

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Prof. Dr. MEHMET ÇOLAKOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**KOMPLİKASYONLU GEBELİKLERDE TROMBOFİLİ’NİN
(FAKTÖR V LEİDEN MUTASYONU VE ANTİKOAGÜLAN FAKTÖR EKSİKLİKLERİ)
YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe YILDIZ ŞAHİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Nedim ÇİÇEK

KONYA - 2007

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preeklampsi	3
2.1.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri	3
2.1.2. Preeklampsi Risk Faktörleri	5
2.1.3. Preeklampsi İnsidansı.....	5
2.1.4. Patofizyoloji.....	6
2.1.5. Preeklampsinin Komplikasyonları.....	10
2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği	11
2.2.1. Tanım	11
2.2.2. İnsidans.....	12
2.2.3. Antenatal Tanı	12
2.2.4. İUGG Olan Fetuslarda Morbidite ve Mortalite	20
2.3. İntrauterin Fetal Kayıp.....	21
2.3.1. Fetal Kayıp Nedenleri	21
2.4. Gebelikte Koagülasyon Sistemindeki Değişiklikler	23
2.5. Hemostatik Mekanizma	24
2.6. Trombofili	30
2.6.1. Antitrombin 3 Eksikliği.....	30
2.6.2. Protein C Eksikliği.....	32

2.6.3. Protein S Eksikliği	34
2.6.4. Aktive Protein C Rezistansı (FaktörV Leiden mutasyonu).....	35
3. GEREÇ YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	54
7. ÖZET.....	56
8. SUMMARY.....	58
9. KAYNAKLAR	60

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsinin fetal ve maternal komplikasyonları	11
Tablo 2. İntrauterin gelişme geriliği için maternal risk faktörleri.....	13
Tablo 3. Gebelikte koagülasyon sistemindeki değişiklikler	24
Tablo 4. Antikoagülan faktör testleri için referans değerleri.....	40
Tablo 5. Alt gruplara göre hasta sayıları ve oranları.....	41
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri	42
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarına göre Faktör V Leiden mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerinin dağılımı	43
Tablo 8. Trombofilik faktörlerin hasta alt gruplarına göre dağılımları	43

KISALTMALAR

AT III	: Antitrombin 3
FVL	: Faktör V Leiden
PC	: Protein C
PS	: Proein S
MTHFR	: Metil tetrahidrofolat redüktaz
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
İUFK	: İntrauterin fetal kayıp
CRP	: C reaktif protein
PGI ₂	: Prostoglandin I iki
NO	: Nitrik oksit
PGE	: Prostoglandin E
Tx A ₂	: Tromboksan A 2
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon/ yağın damar içi pıhtılaşma
CMV	: Sitomegalovirus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
USG	: Ultrasonografi
Ca ⁺	: Kalsiyum
F	: Faktör
SGA	: düşük doğum ağırlığı
BPD	: Biparietal çap
HC	: Baş çevresi
AC	: Karın çevresi
FL	: Femur boyu

AFİ	: Amniotik sıvı indeksi
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ADP	: Adenozin difosfat
PA	: Plazminojen aktivatörü
PF3	: Trombosit faktör 3
HMWK	: Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen
tPA	: Doku plasminojen aktivatörü
APC	: Aktive protein C
PAI-1	: Plazminojen aktvatör inhibitör 1
APCR	: Aktive protein C rezistansı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

1. GİRİŞ

Yüzyıllardan beri kalıtsal kanama bozukluklarının yaşam boyu sorunlar yarattığı bilinmektedir. Buna rağmen kalıtsal trombotik bozukluklar yeni tanımlanmaktadır. 1965'te ilk olarak antitrombin III eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek kalıtsal trombofili olarak kalmıştır.

Kalıtsal trombofili sonraki nesillere aktarılan, tromboembolik hastalık riskini arttırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu bozukluklar için kullanılan bir terimdir. Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, tekrarlayıcı venöz tromboemboliler, pozitif aile hikayesi ve genç yaşta görülmesidir (1). Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Bu değişiklikler zaten gebeliği nedeniyle beş kat artmış tromboemboli riski olan kadınlar için daha da önemlidir (2).

1980'lerden sonra önce protein C, ardından protein S eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır (3). 1993 yılında Dahlback tarafından bulunan ve aktive protein C direnci olarak adlandırılan defektin ise en sık rastlanan tromboz etkeni olduğu gösterilmiştir (4). 1994 yılında da aktive protein C direncinin nedeni olarak Faktör V'deki bir nokta mutasyonu ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon "Faktör V Leiden" olarak adlandırılmıştır (5). Faktör V Leiden mutasyonu kalıtsal trombofilinin en sık sebebidir (6).

Ağır preeklampsi, İntrauterin gelişme geriliği ve intrauterin fetal kayıp, maternal, fetal morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluştururlar. Bu komplikasyonların nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, maternal-fetal dolaşımda yetersizliğe yol açan plasentadaki anormalliklere, hemostaz bozukluklarına ve tromboza

bağlı olduğu da savunulmaktadır (1). Koagülasyonun aktive olmasıyla trombin–antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yıkımı normal gebeliklerin uteroplasental dolaşımında saptanmıştır (7). Kalıtsal trombofilinin tromboza öncü bir zemin hazırlaması, bu değişiklikleri artırıcı bir etki yaratarak utero-plasental yetmezliğe yatkınlık oluşturur (8). Kalıtsal trombofilinin gebelik komplikasyonlarındaki rolü netleştikçe, antitrombotik tedavi gibi tedavi yöntemleri, önleyici ve tedavi edici şekilde kullanılabilir.

Çalışmamızın amacı bir grup komplikasyonlu ve normal gebelerdeki antitrombin, protein C, protein S eksikliklerinin ve Faktör V Leiden mutasyonunun görülme sıklığını saptamak, bu trombofililerin gebelik sonuçlarına etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preeklampsi

Gebelik; tansiyonu normal olan kadınlarda tansiyonu yükseltebilir veya var olan tansiyonu ağırlaştırabilir. Gebeliğin ortaya çıkardığı veya ağırlaştırdığı hipertansiyona proteinüri, ödem veya her ikisi eşlik edebilir. Preeklampsi sadece gebeliğe özgü bir bozukluktur ve gebeliğin sonlanmasıyla ortadan kalkmaktadır. Plasenta da dahil olmak üzere birçok organda bozulmuş perfüzyonla seyreder. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir (9). Tedavisindeki temel problem, patofizyolojisinin net olarak anlaşılammış olmasıdır.

2.1.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri

- 20. gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı

Daha önceleri sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde artışı preeklampsi tanısında kullanılan bir kriterdi; ancak Levine ve ark. bu değerlerin sonuçlar üzerinde etkili bir prognostik faktör olmadığını göstermişlerdir (10). Bunun üzerine Working grup tarafından bu değerler preeklampsi tanı kriterlerinden çıkarılmış, ancak bu kadınların daha yakın takibi önerilmiştir (11).

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir (Korotkof faz 5). Yanlış ölçümleri önlemek için uygun kaf kullanılmalıdır (üst kol çevresinin 1.5 katı). Kan

basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (11).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (12).

Ödem, serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşur. Preeklampitik hastalarda, hem proteinüri hem de vasküler endotel hasarı ile permeabilite artışı ve ödem oluşur. Bazı çalışmalarda hafif ve orta derecede ödemin %80 oranında görüldüğünün gösterilmesi, ödemin tanıdaki yerinin sorgulanmasına neden olmuştur (13). Ödem, birçok normal gebe kadında görüldüğü için günümüzde tanısal kriter olmaktan çıkmıştır (14).

Preklampsi hafif ve şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır. Şiddetli preeklampsi, aşağıdaki bulgulardan herhangi birisinin olması durumunda tanısı konulur:

- En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160mmHg veya daha fazla, diastolik kan basıncının ise 110 mmHg veya daha fazla ölçülmesi.

- 24 saatlik idrar örneğinde 5 gr veya daha fazla veya en az 4 saat aralıklarla rastgele toplanmış 2 idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinüri

- Oligüri (400ml/24 saat)

- Serebral veya vizüel bozukluklar

- Devam eden epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı

- Pulmoner ödem veya siyanoz
- Fetal büyüme geriliği
- Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Etyolojisi belirsiz karaciğer fonksiyon bozukluğu

Eklampsi: Preeklampsi kadında yeni başlamış grand mal konvulsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (12). Doğumdan 48-72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal konvulsiyonda tanı büyük olasılıkla eklampsidir. Konvulsiyon ve komanın başka nedenleri dışlanmalıdır. Önceki iki dekatta görülme sıklığı 1/700 iken günümüzde insidansı 1/2000-3250 arasındadır (14). Eklampside konvulsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve doğumdan sonra görülebilir. Konvulsiyonlar en çok doğumdan 48 saat sonra ve nulliparlarda görülmesine rağmen postpartum 10.güne kadar görülebilir (14).

2.1.2. Preeklampsi Risk Faktörleri

Nulliparite, 20 yaşından küçük ve 35 yaşından büyük maternal yaş, çoğul gebelik, preeklampsi öyküsü, vasküler ve bağ dokusu hastalıkları, antifosfolipit sendromu, obesite ve Afrika ırkı kökenli olmaktır. Bunun yanında genetik ve çevresel etkenler araştırılmaktadır. Genetik etkenler arasında trombofililer ön plana çıkmaktadır.

2.1.3. Preeklampsi İnsidansı

Hipertansiyona gebe popülasyonunda %6-20 oranında rastlanırken preeklampsi insidansı toplumlara göre %2- 10 arasındadır.

2.1.4. Patofizyoloji

Preeklampsi plasentanın varlığı ile karakterize sistemik bir bozukluktur. Hastalığın etyolojisi henüz bilinmemekle birlikte bu konuda teoriler mevcuttur. Preeklampsi uteroplazental iskemi, endotelial disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize multifaktöryel bir patolojidir.

Uteroplazental iskemi: Preeklampsinin erken patofizyolojik olayının plazental hipoperfüzyon olduğu iddiası son zamanlarda popüler olmuştur. Üzerinde durulan nokta, plasentada tamamlanmamış trofoblastik invazyondur. Trofoblastların maternal desidua ve myometriumdaki arteriollere invazyonunda yetersizlik olduğu ve bu invazyon yetersizliğinde ise immünolojik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (15,16).

Fetus genlerinin yarısını babadan almaktadır ve bu paternal allograft ile ilk karşılaşma, implantasyon esnasında maternal desiduanın trofoblastlarca invazyonu ile olmaktadır. Plasantasyonun tamamlanması (12.-14. haftalar) ile primer trofoblastik invazyon son bulur. Ancak sekonder trofoblastik invazyon devam eder ve yaklaşık 20. gebelik haftası civarında tamamlanır. Sekonder trofoblastik invazyon ile ekstravillöz sitotrofoblastlar maternal spiral arterlerdeki düz adale hücrelerinin yerine geçer ve böylece bu damarların adrenerjik denervasyonu meydana gelir. Bu yapı değişikliği ile spiral arterler yüksek dirençli damar yapısından düşük dirençli damar yapısına dönüşür (17,18,19). Preeklampitik gebelerde ise sekonder trofoblastik invazyon yetersiz olur ve spiral arterlerin adrenerjik innervasyonu devam eder. Bu yetersizliğin nedeninin trofoblastların spiral arterlerin invazyonunu engelleyen immünolojik bir problem nedeniyle olduğu düşünülmektedir (20, 21). Bu durum ilk gebelikte olduğu gibi bir önceki gebeliğin elektif bir immünizasyon gerçekleştirilmede yetersiz kaldığı koşullarda ortaya çıkabilir veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan

antijenik alanların antikor miktarıyla karşılaştırıldığında, bazen oldukça fazla olabildiği koşulda kendini gösterebilir. Preeklampsinin yaygın olarak ilk gebeliklerde olması, multiparlarda yeni eşinden veya donör inseminasyon sonucu gebe kalmasıyla oranın artması immünolojik teoriyi desteklemektedir.

Preeklampside, yetersiz sekonder trofoblastik invazyon nedeniyle, desidual lenfoid dokudan oksijen serbest radikaller ve lipit peroksidaz üretimi artar. Bunların sistemik dolaşıma geçerek endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Lipit peroksidaz siklooksijenaz enzimini aktive ederek endotelyal prostosiklin sentezini bozar. Böylece endotel kaynaklı prostosiklin ile trombosit kaynaklı tromboksan dengesi prostosiklin aleyhine bozular. Serbest radikaller ise vazokonstrüktör olan endotelinleri artırır.

Endotel hücre disfonksiyonundan inflamatuvar faktörler de sorumlu tutulmuştur. Preeklampside blokan antikorlar azalmakta, sitokinler ve nötrofiller aktive olmaktadır. Desiduada aktive olduğunda zararlı maddeler salgılayabilecek bol miktarda inflamatuvar hücre mevcuttur. Preeklampside görülen nötrofil aktivasyonu, immünolojik mekanizmalara sekonder başlayabilir. Özellikle tümör nekrozis faktör alfa ve interlökinleri içeren sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunabilirler. Ancak, CRP düzeylerine göre preeklampsi gelişen kadınlarda maternal inflamatuvar cevaba bakılmış ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunamamıştır (22).

Endotel hücre disfonksiyonu: Preeklampitik kadınların bütün vazokonstrüktörlerin etkilerine normal kadınlara göre daha hassas oldukları bilinmektedir. Vazospazm ve dolaşımdaki artmış vazopressörlere duyarlılığın nedeni yıllardır çalışmaların ana konusu olmuştur. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genel olarak endotel hasarına sekonder prostosiklin gibi endojen

vazodilatatörlerin rölatif eksikliğine bağlanmaktadır. Artmış hassasiyet sonucu arterial ve venöz vazokonstrüksiyon oluşmaktadır. Sonuçta artmış arterial spazm hipertansiyona neden olurken, artmış vazospazm preeklampsinin bilinen bir özelliği olan plazma volümünde azalma ve periferik ödem gelişmektedir.

Damar endoteli metabolik endokrin ve yapısal fonksiyonları olan aktif bir organdır. Damar endotelinin vasküler sistemin bütünlüğünün sağlanması, intravasküler koagülasyonun önlenmesi, vazodilatatör maddelerin sekresyonu gibi önemli fonksiyonları mevcuttur. Vasküler endotel, fizyolojik olarak PGI₂, NO, PGE gibi vazodilatatör maddeler salgılar. Bu maddelerin vazodilatatör etkilerinin yanı sıra başka işlevleride mevcuttur. PGI₂, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve trombolizisi hızlandırır. NO trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe eder. .

Preeklampside vazodilatatör ve vazokonstrüktör maddeler arasındaki denge bozulmuştur. Vasküler tonusta ve trombosit agregasyonunda artma, plasental perfüzyonda azalma mevcuttur (23,24). Vazokonstrüktörlerden anjiotensin 2, Tx A₂, ve serotonin seviyeleri ile vazodilatatörlerden PGI₂, NO, PGE arasındaki denge bozulmuştur (24, 25).

Endotelyuma bağımlı NO'in normal gebelikte periferik vasküler direncin düşmesinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Akım vazodilatasyon için en güçlü uyarıcıdır. Vasküler akımın sebep olduğu vazodilatastonda NO rol alır. Normal gebelikte endotelyuma bağımlı NO sentezi artar, bu artış preeklamptik hastalarda daha düşük olarak izlenmiştir (26).

Normal gebelikle karşılaştırıldığında preeklampside, prostasiklin ürünlerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve tromboksan A₂'nin anlamlı düzeyde arttığına dair kanıtlara

rastlanmıştır. Preeklampside artmış Tx A₂/ PGI₂ oranı sonuçta vazokonstriksiyon ve infüze edilen anjiyotensin II'ye duyarlılık gelişmektedir (27).

Endotel hücreleri hasar görünce normal fonksiyonlarını yitirmekle kalmaz, bazı zararlı fonksiyonlarda gösterir. Hasar görmüş endotelde, endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi vazokonstriktör ve mitojen olan maddeler de üretilir.

Endotelyal hücrelerin başka bir görevinde vasküler kompartmanın bütünlüğünün sağlanmasıdır. Endotelyal hücre harabiyeti yaygın protein sızıntısına neden olan hücre membran bütünlüğünün kaybına yol açar. Bunun sonucunda preeklampatik kadınlarda proteinüri ile birlikte periferik ve pulmoner ödem gelişir.

Aktive olmuş koagülasyon: Endotelyal hücrelerin başka bir görevi de intravasküler pıhtılaşmanın önlenmesidir. Zeeman ve Dekker (19) preeklampside trombosit disfonksiyonuna yol açan endotel hasarının esas olduğunu ortaya koymaktadırlar. Şöyle ki spiral arterler üzerinde yeterli PGI₂ üretimi ve antiagregatör NO üretimi olmadan, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece trombositlerin yapışması ve agregasyonu meydana gelmektedir. Takiben tromboksan ve serotonin salgılanması ile trombosit agregasyonu hızlanmaktadır. Bunun sonucunda da koagülasyon sistemi aktive olur ve lokal trombin meydana gelir.

Endotelyal hasar ve intravasküler koagülasyon, arter spazmı ile birlikte bütün organlarda hipoperfüzyona ve nekroza yol açar. Bu değişiklikler önemli boyutlara ulaştığında; tüketim koagülopatisi, santral sinir sisteminde konvüzyon veya koma, karaciğerde hepatosit nekrozu ve sağ üst kadranda ağrısı, böbreklerde proteinüri veya renal yetmezlik, plasental yetmezlik sonucu İUGG ve fetal distress gibi durumların gelişmesine yol açar.

Normal gebelikte gözlenen hiperkoaguabilite durumu preeklampside abartılı bir şekildedir. Preeklampside artmış hiperkoaguabilite durumu son zamanlara kadar vasküler değişikliklere bağlanmakta idi (28). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise kazanılmış ve herediter koagülopati durumlarının preeklampsiye yatkınlığı arttırdığına dair görüşler mevcuttur. Preeklampside doğal antikoagülan yolda bir yetmezlik olduğu düşünülmektedir (29). Preeklampside bu yolun fonksiyon dışı kaldığına inanılmaktadır. Plasental damarlar diğer organlardaki damarlar gibi endotel hücreleri ile örtülüdür. Endotel ile örtülmüş bu damarlarda yeterli kan akımının sağlanması ve damar onarımı için antikoagülanlar ve prokoagülanlar arasındaki denge önemlidir (30). Gebeliğin başarıyla sonlanması yeterli plasental dolaşımın gelişmesine bağlıdır. Plasental damarsal sisteminde meydana gelen trombüsler abortusa, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm ve preeklampsi gibi gebelik problemlerine neden olabilir (31).

Tüm bu patofizyolojik mekanizmalar dışında genetik predizpozisyon da preeklampsi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Anne ve kızkardeşte preeklampsi varlığında preeklampsi görülme riski artar. Killpatrick ve ark.(1989), multifaktöriyel kalıtımın rolünü göstermiş, ancak Hayvard ve ark.(1992) bunu doğrulamamıştır (14).

2.1.5. Preeklampsinin Komplikasyonları

Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olmaktadır. Aşağıdaki Tablo 1’de preeklampsinin komplikasyonları belirtilmiştir.

Tablo 1. Preeklampsinin fetal ve maternal komplikasyonları

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar
Konvülsiyonlar	Fetal gelişme geriliği
Akut böbrek yetmezliği	Perinatal ölüm (dekolman plasentaya bağlı)
Kalp yetmezliği	Prematüre doğum
Pulmoner ödem	Oligohidroamnios
İntrakraniyel kanama	Fetal asfiksi
Serebral ödem	
Körlük	
Karaciğer subkapsüler hematomu/ rüptürü	
Akut karaciğer yetmezliği	
Abruptio plasenta-DIC	
HELLP sendromu	

2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.2.1. Tanım

Fetal gelişme geriliği belirgin perinatal komplikasyonlarla ilişkili olduğundan özellikle fetal büyüme ile ilgili sorunların erken tanınması tüm obstetrisyenlerin hedefi olmalıdır. Son zamanlarda intrauterin gelişme geriliği yerine gelişim kısıtlanması tanımlaması da kullanılmaktadır.

İUGG ve “small for gestational age” (SGA) terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktaysa da aslında ayrı ayrı değerlendirilmelidirler. SGA, tahmini veya gerçek ağırlığı 10. persentilin altında olan tüm fetus ve yeni doğanları ifade eder. Bu tanım içerisinde hem genetik (konstitüsyonel, yapısal) olarak küçük olan hem de İUGG olan fetuslar yer alır. İUGG ise gebelik haftasına göre tahmini ağırlığı ve /veya biyometrik

parametreleri 10. persentilin altında olan fetusları ifade eder, patolojik nedenlere bağlıdır.

Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan fetusların hepsinde büyüme patolojik olarak sınırlanmış değildir. Bazılarında sebep sadece konstitüsyoneldir. Gardosi ve arkadaşlarının 1922'de yaptıkları çalışmalar göstermiştir ki SGA'lı fetusların %25-60'ında doğum ağırlığını etkileyen maternal etnik grup, parite, kilo ve boy dikkate alındığında aslında büyüme normaldir (32). Eşik değer olarak 5. persentilin altını kabul eden yayınlarda vardır. Bazı otörler, İUGG tanısı için fetal ağırlık kullanılacaksa 2 standart deviasyonun altının eşik değer olarak alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu değer 3. persentile denk gelmektedir. Ancak 3., 5. ya da 10. persentil tanımlarından hangisinin kullanılacağı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. 3. persentil esas alındığında daha fazla oranda anormal gelişim gösteren fetuslar gözden kaçabileceği gibi, 10. persentil esas alındığında ise normal fetuslarda İUGG tanımı içinde yer alacak ve gereksiz girişimlere mağruz kalabileceklerdir. Klinikte de en kötü sonuçlar doğum ağırlığı 3. persentilin altında olduğunda görülmektedir.

2.2.2. İnsidans

İUGG insidansı çalışılan topluma göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda insidansı %4-8 iken gelişmekte olan toplumlarda insidansı %6-30 arasında değişmektedir.

2.2.3. Antenatal Tanı

Öykü: Genel olarak İUGG gestasyonel yaş için küçük olmak olarak tanımlansa da, doğum kilosunu belirleyen ve patolojik olmayan çeşitli faktörler mevcuttur.

Maternal demografik ve antropometrik faktörler, sosyoekonomik durum ve çevresel faktörler yenidoğanın kilosunu belirlemede rol oynar. En önemlisi, her fetusun kendi intrinsek büyüme potansiyeli standart eşik değerinin altında bile olsa normal olabilir. Dolayısıyla İUGG için daha iyi bir tanım aslında fetusun kendi büyüme potansiyeline ulaşamaması olmalıdır (33).

Aslında İUGG tanısı, risk altındaki hastaların belirlenmesiyle başlar. Çeşitli sosyoekonomik ve medikal komplikasyonlar İUGG'ne yol açabilir. Bu risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. İntrauterin gelişme geriliği için maternal risk faktörleri

Sosyal öykü	Gebelikte az kilo alınması Sigara Kötü sosyoekonomik öykü
Obstetrik öykü	Önceki gebelikte büyüme kısıtlaması Ölü doğum ya da neonatal ölüm öyküsü Tekrarlayan abortus öyküsü
Tıbbi öykü	Hipertansiyon Gebeliğin indüklediği hipertansiyon Renal hastalık Tekrarlayan üriner trakt öyküsü Kronik akciğer hastalığı Kardiak hastalık Hemoglobinopati

Öyküde en önemli risk faktörleri annenin sigara içmesi ve bir önceki gebelikte İUGG olan fetus olmasıdır. İUGG ile ilişkili en sık görülen maternal medikal komplikasyon hipertansiyondur. Hem preterm doğumun hem de İUGG'nin kronik plasental inflamasyonla ilişkili olduğuna dair çeşitli kanıtlar vardır. Maternal kardiyak

ve hematolojik hastalıklar daha az görülen İUGG nedenleridir. Ancak bu risk faktörlerinin tümünün taranması bile İUGG'li yenidoğanların yalnızca yarısının tanınmasını sağlar. Bu nedenle yalnızca riskli gebelerde değil, rutin olarak tüm gebelerde İUGG taraması yapılmalıdır.

İUGG tek başına bir hastalık olmaktan çok, çeşitli maternal ve fetal bozuklukların bir ortaya çıkış şeklidir. Yönetimi ve perinatal sonuç tamamen etyolojiye bağımlı olduğu için, klinisyen için sebebin ortaya konması çok önemlidir.

İUGG'li fetusların yaklaşık %20'si kromozomal bozukluklara ve multifaktöriyel konjenital malformasyonlara bağlıdır. Kromozomal bozuklukların çoğunluğunu trizomi 18 ve daha sonra trizomi 13 ve 21 oluşturur (34).

Maternal vasküler hastalık ve uteroplasental bozukluk, İUGG'nin %25-30'undan sorumludur. Erken başlayan şiddetli preeklampsi bu grupta önemli rol oynar. Bu hastalıklarda plazma volümünün yeterince genişleyemediği ve belirgin plasental patolojinin olduğu öne sürülmektedir (34).

Trombofililerin İUGG'ye katkısı son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Çeşitli çalışmalarda protrombin gen mutasyonunun İUGG'ye sebep olabileceği gösterilmiştir (35,36). Ancak patofizyolojinin plasental trombuslar mı yoksa maternal hipertansiyon mu olduğu çok açık değildir. Aynı şekilde edinilmiş bir trombofili olan antifosfolipid sendromunun da İUGG, abortus, geç fetal kayıplar ve tromboembolik olaylara yol açtığı bilinmektedir (37).

Maternal şiddetli malnütrisyonun İUGG'ye yol açtığı bilinmektedir. Bu durum özellikle 2. Dünya Savaşı sırasında Nazi işgali altındaki Hollanda'da görülmüştür. İnflamatuvar barsak hastalıklarında da maternal malnütrisyonu bağı olarak fetal büyümenin kötü olduğu görülmüştür (34).

Fetal enfeksiyonlar da İUGG'ye yol açabilir. Özellikle CMV, rubella ya da parvovirus enfeksiyonları 20. haftadan önce fetusa geçerse büyüme kısıtlanmasına yol açabilir. Annenin sigara içmesi, kokain, eroin, alkol kullanması, antikonvülzan ilaç ve warfarin kullanımı da İUGG'ye sebep olabilir.

Çoğul gebeliklerde büyüme tekizlere göre farklıdır. Özellikle 32. haftadan sonra ikizlerin büyüme eğrisi tekizlerden belirgin sapma gösterir. İkizlerde yaklaşık %15-30 oranında büyüme kısıtlanması görülür. Bu durum özellikle monokoryonik ikizlerde görülen ikizden ikize transfüzyon sendromu için geçerlidir. Ancak diskordant büyüme dikoryonik ikizlerde de görülebilir.

İUGG olan fetusların plasentalarının hem büyüklük, hem de fonksiyonun anormal olduğu gösterilmiştir. İUGG olan fetusların plasentalarının normale göre %24 daha küçük olduğu gösterilmiştir (38). Plasental morfolojiyi incelemek için yapılan elektron mikroskopi çalışmalarında, umbilikal arterde diyastol sonu akım kaybı olan İUGG olgularında, terminal villöz kompartmanda belirgin anormallikler olduğu gösterilmiştir (39).

Yukarıdaki örneklerden, İUGG sebeplerinin çok çeşitli olduğu görülmektedir. Her olguda detaylı USG ile fetal anatominin değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca maternal öykü ve USG bulgularına göre, daha ileri araştırma için aşağıdakilerin yapılması gereklidir.

- Fetal karyotipleme
- Viral enfeksiyonlar için maternal seroloji ya da amnion sıvısında viral DNA testleri.
- Preeklampsinin erken yakalanması için dikkatli gözlem
- Konjenital ve akkiz trombofililer açısından değerlendirme

Klinik Değerlendirme: Gebelik haftasına göre beklenenden daha küçük bir uterus boyutunun olması İUGG'yi düşündürür. Gebelik süresince dikkatle yapılmış uterus fundus yüksekliği ölçümleri SGA fetusları saptamada oldukça basit, ucuz ve etkili bir tarama yöntemidir. 18-30. gebelik haftalarında fundus-puubis ölçümleri ile fetusun büyümesi arasında bir paralellik mevcuttur. Bu ölçümlere göre 4 santimetrelik bir alehte farkın olması (ki 4 haftalık bir gecikmeyi düşündürebilir), uyarıcı olmakla birlikte olguların ancak % 18-40'ında tespit edilebilen bir durumdur (40). Fundus yüksekliğinin ölçümü sadece tarama amaçlı kullanılmalı, İUGG için risk faktörlerinin varlığında veya İUGG'den şüphelenildiğinde tek başına obstetrik yaklaşımımızı belirlememelidir.

Ultrasonografik Değerlendirme: İUGG tanısının doğru konabilmesi için gebelik haftasının doğru tespiti esastır. Adetleri düzenli olan kadında son adet tarihinin yardımıyla veya 20. gebelik haftasından önce yapılan ultrasonografi ile gebelik yaş tayini doğru olarak yapılabilir. USG ile gestasyonel yaş belirlenmesindeki doğruluk, gestasyonel yaşla ters orantılıdır. Çünkü fetal büyüme hem fetusun intrensek büyüme potansiyeline hem de çevresel faktörlere bağlıdır ve çevresel faktörler gestasyonel yaş arttıkça daha belirgin hale gelerek, aynı gestasyonel yaştaki fetusların büyüklükleri arasında daha geniş farklar oluşmasına yol açar.

Fetal yaşın belirlenmesindeki optimal metod, gestasyonel yaşa göre değişir. Tepe-topuk-mesafesi ölçümü 5- 7 haftalar arasında güvenilirdir ve yaklaşık 3 günlük yanılma payı taşır. 12 haftadan sonra biparyetal çap ölçülebilir hale gelir ve 12-20 haftalar arasında güvenilirdir, yaklaşık 7 günlük bir yanılma payı taşır. Her iki yöntem de gestasyonel yaşı son adet tarihine göre daha güvenilir olarak belirler. Böylece “misdate”e (son adet tarihinin yanlış bilinmesi ya da ovulasyon düzensizliği gibi) bağlı tanıdaki yanılmalar engellenebilir.

Fetal büyüme değerlendirilmede altın standart ultrasonografi ile yapılan fetal biyometridir. En sık kullanılan ölçümler bipariyetal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur boyudur (FL). Ölçülen bu fetal parametreler çeşitli formüllerle tahmini fetal ağırlığın hesaplanmasında kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan AC ve BPD ölçümleri ile %95 güvenilirlik sınırında %15 hata payı ile fetal ağırlığın hesaplanabileceği bildirilmişken; FL'nin de buna ilavesi sonucu %10 hata payı ile fetal ağırlığı hesaplayan ölçüm formülasyonları mevcuttur (41). Baş ve karın çevresi ve femur boyu ölçümlerinin kombinasyonu ile fetal ağırlığın tahmini teorik olarak daha doğru gibi görünüyorsa da her ölçümün olası hata payının getirdiği kümülatif etkininde olduğu unutulmamalıdır. Yirminci gebelik haftasına kadar bu hata payı 1 hafta, 20 ile 36. gebelik haftaları arasında 2 hafta ve daha sonra 3 haftadır. Tahmini fetal ağırlığı doğru tespiti ve İUGG tanısının güvenilirliği açısından gebelik haftasının doğru bilinmesi en önemli noktadır. Fetal büyümenin değerlendirilmesi için 3. trimesterde başvuran ve gebelik haftasını doğrulayan erken dönemde yapılmış ultrasonografik ölçümleri olmayan hastalar değerlendirilmesi en zor grubu oluşturur. Benzer şekilde fetal biyometrik parametrelerin ölçümüne karşılık gelen gebelik haftaları ve persentilleri hesaplanmış ve tablolar hazırlanmıştır. Her bir fetal ölçüm ve fetal tahmini ağırlık bir büyüme eğrisi üzerinde işaretlendikten sonra, fetal kilonun gestasyonel yaşa göre hangi persentilde olduğu belirlenebilir.

Normal ve anormal fetal büyüme çoğunlukla doğum ağırlığı standartlarına dayandırılmaktadır, oysaki ağırlık fetal büyümenin en son noktasıdır. Başka bir ifadeyle ağırlık eğrileri, büyümenin şiddetli etkilendiği aşırı uçları gösterebilir. Bu eğriler, 10. persentilin üzerinde olan ancak beklenen genetik potansiyelinin gerektirdiği büyüme göstermeyen fetusları belirlemede kullanılmazlar. Buna ek olarak, ultrasonografi ile 10.

percentil baz alınarak tahmini fetal ağırlığa göre İUGG tanısı konduğunda, %70 olguda herhangi bir problem yoktur ve konstitüsyonel küçüklük söz konusudur. Dolayısıyla doğum ağırlığı persentilleri gelişme geriliğinin yetersiz bir ölçüsüdür. Büyümenin değerlendirilmesinde esas önemli olan fetal büyüme hızıdır ve belirli aralıklarla yapılan (2-3 hafta arayla) ultrasonografik fetal ölçümlerin sonucunda belirlenebilir. Eğer fetus küçük olduğu halde fetal anatomi ve amnion sıvı miktarı normale ve büyüme hızı eğri üzerinde normal görünüyorsa, genellikle konstitüsyonel olarak küçük fakat tamamen normal bir yeni doğanla sonuçlanır.

USG'nin sağladığı faydalardan biriside amniotik sıvı miktarının değerlendirilmesine imkan sağlamasıdır. İUGG ile komplike olan gebeliklerin %77-83'ünde ultrasonografi ile amnion sıvısının azalmış olduğu görülmektedir. Oligohidroamnionun muhtemel sebebi hipoksi ve azalmış renal kan akımı nedeni ile azalan fetal idrar yapımıdır. Amnion sıvısı volümünün değerlendirmesinde dört kadran AFI değerlendirmesi iyi bir seçenektir ve gestasyonel yaşta biliniyorsa, standart eğriler kullanılarak, 5 santimetre'nin altı oligohidroamnios olarak değerlendirilebilir (42). Bazen ciddi İUGG olan fetuslarda bile amnion sıvısı normal olabilir. Dolayısıyla oligohidroamniosun yokluğu İUGG tanısını ekarte ettirmez. Oligohidroamniosun derecesi arttıkça perinatal mortalitede buna paralel olarak artmaktadır.

Doppler Ultrasonografi: Doppler ölçümleri, İUGG olduğu düşünülen fetusun durumunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Doppler USG kullanımıyla İUGG olan fetuslarda hem perinatal mortalitenin azaltılıp hem de preterm fetuslarda gereksiz doğum indüksiyonundan kaçınılabileceği belirtilmiştir. Doppler çalışmaları içerisinde en önemli olan umblikal arter çalışmalarıdır. Umblikal arterde rezistans artışı, diastol sonu akım kaybı ya da ters akım olması kötü fetal durum ile ilişkili iken, normal

umbilikal arter Doppler'i çok nadiren morbidite ile ilişkilidir ve bu fetusların konstitüsyonel olarak küçük olduğu düşünülür (33).

Hipoksideki fetusun bu duruma bir cevabı da serebral vazodilatasyonla birlikte kan akımını arttırmaktır. Bu durum hız dalga şeklinde diastolik akımda artma ve indekslerde ufalma şeklinde karşımıza çıkar (beyni koruyucu etki = BKE). Arduini ve ark.'nın 36 gelişme gerilikli fetusta yaptıkları araştırmada, serebral arterlerde ki BKE'nin başlamasından altı hafta sonra ve maksimuma ulaşmasından iki hafta sonra geç deselarasyonların ortaya çıktığını göstermişlerdir (43). Fetusun hipoksiyi kompanse ediyor olabilmesinin son göstergesi duktus venozusta a dalgasının devam etmesidir. Duktus venosusta a dalgasının kaybı ve ardından da negatifleşmesini, V. Umbilikalisteki pulsasyonlar takip eder. Venöz Doppler'de bozukluk saptandığında, İUGG'li fetuslarda perinatal hipoksi ve fetal kayıp riski daha da yüksektir (44).

Klinik olarak iki grup büyüme geriliğini ayırmak gerekir. Simetrik büyüme kısıtlanmasında hem iskelet sistemi, hem de abdomen ve baş çevreleri küçük bulunur. Bu durumda fetal büyümeyi etkileyen faktörün gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan kromozomal anomali, konjenital malformasyon, fetal enfeksiyon yada kimyasal ajanlar gibi nedenler olduğu düşünülür. Büyümenin simetrik olarak etkilenmesinin sebebi, olayın erken dönemde, büyümenin primer olarak hücre bölünmesi ile gerçekleştiği evrede gerçekleşmesidir. İUGG fetusların yaklaşık üçte biri bu grupta yer alır. Asimetrik İUGG'de etyolojide birçok faktör rol oynamasına rağmen en sık rastlanan sebep plasental yetmezliktir ve gebeliğin nispeten daha geç dönemlerinde görülür. Bu fetuslarda karın çevresi hepatik depolanmanın az olması nedeniyle daha küçüktür. Oksijen ve besinlerin beyin gelişimi lehine kullanımı sözkonusudur. "Brain sparing effect" gebeliğin geç dönemlerine kadar baş gelişimi normalden daha sonra geri

kalmaya başlar. Fakat günümüzde İUGG'li fetusların bu şekilde ayırımından uzaklaşmaktadır. Asimetrik İUGG'li bir fetusta kromozomal anomali olabileceği gibi, erken başlayan uteroplental yetmezlikte simetrik İUGG ile sonuçlanabilmektedir. Benzer şekilde asimetrik İUGG'nin söz konusu olduğu bir gebeliğe 3. trimesterin sonlarına kadar izin verilirse fetus ağır bir şekilde etkileneceğinden simetrik İUGG ortaya çıkacaktır.

2.2.4. İUGG Olan Fetuslarda Morbidite ve Mortalite

Hem preterm hem de term İUGG fetuslarda perinatal morbidite ve mortalite artmıştır. SGA'lı fetuslarla kıyaslandığında İUGG'li fetuslarda 10 kat artmış perinatal morbidite ve mortalite söz konusudur. Gestasyonel yaş, primer etyoloji ve eşlik eden maternal hastalığın şiddeti ve progresyonu İUGG fetusda mortalite riskinin etkileyen faktörlerdir. İUGG'nin komplikasyonları arasında fetal distres, ölü doğum, intrapartum asfiksi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi ve hipotermi sayılabilir. İUGG'li infantlardaki uzun dönemde görülebilecek nörolojik ve gelişimsel problemler altta yatan etyolojiye bağlı olmakla birlikte, anormal nörolojik gelişim prevalansı artmıştır. Doğum eylemi sırasında İUGG fetusların yaklaşık yarısında sıklıkla değişken deselerasyonlar olmak üzere anormal kalp hızı paternlerine rastlanır. Bu olgularda sezeryanla doğum oranları da yüksektir. Oligohidroamniosa İUGG'de sıklıkla rastlanır ve umblikal kordun kompresyonu söz konusudur. Uzun süren kord kompresyonunun ani fetal ölümlerin nedeni olduğu düşünülmektedir.

İUGG ile komplike gebeliklerde fetal pulmoner maturasyonun arttığına dair çok sayıda yayın bulunmaktadır. Fetus stres karşısında adrenal glukokortikoid üretimini artırır ve bunun neticesinde fetal akciğer maturasyonunda daha erken ve daha hızlı

gelişir. Fakat buradan gebelik komplikasyonlarının fetus için bir avantaj olduğu sonucunu çıkarmak doğru değildir. Spontan erken eylem ve zarların erken yırtılması sonucu doğan bebeklerle, hipertansiyon nedeniyle doğumun gerçekleştirilmek zorunda kalındığı aynı haftadaki bebekler karşılaştırıldığında intrauterin stresin İUGG'li bebeğe herhangi bir yaşam avantajı getirmediği gösterilmiştir.

2.3. İntrauterin Fetal Kayıp

Gelişmiş ülkelere baktığımızda her 10 gebelikten birisinin erken gebelik kaybı (20. gestasyonel haftadan önce) ile, her 200 gebelikten birinin ise geç gebelik kaybı (20. gebelik haftasından sonra) ile sonuçlandığını görmekteyiz (45,46). Başlıca geç fetal kayıp nedenleri fetal, plasental veya maternal olarak sıralanabilir. Fakat obstetrik, klinik genetik, maternal fetal tıp ve perinatal patolojideki gelişmelere rağmen açıklanamayan fetal kayıplar geç fetal kayıpların %10'unu oluşturmaktadır (47).

2.3.1. Fetal Kayıp Nedenleri

a-) Fetal nedenler: Kromozomal anomaliler, nonkromozomal doğum defektleri, nonimmün hidrops, İnfeksiyonlar (viruslar, bakteriler, protozoonlar).

Fetal nedenler; İÜFK'ların %25-40'ını oluşturmaktadır(48,49). İÜFK'larda ensik görülen yapısal defektler nöral tüp defekti, hidrops, izole hidrosefali ve kompleks konjenital kalp hastalığı olarak tespit edilmiştir (50).

b-) Plasental nedenler: Dekolman plasenta, fetal maternal hemoraji, kordon problemleri, plasental yetmezlik, intrapartum asfiksi, plasenta previa, ikizden-ikize transfüzyon sendromu, koryoamnionit.

Plasental nedenler; İÜFK'daki plasenta, membranlar ve kordon kaynaklı sebepler %15-25 sıklıkta tespit edilmiştir (51,52). Gebelikte oluşan hipertansiyon gibi sebeplerin çoğu aynı zamanda maternal sebepler arasında sayılabilir. Dekolman plasenta insidansı %14 civarındadır ve fetal ölümün belirlenebilen sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (49). Komplike olmayan term doğumların plasentalarında ise %25 oranında plasental infaktlar saptanmış olup spiral arter oklüzyonuna bağlı iskemi, kalsifikasyon ve fibrinoid trofoblastik dejenerasyonla karakterizedir. Eğer ciddi hipertansiyonda eşlik ediyorsa plasentaların 2/3'ünde bu değişiklikler gözlenmektedir ve fetal ölümle ilgili olabileceği düşünülmektedir (53).

Ciddi miktarda olduğunda fetal-maternal hemoraji de fetal ölüme yol açabilir. Yapılan bir çalışmada fetal ölümlerin %4.7'sinde masif fetal-maternal hemoraji saptanmıştır (54). Son olarak ikiz-ikize transfüzyon sendromu da monokoryonik multifetal gebelikler de bir fetal kayıp nedenidir (55).

c-) Maternal nedenler: Antifosfolipit antikorları, diabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, travma, problemlı doğum, sepsis, asidoz, hipoksi, uterin rüptür, postterm gebelik, ilaçlar maternal nedenleri oluşturur.

İÜFK'ların nispeten küçük bir kısmını oluşturan maternal nedenlerin başında diabet ve hipertansif hastalıklar gelmektedir. Fetal ölümlerin %5-8'ine neden olmaktadır (51,52). Aynı şekilde Lupus antikoagülanı ve antikardiolipin antikor pozitifliğinde, desidual vaskülopati, plasental infakt, fetal gelişme geriliği, rekürren abortus ve fetal ölümle birlikte seyrettiği gösterilmiştir (56). Son zamanlarda herediter trombofililer de dekolman plasenta, fetal gelişme geriliği ve fetal ölümle ilişkisi bildirilen durumlar arasındadır (57,58).

d-) Açıklanamayan fetal kayıp: Açıklanamayan fetal kayıplar dikkatli klinik değerlendirme, ölü fetusun titizlikle incelenmesi, otopsi ve uygun laboratuvar araştırmalarına rağmen İÜFK'ların halen %10'unu oluşturmaktadır (47).

İlk trimester fetal kayıplarının çok fazla nedeni olmasına rağmen, 2. ve 3. trimester kayıplarının çoğunluğu plasental yetmezlikle ilişkilendirilmektedir (59). Trombofili nedenlerinden antifosfolipit antikor sendromu, antitrombin, protein C, protein S eksikliği durumlarında plasental yetmezlik ve buna bağlı fetal kayıplar gösterilmiştir (60,61,62,63,64,65). Faktör V leiden mutasyonu üzerinde yapılan çalışmaların sonucunda ise, bu mutasyon ilk ve ikinci trimester fetal kayıpları ile ilişkili bulunmuştur (30,66,67,68,69). Benzer şekilde pek çok çalışmada 3. trimester kayıpları ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında ilişki tespit edilse de, bu konuda çelişkili yayınlar da mevcuttur (65,68,69).

2.4. Gebelikte Koagülasyon Sistemindeki Değişiklikler

Venöz staz artışı, damar duvarı hasarı ve koagülasyon kaskadındaki değişiklikler hiperkoagülatif durum oluşturarak gebelikte tromboembolik hastalıkların riskini artırır. Gebelikte birçok prokoagülan koagülasyon faktörleri artarken koagülasyonun doğal inhibitörlerinde de değişiklik olmaktadır. Ayrıca gebelikte dolaşımdaki plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalarak, fibrinolitik sistemde azalma meydana gelmektedir (70). Bu fizyolojik değişiklikler, peripartum kanamalara savunma karşı mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Prokoagulan faktörlerden Faktör I, VII, VIII, IX ve X artmaktadır. Faktör II, V ve XII değişmez veya hafif artar. Faktör XI ve XIII seviyeleri azalır (70). Plazma fibrinojen (faktör I) seviyesi ilk trimesterde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde tepe

noktaya ulaşır ve bu değer gebelik öncesi değerinin % 50 fazlasıdır. Fibrinojendeki bu artış, eritrosit sedimentasyon hızında artışa neden olur (71). Gebelikte koagülasyon sisteminde meydana gelen değişiklikler Tablo 3.'te verilmiştir.

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı hafif azalır, ancak gebe olmayanlardaki normal limitler arasında kalır. Gebelikte kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değişmez. Koagülasyon faktörleri postpartum 2. haftada normal düzeylerine döner.

Tablo 3. Gebelikte koagülasyon sistemindeki değişiklikler

ARTAN	DEĞİŞMEYEN	AZALAN
Fibrinojen (I)	II (*)	XI
VII	V (*)	XIII
VIII	XII (*)	Trombosit
IX	Antitrombin III	
X		
Fibrinopeptid A		

* ya da hafif artar.

2.5. Hemostatik Mekanizma

Organlar arasında gaz, besin, mineral, metabolik ürünler ve hormonların ulaştırılabilmesi için kardiyovasküler sistem içerisinde kan dolaşımının sağlıklı olması gereklidir. Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaçı oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve hemostaz sağlandıktan sonra fibrinolitik sistemin devreye girerek aşırı fibrin oluşumunu engellemesi ve tamir edilen yerde yeni endotel

oluşumudur (72). Hemostaz, kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemin etkin ve koordine bir şekilde çalışmasını gerektirir. Küçük kan damarlarının arterioller vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkendir. Kan akışındaki azalma kan kaybını azaltır ve trombosit tıkaçı oluşumunu uyarır (**primer tıkaç**). Trombositlerin gerek plazma membranlarından, gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli platelet faktörleri, tromboksan A₂ ve ADP (adenozin difosfat), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit aktivasyonunu takiben trombositlerin zedelenen bölgedeki damar cidarına yapışarak, agregasyonuna yol açar. Trombosit tıkaçı gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmediği sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir. Vasküler zedelenmeden sonra koagülasyon faktörleride aktive olur ve trombin oluşur. Trombin fibrinojeni eriyebilen fibrine çevirir. F XIIIa ise fibrini sıkı fibrin haline getirir. Böylece kan akışına ve fibrinolyze nispeten dirençli olan **sekonder hemostatik tıkaç** oluşur (72).

Trombosit tıkaçı oluşumunu takiben, koagülasyon yolu 3 ana basamakta meydana gelmektedir:

1. Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu “protrombin aktivatörü” nün (PA) oluşması,
2. Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi,
3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi.

1. Protrombin aktivatörünün oluşması: Kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajenle teması sonucunda, pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olurlar ve PA oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle sürekli etkileşim içinde olan iki yolla oluşturulur.

a) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan “ekstresek yol”

b) Kanın kendi içinde başlayan “intresek yol”

Hem ekstresek hem de intresek yolda, bir seri plazma proteini ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Pıhtılaşmada görevli bu faktörler, çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde, enzimatik etkileriyle pıhtılaşma kaskadının oluşumunu sağlarlar (72).

a) Ekstresek yol

Önce travmatize olmuş dokudan “doku faktörü” (doku tromboplastini) kompleksi salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan F VIIa ile “doku faktörü” kompleks yaparak F X’u aktif formu olan F Xa’ya çevirir. Pıhtılaşma süreci olmayan kanda az miktarda da olsa (0.5-8.4 ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin FVIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstresek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, Ca⁺ varlığında F V’e bağlanarak “protrombin aktivatörü” özelliğini kazanır. Başlangıçta bu kompleks içindeki F V inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle F V aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, F V üzerinden devamlı pozitif feedback ile tüm olayı hızlandırır (72).

b) İntresek yol

Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar: F XII ve

trombositler. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa’ya dönüşür. HMWK (high-molecular weight kininogen) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI’in F XIa’ya dönüşümünü katalizler. F XIa, F IX’un F IXa’ya dönüşümünü sağlar. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca⁺ varlığında F X’u F Xa’ya dönüştürür. F Xa da, aynen ekstrinsek yolun son aşamasındaki gibi, trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F V’e Ca⁺ varlığında bağlanır ve “protrombin aktivatörü”nü oluşturur. Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstrinsek ve intrinsek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrinsek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsek yolu aktive eder (72).

Ekstrinsek ve intrinsek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstrinsek yolun “patlayıcı” doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile kanda bulunan F X, F VII ve F V miktarları ile sınırlanabilir (72).

2. Protrombinin trombine çevrilmesi: Damar hasarı sonucunda ekstrinsek veya intrinsek yolla oluşan “protrombin aktivatörü” ortamda yeterli Ca⁺ varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin, 10–15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör, genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (72).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan

trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (72).

3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü: Trombin proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle, her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan “fibrin monomeri”ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde uzun “fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar (72). Bu polimerizasyonun ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin stabilize edici faktör” (F XIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin, aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (72).

Fibrinin yıkımı da fibrinin oluşumu kadar hemostaz için önemlidir. Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Böylece aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin, “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive

olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak doku plazminojen aktivatörü (tPA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (72).

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşıma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğerk bir faktör “alfa 2 antiplazmin” plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (72). Aynı zamanda koagülasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun (damariçi pıhtılaşıma) önlenmesinde önemli role sahiptirler.

Normal damar sisteminde pıhtılaşımayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

- a) Endotelin düzgünlüğü (intrensek yol aktivasyonunu engeller)
- b) Glikokaliks tabakası (pıhtılaşıma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller)
- c) Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdandan uzaklaştırır hem de protein C yolunun aktivasyonunu sağlar)
- ç) Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdandan uzaklaştırır)
- d) Antitrombin (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller)
- e) Heparin (Antitrombin ile birleştiğinde antitrombin'in trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdandan uzaklaştırır).

f) Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler) (72).

2.6. Trombofili

Trombofili, arteriyel ve venöz dolaşımında tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Trombofili herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir. İlk kez 1965'te Antitrombin eksikliği, 1981–1984 yılları arasında ise protein C ve protein S eksiklikleri herediter trombofilide etken olarak bildirilmiştir. 1993 yılında ise Dahlback aktive protein C (APC) direncini bulmuş ve bu defekt, en sık rastlanan herediter trombofili sebebi olarak gösterilmiştir. Bundan bir yıl sonra, 1994'te, APC'ye direncin nedeni olarak Faktör V'teki bir nokta mutasyonu gösterilmiş ve bu mutasyon "Faktör V Leiden" olarak tanımlanmıştır. Herediter trombofililerin %50'sinin nedeni APCR olarak bildirilmiştir. Fibrinojen, plazminojen, F XII ve prekallikrein eksikliği trombozlu hastaların %1'inden sorumlu iken, fibrinolitik sistem anomalileri çok nadirdir (73).

2.6.1. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin glukoprotein yapısında bir proteaz inhibitörü olup hem karaciğer hem de vasküler endotel hücrelerde sentezlenir. Molekül ağırlığı 58000 daltondur. Trombin ile irreversibl bağlanarak trombinin aktivitesini inhibe ettiği gibi trombosit agregasyonunuda inhibe eder. Trombine 1:1 oranında bağlanır. AT trombine ilave olarak serin proteaz grubunda yer alan diğer koagülasyon faktörleri F IXa, F Xa, F XIa, F XIIa ile plazmin, ürokinaz ve kallikrein aktivitelerini de inhibe eder. Doğal heparin ile birlikte bu inaktivasyon 40000 kat artmaktadır. AT molekülünde lizin rezidüsüne bağlanan heparin molekülde yapısal bir değişikliğe neden olur. Değişiklik AT'e

bağlanan trombin miktarını arttırmaz, ancak trombin inaktivasyon hızını artırır. Dolayısıyla AT eksikliği olan bir hastada posttromboz heparin antikoagülasyon tedavisinin etkinliği sınırlıdır. Ayrıca heparin tedavisi sırasında AT eksikliği tamısı koymak güçleşmektedir, çünkü normal heparin uygulaması AT serum seviyelerini azaltır, oral antikoagülanlar ise yükseltir (1). Normal dolaşımdaki AT aktivitesinin %75'inden AT sorumludur. Fonksiyonel testlerde AT aktivitesi genellikle %80–120 arasındadır. %70 altındaki değerler AT eksikliğini gösterir. Normalin %50 veya daha fazlasının plazmada varlığı, venöz trombozlara karşı korumayı sağlar. Prevalansı 1/600–1/5000 arasındadır ve yüksek riskli gruptaki trombozların %5'inden sorumludur. AT geni kromozom 1q23–25'te lokalizedir. Otozomal dominant geçer ve 80 den fazla mutasyonun sebep olduğu heterojen bir bozukluktur.

AT eksikliği herediter veya edinsel olabilir. Genel olarak mutasyonlar 2 tip defekte yol açmaktadır. Tip1 herediter eksiklikte (daha siktir) AT miktar olarak az ve aktivitesi normal proteinlerin yaklaşık %50 si kadardır. Tip 2 herediter eksiklikte normal miktarda bulunup, fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan düşük aktivite göstermektedir.

Antitrombin eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadırlar.

AT eksikliğinde özellikle 20'li yaşların altında, alt ekstremitelerde derin ven trombozu saptanması tipiktir. AT aktivitesinde yetersizlik artmış venöz tromboembolizme neden olmakla birlikte arteriyel tromboz üzerine bir katkısı yoktur. Hangi gebe kadının tromboz riskinde olduğunu gösterecek veriler olmadığından antikoagülan tedavi tüm hastalara verilmelidir.

2.6.2. Protein C Eksikliği

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenen, doğal bir antikoagülan olan potent bir plazma proteindir. Dolaşımında inaktif bulunur, endotel yüzeyinde bulunan trombomodolin-trombin kompleksi ya da endotel hücresi protein C reseptörü tarafından aktive edilir. Bunun sonucunda APC meydana gelir. APC Faktör Va'yı ve Faktör VIIIa'yı proteolizisle inaktive eder. Kofaktörü olan Protein S varlığında bu işlem son derece hızlanmakta ve kolaylaşmaktadır. APC aynı zamanda pıhtı lizisini arttırabilir. Bu profibrinolitik etki Plazminojen aktivatör inhibitör tip1 inaktivasyonu ile oluşmakta ve bu etki gerek in vivo gerekse in vitro olarak izlenmektedir. Protein C ve S eksiklikleri AT eksikliğinden daha sıktır, genelde 500 sağlıklı insandan birinde görülür. Bu oran 1/200 den 1/36000' e kadar değişebilmektedir (4). Kalıtsal trombofili hastalarının %5–6 kadarını oluşturur. Protein C eksikliğine bağlı ilk aile 1981'de tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtılır ve 170'in üzerinde protein C eksikliğine neden olan mutasyon tanımlanmıştır. Protein C geni 2. kromozomdadır. Eksikliğinin 2 tipi vardır.

Tip1 protein C eksikliğinde hem fonksiyon hem de miktarı düşüktür.

Tip2 protein C eksikliğinde miktarı normaldir ancak fonksiyon bozuktur.

Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda aktif protein C'ye rezistans olduğu gösterilmiştir (74,75). Protein C eksikliği olan olguların %20 sinde eş zamanlı olarak faktör V Leiden mutasyon varlığı saptanır.

Heterozigot Protein C eksikliği oldukça sıktır. 1/300 oranında görülür (76). Bu durumda Protein C seviyesi normalin % 30–60'ı kadardır. Homozigotlarda saptanamayacak kadar düşük olabilir. Homozigot protein C eksikliği olanlarda

yenidoğan döneminde purpura fulminalis ve DIC sendromu görülür Heterozigot durumlarda hastalar asemptomatik olabileceği gibi rekürren venöz trombozlarda görülebilir.

Protein C eksikliğinin tanısında 2 tip eksikliği kapsamı açısından fonksiyonel testler önerilmektedir. Bu testlerde amaç, plazmadaki protein C yi aktif hale getirmek ve ardından aktive protein C'nin antikoagulan aktivitesini pıhtılaşma testlerine dayanarak ölçmektir. İkinci seçenek immünojenik testler kullanmaktır. Burada amaç hasta plazmasına anti-protein C antikorları koyup kantitatif ölçüm yapmaktır. Moleküler genetik araştırmalar çok sayıda mutasyon olduğu için, ancak özel laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Fonksiyonel testlerde protein C aktivitesi genellikle %70–140 arasındadır. Protein C eksikliği olanlarda protein C aktivitesi %50'den az, homozigotlarda %5'ten az bulunmaktadır. Her ne kadar gebelikte bir çok koagülasyon faktörünün seviyesi değişiyor olsa da, fonksiyonel ve antijenik protein C seviyelerinde değişme olmaz.

Tromboembolik hastalığı olan şahıslarda %2–5 oranında protein C eksikliği tespit edilmiştir. Tekrarlayan tromboz atakları olan şahıslarda %10–15 oranında, 30 yaşından önce meydana gelen trombozlarda ise %50 oranında protein C eksikliği izlenmektedir. Daha önceden asemptomatik olan bir hastada oral kontraseptif kullanımı sırasında veya gebelikte trombozla karşılaşılması oldukça sık gözlenen bir tablodur. Tromboz alışılmadık bölgelerde gelişebilir. Genelde trombotik hadiselerin sayısı, şiddeti ve tipi protein C seviyesiyle korelasyon göstermez. Ayrıca Protein C eksikliğinin arteriyel tromboz ve inmeye neden olabileceği bildirilmekle birlikte nadirdir. Gebelikte protein C ve S eksikliğinde venöz tromboemboli sıklığı yaklaşık %7–17 civarındadır. Protein C eksikliği olan kadınlara, bireysel ve ailevi öykülerinde tromboz varsa gebelikleri sırasında heparinizasyon uygulanmalıdır.

2.6.3. Protein S Eksikliği

Protein S, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenir. Protein S kendisi enzimatik aktiviteye sahip değildir. APC'nin F Va ve F VIIIa'yı inaktifleştirmesinde kofaktör olarak fonksiyon görür. Protein S varlığında APC'nin F Va'yı inaktivasyon hızı yaklaşık 8 kat artar. Ayrıca APC'nin trombositlere ve endotelial hücrelere bağlanmasını hızlandırıcı bir faktör olarak da rol oynar. Protein S APC'den bağımsız olarak da antikoagülan sistemde rol alabilir. Bu etkisini hücre yüzeyini sararak F VII'nin yüzeye bağlanmasını engelleyerek göstermektedir. Protein S APC'nin fibrinolitik etkisi içinde bir kofaktör olarak fonksiyon görür. PAI-1 inaktivasyon hızı protein S ilavesiyle 6-8 kat artar. Bu olay sadece fosfolipit ve Ca⁺ varlığında meydana gelir.

Dolaşımında 2 formda bulunur. %60-70 klasik kompleman aktivasyonunda düzenleyici bir molekül olan C4b bağlayıcı proteine bağlı olarak, %30-40'ı da plazmada serbest olarak dolaşır. Protein S'nin sadece serbest formu APC için kofaktör olarak görev yapar.

Protein S eksikliği otozomal dominant kalıtım gösterir. Protein S geni 3. kromozomdadır ve protein S eksikliğine neden olan 13'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır. Protein S eksikliği kalıtsal kökenli tromboembolilerin %5-6'sından sorumludur. Prevalansı 1:29000'dir. Protein S eksikliği olgularında %30-40 oranında Faktör V Leiden mutasyonunun eş zamanlı olduğu bildirilmiştir.

3 tip Protein S eksikliği bildirilmiştir.

Tip 1 Protein S eksikliği: Total ve serbest protein S miktarları azalmıştır ve protein S molekülü de fonksiyonel açıdan bozuktur.

Tip 2 Protein S eksikliği: Total ve serbest protein S miktarı normaldir. Protein S fonksiyonu bozuktur.

Tip 3 Protein S eksikliği: Total protein S miktarı normaldir, serbest protein S miktarı azalmıştır ve protein S molekülü fonksiyonel açıdan bozuktur.

Protein S eksikliğinin tanısı oldukça güçtür ve konuda hala standardizasyon sağlanamamıştır. Üç tip eksiklikte de fonksiyonel bozukluk olduğundan kullanımlarının kısıtlanmasına neden olmakla birlikte, fonksiyonel testlerin taramalarda kullanımları önerilmektedir. Fonksiyonel testler, hasta plazmasındaki protein S'nin dışarıdan eklenen aktive protein C'nin antikoagülasyon etkisini arttırmasına dayanır. Fonksiyonel testlerde Protein S aktivitesi %70–140 arasındadır. % 30'dan az olması konjenital eksiklik lehine değerlendirilmektedir.

Gebelik sırasında total protein S seviyeleri değişmezken serbest protein S normal değerlerin %50 si kadar azalma gösterir. Bu düşüş 2. trimesterde görülür.. Kesin tanı için en az postpartum 6. haftaya kadar beklenmelidir. Azalmış protein S aktivitesi, protein C eksikliğine benzer olarak artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkilidir. Tromboemboli öyküsü olmayan kadınlarda gebelik ve puerperium süresince profilaktik heparin tedavisi önerilmektedir. Fakat bu yaklaşımla da tüm tromboembolik hadiseler önlenememektedir. Tromboemboli öyküsü olan tüm kadınlarda ise gebelik boyunca tam doz antikoagülan tedavi gereklidir.

2.6.4. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)

Aktive Protein C rezistansı (APCR) 1993'te Dahlback ve ark. tarafından tanımlanmıştır. 1994 te ise APRC rezistansının %90-95'inden FV geni içerisindeki bir nokta mutasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyon sayesinde aktif faktör V

inaktivasyonunun protein C tarafından yapılması önlenmektedir. Leiden mutasyonu Faktör V molekülünde 506. pozisyonda bulunan arjinin yerine glutamin gelmesinin sonucudur. Faktör V normalde 506. pozisyondaki arjininden kırılma ile inaktive edilir. Fakat Leiden mutasyonu olan Faktör V moleküllerinde 506. pozisyondaki arjinin yerine glutamin olduğu için bu sistemle yıkılmaya dirençlidir.

Faktör V Leiden mutasyonu prevalansı büyük farklılıklar gösterebilir. Batı ülkelerinde oldukça sıktır ve %2–15 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda ülkemizdeki sıklığının %7–9 arasında olduğu bildirilmiştir (77,78). Genel popülasyondaki tahmini taşıyıcılık oranı %4-6 olarak bulunmuştur. Bireysel ve ailesel tromboz öyküsü olanlarda ise bu oran %20–60 arasında tahmin edilmektedir. APC direnci fenotipinin %90–95 inden heterozigot, %1–5’inden homozigot Faktör V leiden mutasyonu sorumludur.

Taramada APC direnci testinin kullanılması pratik ve ekonomiktir. Normalde aktive parsiyel tromboplastin zamanı reaksiyonuna dışarıdan APC eklenmesi, F Va ve F Xa’nın parçalanmasını artırarak pıhtılaşma zamanını uzatacaktır. Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda APC’nin bu etkisine direnç olduğundan aktive parsiyel tromboplastin zamanında beklenen uzama olmaz. APC eklenerek elde edilen aPTT sonuçları oranlanır ve APC oranı elde edilir. APC oranının belli bir değerin altında olması APC direncini ifade eder. Faktör V Leiden mutasyonu araştırmasında, mutasyon bölgesi uygun primerler aracılığıyla PCR yoluyla amplifiye edilir. Elde edilen PCR ürünü uygun enzimlerle kesilir ve mutasyon gösterilir. Heterozigot ve homozigot bireyler anlaşılabilir.

FVL mutasyonu heterozigotları, mutasyonu taşımayanlara göre 5–10 kat, homozigotları 50–100 kat daha fazla tromboz geliştirmeye eğilimlidirler. FVL mutasyonu protein C ve S eksikliklerine göre daha az protrombotik durum yaratmaktadır.

Faktör V Leiden mutasyonu olan kişilerde heparin profilaksisinin derin ven trombozu insidansını azalttığı kabul edilerek bu hastalarda gebelik ve puerperiumda heparin profilaksisi uygulanmalıdır.

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 94 gebe dahil edildi. Hastalar iki grup halinde değerlendirildi ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna Selçuk Üniversitesi Meram tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri polikliniğinde antenatal takip uygulanan, 24-42 gebelik haftalarında gebeliği olan ve takibi boyunca gebeliği komplike eden herhangi bir patolojisi olmayan 40 gebe dahil edildi.

Hasta grubuna, SÜMTF Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Obstetri servisinde yatarak takip ve tedavi gören aynı haftalarda (24-42hf.) gebeliği olan 54 gebe dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hasta grubu gebeler aşağıdaki kriterlere göre, preeklampsi (veya eklempsi), intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal kayıp olmak üzere üç grupta toplanmıştır.

Preeklampsi, arterial tansiyonun en az 6 saat ara ile yapılan iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olması, stikle en az iki veya üç pozitif proteinüri ve ödem olarak tanımlanmıştır.

İntrauterin gelişme geriliği, seri takiplere gelen gebelerde ultrasonografik fetal gelişimin normal persentilden sapması ve doğum kilosunun 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmıştır.

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

Kontrol grubuna doğuma kadar prospektif takiplerinde herhangi bir komplikasyon saptanmayan ve varsa öncesindeki obstetrik anemnezi komplike olmayan gebeler dahil edilmiştir.

Bütün gebelere periferik venöz kanda protein C, protein S, antitrombin ve Faktör V Leiden mutasyonu çalışıldı. Protein C, protein S ve antitrombin düzeyleri SÜMTF Merkez Laboratuvarı Hematoloji Ünitesinde Diagnostica Stago Compact tam otomatize koagülometri cihazı ile çalışıldı. Protein C, protein S ve antitrombin için içinde 0,2 cc sodyum sitrat olan tüplere 1.8cc kan alınarak, örnekler plazma ayrılana kadar 3000 devir / dakikada 5 dakika santrifüje edildi. Ayrılan plazmalar bekletilmeden çalışıldı.

Protein C aktivitesi: STA-StacloT protein C kiti, STA analizatörlerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'nın uzamasına bağlı olarak fonksiyonel protein C seviyesinin kantitatif ölçümü için kullanıldı. Protein C değerleri yüzde (%) cinsinden otomatik olarak STA Compact cihazdan verilmektedir. Protein C seviyesi %10–120 arasında gözlenmekte ve %70-130 arası testin normal aktivite değeri olarak belirtilmektedir

Protein S aktivitesi: STA StacloT protein S kiti STA analizatörlerinde Faktor Va'nın inhibisyonu prensibine bağlı olarak fonksiyonel protein S seviyesinin kantitatif ölçümü için kullanıldı. Protein S değerleri yüzde cinsinden otomatik olarak STA kompakt cihazından verilmektedir. Protein S seviyesi %10-150 arasında gözlenmekte ve %60–123 testin normal aktivite değeri olarak belirtilmektedir.

Antitrombin aktivitesi: Liatest AT kiti spesifik antibodyler ile kaplı mikrolateks partiküllerinin süspansiyonu tarafından üretilen ışığın absorbansının ölçümü ile

antitrombin konsantrasyonunun kantitatif tayini için kullanıldı. Antitrombin seviyesi %25–120 arasında gözlenmekte normal aktivite değeri %80-120 olarak belirtilmektedir.

Antikoagülan faktör test sonuçları için pozitif kabul edilen referans değerler Tablo 4.'te verilmektedir.

Tablo 4. Antikoagülan faktör testleri için referans değerleri

Test	Pozitif değerler
Protein C	%50
Protein S	%30
Antitrombin	%70

Faktör V Leiden mutasyon analizi için alınan örnekler SÜMTF Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışılana kadar +4 derecede saklandı. Çalışma esnasında EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 'Factor V Leiden Kit' kullanılarak izole edildi. İzole edilen DNA' lar LightCycler Real Time PCR (Roche) kullanılarak polimorfizm saptandı.

İstatistiksel değerlendirmede olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 13.0 Windows paket programı kullanıldı. Verilerin özeti, ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada independent sample *t* test kullanıldı. Alt gruplar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 kontrol ve 54 hasta grubunda olmak üzere 94 gebe dahil edildi. Hasta grubunu oluşturan 3 alt grup incelendiğinde ağırlıklı olarak preeklampsi ve İUGG' li gebeler oluşturmaktadır. Hasta grubunda 29 preeklampsi (%53.7), 18 İUGG (%33.3) ve 7 (%13) intrauterin fetal kayıp tanısı almış gebe mevcuttu. Tablo 5.'te alt gruplara göre hasta sayıları ve oranları gösterilmiştir.

Tablo 5. Alt gruplara göre hasta sayıları ve oranları

	Hasta Sayısı	Oranlar (%)
Preeklampsi	29	53.7
İUGG	18	33.3
İUFK	7	13.0
Toplam	54	100

İUGG: İntrauterin gelişme geriliği

İUFK: İntrauterin fetal kayıp

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri Tablo 6.'da karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan her iki grup arasında yaş, gravida, para, abortus ve kan örneklerinin alındığı gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Doğum kilosu ve doğum zamanındaki gebelik haftası ve sezeryanla doğum oranları açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Parametre	Hasta	Kontrol	P
Yaş	27.92 ± 6.60	27.65 ± 5.82	0.834
Gravida	2.44 ± 1.77	1.95 ± 1.25	0.137
Para	1.16 ± 1.42	0.90 ± 1.27	0.351
Abortus	0.37 ± 0.69	0.23 ± 0.61	0.32
Gebelik haftası	33.5 ± 3.79	34.2 ± 3.20	0.76
Doğum haftası	33.87 ± 3.89	38.75 ± 1.27	<0.001*
Doğum Kilosu	1748 ± 737	3305 ± 413	<0.001*
Sezeryan oranı	%74	%30	<0.001*

*: istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya katılan 23 (%42.5) hastada en az bir adet trombofilik faktör tesbit edilmiş olmakla beraber 3 hastada ise 2 adet trombofilik defekt tespit edilmiştir. Multipl faktörlü hastalar preeklampitik hasta grubundan olup İUGG ve HELLP sendromunun eşlik ettiği preeklampsi komplikasyonlarıyla birliktelik göstermekte idi.

Hasta grubunda ağırlıklı olarak tespit edilen trombofilik defekt FaktörV Leiden mutasyonudur. Çalışmaya dahil edilen 1 gebede homozigot FaktörV Leiden mutasyonu tespit edilmiş olup, preeklampitik alt grupta, İUGG ile komplike olmuş bir gebe olduğu izlenmektedir. Heterozigot mutasyon oranı ise 15 gebede %27.7 olarak tespit edilmiştir. Preeklampitik grupta 10(%34.4) hastada, İUGG grubunda 4(%22.2) ve İUFK grubunda 1 (%14.2) hastada Faktör V Leiden mutasyonu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 4 (%10) gebede Faktör V Leiden heterozigot mutasyon tespit edilmiş olup gruplar arasında çalışma grubunun tamamı ve preeklampitik alt grupta yapılan istatistiklerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Protein S eksikliği ve antitrombin eksiklikleri daha düşük oranlarda tespit edilen trombofilik defektler olarak karşımıza çıkmaktadır. Protein C eksikliği ise yalnızca bir preeklampatik hastada karşımıza çıkan trombofilik defekt olarak izlenmektedir. Antikoagülan faktör eksikliklerinden protein S ve antitrombin eksiklikleri yalnızca preeklampatik alt grupta istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına göre Faktör V Leiden mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerinin dağılımı ve trombofilik faktörlerin subgruplara göre dağılımı Tablo 7. ve 8.'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarına göre Faktör V Leiden mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerinin dağılımı

	Hasta n=54	Kontrol n=40	P
FVL Mutasyonu	15 (%27.7)	4 (%10)	0.019*
PC Eksikliği	1 (%1.8)	0	0.392
PS Eksikliği	7 (%12.9)	1 (%2.5)	0.074
AT Eksikliği	3 (%5.5)	0	0.133

*: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 8. Trombofilik faktörlerin hasta alt gruplarına göre dağılımları

	FV Leiden			Protein C		Protein S			Antitrombin		
	n	%	p	n	p	n	%	p	n	%	p
Preeklampsi	10	(%34.4)	(0.005)*	1	(0.240)	5	(%17.2)	(0.033)*	3	(%10.3)	(0.039)*
İUGG	4	(%22.2)	(0.216)	–		1	(%5.5)	(0.559)	–		
İUFK	1	(%14.2)	(0.872)	–		1	(%14.2)	(0.629)	–		
Toplam	15			1		7			3		

*: istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal kayıp ciddi obstetrik komplikasyonlardır. Altta yatan temel faktörlerden biriside utero-plasental yetmezliktir. Koagülasyonun aktive olmasıyla trombin-antitrombin komplekslerinin salınması, fibrin birikimi ve yetersiz yıkımı trombotik tıkaçlara ve sonuçta uteroplazental yetmezliğe yol açar.

Gebelik, trombojenik aktivitenin arttığı edinsel bir durumdur. Gebeliğe bağlı koagülasyon sistemindeki değişiklikler, kalıtsal trombofili nedeniyle sahip olunan trombojenik eğilimi kuvvetlendirerek klinik hastalık oluşumuna neden olabilir (7,79). Kurulan bu hipotez kalıtsal trombofililer ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkileri araştıran birçok çalışmaya zemin oluşturmaktadır. Çalışmamızda kalıtsal trombofilik faktörlerden Faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antitrombin eksikliğinin gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yalnızca birinde homozigot Faktör V Leiden mutasyonu tesbit edilmiş olup preeklampitik alt grupta yer almaktadır. Hasta grubundaki Faktör V heterozigot mutasyon oranı %27.7 iken; çalışmamızdaki sağlıklı gebelerde Faktör V heterozigot taşıyıcılık oranı %10 olarak tespit edilmiştir.

De stefano ve ark.'nın yaptıkları epidemiyolojik araştırmalarda ülkemizde sağlıklı kişilerde Faktör V Leiden heterozigot mutasyon görülme sıklığı %9.1 olarak verilmektedir (80). Ülkemizden yapılan 2 çalışmada ise Faktör V heterozigot mutasyon oranları sırasıyla %7.1 ve %9.1 olarak bildirilmiştir (77,78). Bizimde kontrol grubu için verdiğimiz Faktör V Leiden mutasyon oranı (%10) literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda FV Leiden mutasyonu komplikasyonlu gebeliği olanlarda %27.7 olarak tespit edilmiş olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur.

Çalışmaya daha önceden tromboembolik hikayesi olmayan, sadece maternal-fetal dolaşım anormalliklerinin yol açtığı komplikasyonları olan gebeler dahil edilmiştir. Hasta grubunun büyük bir oranını preeklampitik gebeler oluşturmaktadır. Preeklampitik gebelerin %34.4'ünde Faktör V Leiden mutasyonu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Literatüre bakıldığında preeklampitik hastalarda Faktör V Leiden mutasyon sıklığı bazı çalışmalarda artmış olarak bildirilirken, bazılarında kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur.

Dizon-Townson DS. ve ark. 158 ağır preeklampitik ve 403 sağlıklı gebede yaptığı araştırmada, ağır preeklampitiklerin % 8.9'unda Faktör V Leiden mutasyonu bulunurken, kontrol grubunda bu oran % 4.2 olup, ağır preeklampitiklerde anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (81)

Benzer şekilde yapılan iki çalışmada da preeklampitik hastalarda Faktör V Leiden mutasyon oranları sırasıyla %18.8 ve %18.3 kontrol gruplarında %7 ve %3 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (82,83).

Mello ve ark. 808 preeklampitik ve 808 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında maternal trombofilik faktörler ile ağır preeklampsi arasında anlamlı ilişki bulmuşlar ve trombofilinin preeklampitik hastalarda hayatı tehdit eden maternal komplikasyonlara ve kötü perinatal sonuçlara yol açtığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark göstermekle birlikte diğer antikoagulan faktörlerin eksiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (84).

Dudding ve ark. ise yaptıkları metaanalizde, Faktör V Leiden mutasyon taşıyıcılığının ağır preeklampsisi riskini 2.9 kat arttırdığını ve bu mutasyonu taşıdıkları belirtilen kişilerin yakın takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (85).

Linj ve ark.'nın yaptığı 31 çalışma ve 7522 hastayı kapsayan bir metaanalizde ise bütün preeklampatiklerde Faktör V Leiden mutasyonu 1.8 kat fazla görülürken, ağır preeklampatiklerde 2.24 kat fazla bulunmuştur (86).

Bu çalışmaların aksine preeklampatik hastalarda Faktör V Leiden mutasyon oranları anlamsız tespit edilen çalışmalarda mevcuttur.

Livingston ve ark. yaptıkları çalışmada, kalıtsal trombofilik gen mutasyonlarının maternal ve fetal genotip frekansının ağır preeklampside değişip değişmediğini karşılaştırmış; hiçbir hastada homozigot mutasyona rastlanılmamıştır ve heterozigot mutasyon preeklampsilerde %4.4 ve kontrol grubunda %4.3 oranında tespit edilmiştir (87).

D' Elia AV. ve ark. çalışmasında ise 58 preeklampatik gebe ile 74 normotansif gebe karşılaştırmış; homozigot mutasyona rastlanmazken preeklampsilerde %5.2, kontrol grubunda %4.1 oranında heterozigot mutasyon saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (88).

Paternoster ise heterozigot mutasyonu preeklampsisi grubunda %6.38 ve kontrol grubunda ise %5.7 oranında saptamıştır (89).

Normal gebelikte protein C seviyeleri etkilenmediğinden bu parametre için gebelik esnasında ölçüm yapmakta bir sakınca görmedik. Çalışmamızda yalnızca 1 hastada protein C eksikliği tespit edilmiş olup hasta grubunda ve preeklampitik alt grupta yer almaktadır ve protein S eksikliği ile kombine olarak izlenmiştir.

Literatürdeki birçok çalışmada, komplikasyonlu gebeliği olan hastalarda protein C aktivitesinin anlamlı olacak şekilde değiştiği ya da azaldığı konusunda fikir birliği yoktur.

Birçok çalışmada protein C eksikliği ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamaktadır (90,91,92,93).

Osmanağaoğlu ve ark. preeklampitik ve normal gebelerde, koagülasyon inhibitörlerinin preeklampsi patogenezindeki yerini değerlendirdikleri çalışmada, preeklampsinin şiddeti ile protein C aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (94).

Aynı şekilde Sayın M ve ark. 71 preeklampitik ve 58 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada Protein C aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır (95).

Alfrevic ve ark.'nın trombofili ve kötü obstetrik sonuçlar konusunda yaptığı derlemede protein C eksikliğinin preeklampitik gebelerde relatif olarak düşük sayılarda tespit edilmesi nedeniyle ilişki net olarak ortaya konamamaktadır (96).

Gebeliğin ilk trimesterinde protein S aktivitesi normale göre %40-60 azalmakta ve gebeliğin geri kalan kısmında ve puerperiumda düşük olarak kalmaktadır (97). Çalışmamızın preeklampsi grubunda protein S eksikliği 5 hastada tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Dekker ve ark. erken gelişen ağır preeklampitiklerde protein S düşüklüğünün önemli olduğunu, sonraki gebeliklerde farmakolojik tedavi ve erken başlayan preeklampside protein S aktivitesinin taranması gereken bir parametre olduğunu belirtmektedir (92).

Kupherminc ve ark.'nın her bir ağır preeklampitik olguyu yaş ve etnik grubuna göre uygun normal gebeler ile kalıtsal ve edinsel trombofilik faktörler açısından karşılaştırdığı çalışmada; ağır preeklampitik hastaların % 67'sinde en az bir trombofilik faktör tespit edilmiş olup; FVL mutasyon ile birlikte protein S eksikliği de preeklampsisi ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (98).

Aynı şekilde Sayın M ve ark.'nın çalışmalarında da protein S aktivite düşüklüğü preeklampitik hasta grubunda anlamlı olarak bulunmuştur (95).

Osmanağaoğlu ve ark. ise bu çalışmalara zıt olarak preeklampsinin şiddeti ile protein S aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (94).

Alfirevic'in yapmış olduğu metaanalize bakacak olursak protein S eksikliğinin preeklampsinin de dahil olduğu kötü obstetrik sonuçlarda protein C eksikliğinden daha önemli olduğuna işaret etmiştir (96).

Antitrombin eksikliği trombofililer içerisinde en trombojenik olan defektir (99). Antitrombin seviyesi normal gebeliklerde değişmemektedir fakat preeklampside gözlenen nefrotik proteinüride azalabilmektedir. Çalışmamızda preeklampsisi ile antitrombin eksikliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Preeklampitik hastalarda antitrombin düzeyleri ile ilgili çelişkili açıklamalar mevcuttur.

Literatürün büyük bir kısmında, preeklampsisi ile antitrombin aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (92,95,98,100).

Buna tezat olarak Gebhardt ve ark. yaptıkları çalışmalarında preeklampsi ile antitrombin eksikliği arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (101).

Yine Osmanağaoğlu va ark. da antitrombin eksikliğinin, preeklampside klinik monitorizasyonda ve prognoz tahmin edilmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (94).

Hasta grubumuzda 18 İUGG' li gebe mevcut olup bu grupta %22.2 oranında Faktör V Leiden mutasyonu tespit edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatüre baktığımızda İUGG ve Faktör V Leiden mutasyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Mc. Cowan ve ark. 145 yapısal olarak küçük İUGG olgusu ile 290 normal gebeyi kapsayan anormal Doppler bulgusu olan SGA'lı bebeklerin ayrı olarak incelendiği çalışmada; genel bir karşılaştırma yapıldığında trombofili (FVL, PT, MTHFR gen mutasyonları) insidansi açısından SGA bebekler ile kontrol grubu arasında bir fark gözlemediler. FVL mutasyonu kontrol grubunda %2.8 iken çalışma grubunda %3.8 oranında tespit edilmiştir. Ancak anormal Doppler saptanan olgularda, özellikle ağırlığı %3'ün altında olan bir grup bebekte, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber trombofili sıklığında artış bildirdiler (102).

Franchi ve ark. yaptıkları çalışmada anne ve/ veya yeni doğanlardaki trombofilik polimorfizm (FVL, Protrombin, MTHF gen mutasyon taşıyıcısı) ile İUGG arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve FVL mutasyonunu İUGG olan annelerde ve yenidoğanlarda % 4 oranında bulurken kontrol grubunda %7 oranında bulmuşlardır (103).

Verspyck ve ark. ise fetal ağırlıkları %3 ün altında olan 203 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada İUGG ve trombofili (FVL, Protrombin gen mutasyonları)

arasında bir ilişki gözlemediler. Bu çalışmada, ilginç olarak, bildirilen 34 diastol sonu akımı olmayan bebeğin hiçbirisinde trombofilik faktörler mevcut değildi (104).

İnfante-Rivard ve ark.'nın maternal ve yenidoğanda trombofili ilişkili genetik polimorfizm (FVL mutasyonu dahil) ile İUGG ilişkisini araştıran çalışmasında Faktör V Leiden mutasyon oranı hasta grubunda %4.5 olarak bulunurken kontrol grubunda %3.8 olarak bildirilmiştir (105).

Yakın zamanda Howley ve ark. tarafından yayınlanan bir metaanalizde FVL ve protrombin gen mutasyonu ile İUGG ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada FVL/protrombin gen mutasyonları ile İUGG arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. İlginç olarak İUGG tanısı fetal ağırlığı %10 ve %5'in altında olan seriler ayrı ayrı ele alındıklarında, FVL/protrombin gen mutasyonları ile İUGG arasındaki ilişki yalnızca fetal ağırlığı %5'in altında olan olgularda mevcuttu (106).

Martinelli ve ark. İtalyan ırkında 61 İUGG öyküsü olan hasta ve 90 kontrol grubunda yaptığı araştırmada herediter trombofilik faktörler ile İUGG arasında ilişki olduğunu göstermiş, FVL mutasyonunu bağımsız faktörler arasında bildirmişlerdir (36).

Antikoagülan faktör eksikliklerinin İUGG'li olgulardaki yerini açıklayacak çok fazla literatür mevcut olmamakla birlikte mevcut olan yayınlarda da ilişkiyi açıklayacak yeterli sayıya ulaşılamamıştır.

Bunlardan Varies at al ve ark.'nın(107) komplikasyonlu gebelik öyküsü olan 62 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında protein S eksikliği İUGG'li olgularda %23 (3/13) oranında tespit edilirken; Kupfermanc ve ark.'nın (91) komplikasyonlu gebeliklerde trombofili sıklığını araştırdıkları çalışmalarında 44 İUGG olgusunda %6 (3/44) oranında protein S eksikliğini saptadıklarını görüyoruz.

Literatürde ki İUGG ile trombofili arasındaki ilişkiye dair yayınlanan çalışmalar kafa karıştırıcıdır. Antikoagülan faktör eksikliklerinin genel popülasyonda nadir rastlanır olması bu ilişkiyi netleştirmekte güçlük yaratırken daha çok Faktör V Leiden mutasyon ile ilgili çelişkili sonuçların bulunması gelişme gerilikli olgularda rutin trombofili taramasını destekleyecek bir delil olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda ki hasta grubunu oluşturan 7 İUFK olgusunda 1(%14.2) Faktör V Leiden mutasyonu ve 1 (%14.2) protein S eksikliği tespit edilmiş olup olgu sayısının azlığı istatistiksel anlamlılık oranını azaltmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalara bakacak olursak;

Alonso ve ark. bir veya daha fazla gebelik kaybı olan hastalarda trombofili oranını %35 kontrol grubunda ise %16 bulmuşlardır. Çalışmada bu oranın 2. ve 3. trimestir kayıplarında daha belirgin olduğunu belirtilmiştir. Sonuçta trombofili varlığı intrauterin fetal ölüm ile ilişkilendirilmiş ve belirgin sıklıkta geç gebelik kaybı olanlarda trombofilinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (108).

Sarig ve ark. çalışmalarında geç gebelik kayıplarında trombofiliyi %37 oranında tespit ederken kontrol grubunda % 24 oranında saptamışlar ve trombofilinin geç gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğunu söylemişlerdir. APCR en yaygın trombofili defekti olarak bildirilmiştir (109).

Martinelli ve ark. ise 67 tek açıklanamayan geç fetal kaybı (20. hafta sonrasında) olan ve 232 normal gebede yaptıkları çalışmanın sonucunda Faktör V Leiden mutasyon oranını çalışma grubunda %7.4 ve kontrol grubunda ise %2.5 bulmuşlar ve tarama yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Fakat çalışma grubundaki olguların yaklaşık yarısının daha önce en az bir başarılı gebelik geçirdiğini, dolayısıyla bu olguların

sonraki gebeliklerinde rekürrens olasılığının arttığının net olarak söylenemeyeceğini ifade etmişlerdir (110).

Dudding ve ark Faktör V Leiden mutasyonunun kötü obstetrik olaylarla ilişkisini araştıran bir metaanalizde; 2. ve 3. trimester kayıplarında fetal kayıp sayısı ile doğru orantılı olarak artan bir risk artışı olduğunu bildirmişler. Buna göre rekürren 2. veya 3. trimester kayıplarında Faktör V Leiden mutasyonunun araştırılması gerektiğini söylemişlerdir (85).

Preston ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada ise literatürdeki bir çok çalışmaya zıt olarak F V L taşıyıcılarında abortus (28 hafta öncesi fetal kayıp) oranının ve ölü doğum (28 hafta ve üzeri) oranının kontrol grubundan farklı olmadığını, total fetal kayıp oranının diğer trombofilili olgulara oranla daha az arttığını ama anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada protein S, protein C, antitrombin eksikliğinde ve kombine defekti olan olgularda fetal kayıp oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (65).

Alfrevic'in yaptığı metaanalizde ise açıklanamayan ölü doğumda heterozigot Faktör V Leiden taşıyıcılığı ile birlikte protein S eksikliğinin saptanma olasılığının da anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir (96).

Many ve ark. da 3. trimesterdeki (27 hafta ve üzeri) açıklanamayan fetal kaybı olan 40 gebeden oluşan hasta grubunda herediter trombofili prevalansını araştırmışlardır. Tüm katılımcıların trombofili markırları doğumdan 2 ay sonrasında çalışılmıştır. Bu olgularda %42.5 oranında trombofili saptamışlar ve trombofili nedenlerini ayrı ayrı incelediklerinde sadece protrombin gen mutasyonu ile protein S eksikliğinin bu olgularda anlamlı oranda yüksek görüldüğünü belirtmişlerdir (111).

Rey ve ark. ise trombofili ve fetal kayıp (erken /geç rekürren, non rekürren geç fetal kayıp) konusundaki 31 çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Buna göre F V Leiden mutasyonu rekürren (erken/geç) ve nonrekürren geç fetal kayıpta anlamlı bulunurken, APCR erken rekürren kayıpla ve protein S eksikliği ise rekürren fetal kayıp ve geç fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur. Protein C ve antitrombin eksikliğinin ise fetal kayıp ile kaydadeğer bir ilişkisi bulunmamıştır (112).

Bu çalışmaların aksine Gonen ve ark. ise yaptıkları çalışmada Faktör V Leiden mutasyonunu kontrol grubunda %15.2 oranında bulurken hasta grubunda %10.8 olarak tespit etmiş ve 3. trimester gebelik kayıplarını kalıtsal trombofili ile ilişkili bulmazken, antifosfolipit antikor varlığı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (113).

Genel olarak konuyla ilgili çalışmaları değerlendirdiğimizde FVL mutasyonu geç gebelik kayıpları ile ilişkili görünmektedir. Yayınlarda protein S eksikliğinin diğer antikoagulan eksikliklerine nispeten geç fetal kayıp ile ilişkisi daha belirgin şekilde olsa da protein S defektinin az görülmesi nedeniyle net olarak ortaya konulmamıştır. Protein C ve antitrombin defektlerinin ise geç gebelik kayıpları ile ilişkisi belirgin olarak ortaya çıkmamaktadır.

6. SONUÇ

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin fetal kayıp sık rastlanan gebelik komplikasyonlarıdır. Buna rağmen etyolojilerine yönelik çalışmalar, tedavi ve önlemeye yönelik net sonuçlar vermekten uzak kalmıştır. Bu komplikasyonların tedavisi genellikle gebeliğin sonlandırılması şeklinde olup maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin temel nedenleridir. Gebeliğin başarıyla sonlanması yeterli plasental dolaşımın sağlanmasına bağlıdır. Maternal hiperkoagülabilité durumu, düşük basınçlı intervillöz kan akımı ve trofoblastik disfonksiyona, plasentada fibrin depolanmasına ve plasental infarktöslere sebep olabilir. Sonuçta meydana gelen plasental yetmezlik gebelik komplikasyonlarının gelişimine neden olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız da Faktör V Leiden mutasyonu ve antikoagülan faktör eksikliklerini içeren trombofilik durumun sık rastlanan gebelik komplikasyonlarındaki yerini araştırmak oldu.

Genel olarak baktığımızda Faktör V Leiden mutasyonu hem total hasta grubunda hemde subgruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiş olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık yalnızca preeklamptik grupta mevcuttu. İUGG ve İUFK olgularındaki sayısal kısıtlılık kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda tespit edilen Faktör V Leiden mutasyonunun istatistiksel sonuçlara yansımamasının muhtemel sebebi olabilir.

Antikoagülan faktör defektlerinin normal popülasyonda ender rastlanır olması gebelik komplikasyonlarındaki ilişkilerini ortaya koyacak sayıda etkilenmiş bireyin yakalanması ihtimalini azaltmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada da faktör defekli bireyler kısıtlı rakamlarda tespit edilmekte, bu durum ise istatistiklere olumsuz yansımakla birlikte çok daha geniş popülasyonlu çalışmaların yapılması ihtiyacını doğurmaktadır.

Kendi çalışmamıza bakacak olursak protein S eksikliğinin preeklampatik grupta istatistiksel anlamlılık gösterdiğini tespit ettik. Fetal kayıp olgularında da gözlenen yüksek protein S defekt oranlarının istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasındaki neden ise; yine olgu sayısındaki kısıtlılık olarak gösterilebilir. İUGG'li olgulardaki protein S eksikliği ise yine tek hasta ile sınırlı kalmıştır.

Protein C eksikliğine bakacak olur isek hiçbir alt grupta kaydadeğer rakamlarda tespit edilmemiş olmakla birlikte komplikasyonlu gebeliklerle ilişkilendirilebilmesi için literatürdeki bir çok çalışmayada paralel olarak çok daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyacın olduğunu söyleyebiliriz.

Son olarak antitrombin eksikliği preeklampatik grupta istatistiksel anlamlılık oluşturacak sayıda tespit edilirken diğer subgruplarda eksikliğinin eşlik ettiği hasta mevcut değildir.

Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak Faktör V Leiden mutasyonunun gerek toplumda görülme sıklığı gerekse gebelik komplikasyonlarına eşlik etme oranı değerlendirildiğinde obstetrik komplikasyonlar için genetik tarama testinin bir komponenti olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Fakat diğer antikoagölan defektlerinin komplikasyonlu gebeliklerde rutin taramasını önerecek sayıda anlamlı sonuçların oluşması için geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

8. ÖZET

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve intrauterin fetal kayıp gibi gebelik komplikasyonlarının etyolojilerinde plasental yetmezlik suçlananan patolojiler arasındadır. Koagülasyona eğilimi arttıran FVL mutasyonu ve antikoagülan eksikliklerini içeren trombofilik defektlerin de bu plasental yetmezlikte yerinin olabileceği muhakkaktır. Bizde bu çalışmada bahsedilen gebelik komplikasyonlarında trombofilik faktörlerin görülme sıklığını ve etyolojideki yerini araştırmayı hedefledik

Çalışmaya SÜMTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin'de takip edilen komplikasyonlu gebeliği olan 54 hasta ve sağlıklı gebeliği olan 40 kontrol grubundan oluşan toplam 94 gebe dahil edildi. Hastalar klinik özelliklerine göre üç gruba ayrılarak trombofilik defektler her grupta ayrı olarak ve grubun tamamındaki görülme oranlarına göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri incelendiğinde komplike gebeliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak şekilde doğum haftası ve doğum kilosunun düşük ve sezeryanla doğum oranlarının yüksek olduğunu tespit ettik

Trombofilik defektlerin görülme sıklığına bakacak olur isek; FVL gen mutasyonu total hasta grubunda %27.2 ve preeklamptik alt grupta ise %34.4 oranında tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlılık göstermektedir. İUGG olgularında %22.2 ve fetal kayıp olgularında %14.2 olarak tespit edilmekle birlikte istatistiksel anlamlılık mevcut değildir.

Protein S eksikliği yalnızca preeklamptik alt grupta %17.2 oranında tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer supgruplarda birer hastada protein S eksikliği tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Protein C eksikliği ise preeklampitik altgrupta olan tek bir hastada tespit edilmiştir.

AT eksikliğide protein C defekti gibi yalnızca preeklampsi grubunda %10.3 oranında saptanmış olmakla beraber istatistiksel anlamlılık göstermiştir.

Sonuçta FVL mutasyon oranı yalnızca preeklampitik hastalarda anlamlı istatistiksel sonuca ulaşırsa diğer gruplarda da kontrol grubuna kıyasla yüksek oranlarda tespit edilmiştir.

Antikoagülan faktör eksikliklerinden protein S ve AT preeklampsi ile ilişkili bulunmakla birlikte diğer gebelik komplikasyonlarıyla alakalı bulunamamıştır. İUGG ve fetal kayıp olgularındaki sayısal kısıtlılık toplum genelinde de nadir rastlanan faktör eksikliklerinin bu komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koyamamızın muhtemel sebebi olabilir. Nadir rastlanan antikoagülan faktör eksikliklerinin gebelik komplikasyonlarındaki yerini belirlemek için daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SUMMARY

Pregnancy complications such as preeclampsia, intra uterine growth retardation (IUGR) and intra uterine fetal loss (IUFL) are accused of to the cause of placental insufficiency. It is certain that FVL mutation and thrombophilia defects with anticoagulant insufficiency play role in placental insufficiency. In this study, we aimed to research the incidence and etiology of pregnancy complications associated with thrombophilic factors.

Fifty-four patients with complicated pregnancy and 40 healthy pregnant subjects were included the study. The patients were separated into 3 subgroups. Thrombophilic defects were determined in each group statistically.

The birth age and birth weight were lower, and the cesarean birth ratio was higher in group with complicated pregnancy than control group, which were statistically significant.

FVL mutations in patient group and subgroup with patients with preeclampsia were 27.2% and 34.4%, respectively which were statistically significant. In subgroup with intra uterine growth retardation (IUGR) and in group with intra uterine fetal losses (IUFL) were 22.2% and 14.2%, respectively. But both results were statistically insignificant.

In subgroup with preeclampsia, the Protein S deficiency was found 17.2%, which was statistically significant. In the other subgroups the Protein S deficiency was determined but there was no statistically significant difference. Protein C deficiency was found in only one patient with preeclampsia. AT3 deficiency was found 10.3% in subgroup with preeclampsia and it was statistically significant.

Conclusion, FVL mutation was found higher compared with control group, but it was statistically significant in preeclampsia subgroup only.

Protein C deficiency and AT3 deficiency are found related with preeclampsia but not other pregnancy complications. It is not well determined the thrombophilic factor deficiency in pregnant with intrauterine growth retardation and fetal loss because this is a small study in a limited patient population. Further investigations involving larger study populations are needed to determine association between pregnancy complications and anticoagulant deficiencies.

9. KAYNAKLAR

1. De Sefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, Clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531-3344
2. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-144
3. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleis A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370.
4. 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: 1004-1008
5. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.
6. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-1993.
7. 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: 520-526
8. McLintock C, Horth RA, Dekker G. Inherited thrombophilias: Implications for pregnancy associated venous thromboembolism and obstetric complications. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001; 24: 109-152
9. Saftlas AF, Olson DR, Franks AC. Epidemiology of pre-eclampsia in United States 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 460-465.

10. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F. Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004; 111: 1046-1050
11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Practice Bulletin no. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99, 159.
13. WHO/MCH/MSM: Safe motherhood. Detecting preeclampsia: a practical guide, Geneva, 1992: 33-35
14. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 21th edition Connecticut, the McGraw-Hill 2001: 567-609
15. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204
16. Zhang J, Zeisler J, Hatc MC, Bercowits G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol Review* 1997; 19: 218-232
17. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy:an overview. *Clin Perinatol* 1991; 18: 653-659
18. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arterioles in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177-191.
19. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 317-357.
20. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 35-38.

21. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262: 3143-3147.
22. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaides KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109: 297-301
23. Ylikorkala o, Makila UM. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 318-329
24. Roering TP, Haller NA, Mantgomert MA, Freeman EJ, Hopkins MP. The role of AT1 angiotension receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1307-1312
25. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 4-15
26. Knock GA, Poston L. Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 175: 1668-1674.
27. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD.m Williams Obstetrics. 21th edition. McGRAW-HILL, 2001; 584-588.
28. Grisar D, Zwang E, Peyser MR, Lessig JB, Eldor A. The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preclampsia. *Am J Obstet Gynecol Scand* 1997; 177: 1513-1516.
29. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997; 11: 72-79.
30. Towson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 402-405.

31. Brenner B, Mandel H, Lanir N, et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97: 551-554.
32. Gardosi J., Chang A., Kalyan B., Sahota D., Symonds E.M. Customized antenatal growth charts. *Lancet*. 1992; 339: 283 -287.
33. Ott WJ. Sonographic diagnosis of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 787-795.
34. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490-496.
35. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placenta and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 963-967.
36. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001; 86: 428-431.
37. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003; 9: 143-150.
38. Heinonen S, Taipale P, Saaroski S. Weights of placentae from small-for-gestational infants revisited. *Placenta* 2001; 22: 399-404.
39. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end diastolic flow velocity is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1534–1542.
40. Walraven GEL, Mkanje RJB, van Roosmalen J, van Dongen PWJ, van Asten Hang, Domans WMV. Single pre-delivery symphysis-fundal height measurement as a predictor of birth-weight and multiple pregnancy. *BR J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 525

41. Manning FA. Intrauterin growth retardation. In: Fetal Medicine. Principles and practice. Norwalk CT, Appleton & Lange, 1995,317
42. Jeng C, Jou T, Wang K, et al. Amniotic fluid index measurement with the four quadrant technique during pregnancy. J Reprod Med 1990; 35: 674
43. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth retarded fetuses. Obstet Gynecol, 1992; 79: 605-610
44. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assesment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation: Arterial, intracardiac and venous blood velocity studies. Circulation 1995, 91, 129-138
45. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. I. Definition and epidemiology. Lancet 1990; 336: 673-675.
46. Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Hoffet M, Berlan J, Daures JP, Mares P. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent—the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). Thromb Haemost 1999; 81: 891-899.
47. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diseases and injuries of the fetus and newborn. In: Cunningham FG, Gant NF., eds. Williams Obstetrics. 21th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: 1075.
48. Pauli RM, Reiser CA. Winconsin Stillbirth Service Program:II. Analyses of diagnoses and diagnostic categories in the first 1000 referrals. Am J Med Genet 1994; 50: 135-153.
49. Fretts JC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. Obstet Gynecol 1997; 89: 40-45.

50. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO. Risk factors of fetal death in white, black and Hispanic women. Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 490-495.
51. Lammer EJ, Brown LE, Anderka MT, Guyer B. Classification and analysis of fetal deaths in Massachusetts. *JAMA* 1989; 261: 1757-1762.
52. Alessandri LM, Stanley FJ, Garner JB, Newnham J, Walters BNJ. A case-control study of unexplained antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 711-718.
53. Fox H. Pathology of the placenta. Monograph, Vol VI. Philadelphia, Saunders, 1978.
54. Samadi R, Miller D, Settlege R, Gviazda I, Paul R, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: Is it predictable? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 391: 174.
55. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Multifetal pregnancy. In: Cunningham FG, Gant NF., eds. *Williams Obstetrics*. 21th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: 785.
56. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Connective-tissue disorders. In: Cunningham FG, Gant NF., eds. *Williams Obstetrics*. 21th ed. McGraw-Hill Companies, 2001: 1412.
57. Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson D, Palomaki GE, Pulk-kinen AJ, Knight GJ. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1308-1312.
58. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063-1066.

59. Davies BR, Arroyo P. The importance of primary diagnosis in perinatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 17-23.
60. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-160.
61. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies in women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301-3304.
62. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489-493.
63. Festin MR, Limson GM, Maruo T. Autoimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Kobe J Med Sci* 1997; 43: 143-157.
64. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MW, Girolami A, Ten Cate JW, Prins MH. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C- and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-388.
65. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briét E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-916.
66. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1000-1003.

67. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addeda M, Cappuci G, Vecchione G, Sciannone N, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden mutation is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 822-824.
68. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, Girolami A. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1237-1239.
69. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyak K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 736-739.
70. Lockit G: Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34: 67.
71. Ozanne P, Linderkamp O, Miller F, et al: Erythrocyte aggregation during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 576.
72. Guyton AC, Hall JE (Çeviren: Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ). *Tıbbi Fizyoloji*. 11. edisyon, s. 457-464, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007.
73. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S. *Temel İç Hastalıkları*, Cilt 1, s. 1995-2003, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003.
74. Bertina RM, Koeleman PB, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369: 64-71
75. Falcon CR, Cattanea M, Panzeri D, Martinelli I, Manucci PM. High prevalence of hyperhomocystenemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14: 1080-1083.
76. Poort Sr, Rosendaal FR, Reitsma, PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996; 88: 3698-3703.

77. 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: 18-22.
78. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997; 97: 504-505.
79. Mousa HA, Alfirc Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15: 1830-1833.
80. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1998; 24: 367-379
81. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 ; 175: 902-905.
82. Nagy B, Toth T, Rigo J Jr, Karadi I, Romics L, Papp Z. Detection of factor V leiden mutation in severe pre-eclamptic Hungarian Women. *Clin Genet*, 1998; 53: 478-481
83. Rigo J Jr, Nagy B, Fintor L, Tanyi J, Beke A, Karadi I, Papp Z. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor V Leiden mutation and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 163–172.
84. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia. Results of a Large-Scale, Case-Controlled Study. *Hypertension.* 2005; 46: 1270-1274.
85. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 700-711.

86. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 182-192.
87. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Philips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J obstet Gynecol*, 2001; 185: 153-157
88. D'Ealia AV, Driul L, Giacomello R, Colaone R, Fabbro D, Di Leonardo C, Florio P, Petraglia F, Marchesoni D, Damante G. Frequency of factor V, prthrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 2002; 53: 84-87
89. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Girolami A, Snijders D. Activated protein C resistance in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*, 2002; 54: 145-149
90. Breme K, Blomback M. Hemostatic abnormalities may predict chronic Hypertension after pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 20-26.
91. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A et al. Increase frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
92. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-1048.
93. McLintock C, North RA, Dekker G. Inherited thrombophilias: Implications for pregnancy associated venous thromboembolism and obstetric complications. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001; 24: 912-917.
94. Osmanagaoglu MA, Topcuoglu K, Ozeren M, Bozkaya H.. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 271: 227-230.

95. Sayin M, Varol FG, Sayin NC. Evaluation of natural coagulation inhibitor levels in various hypertensive states of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 123: 183-187
96. 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: 6–14.
97. Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 147–150.
98. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 45–49.
99. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin 3 deficiency: Review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987; 58: 1094–1099.
100. Van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* 2000; 107: 785–791.
101. Gebhard GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 16: 135–151.
102. Mc Cowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited Thrombophilias are not increased in ‘idiopathic’ small -for-gestational -age pregnancies. *Am J Obstet Gynechol* 2003; 188: 981–985.

103. Franchi F, Cetin I, Todros T, Antonazzo P, Nobile de Santis MS, Cardaropoli S, et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica*. 2004; 89: 444–449.
104. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 36-40.
105. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 1925.
106. 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: 694–708.
107. de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997; 104: 1248–1254.
108. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1337–1342.
109. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77: 342-347.
110. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343: 1015–1018.

111. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Third trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-687.
112. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss:a metaanalysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908.
113. Gonen R, Lavi N, Attias D, et al. Absence of association of inherited thrombophilia with unexplained third trimester intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 742–746.