

Preeklampside Genetik Trombofilik Belirteçler

Mehmet Akif SARGIN¹, Emel ASAR CANAZ², Ali GEDİKBAŞI³, Hilmi TOZKIR⁴, Yavuz CEYLAN³

¹Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

²Esenyurt Devlet Hastanesi, İstanbul

³Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

⁴Trakya Üniversitesi Genetik Ana Bilim Dalı, Edirne

ÖZET:

Amaç: Preeklampsisi ile trombofilinin genetik belirteçlerinden olan MTHFR polimorfizmi, Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin gen mutasyonu arasındaki olası ilişkiyi incelemeyi; hafif ve ağır preeklampitik olgularda ve erken başlangıçlı preeklampside bu ilişkinin klinik kuvvetini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Ekim 2008 ve Mart 2010 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) 2002 kriterlerine göre preeklampsisi tanısı konularak tedavisi yapılan 68 gebe çalışmaya alındı. Gebeliğini komplikasyonsuz olarak miadına (37 hafta ve üzeri) ulaştırmış 70 sağlıklı gebe ile kontrol grubu oluşturuldu. Her iki gruptaki gebelerden 5 ml kan EDTA'lı tüplere alınarak genetik laboratuvarına gönderildi. Çalışma prospektif kohort tipi olgu kontrol çalışması olarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Preeklampitik gebeler ile kontrol grubu gebelerde faktör V Leiden, MTHFR C677T, protrombin G20210A homozigot veya heterozigot mutasyon sıklıkları açısından anlamlı fark bulunmadı. Ağır preeklampitik gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığında da mutasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Preeklampsinin klinik bulgularının 34 hafta ve 28 hafta altında başladığı olgular ve preeklampsie intrauterin gelişme kısıtlılığının eşlik ettiği olgular ayrı ayrı irdelendiğinde de belirtilen mutasyonlar açısından farklılık saptanmadı. Sağlıklı gebelerde en az bir mutasyona sahip olma oranı % 64 olarak hesaplandı ve en sık mutasyonun MTHFR 677 heterozigot polimorfizmi olduğu gösterildi.

Sonuçlar: Ağır preeklampitik gebelerde, gebelik komplikasyonlarının normal popülasyona göre sık rastlanmasına, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına karşın; trombofilik genetik belirteçler sağlıklı gebelerden anlamlı farklılık göstermemektedir. Preeklampsisi ve trombofili arasındaki ilişki henüz net olarak kanıtlanmamış olduğundan, bu genetik belirteçlerin rutin tarama testi olarak kullanılması ve buna dayalı prognoz değerlendirmesi yapılması sağlıklı görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: pre-eklampsisi, trombofili, genetik tarama

ABSTRACT :

Genetic Thrombophilias and Preeclampsia

Objective: We aimed to investigate the relationship between preeclampsia and inherited thrombophilias such as MTHFR gene mutations, factor V Leiden mutations and prothrombin gene mutation; and to assess the significance of the relationship at mild, severe and early-onset preeclampsia.

Material and methods: 68 preeclamptic pregnant diagnosed between October 2008 and March 2010 according to the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) guideline 2002, and 70 healthy pregnant women who carried her pregnancy beyond term (37 weeks and after) without any complications and applied to Bakirkoy Maternity and Children Hospital were taken into study and control groups. 5 ml venous blood were taken from each women in both groups and genetic evaluation is done at laboratory.

Results: A Factor V Leiden, MTHFR C677T, and prothrombin homozygous or heterozygous mutations were not statistically different between preeclampsics and healthy pregnant. Comparisons for the mutations between severe preeclampsia and control cases were not statistically different. Cases with early-onset preeclampsia that occurred before 34 weeks and 28 weeks, and the preeclamptic cases complicated by IUGR, were also assessed separately and mutations were not statistically different between study and control cases. The ratio of having at least one mutation

İletişim Bilgileri

İlgili Doktor : Op.Dr. Mehmet Akif SARGIN

Yazışma Adresi: Topçular Mah. Gazanfer Bilge Bulvarı Umutkent Sitesi B:4 Blok D:39, İzmit/Kocaeli, Türkiye

Tel : 90 (262) 321 26 83

E-mail : drmehmetakifsargin@yahoo.com,

in healthy patients were 64 percent, and the most common mutation was MTHFR heterozygous polymorphism.

Conclusion: Although pregnancy complications, maternal and fetal morbidity and mortality was higher in severe preeclampsia; presence of thrombophilic gene mutations was not statistically different from healthy pregnant. Because the association between preeclampsia and thrombophilia is unproven yet, using such genetic markers as routine screening for thrombophilia or prognostic tools is not recommended.

Keywords: pre-eclampsia , thrombophilia , genetic screening

GİRİŞ:

Preeklampsia, obstetri alanındaki gelişmelere rağmen maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve tüm gebelerin %5-7'sinde görülmektedir (1,2). Yüksek insidans ve klinik önemine rağmen preeklampsinin kesin etyolojisi, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Nihai tedavi şekli halen fetusun doğumudur. Preeklampsia ile ilişkili çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin bilinmesi preeklampsinin erken tanı ve tedavisinin uygulanmasında önemlidir; ancak risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik tedavilerin preeklampsia gelişimini önlediğine dair bilgiler sınırlıdır. Son yıllarda trombofilik durumlar ve preeklampsia arasındaki muhtemel ilişkiye yönelik dikkatler artmaktadır. Antifosfolipid sendromu gibi edinsel trombofililerin ve kalıtsal trombofililerin tekrarlayan erken fetal kayıpları, dekolman plasenta, preeklampsia ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (3,4,5). Altta yatan patofizyolojik mekanizmanın ; maternal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu nedeniyle uteroplazental dolaşımda yüksek direnç gelişimine bağlı plasental yetersizlik olduğu düşünülmektedir (6,7). Kupferminc ve arkadaşları, preeklampsia, IUGR, açıklanamayan ölü doğum ve fetal kayıpları olan kadınların %65'inde çeşitli edinsel veya kalıtsal trombofilik mutasyonların olduğunu göstermiştir (8). Bu veriler obstetrisyenlerin, plasental yetersizlik bulguları

olan hastalarda rutin trombofilik taraması ve tromboprofilaksi üzerindeki dikkatlerini arttırmıştır (3). Bu çalışmayı, preeklampsia ile altta yatan trombofilik ilişkisini değerlendirmek için, genetik trombofilik faktörlerden olduğu bilinen MTHFR C677T, Faktör V Leiden ve G20210A protrombin gen mutasyonu varlığını incelemek üzere tasarladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Ekim 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve ACOG 2002 kriterlerine göre preeklampsia tanısı konularak tedavisi yapılan 68 gebe çalışmaya alındı. Gebeler çalışmaya alınırken, son adet tarihi ve eski ultrasonografi kayıtlarıyla gebelik haftası tam olarak belirlendi. Ayrıca ultrasonografi ile fetal biyometri ve amniyotik sıvı indeksi ölçümleri alındı. Uterin arter, umbilikal arter, ve duktus venozus doppler değerlendirmeleri yapıldı. Bilinen hipertansiyon öyküsü ya da kronik bir hastalığı olmayan, antenatal takiplerinde normal bulgular saptanan, gebeliğini miadına (≥ 37 hafta) komplikasyonsuz olarak getirebilmiş 70 tekiz canlı fetusun olduğu sağlıklı gebe ile kontrol grubu oluşturuldu. Preeklampsi gebeler arasında, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olanlar, 24 saatlik idrar incelemesinde ≥ 2 gr/gün protein saptananlar, fetal gelişme geriliği olanlar, şiddetli epigastrik ağrısı, serebral veya görsel semptomları olan hastalar, labaratuvar değerlendirmesinde trombosit sayısı ≤ 100000 /ml, AST ≥ 70 u/l olan hastalar ağır preeklampsia grubuna alınarak değerlendirildi. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan, 24 saatlik idrarda 300 mg – 2 g/gün arası proteinürisi olan ve yukarıda sayılan kriterleri karşılamayan gebeler ise hafif preeklampsia grubunda değerlendirildi. Preeklampsi gebeler bu kriterlere göre ; ağır preeklampsia grubuna 42, hafif preeklampsia grubuna 26 gebe olacak şekilde ayrıldı. Ayrıca preeklampsi gebeler arasında, preeklampsinin klinik bulguları 34. gebelik haftası ve öncesinde başlamış olan gebeler, erken başlangıçlı preeklampsia olarak nitelendirildi ve ≤ 34 hafta ve ≤ 28 hafta ola-

cak şekilde iki grup halinde değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların her birinden genetik çalışma için 5 cc kan alınarak EDTA' lı tüpe konuldu; tüpler çalışma süresiyle analiz arasında buzdolabında +4°C' da saklandı. Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin koşullarına uyularak çalışma grubundaki gebelerden aydınlatılmış onam alındı.

Faktör V Leiden, MTHFR C677T ve Protrombin G20210A mutasyonlarının değerlendirilmesi için, genetik laboratuvarı'nda Magna Pure DNA izolasyon cihazı ve DNA izolasyon kiti (Roche®,İsveç) kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Ardından moleküler yöntemle Light Cycler cihazıyla real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak adı geçen mutasyonlara ait hedef gen bölgeleri çoğaltıldı. PCR ürünleri, sırasıyla MnlI, HinfI ve HindIII restriksiyon enzimleriyle 37 °C' de kesime uğratıldı ve DNA bantları %12 (29:1) ve %6 (19:1) poliakrilamid jellerde 150 V' ta 60 dakika elektroforez edildi. Bant boyları moleküler ağırlığı bilinen Promega firmasına ait ticari HinfΦ DNA belirteci kullanılarak incelendi. İzole edilen DNA'larda polimorfizm analiz edildi. Faktör V Leiden, MTHFR 677, Protrombin 20210 mutasyonları için değerler; homozigot normal, heterozigot mutant, homozigot mutant olarak verildi. İstatistiksel değerlendirmede olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel çözümlemeler The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 16.0 (Chicago IL) kullanılarak yapıldı. Bütün sürekli değişkenler ortalama±S.S.(standart sapma) ve ortanca olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ve normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Kontrol ve çalışma grupları arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için Mann Whitney U test istatistiği, kategorik değerlerin karşılaştırılmasında uygun yerlerde Fischer Exact testi, diğer yerlerdeyse Pearson Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR :

Çalışmaya dahil edilen preeklamps

ve kontrol grubu gebeler arasında ortalama yaş, gebelik, doğum, düşük ve kürtaj sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır(Tablo 1).

Tablo1: Preeklamps ve kontrol grubundaki gebelerin obstetrik anamnezindeki özellikler

	Preeklamps		Kontrol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
YAŞ	27,76	5,25	26,10	4,63	0,051
GEBELİK	2,12	1,42	2,11	1,21	0,988
DOĞUM	0,78	1,01	0,83	1,04	0,778
DÜŞÜK	0,25	0,58	0,17	0,42	0,363
KÜRTAJ	0,08	0,41	0,11	0,44	0,719

Preeklamps grubu kendi içinde hafif ve ağır preeklamps olarak ayrıldığında da, bu iki grup arasında da yaş, gebelik, doğum, düşük ve kürtaj sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Hafif preeklamps grubunda tanı anında ortalama gebelik haftası, ağır preeklamps grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (33,7 hafta vs 31,2 hafta ,p = 0,009). Doğumda gebelik haftaları karşılaştırıldığında da hafif preeklamps grubunda belirgin olarak daha yüksektir (36,5 hafta vs 32,2 hafta, p < 0,001). Daha önceki gebeliklerde preeklamps öyküsü, preeklamps grubunda kontrol grubuna göre daha fazla (%20 vs %2 p<0,001) bulunmakla birlikte ölü doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (%8,8 vs %1,4 p=0,061). Yapılan ultrasonografik değerlendirmede, fetusta intrauterin gelişme geriliği varlığı ağır preeklamps grubunda hafif preeklamps grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan Doppler USG değerlendirmesinde de, umbilikal arterde direnç artışı (S/D>95.p), ve diyastolik akım kaybı (DAK) ağır preeklamps grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Venöz doppler incelemesinde duktus venozusta A dalgası kaybı yalnızca ağır preeklamps grubunda izlenmekle birlikte, oran istatistiksel anlam taşımamaktadır (Tablo 2).

Tablo2: Hafif preeklamps ve ağır preeklamps grubunda ultrasonografik bulgular

	Preeklamps		Kontrol		p
	n (26)	%	n(42)	%	
IUGR	0	0	30	71,4	0,000**
Uterin A. Noeth	8	69,2	42	95,2	0,005**
Umb. A. S/D					
5-95.p	23	88,5	22	53,7	
DAK	0		12	29,3	
>95.p	3	11,5	7	17,1	0,005**
Duktus Venozus					
PI: 5-95.p	26	100,0	39	92,9	
A dalgası kaybı			3	7,1	0,117

Preeklampsisi ve kontrol grubu arasında trombofilinin genetik belirteçlerinden olan MTHFR geninin homozigot veya heterozigot mutasyonu; Faktör V Leiden geninin homozigot veya heterozigot mutasyonu; ve Protrombin geninin homozigot veya heterozigot mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo3: Preeklampsisi ve kontrol grubunda trombofilik genetik mutasyonların karşılaştırması

	Preeklampsisi		Kontrol		p
	n(68)	%	n(70)	%	
MTHFR homozigot	6	8,8	5	7,1	0,762
MTHFR heterozigot	29	42,6	34	48,6	0,485
F V Homozigot	1	1,5			0,493
F V Heterozigot	6	8,8	4	5,7	0,529
Protrombin Homozigot	0		0		
Protrombin Heterozigot	6	8,8	7	10,0	0,813

Buna göre, hem preeklampsi hastası grubunda hem de kontrol grubunda en fazla saptanan mutasyon MTHFR 677 heterozigot mutasyonu olarak belirlenmiştir. Protrombin homozigot mutasyonuna her iki grupta da rastlanmamıştır. Faktör V Leiden homozigot mutasyonunaysa yalnızca preeklampsisi grubunda 1 olguda rastlanmıştır, kontrol grubunda saptanmamıştır. Preeklampsisi grubunda en az bir mutasyona sahip olma oranı (39/68) %57, ağır preeklampsisi grubunda (25/42) %59 olarak bulunmuştur ($p>0,05$). İki veya daha fazla mutasyona sahip olma oranlarıysa preeklampsisi grubunda (9/68) %13, ağır preeklampsisi grubunda (5/42) %11, kontrol grubunda ise (5/70) %7 olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$). Ağır preeklampsisi grubundaki gebeler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da MTHFR homozigot veya heterozigot, F V Leiden homozigot veya heterozigot ve Protrombin gen homozigot veya heterozigot mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo4: Ağır preeklampsisi ve kontrol grubunda trombofilik genetik mutasyonların karşılaştırması

	Preeklampsisi		Kontrol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
MTHFR Homozigot	5	11,9	5	7,1	0,498
MTHFR Heterozigot	17	40,5	34	48,6	0,405
F V Homozigot	1	2,4	0		0,375
F V Heterozigot	4	9,5	4	5,7	0,470
Protrombin Heterozigot	3	7,1	7	10,0	0,741

Preeklampsinin klinik bulgularının başlangıcı

34 hafta ve öncesinde olan olguları ele aldığımızda, kontrol grubuna göre MTHFR homozigot (%8,2 vs %7,1 $p=0,836$), MTHFR heterozigot (%44,9 vs %48,6 $p=0,693$); FVL homozigot (%2,2 vs %0 $p=0,412$); FVL heterozigot (%12,2 vs %5,7 $p=0,314$); Protrombin gen heterozigot (8,2 vs 10,0 $p=0,734$) artmış mutasyon sıklığına rastlamadık. Preeklampsinin 28.gebelik haftası ve öncesinde başladığı olguları seçtiğimizde de ve ayrı olarak preeklampsisi IUGR ile komplike olmuş olguları, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda da söz konusu genetik belirteçlerde anlamlı farklılık saptamadık (Tablo 5, Tablo6).

Tablo5: Erken başlangıçlı (<28 gh) preeklampsisi ile kontrol grubundaki trombofilik mutasyonların karşılaştırması

	Erken Başlangıçlı Preeklampsisi <28GH		Kontrol grubu		p
	n(11)	%	n(70)	%	
MTHFR Homozigot	1	9,1	5	7,1	0,819
MTHFR Heterozigot	2	18,2	34	48,6	0,100
F V Homozigot	0		0		
F V Heterozigot	0		4	5,7	0,416
Protrombin Heterozigot	1	9,1	7	10,0	0,925

Tablo6: IUGR ile komplike olmuş preeklampsi gebeleri ile kontrol grubunda trombofilik mutasyonların karşılaştırması

	Preeklampsisi + IUGR		Kontrol		p
	n (30)	%	n (70)	%	
MTHFR Homozigot	5	16,7	5	7,1	0,161
MTHFR Heterozigot	13	43,3	34	48,6	0,631
F V Homozigot	0		0		
F V Heterozigot	4	13,3	4	5,7	0,236
Protrombin Heterozigot	3	10,0	7	10,0	-

Preeklampsisi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, dekolman plasenta, eklampsisi, HELLP sendromu, akciğer ödemi ve maternal yoğun bakım ünitesi gereksinimi gibi komplikasyonların gelişmesi oranı (%30,9 vs %0 $p<0,001$); doğumda sezaryen gereksinimi (%63,2 vs %30 $p<0,001$) ve yeni doğan ölümü (%8,8 vs %0 $p<0,05$), preeklampsisi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

BULGULAR :

Son on yılda yapılan birçok çalışmada ağır preeklampsisi, intrauterin gelişme geriliği, dekolman plasenta, ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarıyla trombofili arasındaki ilişki araştırılmıştır (9-14). Bu durumların

hepsi anormal plasental vaskülarizasyon ve bozulmuş hemostazın neden olduğu yetersiz maternofetal dolaşım ile ilişkilidir.. Endotelial disfonksiyon, vazokonstriksiyon, plasental iskemi ve artmış koagülasyon, anormal plasental gelişimle ilişkilidir ki; bu da plasental perfüzyonda azalmaya yol açar. Plasental vasküler lezyonların trombotik yapısı, trombofililer ile şiddetli obstetrik komplikasyonlar arasındaki neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir. Arias ve arkadaşları (15), plasentasında trombotik lezyonları olan 13 gebeyi incelemişlerdir. Bütün bu gebelerde preeklampsi, erken doğum, IUGR, veya ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlar olup, 13 kadının 10'unda (%77) kalıtsal trombofili saptamışlardır. Biz de çalışmamızda, preeklampsiyle trombofili varlığının ilişkisini araştırdık. Preeklampsi gebelerde ve kontrol grubunda trombofilik faktörlerden MTHFR 677, Faktör V Leiden, Protrombin G20210A mutasyonlarını inceledik. Hafif ve ağır preeklampsi grubu karşılaştırıldığında, doğumda gebelik haftası ağır preeklampsi grubunda anlamlı derecede daha düşüktü. Ayrıca IUGR varlığı ve uterin arterde notch, umbilikal arterde direnç artışı (S/D>95.persantil) ve diyastolik akım kaybı ağır preeklampsi grubunda belirgin olarak fazla saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sezaryen ile doğum gereksinimi, yenidoğan ölümü ve fetal distress, eklampsi, HELLP sendromu gibi komplikasyonların gelişmesi oranı ağır preeklampsi grubunda daha fazladır. Bu farklılığın nedeni, preeklampside bazen tedaviye karşı hastalığın kontrol altına alınamaması, maternal ve fetal durumun bozulması ve bunun prematür doğumlara neden olmasıdır. Trombofilik faktörler açısından incelediğimizde ise, preeklampsi ve kontrol grubu arasında MTHFR, FaktörV Leiden, Protrombin gen homozigot veya heterozigot mutasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu anlamsızlık, ağır preeklampsi grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da devam etmektedir. Çalışmamızdaki sağlıklı gebelerde faktör V Leiden mutasyonu heterozigot taşıyıcılık oranı %5,7 olarak saptanmıştır. De Stefano ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik literatür araştırmasında, ülkemizde

%9,1 oranında FV Leiden heterozigot taşıyıcılık belirtilmiştir (16). Ayrıca Deren ve arkadaşlarının 70 sağlıklı gönüllüde yaptığı araştırmada, FV Leiden heterozigot taşıyıcılık oranını %7,1 olarak verilmiştir (17). Bizim kontrol grubu için saptadığımız FV Leiden heterozigot mutasyon oranı (%5,7) literatürde bu mutasyon için bildirilen insidans değerlerine yakın olmakla birlikte biraz daha düşüktür. Bu mutasyon, çalışmamızdaki hafif preeklampsi grubunda (%7,7); ağır preeklampsi grubunda (%9,5) olmakla birlikte istatistiksel fark taşımamıştır. Kupfermanc ve arkadaşları (8), olgu-kontrol çalışmalarında obstetrik komplikasyonları (ağır preeklampsi, IUGR, açıklanamamış intrauterin ölüm) olan gebelerin %20' sinde faktörV Leiden mutasyonu saptamışlardır; bu oran kontrol grubunda %6 olarak verilmiştir. FaktörV Leiden mutasyonunun preeklampsi gelişimini 5,3 kat artırdığını belirtmişlerdir. Alfirovic ve arkadaşlarının 11 çalışmayı irdelenen metaanalizinde de, bu mutasyonun preeklampsi gelişimini 3,7 kat artırdığı bildirilmiştir (13). Lindqvist ve arkadaşlarıysa, prospektif kohort çalışmalarında bu verileri desteklememişlerdir (18). 2480 olguyu içeren kohort çalışmasında, aktive protein C (APC) direnci preeklampsi grubunda %1,9, kontrol grubundaysa %1,5 bulunmuş; faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılarında preeklampsi ve diğer obstetrik komplikasyonlarda artış olmadığı belirtilmiştir. Livingston ve arkadaşları da (19), bizim çalışmamıza benzer şekilde 110 preeklampsi, 97 normotansif gebelerde faktör V Leiden, MTHFR 677 ve protrombin gen mutasyonunu incelemişler ve bu genetik belirteçlerin hiç biri ile ağır preeklampsi gelişimi arasında ilişki bulamamışlardır (faktör V Leiden için %4,4'e 4,3; MTHFR 677 için %9,6'e 6,3; protrombin gen mutasyonu için %0'a 1). Bu oranlar bizim çalışmamızda benzer şekilde, faktör V Leiden için (heterozigot) %9,5 vs 5,7; MTHFR 677 homozigot %11,9 vs 7,1; protrombin gen mutasyonu heterozigot %7,1 vs 10,0 olarak bulunmuştur. Klinik bulguları 34 hafta öncesinde başlamış olan erken başlangıçlı preeklampsiyle trombofili arasındaki ilişkiyi inceleyen en geniş çalışmalardan biri, Pampus ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır

(20). Yazarlar 345 hastayı inceledikleri araştırmalarında, 28 haftadan önce başlayan preeklampitik hastalar arasında APC direnci (Faktör V Leiden mutasyonu taşımayan), ve hiperhomosisteineminin belirgin olduğunu; 28 haftadan sonra preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde ise yalnızca APC direncinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu belirtmişlerdir. Faktör V Leiden veya MTHFR mutasyonu ile erken başlangıçlı preeklampsi arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir. Biz de çalışmamızda erken başlangıçlı preeklampsi olgularında artmış mutasyon sıklığına rastlayamadık. Protrombini kodlayan genin 20210 nükleotidinde oluşan mutasyonun venöz tromboz ile ilişkisi gösterilmiştir ancak preeklampsiyle ilişkisi hakkında çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Pek çok olgu-kontrol çalışmasında preeklampsiyle ilişkisi gösterilememiştir (13,19,21,22). Çalışmalarda protrombin mutasyonunun preeklampsiden çok, IUGR ve ablasyo plasenta ile ilgili olduğu gösterilmiştir (13,22). Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde gruplar içinde protrombin gen homozigot mutasyonuna hiç rastlanmazken, heterozigot sıklık açısından ağır preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (%7,1 vs %10,0). Ayrıca, intrauterin gelişme kısıtlılığı olan preeklampitik gebeler arasında da artmış mutasyon oranlarına rastlanmamıştır. Bununla birlikte çalışmalar küçük grupları içermektedir ve daha geniş prospektif serilere gereksinim vardır.

Genel olarak batı dünyasından yapılan derlemelerde normal popülasyonda hereditör trombofilik taşıyıcılığı en az %15 olarak bildirilmektedir (10). Bu mutasyonların önemli bir kısmının da MTHFR heterozigot polimorfizmi olduğu belirtilmiştir. Sazcı ve arkadaşlarının 2004 yılında 1684 olguyu içeren çalışmalarında Türkiye’de sağlıklı popülasyonda MTHFR C677T mutasyonu sıklığı %47,4 heterozigot; % 9,6 homozigot olarak bildirilmiştir (23). Yine çeşitli derlemelerde Kanada’da MTHFR heterozigot mutasyon sıklığı %38, Japonya’da %37 olarak bildirilmiştir (24, 25). MTHFR heterozigot mutasyon varlığının tek başına tromboz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Bizim

çalışmamızda da sağlıklı gebelerden yapılan mutasyon incelemesinde, en az bir trombofilik faktöre sahip olma oranı %64 olarak bulunmuştur. Bu oran preeklampsi grubunda %57, ağır preeklampsi grubundaysa %59 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel fark taşımadığı görülmüştür. Yine literatüre benzer şekilde, kontrol ve çalışma gruplarında en sık rastlanan mutasyonun, MTHFR heterozigot mutasyonu (%48,6 vs 42,6) olduğu görülmüştür.

SONUÇ:

Eldeki verilerle, ağır preeklampsi ve diğer obstetrik komplikasyonları olan kadınların trombofili açısından taranmasını önermek zordur. Pahalıdır, trombofili ve preeklampsi arasındaki olası ilişki henüz kanıtlanamamıştır ve genotipik ve fenotipik uyumluluk başka faktörlerle değişebilmektedir. Normal kadınların önemli bir kısmı zaten trombofilinin değişik formlarına sahiptir ve trombofilili kadınlardaki preeklampsi sıklığını bildiren hiçbir çalışma bulunmadığından, bunların hangisinde preeklampsi gelişeceğini öngörmek zordur. Genel popülasyondaki ağır preeklampsi sıklığının yaklaşık %1 olduğunu ve bu çalışmaya göre kadınların %64’ünün en az bir trombofilik faktöre sahip olacağını varsayarsak, genel popülasyonun trombofili için taranması da maliyet/yarar açısından uygun değildir.

KAYNAKLAR

1. Walters WA, Ford JB, Sullivan EA & King JF. Maternal deaths in Australia. *Medical Journal of Australia* 2002;176: 413–414.
2. The National Institute for Clinical Excellence, The Scottish Executive Health Department, The Department of Health, Social Services and Public Safety, Northern Ireland, Why Mothers Die 1997–1999: the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press, 2001
3. Creag MD, Malia RG, Cooper SM, et al. Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *Clin Pathol* 1991;44(1):45-7

4. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. EPCOT study: increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
5. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT: Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998;7: 277-286.
6. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing LB, Eldor A, Kupferminc MJ: Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041-1044.
7. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent. *Thromb Haemost* 1999;81:891-9.
8. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB: Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340:9-13
9. Courtney Reynolds, William C. Mabie, Baha M. Sibai. Hypertensive States of Pregnancy. Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. *Current Obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment. Ninth Edition. Lange/ McGraw Publishing.* 2003;19: 338-339
10. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research* 2003; 109: 73-81.
11. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003;1:111.
12. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre' S, Fournet P, Marpeau L. Thrombophilia and fetal growth restriction. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004;113:36-40.
13. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002;101:6-14.
14. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:443-456.
15. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT: Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998;7: 277-286.
16. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1998; 24:367-79
17. 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.
18. Lindqvist PG, Svenson PJ, Mars K et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81: 532-537.
19. Livingston JC, Barton JR, Park V et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185: 153-157.
20. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of haemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180: 1146-1150.
21. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK et al. Prothrombin G20210A mutation. Is it associated with pre-eclampsia? *Gynaecological and Obstetric Investigation* 2000; 50: 254-257.
22. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E et al. High prevalence of the prothrombin mutation in women with intrauterine growth restriction, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 2000; 79: 963-967.
23. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolat reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23:51-4.

24. van de Put NMJ, Gabreels F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, van der Heuvel L, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase Gene: An additional risk factor for neural-tube defects. *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-1051.

25. S. Sohda, T. Arinami, H. Hamada, N. Yamada, H. Hamaguchi. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and preeclampsia. *J Med Genet* 34(1997) 525-526