarlayan, trombofili, gebelik sonuçları

### Abstract

**Objective:** In our study we included pregnant patients diagnosed with thrombophilia in whom thromboprophylaxis was initiated and evaluated their perinatal outcomes (pregnancy loss, preeclampsia, low birth weight, preterm labor, and venous thrombosis). We aimed to compare perinatal outcomes of the study group with those of control group with negative thrombophilia screening results.

**Material and Methods:** Pregnant subjects that applied to Obstetrics and Gynecology Department of Çukurova University Faculty of Medicine Hospital between June 2010 and February 2012 were recruited in the study. Patients with a positive thrombophilia screening for primary and secondary recurrent pregnancy loss were initiated a thromboprophylaxis protocol in the first trimester and their demographic backgrounds and past obstetric histories were also recorded. In addition to this, the type of thrombophilia and number of thrombophilia defects were also noted and the route of birth and perinatal outcomes were evaluated prospectively. The control group included patients who had a history of recurrent unexplained miscarriages, with a negative thrombophilia screening. Differences between both groups were statistically significant at a p value <0.05.

**Results:** Sixty patients diagnosed with thrombophilia were included in the study group, while 50 patients with no etiological cause including thrombophilia composed the control group. When the perinatal outcomes were compared; pregnancy loss, development of preeclampsia/eclampsia (p=0.257), rate of low weight baby according to gestational week (p=0.619), preterm birth rate (p=0.232) and the incidence of venous thrombosis (p=0.246) did not differ significantly. The cesarean section rate in the study group was 55% (33-60) and 18% (9/50) in the study group (p=0.000) and the difference was statistically significant between both groups.

**Conclusion:** Our study discovered similar findings and perinatal outcomes in patients with and without thrombophilia. The only significant difference between both groups was the difference in cesarean rates. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:88-93

**Key Words:** Abortion, recurrent, thrombophilia, pregnancy outcomes

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Rauf Melekoğlu,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Gsm: +90 506 616 60 23 E-posta: rmelekoğlu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received : 29.09.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 12.11.2013

## Giriş

Trombofili, arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna yatkınlığın artmasıdır. Gebe olmayan hastalarda, derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizm, sagittal sinüs trombozu ve portal ven trombozu riskinde artma ile birlikte. Gebelik ile ilgili komplikasyonlar arasında tromboembolizme ek olarak erken gebelik kayıpları, ölü doğum, preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum ve venöz tromboz bulunmaktadır<sup>(1)</sup>.

Trombofili herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) olabilir. Akkiz trombofilinin en sık nedeni lupus antikoagülanı (LA) veya antifosfolipid antikorlarının (AFA) bulunduğu hastalık olan Antifosfolipid Antikor sendromudur (AFAS). Kalıtsal trombofililer arasında protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, metilen tetrahidrofolat redüktaz'ın (MTHFR) C677T ve 1298 mutasyonu yer alır<sup>(2)</sup>.

Tromboprofilaksi uygulamasının obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir. Trombofili olgularında antikoagülan tedavi kullanımının gebelik üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar gözlemsel veya uygun kontrol grubu kullanılmayan, küçük örneklem hacimli çalışmalar olup plasebo kontrollü randomize araştırma bulunmamaktadır<sup>(3)</sup>. Hastaların tedavisinde kullanılabilecek olan potansiyel terapötik antikoagülanlar artmaktadır. Günümüzde daha çok düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilmektedir. Heparin tedavisi yanında aspirin, steroid, warfarin tedavisi gibi alternatif tedaviler de bulunmaktadır. Düşük doz aspirinin gebelik komplikasyonlarını önlediğini belirten pek çok yayın bulunmaktadır<sup>(4)</sup>.

Bu çalışmamızda gebelik öncesi rekürren gebelik kaybı nedeni ile yapılan trombofili taraması pozitif saptanıp kliniğimize gebe olarak başvuran ve tromboprofilaksi başlanan hastaların perinatal sonuçlarını (gebelik kaybı, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı (DDA), preterm doğum, venöz tromboz vb.) değerlendirmeyi ve aynı dönemde trombofili taraması negatif olan hastalardaki perinatal sonuçlar ile karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Gebelik sırasında meydana gelen hemostatik değişiklikler hiperkoagüle edilebilirliğe yol açmakta ve bu durum trombotik olaylara neden olabilmektedir. Kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda ise gebelikte tromboz riski belirgin olarak artmaktadır. Kalıtsal trombofili birçok çalışmada sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle değil, aynı zamanda artmış fetal kayıp, preeklampsi, plasental ablasyon, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) gibi kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir<sup>(6,7)</sup>. Kalıtsal trombofilisi olan hastalarda tromboza eğilimin, uteroplasental dolaşımı içeren plasentada trombotik lezyonlara neden olarak; fetal kayıp, preeklampsi, IUGG, abrupsiyo plasenta gibi birçok obstetrik

komplikasyonlara neden olabileceği öne sürülmektedir<sup>(8)</sup>.

Araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılacağı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan gerekli izinlerle birlikte Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alındı. Ayrıca araştırmada yer alan tüm kadınlara araştırmayla ilgili yazılı ve sözel bilgi verilerek, aydınlatılmış onam alındı.

Bu araştırmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gebe Polikliniği'nde Haziran 2010 ile Şubat 2012 tarihleri arasında gebelik takibi yapılan hastalar yer aldı. Daha önce primer ve sekonder tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması RCOG Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Çiftlerin Araştırılması ve Tedavisi Kılavuzuna göre yapıldı<sup>(5)</sup>. Etyolojik nedenlerden sadece trombofili testlerinden (protein C/S eksikliği, antitrombin III eksikliği, FVL mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, MTHFR 677/1298 mutasyonu, antikardiyolipin antikor (AKA) pozitifliği, homosistein yüksekliği) en az biri pozitif çıkan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalara gebeliğin ilk trimesterinde tromboprofilaksi (enoksaparin 40 mg/gün + düşük doz aspirin 100 mg/gün) başlandı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo, birinci derece akrabada venöz tromboz öyküsü), önceki gebelik öyküsü (gravida, parite, 1. / 2. / 3. trimester gebelik kaybı öyküsü, preeklampsi/ eklampsi / plasenta dekolmanı/ DDA'lı çocuk öyküsü), trombofili tipi ve trombofilik defekt sayısı kaydedildi. Doğum şekilleri (vajinal doğum, sezaryen) ve perinatal sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, DDA, preterm doğum, venöz tromboz) prospektif olarak incelendi. Bu araştırmanın kontrol grubu ise aynı dönem içerisinde gebe polikliniğine başvurup, tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması yapılmış olan ve etyolojik nedene ait bulgu saptanmayan gebelerden oluşturuldu. Kontrol grubunun da demografik özellikleri ve önceki gebelik öyküleri kaydedildi ve perinatal sonuçları incelendi.

Çalışmaya her iki grupta da 18-35 yaş aralığındaki hastalar alındı. Çalışma grubunda ilaç başlanması için rekürren gebelik kaybı (21 haftadan önce iki veya daha fazla ardışık gebelik kaybı veya sonrasında en az bir gebelik kaybı) öyküsü bulunması, etyolojik taramada trombofili dışında etyolojik bir neden saptanmaması ve tromboprofilaksi tedavisinin ilk trimesterde başlanmış olması şartı arandı.

Çalışmanın dışlama kriterleri; <18 yaş ile >35 yaş, çoğul gebelikler, majör fetal anomalisi olanlar, önceden tromboz öyküsü olanlar, son üç ay içinde gebelik kaybı olanlar, DMAH kullanım kontrendikasyonu olanlar, sigara içenler, AFA pozitifliği olanlar, kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematosus öyküsü ya da kronik böbrek ve hepatik yetmezliği olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Çalışma kriterlerine uygun 60 hasta çalışma grubunu, 50 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada kullanılan değişkenler değerlendirilip, kaydedildi.

İstatistiksel analizde verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin

analizinde independent sample t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher Exact test kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (altsınır-üstünör), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. P değerinin  $<0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analiz için SPSS ver. 19.0 paket programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Yaş ortalaması çalışma grubunda  $29,07 \pm 4,226$  (en küçük 19; en büyük 34) iken, kontrol grubunda  $28,84 \pm 3,013$  (en küçük 22; en büyük 34) olarak belirlendi. Trombofili saptanan kadınların gebelik sayılarının ortalaması  $3,93 \pm 1,656$  (en az 1, en fazla 10) iken, kontrol grubunun gebelik sayılarının ortalaması  $3,40 \pm 0,756$  (en az 1, en fazla 5) saptanmıştır. Her iki grup arasında yaş ve gebelik sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p=0,494$ ,  $p=0,225$ ).

Trombofili saptanan kadınların 40'ı (%66,7) daha önce doğum yapmamış olup kontrol grubundaki hastaların ise 33'ü (%66,4) daha önce doğum yapmamıştır. Trombofili saptanan grupta daha önce bir doğum yapan 14 (%23,3), daha önce iki ve üzeri doğum yapan 6 (%10) kadın varken kontrol grubunda sırasıyla 15 (%30) ve 2 (%4) kadın bulunmaktadır. İki grup arasındaki parite sayılarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0,697$ ). Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin parite sayılarının dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların kilo dağılımı incelendiğinde ise trombofili saptanan kadınların kilo ortalaması  $67,17 \pm 9,857$  (en az 51; en fazla 107) iken, kontrol grubunun kilo ortalaması  $71,94 \pm 7,662$ 'dir (en az 60; en fazla 90). Kilo bakımından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Her iki grubun gebelik kayıpları, preeklampsi-eklampsi-plasenta dekolmanı, DDA ve birinci derece akrabalarındaki tromboemboli öykülerinin dağılımı karşılaştırılmış sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. Trombofili saptanan gebelerdeki trombofili tipleri ve sayıları Tablo 3'de belirtilmiştir. Her iki grubun obstetrik sonuçları ise Tablo 4'te verilmiştir.

## Tartışma

**Ö** Araştırmada yer alan ve çalışma grubunu oluşturan

**Tablo 1.** Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin parite sayılarının dağılımı

Parite Sayısı	Çalışma (n=60) n (%)	Kontrol (n=50) n (%)	p
0	40 (66,7)	33 (66)	
1	14 (23,3)	15 (30)	
$\geq 2$	6 (10)	2 (4)	0,697

trombofili dışında etyolojik neden saptanmamış 60 hasta incelendiğinde en sık saptanan trombofili tipi %43,3 ile MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu iken, bunu %36,7 ile protein C eksikliği izlemiştir. Kalıtsal trombofili sebepleri içinde en sık rastlanılan neden olarak bilinen aktive Protein C rezistansı %90 vakada FVL mutasyonu sonucunda olmaktadır. Çalışma grubumuzda ise FVL mutasyonu %25 oranında saptanmıştır. Said ve ark.'nın yaptığı ve kalıtsal trombofililer ile istenmeyen gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdığı vaka kontrol çalışmasında ise trombofili saptanan hasta grubunda en sık %43,47 ile MTHFR C677T heterozigot mutasyonu saptanırken bunu %41,71 ile MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu izlemiştir. FVL mutasyonu ise %5,45 oranında saptanmıştır<sup>(9)</sup>.

Erken gebelik kaybı en sık karşılaşılan gebelik komplikasyonudur. Gebeliklerin yaklaşık %15'i gebelik kaybı ile sonuçlanmakta ve kadınların yaklaşık %1'i ise rekürren gebelik kaybı yaşamaktadır<sup>(10)</sup>. Rekürren gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde trombofilinin gebelik üzerine etkisi popüler bir araştırma konusu olagelmekle birlikte bu çalışmaların çoğu katılımcı sayısının az olması, kötü çalışma

**Tablo 2.** Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin; gebelik kayıpları, preeklampsi-eklampsi-plasenta dekolmanı, DDA ve 1. derece akrabalarındaki tromboemboli öykülerinin dağılımı

	Çalışma (n=60) n (%)	Kontrol (n=50) n (%)	p
1. Trimester kaybı ve sayısı			
Yok	2 (3,3)	2 (4)	
1	7 (11,7)	7 (14)	
2	35 (58,3)	34 (68)	
3	7 (11,7)	7 (14)	
$\geq 4$	9 (15)	0	0,147
2. Trimester kaybı ve sayısı			
Yok	51 (85)	44 (88)	
1	8 (13,3)	6 (12)	
$\geq 2$	1 (1,7)	0	0,638
3. Trimester kaybı ve sayısı			
Yok	57 (95)	49 (98)	
$\geq 1$	3 (5)	1 (2)	0,596
Preeklampsi/eklampsi/dekolman öyküsü			
Var	4 (6,7)	3 (6)	
DDA öyküsü			
Var	2 (3,3)	2 (4)	
1. derece akrabada tromboemboli öyküsü			
Var	3 (5)	4 (8)	

**Tablo 3.** Trombofili saptanan gebelerdeki trombofili tipleri ve sayıları

	Çalışma (n=60) n (%)
Protein C eksikliği	22 (36,7)
Protein S eksikliği	7 (11,7)
Antitrombin III eksikliği	4 (6,7)
FVL mutasyonu	Heterozigot: 11 (18,3) Homozigot: 4 (6,6)
Protrombin G20210A mutasyonu	Heterozigot: 4 (6,6) Homozigot: 1 (1,6)
MTHFR 677 mutasyonu	Heterozigot: 17 (28) Homozigot: 6 (10)
MTHFR 1298 mutasyonu	Heterozigot: 26 (43,3) Homozigot: 4 (6,7)
AKA (+)	2 (3,3)
Hiperhomositeinemi	3 (5)
Trombofilik Defekt Sayısı	
1	17 (28,3)
2	37 (61,7)
3	4 (6,7)
≥4	2 (3,3)

**Tablo 4.** Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin obstetrik sonuçlarının dağılımı

Obstetrik Sonuç	Çalışma (n=60) n (%)	Kontrol (n=50) n (%)	p
Gebelik Kaybı			
1. trimester kaybı	7 (11,7)	4 (8)	
2. trimester kaybı	0	1 (2)	
3. trimester kaybı	1 (1,7)	0	
Gebelik kaybı olmayanlar	52 (86,7)	45 (90)	0,487
Preeklampsi/eklampsi			
Var	2 (3,3)	4 (8)	
DDA			
Var	2 (3,3)	2 (4)	0,619
Preterm Doğum			
Var	10 (16,7)	5 (10)	0,232
Venöz tromboz			
Var	7 (11,7)	3 (6)	0,246
Doğum şekli			
Vajinal	20 (33,3)	36 (72)	
Sezaryen	33 (55)	9 (18)	0,000

dizaynı ve heterojenite nedeniyle kısıtlı değerdedir. Maternal trombofilinin gebelik kaybına etkisi incelendiğinde; birçok metaanaliz ve retrospektif kohort çalışmalarla trombofili ve ilk trimester kayıp arasında ilişki gösterilirken, prospektif kohort çalışmalarda kalıtsal trombofili ile gebelik kaybı arasında ilişki gösterilememiştir<sup>(11)</sup>. NICHHD (National Institute of Child Health and Human Development) Maternal Fetal Tıp Ünitesi tarafından 2005 yılında FVL mutasyonu ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 4885 gebe ile yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, gebelerin 134'ünde FVL heterozigotluğu saptanmış, bu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise fetal kayıp açısından artmış risk saptanmamıştır. Bu çalışmanın sekonder analizinde bu hastalarda protrombin G20210A mutasyonu araştırılmış ve bu mutasyonun saptandığı gebelerde saptanmayan gebelere oranla fetal kayıp oranında anlamlı artış olmadığı izlenmiştir<sup>(12)</sup>. Rey ve ark.'nın yaptığı metaanalizde ise FVL ve protrombin G mutasyonunun gebeliğin erken dönemindeki rekürren fetal kayıp ile ilişkili olduğu, protein S eksikliğinin ise geç rekürren olmayan fetal kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MTHFR mutasyonlarının, protein C eksikliğinin ve antitrombin III eksikliğinin ise fetal kayıpla ilişkisi gösterilememiştir<sup>(13)</sup>. Bizim çalışmamızda ise trombofili saptanan grupla trombofili tespit edilmeyen kontrol grubu 1. trimester, 2. trimester ve 3. trimester fetal kayıpları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında fetal kayıp oranları arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Trombofili ile preeklampsi arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı klinik çalışmalarda FVL mutasyonu ile preeklampsi arasındaki ilişki gösterilse de birçok vaka kontrollü çalışmada bu ilişki gösterilememiştir<sup>(14)</sup>. Protrombin G20210A ile preeklampsi ilişkisini inceleyen çalışmalarda da protrombin G20210A mutasyonunun preeklampsi riskini arttırmadığı görülmüştür<sup>(12)</sup>. Alfirevic ve ark.'nın yaptığı metaanalizde ise preeklampsi/eklampsi görülen hastalarda kontrol grubuna göre protein C eksikliği, protein S eksikliği, MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve APCR sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu sonuçlara az sayıda ve az katılımcıyla yapılmış çalışmaların sonuçlarından ulaştıklarından; tromboprolifaksinin gebelik sonuçlarına etkisi net olarak ortaya konmadıkça trombofili taramasının rutine girmemesi gerektiğini bildirmişlerdir<sup>(15)</sup>. Bizim çalışmamızda ise trombofili saptanan grup ile kontrol grubu preeklampsi görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Trombofilisi olan gebelerde IUGG görülme riskinin genel olarak arttığı bilirse de Yasuda ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anlamlı ilişki sadece AKA pozitif hastalarda gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Howley ve ark.'nın yaptığı metaanaliz ise FVL ve protrombin gen mutasyonu olan annelerde artmış IUGG riski arasında ilişki olduğunu göstermiş fakat bu ilişkinin daha net olarak ortaya konması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç

olduğu vurgusu yapılmıştır<sup>(17)</sup>. Infante-Rivard ve ark.'nın 493 SGA'lı yenidoğan ile SGA saptanmayan 472 yenidoğan bebeğin annelerinde FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu bakarak yaptığı vaka kontrol çalışmasında ise SGA'lı anne bebeklerinde kontrol grubuna göre artmış trombofili ilişkisi gösterilememiştir<sup>(18)</sup>. Bizim çalışmamızda da SGA görülme oranı açısından trombofili görülen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Preterm doğum yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önemli sebeplerinden sayılabilir, gelişmiş ülkelerdeki doğumların %5-%13'ünde görülebilmektedir. Risk faktörü olarak suçlanan trombofilinin rolü belirsiz olsa da trombofilik gebelerde daha yüksek oranda preterm doğum görülebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiltunen ve ark.'nın yaptığı preterm doğum FVL mutasyonu ilişkisinin araştırıldığı vaka kontrol çalışmasında 324 preterm doğum yapan hasta kontrol grubundaki 752 hasta ile karşılaştırıldığında FVL mutasyonu saptanan kadınlarda geç (>32 hafta) preterm doğum yapma oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>(19)</sup> (OR: 2,9, %95 CI, 1,5-5,6). Resch ve ark.'nın yaptığı ve FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonları ile preterm doğum ilişkisini araştırdığı, maternal, uterin ve fetal sebeplerin dışlandığı 35 preterm doğum yapmış anne ile aynı dönemde termde doğum yapmış 54 anneyi karşılaştırdığı çalışmasında her iki grup arasında trombofilik polimorfizmle preterm doğum arasında ilişki saptanamamıştır<sup>(20)</sup>. Bizim çalışmamızda da trombofili saptanan grupla saptanmayan grup preterm doğum açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır.

Venöz tromboz maternal morbidite ve mortalite sebepleri arasında sayılmaktadır. Trombofilisi olan gebelerde venöz tromboembolinin görülme ihtimalinin artabileceği bilinmektedir. Folkeringa ve ark.'nın trombofili saptanan hastalarda gebelikle ilişkili venöz tromboembolizm riskini araştırdığı çalışmada, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği olan gebelerde venöz tromboemboli görülme sıklığı sırası ile %3, %1,7 ve %6,6 olarak bildirilmiş ve trombofilik defekt sayısı arttıkça venöz tromboemboli görülme oranının arttığı belirtilmiştir<sup>(21)</sup>. Pomp ve ark.'nın yaptığı postpartum dönemde venöz tromboemboli ile protrombotik defektler arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan vaka kontrollü çalışmada ise postpartum ilk altı hafta daha fazla olmak üzere gebelik ve lohusalıkta venöz tromboz riskinin arttığı görülmüş, mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında gebelikle ilişkili venöz tromboz riskinin FVL mutasyonu taşıyıcılarında 52 kat, protrombin G20210A mutasyonu taşıyan kadınlarda ise 31 kat arttığı gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Bizim çalışmamızda ise venöz tromboz gelişen hasta sayısı trombofilik grupta 7 (%11,7) iken, kontrol grubunda 3 (%6) olarak saptanmış olup her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da hastanın trombofilisinin olmasının

venöz tromboz riskini 2,07 kat arttırdığı saptanmıştır. Çalışma grubunda venöz tromboz gelişen hastaların üçünde FVL heterozigot mutasyonu, ikisinde protein C eksikliği ile birlikte MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu, birinde protein S eksikliği ile birlikte MTHFR 677 mutasyonu ve 1 hastada da antitrombin III eksikliği olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda DMAH tedavisine rağmen görülen venöz tromboz olguları, bu hastaların trombofiliye ek olarak venöz tromboz yönünden diğer risk faktörlerine (obezite, sedanter yaşam, 1. derece yakınlarında venöz tromboemboli öyküsü gibi) sahip olmaları ile açıklanabilir.

Çalışmamızda her iki grubun obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadığımız tek parametre doğum şekli olarak trombofilik grupta %55 olan sezaryen doğum oranının trombofili saptanmayan grupta %18 olmasıydı. Çalışma grubundaki sezaryen endikasyonları elektif sezaryen %60 (n=20), ilerlemeyen eylem %18 (n=6), makat prezentasyon %6 (n=2), fetal distress %12 (n=4), çoğul gebelik %3 (n=1) saptandı. Özdemir ve ark.'nın hereditör trombofilisi olan hastalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile gebelik sonuçlarını araştırdığı çalışmasında doğum ile sonuçlanan 35 gebede sezaryenle doğum oranı %88,5 saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Sezaryen endikasyonları arasında elektif sezaryen %39 (n=12), eski sezaryen ve geçirilmiş uterin cerrahi %16 (n=5), IUGG ve oligohidramnios %16 (n=5), malprezentasyon, sefalopelvik uyumsuzluk ve çoğul gebelik %16 (n=5) oranında bulunmaktaydı, diğer endikasyonlar (plasenta previa, fetal distress, ilerlemeyen eylem) ise %11,4 (n=4) oranında mevcuttu. Bizim çalışmamızda da trombofili saptanan hasta grubundaki yüksek sezaryen oranını; bu hastaların normal doğumdan ve travayın yaratacağı olası korkulardan kaçınmaları ve bu nedenle gerçekleşen yüksek elektif sezaryen oranlarına bağlamaktayız.

## Sonuç

Hastanemizde trombofili saptanan gebelerdeki trombofili tiplerini belirlemeyi, trombofili saptanıp tromboprofilaksi uyguladığımız hasta grubuyla aynı dönemde trombofili saptanmayan kontrol grubunun fetal kayıp, preeklampsi-eklampsi, SGA, preterm doğum, venöz tromboz ve doğum şekli gibi obstetrik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızın sonucuna göre obstetrik sonuçlar açısından karşılaştırıldığında; her iki grup arasında doğum şekli dışındaki diğer sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Doğum şekli konusundaki bu farklılık ise trombofiliden bağımsız olarak uygulanan 'elektif sezaryene bağlıdır. DMAH ve aspirin tedavisinin trombofili hastalarına uygulanması gerekliliği ile ilgili daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyaç vardır. Tedavinin yararı ile ilgili somut kanıtlara ulaşıldıktan sonra uygulanacak ilaç şekli ve dozu belirlenmelidir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek

ve trombofilinin gebelik üzerine etkilerini net olarak ortaya koyabilmek için daha geniş katılımlı, prospektif randomize çalışmalar planlanmasına ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 3:S16-21.
2. Sood R. Thrombophilia and fetal loss: Lessons from gene targeting in mice. *Thromb Res* 2009;123 (Suppl. 2):S79-84
3. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36(2):279-87.
4. Ruiz-Irastorza G, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Aspirin to treat obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):523-4.
5. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
6. Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astedt B. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):457-60.
7. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(2):250-5.
8. Kelly M, Feroza Dawood, Roy G. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(1):91-102
9. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Practice Bulletin No.113. American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynecol* 2010;116:212-22
10. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14-20.
11. Rey E, Kahn SR, David M, Shier I. Trombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901-8.
12. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):151.e1-9.
13. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):6-14.
14. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86( 4):555-9
15. 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(3):694-708
16. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347(1):19-25.
17. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, et al. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):71-8.
18. Resch B, Gallistl S, Kutschera J, Mannhalter C, Muntean W, Mueller WD. Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(17-18):622-6.
19. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007;138(1):110-6.
20. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632-7.
21. Özdemir E. Hereditör trombofili tanısı alan hastalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile gebelik sonuçları. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(2):87-91.
22. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33(3):443-56.
23. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage RCOG Green-top Guideline no.17 April 2011.