

EUROPEAN SCHOOL OF PERINATAL MEDICINE  
3-4 Aralık 2009  
İstanbul, TÜRKİYE

## TROMBOFİLİ ve IUGR

Prof. Dr. Turgay Şener  
Perinatoloji Bilim Dalı  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
TÜRKİYE

## Obstetride Hiperkoagülabilite

### Giriş:

- Gebelik ve lohusalık VTE için iyi bilinen risk faktörleridir.
- Gebelerde yaşa göre ayarlanmış olan insidans gebe olmayanlara göre **4-50 kez daha yüksektir.**



Plasenta hızla gelişen damarsal yapısı ve daha yavaş olan kan akımı nedeniyle kolaylıkla etkilenebilir.

Heit JA, et al. *Ann Intern Med* 2005;143:697

## Obstetride Hiperkoagülabilite

### Patogenez ve risk faktörleri:

- Gebelik ve lohusalık **Virchow's triad'ının 3 bileşeni ile önemli ölçüde ilişkilidir.**



Greer IA, et al. *Lancet* 1999;353:1258

## Obstetride Hiperkoagülabilite

### Hiperkoagülabilite: fizyolojik

#### • Bazı pıhtılaşma faktörlerinde artış:

- fibrinojen, II, VII, VIII, IX, X
- Protein S'de azalma

#### • Aktive Protein C'ye direncin özellikle 2. ve 3. üçayda giderek artması

#### • Fibrinolitik inhibitörlerde artış (PAI-1 and PAI-2)

ACOG Practice Bulletin 19, ACOG 2000, Washington DC  
Walker MC, *Am J Obstet Gynecol* 1987;177:162

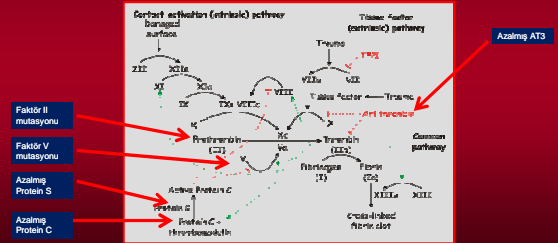
## Obstetride Hiperkoagülabilite

- Gebelikte ilişkili olmayan kalıtsal veya edinsel trombofililer riski artırır.

### Kalıtsal trombofililer:

- APC Rezistansı (*F.V Leiden ve diğerleri*)
- Prothrombin gen mutasyonu (*G20210A*)
- AT III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Disfibrinogenemi
- Plasminogen Activator Inhibitor gen mutasyonu (*nadir*)
- *Thrombomodulin gen mutasyonu (nadir)*
- *Hiperhomosisteinemi / MTHFR polimorfizmi*

## Uyarıcı neden olarak kalıtsal nedenler



## Obstetride Hiperkoagülabilité

### Edinsel trombofili

- Antifosfolipid sendromu (APS)
- Kansér (7 x risk)
- Hafif folik asid, Vit.B12 veya B6 eksikligi
- Bazı persistan inflamatuvar durumlar, örneğin inflamatuvar barsak hastalığı
- Myeloproliferatif hastalıklarla birlikte
- Trombositosis
- Polisitemi
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Behçet hastalığı
- Nefrotik sendrom
- Kalp yetmezligi
- Yeni miyokardial enfarkt veya inme

## Anti Fosfolipid Sendromları

### Tip I Sendrom

- DVT (PE ile birlikte veya değil)

### Tip II Sendrom

- Koroner arter trombozu
- Periferik arter trombozu
- Aortik tromboz
- Karotid arter trombozu

### Tip III Sendrom

- Retinal arter trombozu
- Retinal ven trombozu
- Serebrovasküler tromboz
- Geçici iskemik atak

### Tip IV Sendrom (nadir)

- Tip I, II ve III karışımı

### Tip V Sendrom (retal kayıp)

- Plasental vasküler tromboz
- İlk üçüya'da sıktr
- 2. ve 3. üçayda görülür
- Maternal trombositopeni

### Tip VI Sendrom

- Artmış APA
- Klinik belirti yoktur

Blick RL, Clin Appl Thromb Hemost 2001;7(4):241-258

## Uyarıcı neden olarak Anti Fosfolipid Antikorlar

### Prokoagülan etkiler

1. Aktive Protein C'nin inhibisyonu. (F Va ve F VIII a'nın azalmış yıkımına yol açar)
2. AT III aktivitesinde inhibisyon
3. Tissue Factor (TF) yolağının aktivasyonu
3. Membranlardaki *annexin 5* kalkanının hasar görmesi

## Uyarıcı neden olarak Anti Fosfolipid Antikorlar

### Prokoagülan etkiler

5. B<sub>2</sub>-GP1'in antikoagulan aktivitesinin inhibe olması
6. Fibrinlizis'in inhibisyonu (Plasminogen Activator Inhibitor-1 de artış)
7. Endotel hücrelerinin aktivasyonu

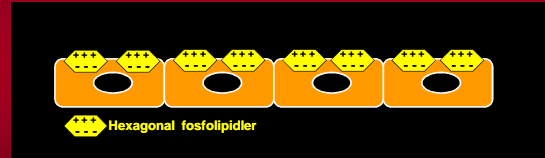
## Uyarıcı neden olarak Anti Fosfolipid Antikorlar

### Prokoagülan etkiler

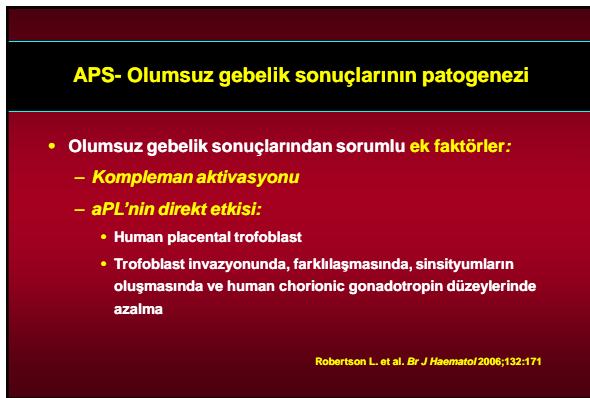
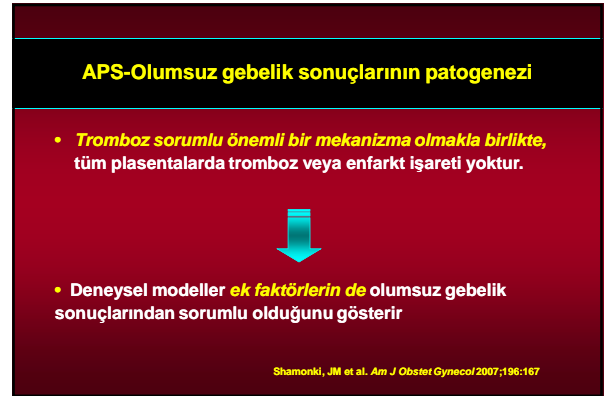
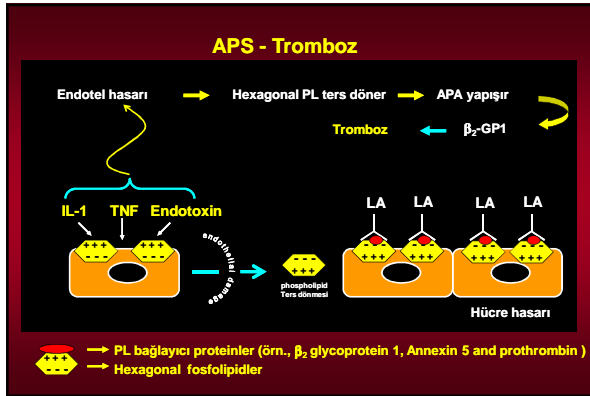
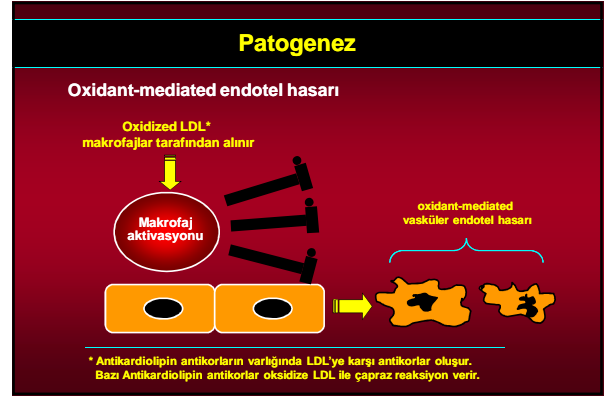
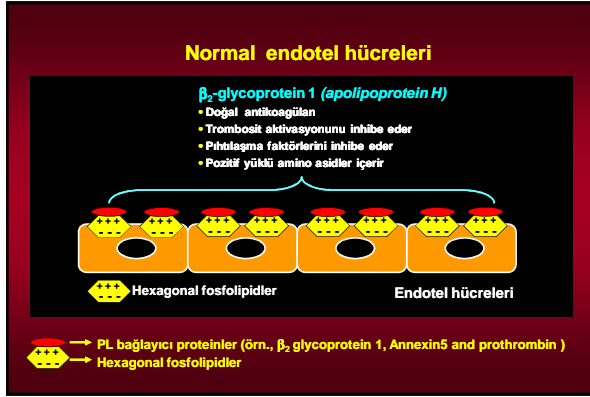
8. Endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması ve nötrofil ve lökositlerin endotele yapışması.
9. Nötrofillerin aktivasyonu ve degranülasyonu.
10. Trombosit aktivasyonunun güçlenmesi ve artmış agregasyon.

## Patogenez

### Normal endotel hücreleri



- Negatif yüklü fosfolipidler sağlam hücre membranının iç yüzünde yerleşiktir
- Dolayındaki APA ile bağlanamazlar



### Trombosit aktivasyonu ve Plasenta (1)

1. Aktive olmuş trombositler biyoaktif peptidleri salgılar (VEGF, UGF-1, vb.).
2. Trombositlerden türetilen çözünür faktörler ekstravillöz trofoblastların göç ve farklılaşmasını düzenler.
3. Trombosit aktivasyonu aynı zamanda mikropartikül oluşumuna yol açarak plasental gelişim ve fonksiyonu engeller.

Iserman B, et al. Thrombosis Research 2009; 123:S85-7

### Trombosit aktivasyonu ve Plasenta (2)

- Trofoblastlar yüksek Tissue Factor (thromboplastin) düzeyleri içerir ve prokoagülan tabiattadırlar.
- Trofoblast farklılaşması yoğun TF içeren mikropartikül oluşumuna yol açar.
- Patolojik gebeliklerde dolaşımında önemli ölçüde daha fazla sinsityotrofoblast-türevli mikropartiküller mevcuttur.

### Mikropartiküller ve Plasenta (1)

- Mikropartiküller altivasyon veya apoptosis sonucunda hücre membranından dökülürler.
- Normal fizyolojik durumlarda ve gebelikte kan dolaşımında bulunurlar.
- Düzeyleri bazı hastalık durumlarında ve gebelik komplikasyonlarında artar.

Aharon A. Thrombosis Research 2009;123:S88-92

### Mikropartiküller ve Plasenta (2)

- Mikropartiküller pıhtılaşmanın başlamasında ve trombus oluşumunda baskın rol oynar.
- Adezyon molekülleri ve Tissue Factor (TF) içerirler.
- Mikropartikül membranlarındaki fosfolipidler TF'ü aktive ederler ve prokoagülan TF-VIIa kompleksi oluştururlar.

Aharon A. Thrombosis Research 2009;123:S88-92

### Plasental disgenesis'te son aşamalar

- Prokoagülan TF-VIIa kompleksi pıhtılaşmayı başlatır.
- Mikro ve makro vasküler trombozlar oluşur.
- **Sonuç :**
- Fizyolojik miktarlarda: Normal plasental gelişim
- Suprafizyolojik miktarlarda: Hafiften şiddetliye plasental lezyonlar ve plasenta kaynaklı gebelik komplikasyonları.

### Trombofili ile ilişkili gebelik komplikasyonları

- Gebeliğe-bağlı maternal tromboz
- Tekrarlayan gebelik kayıpları
- İntrauterin (Fetal) gelişim kısıtlılığı (IUGR)
- Erken/ Şiddetli Preeklampsi
- Placental ablasyon
- Geç fetal ölüm

ACOG Practice Bulletin # 68, 2005;106:1113  
Rey E, et al. Lancet 2003, 361:901-8

## Plasenta Patolojileri

Hiçbir plasental lezyon sadece gebeliğe özgü değildir.

- Artmış sinsiyal düğümler
- Artmış intevillöz fibrin
- Yaygın perivillöz fibrin birikimi (maternal floor infarction)
- Villöz enfarkt
- Distal villöz hipoplazi – azalmış plasental ağırlık
- İnce umbilikal kord
- Fetal trombotik vaskülopati
- Hyalinize avasküler villüsler
- Kronik perivaskülit-villit
- Villöz koranjiozis

## Histopathologic evaluation of placentas and its correlation with fetal outcome

F. Canaz, S. Kabukcuoglu, Kamil T. Sener, et al.

	Morbidity (-) (n=185)	Morbidity (+) n=129	p
Syncytial knots	91	80	0.025
Perivillous fibrin deposition	81	50	0.005
Peripheral infarction	17	25	0.015
Central infarction	6	18	0.001
Fetal thrombotic vasculopathy	1	2	0.001

## Histopathologic evaluation of placentas and its correlation with fetal outcome

F. Canaz, S. Kabukcuoglu, Kamil T. Sener, et al.

	Mortality (-) (n=185)	Mortality (+) n=129	p
Perivillous fibrin deposition	131	8	0.032
Maternal floor infarction	5	3	0.004
Villitis	41	8	0.001
Fetal thrombotic vasculopathy	1	2	0.001

## İntrauterin (Fetal) Gelişme Kısıtlılığı

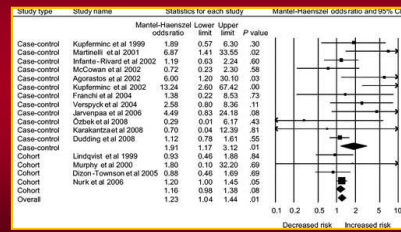
- Fetal ağırlığın, gebelik haftasına göre 3-5-10. yüzdeliğin altında olmasıdır.
- Morbidite, mortalite ve uzun-süreli olumsuz etkiler ile birlikte dir.

• ACOG, 2008

## Olgu-kontrol çalışmaları

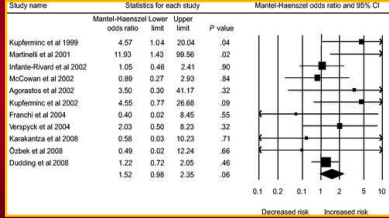
- Kupfermanc et al, 1999
- Martinelli et al, 2001
- Agorastos et al, 2002
- Infante-Rivard et al, 2002
- Kupfermanc et al, 2002
- McCowan et al, 2003
- Franchi et al, 2004
- Verspyck et al, 2005
- Jarvenpaa et al, 2006
- Engel et al, 2006
- Stonek et al, 2007
- Karakantzka et al, 2008
- Özbek et al, 2008
- Dudding et al, 2008

## Meta-analiz: V Leiden - IUGR



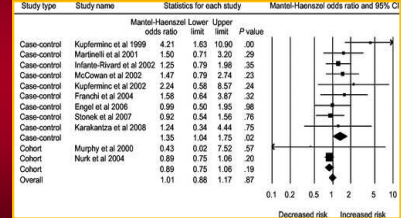
Facco F, et al. Obstet & Gynecol, 2009

## Meta-analiz: Prothrombin G20210A - IUGR



Facco F, et al. Obstet & Gynecol, 2009)

## Meta-analiz MTHFR C677T- IUGR



Facco F, et al. Obstet & Gynecol, 2009)

## Sonuç (1)

- Günümüzde trombofilili-IUGR ilişkisi hakkındaki veriler tutarsızdır. Çalışmaların çoğunluğu yetersiz hasta sayıları ile gerçekleştirilen olgu-kontrol çalışmalarıdır. Meta-analizler yapı itibarı ile mükemmel olmaktan uzaktır ve yönetime özgü bazı zayıflıkları içerirler.

## Sonuç (2)

- Sonuç olarak, trombofilili ve IUGR arasındaki ilişkiyi göstermeye yönelik daha güçlü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## NORMAL PLASENTAL DOLAŞIM



M

M

## 26 yaşında, G1, 35. gebelik haftası

- Hipertansiyon
- Ödem
- Şiddetli IUGR
- Oligohidramnios
- Bulguları ile sevk edildi.
- Aile öyküsü trombofilili düşündürmekte
- Babada myokard enfarktüsü ve inme öyküsü
- Yakın akrabalarında sık rastlanan vasküler tıkanma hastalıkları

## Bulgular:



M

- Şiddetli IUGR
- Oligohidramnios
- Plasental enfarkt alanları
- Patolojik uterine arter Doppler,

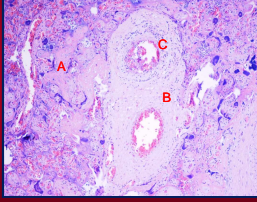
Kan tetkiki : Antitrombin III eksikliği

## Doğum:

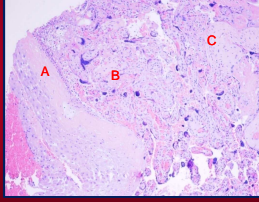
- 2050 g
- 36. gebelik haftası
- Normal neonatal kan sonuçları
- Normal yenidoğan
- Plasental inceleme: multipl fibrin çökelme alanları



## Histolojik Bulgular



- A. Intervillöz fibrin
- B. Vaskülit
- C. Kık damarlar da trombozlar (Fetal trombotik vaskülopati)



- A. Perivillöz fibrin birikimi (Maternal taban enfarktu (MIF))
- B. Sinsiyel doğum hiperplazisi
- C. Villit

**Patolojik ultrason bulguları dikkatlice araştırılmalıdır.**

*For every expert, there is an equal and opposite expert.*

Science, Vol. 280, 1998