

## פולימורפיזם של טרומבופיליה מולדת ותוצאות הריון בנשים בהריון הראשון

### **Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women**

Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, Brennecke SP.

*Obstet Gynecol. 2010; 115(1):5-13.*

פרופ' יריב יוגב

סבוכי הריון כגון רעלת הריון, היפרדות שליה, פיגור בגדילה התוך רחמית ומוות עוברי תוך רחמי הינם סיבוכי הריון קשים התורמים באופן ישיר לתמותה הפריננטאלית, אינם תמיד ניתנים לחיזוי או לטיפול במהלך ההיריון (פרט ליילוד שלעיתים צריך להתרחש בשבועות הריון מוקדמים). גם ניהול ההיריון העוקב מעלה שאלות רבות לא פתורות לגבי יכולת החיזוי ו/או המניעה של סיבוכים אלו. בד"כ הגורם להופעת סיבוכים אלו הינו אידיופטי אך ברבים מן ההריונות בהם מופיע סבוך אחד או יותר מהרשומים לעיל ניתן להבחין בבדיקה היסטולוגית של השליה באזורים עם קרישי דם ואוטמים, ממצא המעלה את האפשרות התאורטית שבבסיס האטיולוגי של סיבוכים אלו עומדת האפשרות לקרישויות יתר. מספר גדול של מחקרים מסוג case-control הדגימו קשר בין סיבוכי הריון וטרומבופיליה מורשת אך התוצאות היו הטרוגניות, מעוט מחקרים היו פרוספקטיבים. בנוסף יש מעט מידע לגבי ההתנהלות הטבעית (natural history) של הריונות עם טרומבופיליה תורשתית ידועה ללא כל טיפול.

מטרת מחקר זה הייתה לבדוק באופן פרוספקטיבי את שיעור ואופי סיבוכי ההריון בנשאות אסימפטומטיות של טרומבופיליות מולדות כגון פקטור לידן (FVL), מוטציה בפקטור II ופולימורפיזם ומוטציה ב MTHFR.

המחקר התבצע במלבורן, אוסטרליה במרכז שלישוני. כל הנשים גויסו למחקר לפני שבוע 22 להריון ללא הריון קודם שהסתיים לפני שבוע 20 ללא הסטוריה אישית או משפחתית למחלות טרומבואמבוליות וללא טרומבופיליה אישית או משפחתית ידועה (כולל נוגדנים לאנטיטופוספוליפיד). לא נכללו נשים עם יל"ד כרוני, הפלות חוזרות או הריונות מרובי עוברים. לכל הנשים נשלחו בדיקות דם לאיתור הטרומבופיליות שפורטו לעיל, אך הבדיקות עצמן בוצעו רק לאחר סיום ההריון.

סה"כ נכללו במחקר כ 1700 נשים, נמצא כי כ 5% מן הנשים היו הטרוזיגוטיות ל FVL כ 2.5% למוטציה בפקטור II וכ 40% היו הטקוזיגוטיות או הומוזיגוטיות למוטציה ב MTHFR. שיעור סיבוכי ההריון (composite outcome) (רעלת הריון ו/או תסמונת HELLP ו/או פגור משמעותי בגדילה התוך רחמית ו/או סבוכי יל"ד ואקלמפסיה ו/או מוות עוברי תוך רחמי ו/או היפרדות שליה או לידה מוקדמת) התרחשו ב 8% מן ההריונות. באנליזת רגרסיה רב משתנית נמצא כי נשאות למוטציה בפקטור II מעלה את הסיכון לסיבוכי הריון

(R.R 3.58, 95% C.I. 1.20-10.61, P=.02). נשאויות הומוזיגוטיות למוטציה ב MTHFR נמצאו מוגנות בפני סיבוכי הריון (R.R 0.26, 95% C.I. 0.08-0.86, P=.03) לא נמצא קשר בין נשאות ל FVL לסיבוכי הריון.

במחקר זה מתואר תוצא ההריון בנשים שנבדקו לנוכחות טרומבופיליה תורשתית אך תוצאות הבדיקה היו עלומות הן להרה והן לרופא המטפל. בצורה זו ניתן היה לבדוק באופן פרוספקטיבי ולא מוטה את השפעת הטרומבופיליה על תוצאות ההריון. למחקר תצפיתי זה מספר תוצאות חשובות האחת היא כי נשאות למוטציה בפרוטרומבין II מעלה באופן משמעותי את הסיכון לתוצאות הריון לא רצויות, בעיקר היפרדות שליה. כמו כן נמצא כי שיעור סיבוכי ההריון הינו נמוך יותר בנשים עם נשאות הומוזיגוטית למוטציה ב MTHFR. יש ליזכור שכל הנשים שנכללו במחקר הינם נשים ללא סיבוכי הריון קודמים משמעותיים וייתכן כי נשים להם הייתה מתגלה טרומבופיליה על רקע סיפור אישי או משפחתי או על בסיס רקע הריוני קודם היו מבטאות פנוטיפ שונה של אופי ומידת סיבוכי ההריון. כמו כן במחקר זה לא נמצא קשר בין נוכחות נשאות הטרומבופיליה ל FVL ובין סיבוכי הריון קשים. מחקר זה מצטרף לעוד מספר מחקרים בשנים האחרונות התומכים גם הם בתצפית זו.

מחקר זה מעלה את האפשרות למחקר פרוספקטיבי אקראי של טיפול בנוגדי קרישה בנשים נשאויות למוטציה בפקטור II מתוך מטרה להפחית את שיעור סיבוכי ההריון.