

Trombofili ve Şiddetli Preeklampsi; Vaka Sunumu ve Literatür İncelemesi

Thrombophilia and Severe Preeclampsia: Case Report and Review of the Literature

Serap SİMAVLI, Cevdet İŞLER

İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Kadın Doğum Ünitesi, Bolu

Geliş Tarihi / Received: 28.09.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 07.01.2013

ÖZET

Preeklampsi, insan gebeliklerinin yaklaşık % 3- 14'ünü komplike eden, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Preeklampsi, endotelial hasar ve koagülasyon problemleriyle birlikte olabildiğinden, konjenital veya kazanılmış trombofili bu patolojide önemli bir rol oynayabilir. Bu olguda trombofili ile şiddetli preeklampsi ilişkisini ve bu ilişkinin gebelik sonuçlarına olan etkisini güncel literatür ışığında yorumlamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Trombofili; preeklampsi; şiddetli preeklampsi.

ABSTRACT

Preeclampsia occurs in 3- 14 % of pregnancies and is one of the major causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Congenital or acquired thrombophilia may play an important role in the pathology of preeclampsia because preeclampsia accompanies with endothelial damage and coagulation problems. In this case report, we aimed to interpret the current literature, the relationship between severe preeclampsia and thrombophilia, and their effects on pregnancy outcomes.

Keywords: Thrombophilia; preeclampsia; severe preeclampsia.

GİRİŞ

Preeklampsi, gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biridir ve insidansı % 3- 14 arasında değişmektedir. Tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir (1).

Preeklampsi, gebeliğin başlangıcında kan basıncı (KB) normal olan bir gebede 20. gebelik haftasından sonra KB'nın 140/90 mm/Hg ve daha yüksek olması ve 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg/dl ve daha fazla protein saptanmasıdır (2).

Preeklampsi ile ailesel trombofili arasındaki ilişki ilk olarak 1995 yılında Dekker ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (3). Birçok çalışmada ağır preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), açıklanamayan ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi kötü gebelik sonuçları (KGS) ile trombofili arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-7).

Bu olgu sunumunda, trombofili ile ağır preeklampsi ilişkisini ve bu ilişkinin gebelik sonuçlarına olan etkisini güncel literatür ışığında yorumlamayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında, gravida 5, parite 3, abortus 1, yaşayan 1, Faktör V H1299R heterozigotitesi nedeni ile trombofili tanısı alan hasta, 35. gebelik haftasında şiddetli baş ağrısı, bulantı ve KB yüksekliği nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Anamnezinden bir abortus ve arka arkaya iki ölü doğum öyküsü sonrası trombofili saptandığı, gebeliğin başında asetilsalisilik asit 80 mg ve enoksaparin sodyum (Anti-XA 4000 IU/0,4 ML) başlandığı öğrenildi. Hasta ilk kez 12. gebelik haftasında polikliniğimize başvurdu. Yapılan antenatal takiplerinde 31. gebelik haftasına kadar KB yüksekliği, proteinüri, IUGR gelişmedi. İlk kez 35. haftada aniden gelişen KB yüksekliği, baş ağrısı ve bulantı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. KB 180/110 mm/Hg, umbilikal arter doppler S/D:3.6, fetal biyometrik ölçümler; BPD 34 hafta, FL:34 hafta AC:31 hafta ile uyumlu, tam idrar tetkiki (TİT) 3+ proteinüri, AST 36, Hb:11.8, trombosit 140000, diğer tüm hematolojik parametreler normal geldi. İntravenöz (IV) 6 gram Magnezyum sülfat yükleme dozu yapıldı, ardından 1,5 gram/saat infüzyona devam edildi. Şiddetli preeklampsi ve fetal distress nedeni ile acil

olarak sezaryen operasyonuna alındı. Baş geliş 1830 gr erkek bebek 9/10 APGAR ile doğurtuldu. Sezaryen sonrası 1. gün KB değerleri normal seyretti ve kontrol TiT'de proteinüri saptanmadı. Magnezyum infüzyonu sezaryen sonrası 24. saatte bitirildi. Ameliyat sonrası 3. gün hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Gebelik, trombojenik aktivitenin arttığı edinsel bir durumdur. Gebeliğe bağlı koagülasyon sistemindeki değişiklikler, kalıtsal trombofilili nedeni ile sahip olunan trombojenik eğilimi arttırarak klinik hastalık oluşumuna neden olabilir (8, 9).

Trombofilili, arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna yatkınlığın artmasıdır. Gebelikte oluşturabileceği komplikasyonlar arasında tromboembolizme ek olarak, erken ciddi preeklampsi, plasental infarkt ve ayrılma, IUGR ve ölü doğum bulunmaktadır. Trombofilili herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) olabilir. Kazanılmış trombofilinin en sık nedeni antifosfolipid antikör sendromudur (APA). Kalıtsal trombofililer arasında Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin eksikliği, Aktive protein C rezistansı (APCR), Protrombin G20210 mutasyonu, Hiperhomosisteinemi- MTHFR (Metilen tetrahidrofolat redüktaz) mutasyonu yer alır.

APCR nedeni olarak faktör V' deki bir nokta mutasyonu ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon 'Faktör V Leiden (FVL)' olarak adlandırılmıştır. FVL mutasyonu, faktör V geninde ekson 10'da 1691. pozisyonadaki adenin bazının yerine guaninin gelmesi (G1691A) ile oluşan bir nokta mutasyonudur. Mutant faktör V proteini, aktive protein C'ye dirençli hale gelir (10). Mutasyon otozomal dominant geçer. Homozigot mutasyonların venöz tromboz riskini 80 kez arttırdığı, heterozigot taşıyıcılarda ise bu riskin 7 kez artmış olduğu bilinmektedir (11).

FVL mutasyonu kalıtsal trombofililerin en sık nedenidir ve trombozların % 40'ından sorumludur (12). FVL heterozigot mutasyonu % 5- 10 oranında, homozigot mutasyon ise % 0,04 oranında görülmektedir (7, 13).

Yakın takip ve agresif tedaviden yararlanabilecek popülasyonu belirlemek için, hangi hastaların preeklampsi gelişimi için risk altında olduğunu tahmin etmek önemlidir. Anormal plasantasyon, tromboz gelişimine eğilimde artışla ilişkilidir. Böyle bir komplikasyon, genetik trombofilik mutasyonlar ile

ayrıca gebelik gibi kazanılmış bir risk faktörünün birlikteliği ile gelişebilir (14). Trombofilili ve gebelik komplikasyonlarının ilişkisi yetersiz fetoplazental dolaşımdan kaynaklanabilir (15). Preeklampsi, vasküler, endotelial hasar ve koagülasyon problemleri ile birlikte olabildiğinden, kalıtsal veya kazanılmış trombofilili bu patolojide önemli bir rol oynayabilir.

Preeklampsi için bilinen risk faktörlerinden başka genetik ve çevresel etkenler de araştırılmaktadır. Genetik etkenler arasında ailesel trombofililer ön plana çıkmaktadır. Literatürde birbiri ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda trombofilili ile ağır preeklampsi ve diğer KGS arasında anlamlı ilişki bulunurken (4, 6, 16) bazılarında ise ilişki olmadığı belirtilmiştir (17- 23).

Arias ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada plasentasında trombotik lezyonları olan kadınların tamamında preeklampsi, erken doğum, IUGR veya ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlar olduğu, 13 kadının 10'unda (% 77) kalıtsal trombofilili bulunduğu saptanmıştır.

Rodger ve arkadaşlarının 10 tane prospektif çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde FVL mutasyonu ile gebelik kayıpları arasında anlamlı ilişki bulunmuş, fakat FVL ve protrombin gen mutasyonları ile preeklampsi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (17). Benzer şekilde Said ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada da FVL mutasyonu ile ablasyo plasenta ve ölü doğum arasında ilişki bulunmasına rağmen preeklampsi ile ilişki bulunmamıştır (18). Debeer ve arkadaşları şiddetli preeklampsi gelişen 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada FVL mutasyonu taşıyıcılığını benzer oranda bulmuşlar ve trombofilili ile şiddetli preeklampsi arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir (22). Kjelberg ve arkadaşlarının FVL mutasyonu olan 491 gebe ile 1055 sağlıklı gebeyi karşılaştırdıkları çalışmada KGS ile FVL mutasyonu arasında ilişki bulunmamıştır (23).

Kupfermanc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise şiddetli obstetrik komplikasyon gelişen 110 kadında trombofilili sıklığı % 65, 110 kişilik kontrol grubunda ise % 18 olarak bulunmuştur. Şiddetli obstetrik komplikasyonları olanlarda kombine trombofilili insidansı anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. Bu çalışmada preeklampsi gelişen kadınlarda FVL, Protrombin ve MTHFR 667 mutasyonlarının sıklığı daha fazla bulunmuştur (15).

Trombofili ve Preeklampsi
Thrombophilia and Preeclampsia

Benzer şekilde Dudding ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde, FVL mutasyon taşıyıcılığının ağır preeklampsi riskini 2.9 kat arttırdığı ve bu mutasyonu taşıdığı bilinen kişilerin gebeliklerinin yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (25). Lykke ve arkadaşlarının yaptığı geniş prospektif çalışmada FVL mutasyonu ile şiddetli preeklampsi, IUGR ve ablasyo plasenta arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Bizim olgumuzda da, FVL mutasyonu bulunmakta idi ve bu durum ani gelişen şiddetli preeklampsi ile sonuçlandı.

SONUÇ

Preeklampsi, gebeliklerin yaklaşık % 3- 14 ünü kapsayan, gelişmekte olan ülkelerde ve primigravid gebelerde daha sık görülen, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir. Gebelikte hemostatik ve fibrinolitik sistemde görülen değişiklikler koagülasyona yatkınlık durumunu ortaya çıkarır. Gebelikte zaten var olan hiperkoagüabilite durumuna kazanılmış veya kalıtsal koagülopatilerin eklenmesi preeklampsi ve komplikasyonlarının gelişme riskini arttırdığından trombofilisi olan hastalar preeklampsi açısından dikkatli takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of preeclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(7):576-82.
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):67-75.
3. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1042-8.
4. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109(2- 3):73-81.
5. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(1):36-40.
6. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33(3):443-56.
7. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1320-5.
8. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15(8):1830-3.
9. Franco C, Walker M, Robertson J, et al. Placental infarction and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):929-34.
10. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
11. Spina V, Aleandri V, Morini F. The impact of the factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 2000;6(3):301-6.
12. Aznar J, Villa P, Espana F, Estelles A, Grancha S, Falco C. Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med* 1997;130(2):202-8.
13. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13(2):166-71.
14. Driul L, Damante G, D'Elia A, Ianni A, Springolo F, Marchesoni D. Genetic thrombophilias and uterine artery Doppler velocimetry and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(3):265-70.
15. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340(1):9-13.
16. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005;46(6):1270-4.
17. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292.

18. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(2):250-5.
19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96.
20. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):5-13.
21. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14-20.
22. Deveer R, Engin-Ustun Y, Akbaba E, et al. Association between Pre-eclampsia and inherited thrombophilias. *Fetal Pediatr Pathol* 2013;32(3):213-7.
23. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(5):469.e1-8.
24. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998;7(6):277-86.
25. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91(4):700-11.