

Hereditær trombofili og svangerskapskomplikasjoner



Prosjektoppgave

Skrevet av stud.med Ingvild Strøm kull V06

Veileder: Eva-Marie Jacobsen, avdeling for blodsykdommer
Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

26.01.2011

Innhold

1. ABSTRACT	4
2. FORKORTELSER BRUKT I OPPGAVEN	5
3. INNLEDNING	6
4. METODE	7
5. HEMOSTASE	8
5.1 KOAGULASJONSKASKADEN	8
5.2 KOAGULASJONSINHIBITORER	9
6. TROMBOFILI	10
6.1 FAKTOR V LEIDEN	10
6.2 PROTROMBIN-GENMUTASJON	10
6.3 PROTEIN C, S-MANGEL.....	10
6.4 ANTITROMBIN-MANGEL	11
7. SVANGERSKAPSKOMPLIKASJONER	12
7.1 RESIDIVERENDE SPONTANABORT OG FOSTERDØD.....	12
7.2 PREEKLAMPSI	13
7.3 INTRAUTERIN VEKSTRETARDASJON (IUGR).....	14
7.4 ABRUPTIO PLACENTA.....	15
8. RESULTATER	16
8.1 RESIDIVERENDE SPONTANABORTER OG FOSTERDØD.....	16
8.2 PREEKLAMPSI	18
8.3 IUGR.....	19
8.4 ABRUPTIO PLACENTA.....	21

9. DISKUSJON.....	21
9.1 FVL	22
9.2 PROTROMBINMUTASJONEN.....	24
9.3 MANGEL PÅ PROTEIN C, PROTEIN S ELLER ANTITROMBIN	25
10. KONKLUSJON.....	27
10.1 SCREENING?	27
10.2 BEHOV FOR VIDERE FORSKNING	27

1. Abstract

The objective of this study was to assess the relationship between hereditary thrombophilias and pregnancy complications. This study included Factor V Leiden, prothrombin gene mutation and deficiencies of protein C, protein S and antithrombin. The included adverse pregnancy outcomes were fetal death, recurrent pregnancy loss, preeclampsia, growth restriction and abruptio placenta.

A review of the literature was done by searching PubMed and including case-control studies and cohort studies that investigated this relationship. Meta-analyses were also included.

Case-control studies have shown that Factor V Leiden and the prothrombin gene mutation may be associated with recurrent pregnancy loss and fetal death. Women with Factor V Leiden and prothrombin mutation do not have an increased risk for preeclampsia or growth restriction. The cohort studies that have evaluated the association between Factor V Leiden or prothrombin mutation and placental abruption have been underpowered to detect a significant association that was discovered by case-control studies.

An association between protein S deficiency and both recurrent pregnancy loss and fetal death has been demonstrated. However these studies are of poor quality. No such association was found with antithrombin deficiency or protein C deficiency. No association was found between deficiency of protein S, protein C or antithrombin and preeclampsia or placental abruption. There are no studies with acceptable quality that assess whether these thrombophilias are associated with intrauterine growth restriction.

It is an urgent need for more studies to elucidate the relationship between hereditary thrombophilias and pregnancy complications.

2. Forkortelser brukt i oppgaven

FVL: Faktor V Leiden

TF: Tissue factor

TFPI: Tissue Factor pathway inhibitor

APC: Aktivert protein C

GU: Gestasjonsuke

RPL: Recurrent pregnancy loss (residiverende spontanabort)

IUGR: Intra uterine growth restriction (vekstretardasjon)

BT: Blodtrykk

OR: Odds ratio

CI: konfidensintervall

3. Innledning

Trombose innebærer dannelsen av en blodpropp i et blodkar eller i hjertet, og kan være arteriell eller venøs. Trombofili er en tendens til å få trombose, som kan være både arvelig og ervervet. Flere arvelige mutasjoner gir økt trombasetendens. Av de ervervede trombofilie, er antifosfolipidsyndrom den viktigste.

Residiverende spontanaborter, preeklampsi, intrauterin veksthemming og placentalsløsning er relativt vanlige svangerskapskomplikasjoner som fører til betydelig morbiditet og mortalitet. Disse svangerskapskomplikasjonene er assosiert med en sviktende placentafunksjon, men årsaken til dette er ukjent.

Det har blitt vist at kvinner med antifosfolipidsyndrom har økt risiko for residiverende spontanaborter, fosterdød, intrauterin vekstretardasjon og preeklampsi (1;2). Dette har ført til hypoteser om andre trombofilier kan gi økt risiko for svangerskapskomplikasjoner. Trombose i blodkar i placenta har dermed blitt lagt frem som en mulig årsak til placentasvikt.

Hensikten med denne oppgaven er å gjennomgå litteraturen for å belyse spørsmålet om kvinner med arvelig trombofili har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner. I denne oppgaven inkluderes svangerskapskomplikasjonene: Residiverende spontanabort, preeklampsi, intrauterin veksthemming og placentalsløsning. Venøs trombose i svangerskapet hos kvinner med trombofili er solid dokumentert og inkluderes ikke i oppgaven. Det fokuseres på arvelige trombofilier, og oppgaven inkluderer: Faktor V Leiden (FVL), protrombinmutasjonen, mangel på protein C, mangel på protein S og antitrombinmangel.

4. Metode

Denne oppgaven er en litteraturstudie hvor det har blitt gjort gjentagende søk på PubMed i perioden 02.06.09-13.10.10. Søkeord for svangerskapskomplikasjoner har vært: pregnancy complications, adverse pregnancy outcome, spontaneous abortion, miscarriage, recurrent pregnancy loss, RPL, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction, IUGR, abruptio placenta og placental abruption. Disse søkeordene har blitt kombinert med søkeord for trombofili: thrombophilia, factor V Leiden, prothrombin mutation, Protein C deficiency, Protein S deficiency og antithrombin deficiency.

For eksempel har et typisk søk for preeklampsi vært: (thrombophilia OR factor v leiden OR fvl OR pt mutation OR prothrombin OR prothrombin mutation OR protein S deficiency OR protein C deficiency OR antithrombin deficiency) and (preeclampsia) and (etiology OR cause OR association). Det har blitt søkt etter de ulike svangerskapskomplikasjonene separat.

I tillegg har artikler blitt funnet ved å gjennomgå referanselisten til relevante artikler. Foretrukket studiedesign har vært store kohortstudier og metaanalyser basert på disse, men siden det kun er et fåtall er det også tatt med metaanalyser av kasus-kontrollstudier. Et stort antall abstrakter har blitt studert og 111 artikler har blitt plukket ut og lest. Av disse har 43 blitt valgt ut og brukt i denne oppgaven.

5. Hemostase

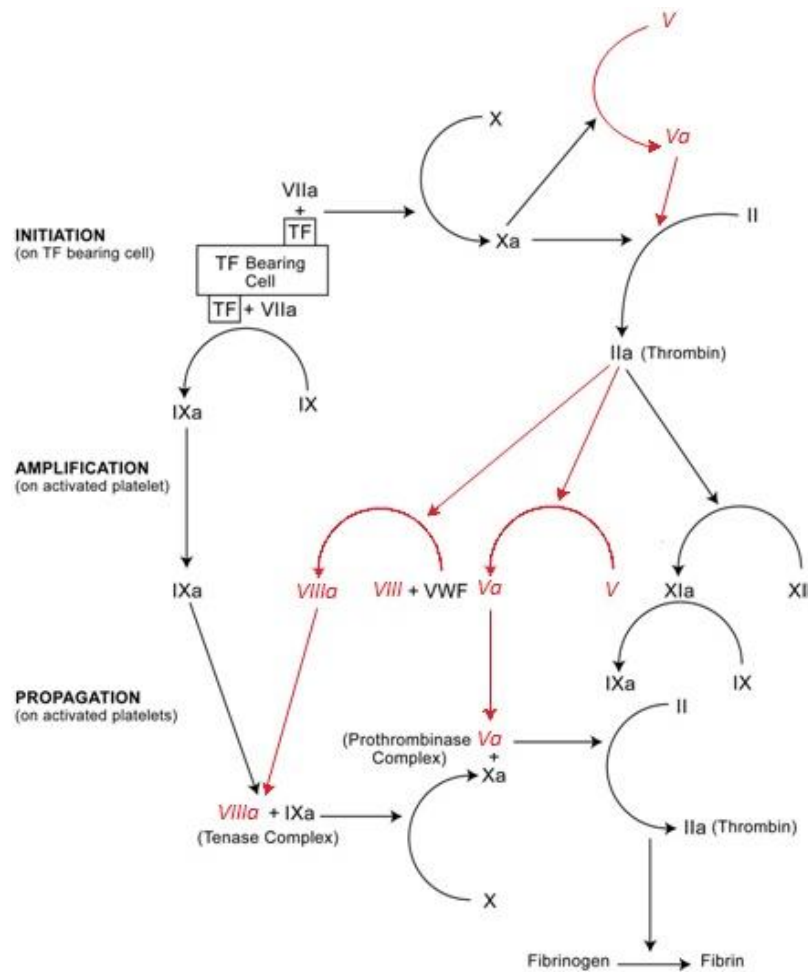
Hemostase er fellesbetegnelsen på de prosessene i kroppen som bidrar til å stanse blødning. For å forstå hvordan trombofilier gir økt risiko for trombose, må man kjenne til koagulasjonskaskaden og systemer som virker koagulasjonshemmende.

5.1 Koagulasjonskaskaden

Koagulasjonskaskaden deles inn i tre faser: Initierings-, amplifikasjons- og propageringsfasen. Plasmakoagulasjonen initieres ved at faktor VII kommer i kontakt med tissue faktor (TF) (Se figur) (3). TF finnes i fibroblaster og glatte muskelceller omkring endotelet, og er normalt ikke i sirkulasjonen (4). Skade på et blodkar fører til dannelse av en plateplugg og eksponerer TF som fører til en aktivering av koagulasjonskaskaden. I denne kaskaden aktiveres koagulasjonsfaktorer, som igjen aktiverer andre koagulasjonsfaktorer. Til slutt spaltes protrombin til trombin (4).

Det dannes først bare en liten mengde trombin, men via feedbackmekanismer aktiverer trombin faktor V, VIII, og XI og fører dermed til en betydelig amplifikasjon (4).

Tenasekomplekset og protrombinasekomplekset, er to sentrale komplekser i propageringsfasen. Begge kompleksene er avhengig av negativt ladet fosfolipid og kalsium (3). Tenasekomplekset består av faktor IXa med faktor VIIIa som kofaktor. Tenasekomplekset spalter og aktiverer faktor X. Faktor Xa inngår i protrombinasekomplekset med faktor Va som kofaktor (4). Protrombinasekomplekset spalter protrombin, slik at det dannes store mengder trombin, som spalter løselig fibrinogen til fibrin. Fibrinet er ikke løselig, og felles ut som et nettverk på blodplatepluggen. Røde blodlegemer fanges i nettverket, og blødningen stoppes (3).



Modified from Vine AK, 2009(4)

5.2 Koagulasjonsinhibitorer

Når koagulasjonskaskaden aktiveres, blir det samtidig satt i gang koagulasjonshemmende systemer for å hindre ukontrollert koagulasjon og trombose. De tre viktigste systemene er TFPI(Tissue Factor pathway inhibitor)-systemet, antitrombinsystemet, og Protein C/ Protein S-systemet (3).

TFPI-systemet hemmer TF/FVIIa-komplekset, og hemmer dermed initieringen av koagulasjonen (4). Antitrombin hemmer trombin, TF/FVIIa-komplekset, faktor IX og X (3). Protein C aktiveres av trombin, som etter binding til membranproteinet trombomodulin får antikoagulante egenskaper og mister evnen til å spalte fibrinogen til fibrin (3;4). Protein S virker som kofaktor for aktivert protein C (APC), og sammen inaktiverer de FVa og FVIIIa (3;4).

6. Trombofili

Trombofili betegner en økt tendens til trombose. Det finnes mange typer trombofilier, både arvelige og ervervede, som gir ulik risiko for trombose. Her omtales de vanligste og klinisk viktigste arvelige trombofiliene.

6.1 Faktor V Leiden

Faktor V Leiden er en mutasjon i genet for faktor V som fører til at arginin erstattes av glutamin i posisjon 506, der APC skal spalte FVa (5). Dette fører til at den APC-medierte inaktivering av faktor Va går mye langsommere, noe som resulterer i økt koagulasjonstendens (6). Dette kalles APC-resistens. Undersøkelse av blodgivere i Oslo har vist en prevalens på så mye som 7-8 % (Sandset upubliserte resultater). Omtrent 0,3 % av befolkningen er homozygot bærere av denne punktmutasjonen (3).

6.2 Protrombin-genmutasjon

Protrombin er et vitamin K-avhengig protein som spaltes av protrombinasekomplekset til trombin under propageringsfasen i koagulasjonen (se over) (5). Hos ca 1 % av blodgivere i Oslo (Sandset upubliserte resultater) er det en enkeltbasemutasjon fra G til A i en ikke-translatert del av genet som fører til økt serumkonsentrasjon av protrombin, og dermed økt koagulasjonsaktivitet (3).

6.3 Protein C, S-mangel

Mangel på Protein C eller Protein S er mye sjeldnere enn faktor V Leiden og protrombinmutasjonen, men gir en mer alvorlig trombofili. Prevalensen av arvelig protein C mangel og protein S mangel ble i undersøkelser av skotske blodgivere funnet å være henholdsvis 1 av 500 og 0,03 % - 0,13 %, som tilsvarer ca 1 av 3300 til 1 av 750 (7;8). Redusert mengde Protein C eller Protein S, gir nedsatt inaktivering av FVa og FVIIIa og dermed økt risiko for trombose.

6.4 Antitrombin-mangel

Heterozygot mutasjon i antitrombingenet fører til nedsatt mengde av antitrombin eller nedsatt antitrombinaktivitet på tross av normal mengde. I en tverrsnittsstudie av kanadiske blodgivere var prevalensen av antitrombinmangel 2/1000 (9). Personene med antitrombinmangel får en uttalt trombosetendens, fordi hemmingen av TF/FVIIa-komplekset, FIX og FX er ineffektiv.

7. Svangerskapskomplikasjoner

7.1 Residiverende spontanabort og fosterdød

7.1.1 Definisjoner

I ulike studier brukes det ofte ulike definisjoner på spontanabort, residiverende spontanabort og fosterdød, noe som vanskeliggjør tolkning av resultatene. WHO definisjonen på fosterdød (dødfødsel) er tap av foster der fødselsvekten er over 500g. Dersom fødselsvekten er ukjent brukes fullgåtte 22 svangerskapsuker (10). Tap av foster før dette regnes som spontanabort. Tidlig spontanabort tilsvarer spontanabort i 1. trimester (uke 0-12), og sen spontanabort tilsvarer tap av foster i 2. trimester frem til fosteret er levedyktig. Tidlig spontanabort deles inn i preembryonal (<5 uker) og embryonal (5-10 uker) (11). For både tidlig og sen spontanabort kreves det at graviditeten er bekreftet med ultralyd. Dersom HCG-graviditetstest er positiv, men ultralyd er negativ betegnes tapet som biokjemisk spontanabort (12). Residiverende spontanaborter (RPL) er definert som tre eller flere påfølgende spontanaborter (13).

7.1.2 Epidemiologi

Omtrent 15 % av alle svangerskap ender i spontanabort (13-15). Noen kvinner gjennomgår mange spontanaborter, og epidemiologiske studier har vist at så mange som 1-2 % av kvinner har erfart residiverende spontanaborter (13). Det er 5-6 tilfeller av fosterdød per 1000 fødsler i Norge (16).

7.1.3 Etiologi

Residiverende spontanaborter

Det er noen etablerte årsaker til residiverende spontanabort, men i 50 % av tilfellene forblir årsaken ukjent (11;13). Anatomiske anomalier hos mor forårsaker 10- 15 % av RPL (13). Intrauterine myomer er assosiert med residiverende spontanaborter dersom de er større enn 5 cm eller dersom de er lokalisert til submukosa (13). Omtrent 2-4 % av residiverende spontanaborter er assosiert med en balansert translokasjon hos

foreldrene (11;13). Foreldrene er fenotypisk normale (11), men har økt risiko for å få et foster med ubalanserte translokasjoner, som oftest resulterer i tidlig spontanabort (17). Dårlig kontrollert diabetes mellitus type I og hypotyreose er assosiert med økt risiko for spontanabort (11;13;14).

Fosterdød

Infeksjoner i svangerskapet forårsaker ca 15 % av tilfellene av fosterdød og de viktigste agens er Toksoplasmose, Cytomegalovirus og Parvovirus B19 (18;19). Andre årsaker til fosterdød er føtale anomalier, kromosomavvik hos fosteret og dårlig regulert diabetes mellitus hos mor (16;19-21). Både vekstretardasjon og abruptio placenta er viktige årsaker til fosterdød. Abruptio placenta og IUGR antas å være forårsaket av sviktende placentafunksjon (19), og forandringer i placenta finnes hos 30 – 50 % av kvinnene (18). I ca 25 % av tilfellene forblir årsaken ukjent (16). I omtrent halvparten av de uforklarte tilfellene av fosterdød har fosteret en fødselsvekt lavere enn 10. persentilen for gestasjonsalderen (19).

7.2 Preeklampsi

Preeklampsi er en sykdom som preges av hypertensjon, proteinuri og eventuelt ødemer (22). Sykdommen kan ha alvorlige komplikasjoner for mor og fosteret, og det er derfor viktig at den oppdages tidlig (23). Så mange som 5-10 % av alle svangerskap kompliseres med preeklampsi. De fleste av disse er milde former som debuterer nær termin, og forløsning vil være effektiv behandling (23). Utfallet for mor og foster er avhengig av fosterets gestasjonsalder, diagnosetidspunkt, tilstandens alvorlighet, og om mor har andre sykdommer (23). I 10 % av tilfellene debuterer preeklampsi før gestasjonsuke 32, med større risiko for komplikasjoner for fosteret (22;23).

7.2.1 Definisjon

Preeklampsi er en tilstand med hypertensjon og proteinuri. Med hypertensjon menes systolisk blodtrykk (BT) ≥ 140 mmHg og/eller diastolisk BT ≥ 90 mmHg. (22;23) Det kreves to målinger med minst 4-6 timers mellomrom. Signifikant proteinuri

regnes som proteintap over 300 mg/døgn, eller dersom døgnmåling ikke er tilgjengelig, over 300 mg/L som tilsvarer 1+ på urinstix. Det kreves to uavhengige urinprøver med minst 4-6 timers mellomrom (23). Kvinnen har alvorlig preeklampsi dersom hun har systolisk BT \geq 160 mmHg eller diastolisk BT \geq 110 mmHg og/eller proteinuri over 3g/døgn (22).

7.2.2 Etiologi og patogenese:

Årsaken til preeklampsi er ukjent og høyst sannsynlig multifaktoriell (24).

Patofysiologien er ikke fullstendig kartlagt, men hypoteser har blitt fremlagt.

Ufullstendig placentering kan føre til at det utvikles preeklampsi avhengig av inflammatoriske signaler fra placenta og mors respons på disse signalene (23).

Tilstanden er assosiert med en endotelial dysfunksjon med påfølgende trombose og placentainfarkter (23;24). Det har blitt påvist flere risikofaktorer for preeklampsi, der overvekt og insulinresistens er de mest etablerte. Faktorer som øker den inflammatoriske responsen hos mor, slik som infeksjoner og reumatiske sykdommer, kan også gi en økt risiko for preeklampsi.

7.3 Intrauterin vekstretardasjon (IUGR)

Et foster som er lite i forhold til gestasjonsalder (small for gestational age) er oftest definert som fødselsvekt under 10-persentilen for gestasjonsalderen (25;26). Noen av fostrene er normalt små på grunn av genetiske forhold hos foreldrene uten at det foreligger noen patologi. Når et foster ikke når sitt eget vekstpotensial foreligger det intrauterin vekstretardasjon, som skal verifiseres med to målinger (25;27).

7.3.1 Etiologi og patogenese

Intrauterin vekstretardasjon er en manifestasjon av mange mulige tilstander hos mor og fosteret.

Tilstander ved fosteret og placenta:

Kromosomavvik hos fosteret foreligger i omtrent 20 % av tilfellene av vekstretardasjon (25). Trisomi 13, 18 og 21 er de vanligste. Preeklampsi fører til

reduisert perfusjon av placenta og forårsaker trolig 25-30 % av tilfellene av IUGR (25). Tidlig preeklampsi (< 34 uker) fører oftere til vekstretardasjon enn preeklampsi som oppstår sent i svangerskapet (26). I 15-35 % av alle tvillingsvangerskap forekommer det intrauterin veksthemming (26).

Tilstander hos mor:

Flere tilstander hos mor er assosiert med vekstretardasjon, blant annet diabetes mellitus, lav vekt (< 50 kg) før svangerskapet og liten vektøkning under svangerskapet (26). Røyking i svangerskapet kan redusere fostervekst med 135-300g (25). Infeksjoner, slik som cytomegalovirus, rubella, parvovirus og toksoplasmose, kan også føre til IUGR (25;26).

7.4 Abruptio placenta.

Ved abruptio placenta skjer det en for tidlig løsning av placenta fra uterus (28). Dette er viktig årsak til vaginal blødning i tredje trimester (28). Blodet dissekerer seg frem til cervix og fører til vaginal blødning, men i noen av tilfellene er placentaløsningen skjult og blodet akkumuleres bak placenta (28;29). I en norsk studie fant Rasmussen et al at abruptio placenta opptrer i 6,6 av 1000 graviditeter (30).

7.4.1 Etiologi og patogenese

Både etiologien og patogenesen er i stor grad ukjent. Trombose i kar i placenta med påfølgende nekrose og venøs blødning har blitt lagt fram som hypotese (29). Det har blitt vist at fødselsvekt under 5. persentilen i første svangerskap gir en 2,7 ganger økt risiko for abruptio placenta i neste svangerskap (31). Abruptio placenta i første svangerskap gir en 1,9 ganger økt risiko for preeklampsi i neste (31). Abruptio placenta er assosiert med både preeklampsi og vekstretardasjon, og man tenker seg at disse kan ha en felles årsak knyttet til placentasvikt (29). Risikofaktorer for abruptio placenta tillegg til hypertensjon og preeklampsi innbefatter røyking, kokainmisbruk, tvillingsvangerskap og økende alder hos mor (29).

8. Resultater

Problemstillingen for denne oppgaven; Om kvinner med arvelig trombofili har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner, er et kjernespørsmål om årsak. Egnede studiedesign for å svare på et slikt spørsmål er kohortstudier og kasus-kontrollstudier. Denne oppgaven har først og fremst inkludert metaanalyser av kohortstudier og kasus-kontrollstudier fordi mange av enkeltstudiene er små og har liten styrke.

8.1 Residiverende spontanaborter og fosterdød

8.1.1 Faktor V Leiden

I en metaanalyse av kasus-kontrollstudier fant Rey et al en signifikant assosiasjon mellom FVL og residiverende spontanabort definert som 2 eller flere spontanaborter før 13. GU (OR 2,01; 95 % CI 1,13-3,58, $p=0,02$) (32). Dette funnet stemmer godt med det Robertson et al og Kovalevsky et al fant i deres metaanalyser. Det er imidlertid mange av de samme primærstudiene som er inkludert i disse tre metaanalysene, slik at resultatene som forventet blir nokså like. Robertson et al studerte 8 kasus-kontrollstudier og fant at FVL ga en nesten 2 ganger økt risiko for RPL (OR 1,91; 95 % CI 1,01-3,61, $p=0,05$) (33). Basert på 16 kasus-kontrollstudier viste Kovalevsky et al at FVL var assosiert med RPL (OR 1,6; 95 % CI 1,2-2,2, $p=0,002$) (34). Ivanov et al utførte i 2009 en kasus-kontrollstudie og undersøkte assosiasjonen mellom FVL og embryonal RPL (før GU 10) og postembryonal RPL (GU 10-14) hver for seg. De fant en sterkere assosiasjon mellom FVL og RPL i GU 10-14 med OR 3,05 (95 % CI 1,01-9,39, $p=0,047$) (35). Assosiasjonen mellom FVL og embryonal RPL var svakere og ikke signifikant (OR 1,40; 95 % CI 0,45-4,42) (35). Alle disse studiene har vært små kasus-kontrollstudier og metaanalysene har vært preget av heterogenitet (32-34).

Vedrørende fosterdød har Robertson et al funnet en signifikant assosiasjon med heterozygot faktor V Leiden (OR 2,06; 95 % CI 1,10-3,86, $p=0,02$). Rey et al fant

assosiasjonen mellom FVL og fosterdød til å være OR 3,26 (95 % CI 1,82-5,83, $p < 0,0001$).

Det har ikke vært gjort kohortstudier som kun har tatt for seg residiverende spontanaborter eller fosterdød. Rodger et al har nylig gjort en metaanalyse av kohortstudier som viser at FVL er assosiert med tap av foster i svangerskapet (OR 1,52; 95 % CI 1,06-2,19, $p = 0,02$). Men de ulike studiene i metaanalysen hadde ulike endepunkter, i tillegg til at definisjonene var ulike (36). Dette førte til heterogenitet mellom studiene.

8.1.2 Protrombinmutasjonen

Rey et al fant en signifikant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og RPL før uke 13 med OR 2,32 (95 % CI 1,12-4,79, $p = 0,03$) (32). Dette samsvarer med resultater fra Robertson et al som fant en assosiasjon mellom protrombin og RPL OR 2,70 (95 % CI 1,37-5,34, $p = 0,004$) (33). Ivanov et al fant en sterkere signifikant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og RPL både i embryonalperioden (OR 6,63) og postembryonalt (OR 6,56), men konfidensintervallene var vide (henholdsvis 1,73-29,75 og 1,57-31,86) (35). Rey et al fant signifikant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og fosterdød med OR 2,30 (95 % CI 1,09-4,87, $p = 0,03$) (32). Dette ble også funnet av Robertson et al (OR 2,66; 95 % CI 1,28-5,33, $p = 0,009$) (33). Slik som for FVL har de Rey og Robertson inkludert mange av de samme artiklene som tar for seg protrombinmutasjonen og RPL og fosterdød (32;33).

I en metaanalyse av fire kohortstudier som tok for seg protrombinmutasjonen og tap av foster i svangerskapet ble det ikke funnet signifikant assosiasjon (36). Denne metaanalysen inkluderte totalt 9 225 kvinner, hvorav 271 hadde protrombinmutasjonen. Det var stor heterogenitet mellom disse studiene, forklart av ulike definisjoner, og ingen av dem tok for seg kun RPL eller fosterdød.

8.1.3 Andre trombofilier

Det er generelt få studier som tar for seg protein C- og protein S- og antitrombinmangel. Rey et al og Robertson et al har inkludert flere av de samme

studiene i metaanalysene, og har dermed nokså like funn. Rey et al fant ingen signifikant assosiasjon mellom mangel på protein C eller antitrombin og RPL eller fosterdød (32). De fant imidlertid en assosiasjon mellom protein S og RPL (OR 14,72; 95 % CI 0,99-218,01, $p=0,05$), men konfidensintervallet var svært vidt og funnet var basert på kun to små studier ($n=624$). Det kan dessuten diskuteres om resultatet virkelig er statistisk signifikant slik som de selv hevder, da konfidensintervallet inneholder 1, og p -verdien trolig er avrundet. De fant også en assosiasjon mellom protein S og fosterdød (OR 7,39; 95 % CI 1,28-42,83, $p=0,03$), men resultatene kom fra tre små studier ($n=878$) (32).

8.2 Preeklampsi

8.2.1 Faktor V Leiden

I en metaanalyse av 12 kasus-kontroll studier (1 798 kasus og 1 471 kontroller) fant Lin et al at FVL var assosiert med preeklampsi med OR 1,81 (95 % CI 1,14-2,87, $p=0,04$) (37). Det var en signifikant heterogenitet mellom studiene som tok for seg assosiasjonen mellom FVL og preeklampsi (37). Årsaker til denne heterogeniteten er forskjellige diagnosekriterier for preeklampsi mellom studiene, ulik forekomst av trombofili i kontrollgruppene på grunn av ulik etnisitet, og forekomst av andre trombofilier slik som antifosfolipidantistoffer blant kasusene og kontrollene (37). Robertson et al fant signifikant assosiasjon mellom preeklampsi og heterozygot FVL (OR 2,19; 95 % CI 1,46-3,27, $p=0,0001$) (33). Både Lin og Robertson et al baserer seg hovedsakelig på små kasus-kontrollstudier. I en metaanalyse av seks kohortstudier med 860 kasus og 18 340 kontroller, fant Dudding et al resultater som bekreftet funnene fra tidligere metaanalyser med en assosiasjon mellom FVL og preeklampsi med OR 1,49 (95 % CI 1,3-1,96, $p=0,003$) (38). Disse studiene var homogene (38). I en multisenter kohortstudie fra Canada ble 5 162 kvinner fulgt til fødsel, 113 utviklet preeklampsi og det ble valgt ut 443 kontroller. Der ble det ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom FVL og preeklampsi (OR 1,0; 95 % CI 0,4-3,1) (39). I en metaanalyse av seks kohortstudier ($n=14\ 254$) fra 2010 fant Rodger et al at det ikke var noen signifikant assosiasjon mellom FVL og preeklampsi (OR

1,23; 95 % CI 0,89-1,70, $p=0,22$) og det var ingen heterogenitet mellom studiene (36).

8.2.2 Protrombinmutasjonen

Det er sprikende resultater vedrørende assosiasjonen mellom protrombinmutasjonen og preeklampsi. Robertson fant en signifikant assosiasjon med OR 2,54 (95 % CI 1,52-4,23, $p=0,0003$) (33). Verken Lin et al eller Dudding et al fant signifikant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og preeklampsi (37;38). I en stor multisenter kohortstudie ble det ikke funnet assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og preeklampsi (OR 1,8; 95 % CI 0,3-4,7) (39). En slik assosiasjon kunne heller ikke påvises av Rodger et al (OR 1,25; 95 % CI 0,79-1,99) (36).

8.2.3 Andre trombofilier

Robertson et al fant ingen signifikant assosiasjon mellom protein S-mangel og preeklampsi (33). Studiene som tok for seg protein S-mangel og preeklampsi var små med totalt 172 kasus og 20 som hadde protein S-mangel. Vedrørende protein C-mangel og antitrombinmangel ble det heller ikke funnet noen signifikant assosiasjon, og studiene var svært små med kun 63 kasus for protein C-mangel, og 58 kasus for antitrombinmangel (33). En annen kasus-kontrollstudie fant heller ingen assosiasjon mellom preeklampsi og mangel på protein S, C eller antitrombin (40).

8.3 IUGR

8.3.1 Faktor V Leiden

I en metaanalyse av kasus-kontrollstudier fant Howley et al at FVL mutasjon gir økt risiko for IUGR (OR 2,7; 95 % CI 1,3-5,5) (41). Robertson et al utførte en metaanalyse av 4 kasus-kontrollstudier og en kohortstudie og fant ingen signifikant assosiasjon mellom FVL og IUGR (OR 2,68; 95 % CI 0,59-12,13, $p=0,17$) (33). Begge disse studiene har svakheter særlig fordi de hovedsakelig baserer seg på små kasus-kontrollstudier. Flere av studiene som viste sterkest assosiasjon i studien til

Howley et al var av dårlig kvalitet i tillegg til at det var stor heterogenitet mellom studiene (41). Howley et al vurderte også fem kohortstudier, men disse var ikke av stor nok styrke til å oppdage signifikant assosiasjon og hadde ikke kontrollert for kjente confoundere for IUGR (41). Facco et al inkluderte 12 kasus-kontrollstudier og 4 kohortstudier i sin metaanalyse. Det ble funnet en signifikant assosiasjon mellom FVL og IUGR når kasus-kontrollstudiene og kohortstudiene ble vurdert samlet (OR 1,23; 95 % CI 1,04-1,44, $p=0,01$), men ikke ved en separat vurdering av kohortstudiene (OR 1,16; 95 % CI 0,98-1,38) (42). Dudding et al utførte en metaanalyse av kohortstudier og undersøkte assosiasjonen mellom FVL og IUGR. Deres resultater viste OR 1,15 med 95 % CI 0,95-1,39, $p=0,7$ (38). I en metaanalyse fra juni 2010 har Rodger et al basert på 7 kohortstudier, med totalt 1 240 kasus og 19 414 kontroller, ikke funnet signifikant assosiasjon mellom FVL og IUGR (OR 1,0; 95 % CI 0,80-1,25, $p=0,08$) (36).

8.3.2 Protrombinmutasjonen

Howley et al fant en assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og IUGR basert på kasus-kontrollstudier (OR 2,5; 95 % CI 1,3-5,0) (41). Verken Robertson et al eller Facco fant en slik assosiasjon (OR 2,92; 95 % CI 0,62-13,70, $p=0,17$ og OR 1,52; 95 % CI 0,98-2,35)(33;42). Rodger et al sammenfattet resultatene fra fem kohortstudier som undersøkte sammenhengen mellom protrombinmutasjonen og IUGR, heller ikke der ble det funnet signifikant assosiasjon (OR 1,25; 95 % CI 0,92-1,70, $p=0,15$) (36).

8.3.3 Andre trombofilier

En liten kasus-kontrollstudie har nylig funnet at andre trombofilier er assosiert med vekstretardasjon (OR 9,9; 95 % CI 3,2-30,9)(43). De har imidlertid sett på både arvelig og ervervet mangel på protein C, protein S og antitrombin sammen med antikardiolipinantistoffer som ofte finnes ved antifosfolipidsyndrom. Dette gjør det svært vanskelig å bruke resultatene. Studien hadde tatt hensyn til mange kjente confoundere, men ikke røyking. Det var heller ingen opplysning om kasusene eller kontrollene var kauasiere eller en annen rase. Studiepopulasjonen var dessuten også svært liten. Dette medfører at vi ikke kan stole på resultatene.

8.4 Abruptio placenta

8.4.1 FVL

Robertson et al fant en sterk signifikant assosiasjon mellom heterozygot FVL og abruptio placenta (OR 4,7; 95 % CI 1,13-19,59, $p=0,03$) (33). Dette resultatet kommer fra 4 små kasus-kontrollstudier der en av studiene med kun 7 kasuser og 107 kontroller fikk stor påvirkning på resultatet. Rodger et al fant ingen signifikant assosiasjon mellom FVL og abruptio placenta, også i denne metaanalysen var det heterogenitet mellom studiene som ble forklart med ulik definisjon på placentaløsning mellom studiene (36).

8.4.2 Protrombinmutasjonen

Robertson et al fant en sterk signifikant assosiasjon mellom heterozygot protrombinmutasjon og abruptio placenta (OR 7,71; 95 % CI 3,01-19,76, $p<0,0001$), men dette er kun basert på 3 små kasus-kontrollstudier med til sammen 54 kasus (33). Rodger et al fant ingen slik assosiasjon, men også her var det for små studiestørrelser til å oppnå en tilstrekkelig styrke (36).

8.4.3 Andre trombofilier

Robertson et al fant ingen assosiasjon verken mellom mangel på antitrombin, protein C eller protein S og abruptio placenta (33). For hver av disse trombofilieene var det imidlertid bare en kasus-kontrollstudie, og disse studiene var små (33).

9. Diskusjon

I mange av tilfellene er det diskrepans mellom resultatene av kasus-kontrollstudier og kohortstudier, der kasus-kontrollstudier gjennomgående rapporterer større assosiasjon enn kohortstudiene. Det kan diskuteres hva årsaken til dette er. Kasus-kontrollstudier er mer utsatt for ulike typer bias enn kohortstudiene. Det kan være vanskelig å finne kontroller som er representative for den populasjonen kasusene kommer fra, slik at det blir seleksjonsbias. En annen feilkilde er publikasjonsbias som kommer av at negative resultater ikke publiseres. Kasus-kontrollstudiene er trolig mer utsatt for dette fordi de er lite kostbare, og har mindre studiepopulasjon, sammenliknet med kohortstudiene. Kohortstudier er dermed et bedre, men betydelig mer ressurskrevende design. Dette kan føre til at kohortstudiene ikke får rekruttert stor nok studiepopulasjon slik at styrken ikke blir tilstrekkelig til å påvise signifikant assosiasjon.

9.1 FVL

9.1.1 Residiverende spontanabort og fosterdød

Flere kasus-kontrollstudier har vist at FVL er assosiert med residiverende spontanabort med OR omkring 2, men disse studiene har vært små og preget av mye heterogenitet (32-34). Heterogeniteten mellom studiene kan blant annet knyttes til at ulike studier har ulik definisjon på RPL. Det er viktig at det utarbeides klare definisjoner slik at dette unngås. Kasus-kontrollstudier har også funnet en assosiasjon mellom FVL og fosterdød, med OR på 2-3 (32;33). Det har vært stor grad av overlapping mellom metaanalysene, slik at de finner de samme resultatene. Det har blitt gjort kohortstudier der tap av foster når som helst i svangerskapet har blitt brukt som endepunkt. I disse har det også blitt påvist assosiasjon med FVL (36). Det er foreløpig ikke gjort kohortstudier som tar for seg FVL og residiverende spontanaborter eller fosterdød hver for seg.

Dataene tyder på at kvinner med FVL kan ha en økt risiko for residiverende spontanaborter og fosterdød. Det er foreløpig ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å trekke noen endelig konklusjon.

9.1.2 Preeklampsi

Metaanalyser av kasus-kontrollstudier har vist en assosiasjon mellom FVL og preeklampsi med OR omkring 2 (33;37). Men mange av disse studiene har vært små og heterogene. Det er sprikende resultater fra kohortstudiene. Fra Dudding et al som har påvist en assosiasjon med OR på 1,49 (38) til studier som ikke har funnet noen assosiasjon (36;39). Rodger et al hadde god styrke til å oppdage assosiasjon, men fant den ikke. De tok for seg ti store kohortstudier (n=14 254) og konkluderte at kvinner med FVL ikke har økt risiko for preeklampsi sammenliknet med friske kvinner (36). Selv om studiene er noe sprikende peker de i retning av at FVL ikke gir økt risiko for preeklampsi, og dersom det er en økning i risiko er den i så fall veldig liten.

9.1.3 IUGR

På tross av at noen metaanalyser av kasus-kontrollstudier viser signifikant assosiasjon mellom FVL og vekstretardasjon (41;42) har det i de siste årene kommet en rekke prospektive kohortstudier som ikke finner en slik assosiasjon (36;38;42). Både Dudding et al og Rodger et al inkluderte så mange at de hadde god styrke for å oppdage en eventuell assosiasjon (36;38). Dudding et al kunne med 80 % styrke oppdage en OR på 1,09 (38). Basert på disse resultatene konkluderes det med at det ikke er noen klinisk assosiasjon mellom FVL og IUGR.

9.1.4 Abruptio placenta

Det er sprikende resultater vedrørende assosiasjonen mellom FVL og abruptio placenta. Det har i en metaanalyse av kasus-kontrollstudier blitt funnet en signifikant assosiasjon med OR på nesten 5 (33). Dette er imidlertid basert på små studier med stor heterogenitet, i tillegg til at konfidensintervallet er svært vidt. Nylig har Rodger et al vurdert kohortstudier for å undersøke om det er en slik sammenheng, og fant det ikke (36). Dessverre var studiene for små slik at det ikke var tilstrekkelig styrke til å

kunne trekke noen endelig konklusjon. Det er grunnlag for å tro at dersom det finnes en assosiasjon er den trolig ikke så sterk som det rapporteres hos Robertson et al, men det er behov for flere studier.

9.2 Protrombinmutasjonen

9.2.1 Residiverende spontanabort og fosterdød

En rekke kasus-kontrollstudier har funnet en assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og både residiverende spontanabort og fosterdød (32;33;35). En metaanalyse av kohortstudier fant ingen assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og tap av foster i svangerskapet, men det var for liten statistisk styrke til å kunne trekke noen endelig konklusjon. Det er ingen kohortstudier som tar for seg protrombinmutasjonen og residiverende spontanaborter eller fosterdød hver for seg (36). Det kan se ut som om protrombinmutasjonen kan gi økt risiko for residiverende spontanabort og fosterdød, men det er behov for mer forskning før en kan si dette med sikkerhet.

9.2.2 Preeklampsi

Det var kun Robertson et al som fant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og preeklampsi med en OR på 2,54 (33). Verken de øvrige metaanalysene av kasus-kontrollstudier eller kohortstudier kunne bekrefte dette (36-39). Basert på kunnskapen som foreligger ser det ikke ut til at kvinner med protrombinmutasjonen har økt risiko for preeklampsi.

9.2.3 IUGR

Det er kun en metaanalyse av kasus-kontrollstudier som finner assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og vekstretardasjon (41). Øvrige metaanalyser av kasus-kontrollstudier og kohortstudier har ikke funnet en slik assosiasjon (33;36;42). Rodger et al hadde i sin metaanalyse av kohortstudier så god styrke at dersom det hadde vært en klinisk signifikant assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og

vekstretardasjon ville den ha blitt oppdaget (36). Dataene gir derfor ikke holdepunkt for at protrombinmutasjonen gir økt risiko for vekstretardasjon.

9.2.4 Abruptio placenta

Små kasus-kontrollstudier har funnet en sterk assosiasjon mellom heterozygot protrombinmutasjon og abruptio placenta, men foreløpig er det ingen kohortstudier som har kunnet bekrefte dette (33;36). Kohortstudiene har ikke vært store nok til å oppnå en styrke som kan utelukke at det finnes noen assosiasjon. Det er med andre ord mulig at det finnes en liten assosiasjon mellom protrombinmutasjonen og placentaløsning som ikke fanges opp av kohortstudiene. Det er derfor behov for ytterligere studier før man kan trekke noen slutning.

9.3 Mangel på protein C, protein S eller antitrombin

Siden mangel på protein C, protein S og antitrombin gir høyere risiko for venøs trombose og regnes som mer alvorlige trombofilier enn FVL og protrombinmutasjonen, er det grunnlag for å tro at de kan gi større risiko for svangerskapskomplikasjoner. Det er imidlertid svært få studier som tar for seg dette fordi disse trombofiliene er så sjeldne at det blir vanskelig å finne nok kasus for å gjøre gode studier.

9.3.1 Residiverende spontanabort og fosterdød

Studiene som er gjort har foreløpig ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom mangel på protein C eller antitrombin og residiverende spontanabort eller fosterdød (32;33). Basert på små kasus-kontrollstudier med vide konfidensintervaller har det blitt funnet en assosiasjon mellom protein S og RPL og fosterdød. Det er derfor begrenset hvor mye vi kan stole på disse resultatene.

9.3.2 Preeklampsi

De få studiene som har blitt gjort har ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom protein S-, protein C- eller antitrombinmangel og preeklampsi (33).

9.3.3 IUGR

Det er ingen gode studier som har tatt for seg assosiasjonen mellom protein S-, protein C- eller antitrombinmangel og IUGR.

9.3.4 Abruptio placenta

Kasus-kontrollstudier har ikke funnet noen signifikant assosiasjon mellom protein C-mangel, protein S-mangel eller mangel på antitrombin og abruptio placenta (33).

10. Konklusjon

Det kan se ut som om FVL og protrombinmutasjonen kan være assosiert med RPL og fosterdød, det er behov for mer forskning for å avklare dette. Kunnskapsgrunnlaget som foreligger tyder ikke på at det er noen assosiasjon mellom arvelig trombofili og preeklampsi, vekstretardasjon eller abruptio placentae.

10.1 Screening?

Resultatene innebærer at det kan bli aktuelt med screening av kvinner med residiverende spontanaborter for å oppdage en eventuell FVL eller protrombinmutasjon, men det mangler fremdeles kohortstudier som tar for seg denne assosiasjonen. Per dags dato foreligger det altså for lite informasjon til å anbefale slik screening. Screening forutsetter dessuten at testene må ha høy sensitivitet og spesifisitet for å hindre falske positive og falske negative resultater. Det psykologiske aspektet ved å få et positivt testresultat må også tas med i betraktningen. En annen forutsetning er at det må foreligge veldokumentert medikamentell profylakse som reduserer forekomsten av RPL hos kasusene sammenliknet med kontrollene. Alle disse aspektene bør kartlegges før man beslutter å starte med screening. Vedrørende fosterdød er det vanskeligere å se for seg screening fordi man da må screene alle gravide. Det er da spesielt viktig å vurdere hvor mye høyere absolutt risiko kvinner med faktor V Leiden eller protrombinmutasjonen har for fosterdød og kostnadseffektiviteten ved en eventuell screening og behandling.

10.2 Behov for videre forskning

Det mangler fremdeles kunnskap om arvelige trombofilier og svangerskapskomplikasjoner. For noen av trombofilie, slik som FVL og protrombinmutasjonen, har det i de siste årene kommet en del ny kunnskap, men særlig for de mer sjeldne trombofilie er mye ukjent. Det er behov for flere studier som kan belyse om protein C-, protein S-, og antitrombinmangel er assosiert med økt risiko for svangerskapskomplikasjoner. Det er også behov for kohortstudier med store

studiepopulasjoner som tar for seg om FVL og protrombinmutasjonen er assosiert med residiverende spontanaborter, fosterdød og abruptio placentae. Det må utvikles klare definisjoner på svangerskapskomplikasjonene til bruk i forskningen, slik at resultatene fra flere studier kan sammenliknes.

Reference List

- (1) Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004 Apr;16(2):129-35.
- (2) Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, Lojaco A, Motta M. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009 Feb;11(1):70-6.
- (3) Brosstad F. Hemostasemekanismene. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 3 ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2006.
- (4) Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina* 2009 Jan;29(1):1-7.
- (5) Federman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. *Arch Intern Med* 2001 Apr 23;161(8):1051-6.
- (6) Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Aug;191(2):412-24.
- (7) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995 Jan;73(1):87-93.
- (8) Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001 Jun;113(3):636-41.
- (9) Wells PS, Blajchman MA, Henderson P, Wells MJ, Demers C, Bourque R, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: a cross-sectional study. *Am J Hematol* 1994 Apr;45(4):321-4.

-
- (10) ICD-10 second edition. World Health Organization 2010 [cited 2010 Nov 17]; Available from: URL: http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10_2nd_ed_volume2.pdf
 - (11) Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005 Feb;19(1):85-101.
 - (12) Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005 Nov;20(11):3008-11.
 - (13) Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(2):76-83.
 - (14) Brown S. Miscarriage and its associations. *Semin Reprod Med* 2008 Sep;26(5):391-400.
 - (15) Michels TC, Tiu AY. Second trimester pregnancy loss. *Am Fam Physician* 2007 Nov 1;76(9):1341-6.
 - (16) Urdal K, Frøen JF, Husby H, Erichsen A. Veileder i fødselshjelp 2008, kap. 28. Intrauterin fosterdød. *Norsk gynekologisk forening* 2008 [cited 2009 Aug 20]; Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/131794.0>
 - (17) Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Jun;18(3):304-12.
 - (18) Frøen JF, Vege Å, Ormerod E, Stray-Pedersen B. Påvisning av dødsårsak ved intrauterin død - hvilke undersøkelser bør gjøres? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:326-30.
 - (19) Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007 Nov 17;370(9600):1715-25.
 - (20) Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992 Jan;79(1):35-9.
 - (21) Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Dec;193(6):1923-35.
 - (22) Haram K, Bjørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi - en oversikt. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:1437-42.
 - (23) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 Feb 26;365(9461):785-99.
 - (24) Lorentzen B, Øian P, Staff A, Mortensen JHS. Veileder i fødselshjelp 2008, kap. 24. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner. *Norsk gynekologisk forening* 2008 Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/131771.0>

- (25) Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):490-6.
- (26) Haram K, Gjelland K. Vekstretardasjon hos fosteret. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:2665-9.
- (27) Kiserud T, Acharya G, Olsen IP, Nakling J. Veileder i fødselshjelp 2008, kap 23. Intrauterin veksthemming. Norsk gynekologisk forening 2008 [cited 2009 Aug 20]; Available from: URL: <http://www.legeforeningen.no/id/131768.0>
- (28) Hladky K, Yankowitz J, Hansen WF. Placental abruption. *Obstet Gynecol Surv* 2002 May;57(5):299-305.
- (29) Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006 Oct;108(4):1005-16.
- (30) Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjø P, Dalaker K. The occurrence of placental abruption in Norway 1967-1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 Mar;75(3):222-8.
- (31) Rasmussen S. Abruptio placentae - relationship with other placental dysfunction related conditions. *Norsk Epidemiologi* 2007;17(2):191-7.
- (32) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003 Mar 15;361(9361):901-8.
- (33) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 Jan;132(2):171-96.
- (34) Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004 Mar 8;164(5):558-63.
- (35) Ivanov PD, Komsa-Penkova RS, Konova EI, Kovacheva KS, Simeonova MN, Popov JD. Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss. [Article]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2009 Mar;20(2):134-40.
- (36) Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, 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.
- (37) Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005 Jan;105(1):182-92.

-
- (38) Dudding T, Heron J, Thakkestian A, Nurk E, Golding J, Pembrey M, et al. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008 Nov;6(11):1869-75.
- (39) Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J, Jr., et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb;200(2):151-9.
- (40) Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study. *Ann Saudi Med* 2006 Mar;26(2):105-9.
- (41) 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 Mar;192(3):694-708.
- (42) Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1206-16.
- (43) Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med* 2010 Nov;13(6):482-5.