

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜSÜ VE TROMBOFİLİSİ OLAN
GEBELERDE ANTİKOAGULAN TEDAVİNİN GEBELİK
SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İLKNUR MUTLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. AYDAN ASYALI BİRİ**

**ANKARA
OCAK 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜSÜ VE TROMBOFİLİSİ OLAN
GEBELERDE ANTİKOAGULAN TEDAVİNİN GEBELİK
SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İLKNUR MUTLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. AYDAN ASYALI BİRİ**

**ANKARA
OCAK 2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tez danışmanım Doç.Dr.Aydan Asyalı Biri'ye, Anabilim Dalı Başkanımız Prof .Dr.Onur Karabacak ve tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yaşamım boyunca sevgi ve ilgilerini eksik etmeyen aileme, bana her konuda destek olan değerli eşim Fırat'a teşekkür ederim.

Dr. İlknur Mutlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	iv
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemostatik Sistem.....	3
2.2. Trombofili	6
2.2.1 Kalıtsal Trombofililer.....	9
2.2.1.1 Antitrombin III Eksikliği.....	9
2.2.1.2. Protein C Eksikliği	10
2.2.1.3. Protein S Eksikliği.....	12
2.2.1.4. Aktive Protein C Direnci ve Faktör V Leiden Mutasyonu.....	14
2.2.1.5. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu	16
2.2.1.6. Hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Mutasyonu	18
2.2.2. Gebelikte koagulasyon ve antikoagulasyon sistemindeki değişiklikler	21
2.3 Gebelik Komplikasyonları	22
2.3.1. Preeklampsi	22
2.3.2. İntrauterin Gelişme Geriliği	25
2.3.3. İntrauterin Fetal Ölüm	28
2.3.4. Ablasyo Plasenta	29

2.3.5.Tekrarlayan Gebelik Kaybı	30
2.4.Antikoagulan Tedavi	32
2.4.1.Unfraksiyone Heparin	32
2.4.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	33
2.4.3.Oral Antikoagulanlar	34
2.4.4.Aspirin	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.2. Yöntem	38
3.2.1. DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu	38
3.2.2. Faktör V Geni G1691A, Protrombin Geni G20210A ve MTHFR C677T Genotiplerinin Belirlenmesi	40
3.2.2.1. Faktör V Geni G1691A Genotiplerinin belirlenmesi	40
3.2.2.2. Protrombin Geni G20210A Genotiplerinin belirlenmesi	41
3.2.2.3. MTHFR C677T genotiplerinin belirlenmesi	42
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR.....	78
7.KAYNAKLAR.....	81
8. ÖZET	95
9. SUMMARY.....	97

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

VTE	: Venöz Tromboemboli
İUGG	: İntrauterin Fetal Gelişme Geriliği
İUFÖ	: İntrauterin Fetal Ölüm
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
AT III	: Antitrombin III
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
FVL	: Faktör V Leiden
PTM	: Protrombin Gen Mutasyonu
PT	: Protrombin
FV	: Faktör V
PC	: Protein C
PS	: Protein S
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
APC	: Aktive Protein C
AFS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
UFH	: Unfraksiyone Heparin
TF	: Doku faktörü
vWF	: Von Willebrand Faktör
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	İntrensek ve ekstresek pıhtılaşma yolu.....	5
Şekil 2.	Trombofiliye neden olan kalıtsal bozukluklar.....	7
Şekil 3.	Homosistein-Metiyonin siklusu ve MTHFR'nin rolü	18
Tablo 1.	Trombofili nedenleri.....	8
Tablo 2.	Obstetrik patolojilere göre trombofili dağılımı	45
Tablo 3.	Tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası,doğum kilosu,1. ve 5.dakika Apgar skorları ve demografik özellikleri.....	46
Tablo 4.	Tedavi alt gruplarında doğum haftası,doğum kilosu,1. ve 5.dakika Apgar skorlarının karşılaştırılması	47
Tablo 5.	Tedavi alan ve almayan grupta obstetrik sonuçların karşılaştırılması ...	47
Tablo 6.	Tedavi alt gruplarında obstetrik komplikasyonların ve sonuçların karşılaştırılması.....	49
Tablo 7.	Tedavi alan ve almayan gruplar arasında doğum şekillerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 8.	Tedavi alt gruplara göre doğum şekillerini karşılaştırılması.....	49
Tablo 9.	Tedavi alan ve almayan gruplar arasında yenidoğan ünitesinde takip oranlarının karşılaştırılması	50
Tablo 10.	Tedavi alan grupta önceki ve tedavi aldıkları gebelikteki sonuçların karşılaştırılması	50
Tablo 11.	MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları ve demografik özellikler.....	51

Tablo 12. MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	52
Tablo 13. MTHFR heterozigot olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	53
Tablo 14. MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta yenidoğan ünitesinde takip oranları.....	53
Tablo 15. MTHFR homozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları ve demografik özellikler.....	54
Tablo 16. MTHFR homozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	55
Tablo 17. MTHFR homozigot olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	56
Tablo 18. FV Leiden heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	56
Tablo 19. FV Leiden heterozigot grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları	57
Tablo 20. FV Leiden heterozigotlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar	57
Tablo 21. Kombine kalıtsal trombofilik mutasyonu olan grupta tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar.....	58
Tablo 22. TGK olanlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	59
Tablo 23. TGK olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	60

Tablo 24. TGK + MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan gruplarda obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	61
Tablo 25. TGK + MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar	62

1. GİRİŞ

Gebelik her ne kadar fizyolojik, çoğu zaman sorunsuz tamamlanan bir süreç gibi görünse de bazen beraberinde mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonları getirmektedir. Bu komplikasyonlar arasında plasenta aracılı olanlar ve venöz tromboemboli, rölatif olarak daha yaygındır ve ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır(1, 2).

Preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği(İUGG), intrauterin fetal ölüm(İUFÖ), tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) plasenta aracılı gebelik komplikasyonlarıdır(1, 3, 4). Bu komplikasyonların nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte temelde plasental alanda aktive olan hemostaza bağlı plasental damarlarda trombus oluşumunun ve anormal plasental gelişimin yattığı düşünülmektedir(5, 6).

Trombofili tromboz gelişimine kalıtsal ya da edinsel yatkınlık olarak tanımlanmakta ve plasental yataktaki trombotik olayları arttırması beklenmektedir. Kalıtsal trombofili nedenleri arasında Antitrombin III(AT III), protein C (PC), protein S (PS) eksikliği, faktör V Leiden (FVL), protrombin gen G20210A (PTM), metilentetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR) gen mutasyonu bulunmaktadır(1, 4). Edinsel trombofili nedenleri arasında ise antifosfolipid antikor sendromu (AFS), malignite, obezite, cerrahi girişim, immobilizasyon, travma, oral kontraseptif kullanımı ve gebelik gelmektedir(1, 4). Yapılan çalışmalar plasenta aracılı gebelik komplikasyonları ile trombofili arasında ilişki olduğunu gösterebilir ve bu konu tartışılmaya devam etmektedir(5, 7).

Gebelik antikoagulasyonun azalması ve fibrinolizisin inhibisyonu nedeniyle trombofilik bir durum oluşturmaktadır(1, 8, 9). Koagulasyon faktörlerinden fibrinojen, faktör VII, VIII, IX, X ve von Willebrand faktör artmakta; doğal antikoagulan olan protein S azalmakta ve aktive protein C rezistansı oluşmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitörü ve trombin aktive fibrinolizis inhibitörü artışına bağlı fibrinolizis azalmaktadır(1, 8). Bu değişikliklere bağlı venöz tromboemboli (VTE) riski gebelikte 4-5 kat artmıştır(9). Gebeliğin oluşturduğu bu trombofilik zemine kalıtsal ya da edinsel diğer nedenler eklendiğinde komplikasyon oranı artmaktadır(4).

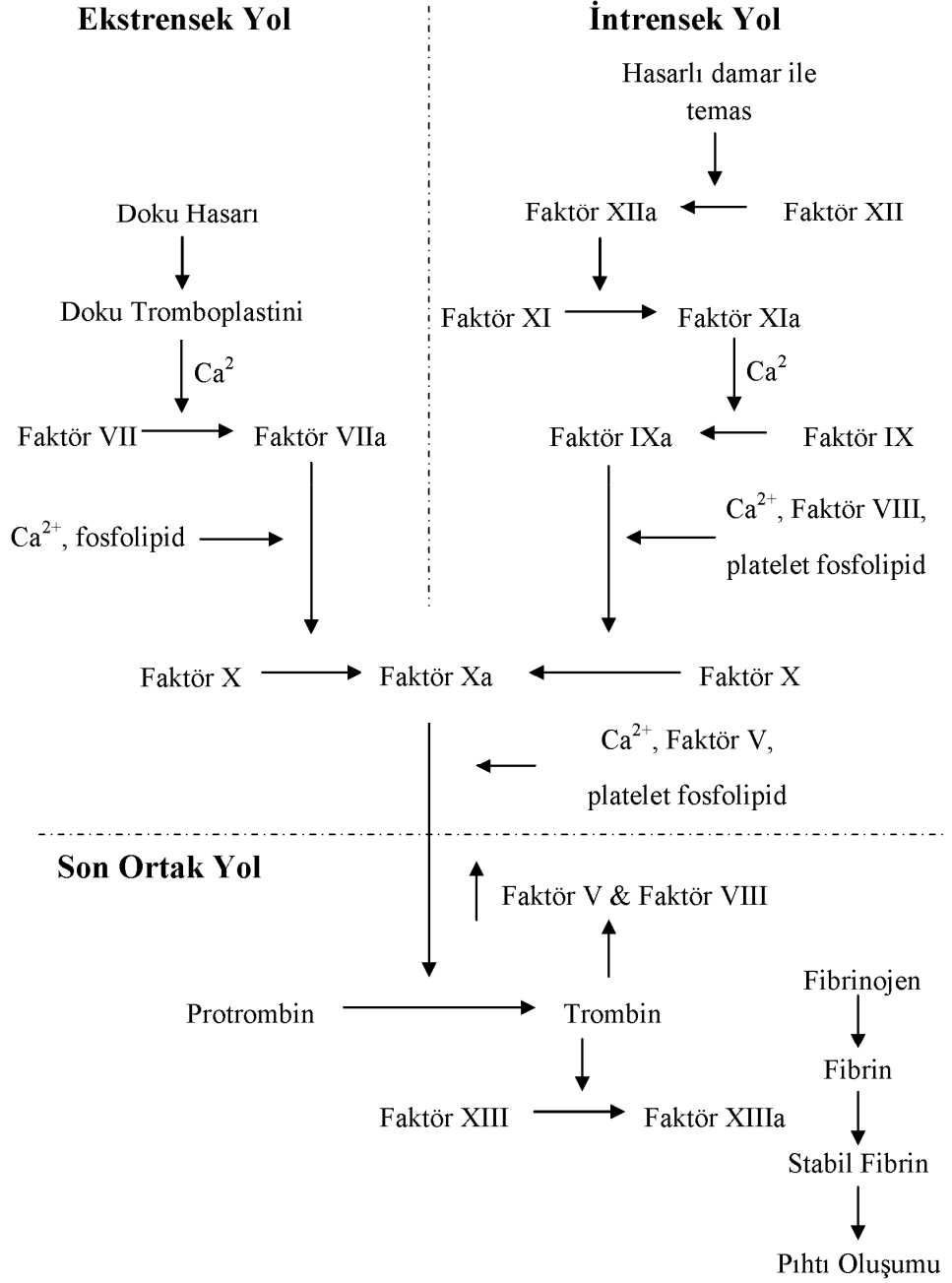
Maternal ve fetal mortalite ve morbidite nedeni olan VTE ve plasenta aracılı komplikasyonların önlenmesi ve gebelik sonuçlarının iyileştirilmesi amaçlı antepartum antikoagulan profilaksisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Antepartum antikoagulan profilaksisinin bu komplikasyonları azaltma potansiyeli olmasına rağmen bu ilaçların etkinliği ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir(2,5). Antikoagulan tedavinin beraberinde getirdiği hemoraji, trombositopeni, osteoporoz gibi riskleri ve maliyeti düşünüldüğünde rutin kullanıma geçmeden önce yarar-zarar ilişkisini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(1, 5, 10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemostatik Sistem

Hemostatik sistem kanın damarlar içerisinde sağlıklı bir şekilde akmasını sağlayan; trombositler, damar endoteli ve pıhtılaşma faktörlerinin eşit derecede ve birbirleri ile ilişkili rol oynadığı bir sistemdir. 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, hemostaz sağlandıktan sonra fibrinolitik sistemin devreye girerek aşırı fibrin oluşumunu engellemesi ve tamir edilen yerde yeni endotel oluşumudur. Küçük kan damarlarının arterioller vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkidir. 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 agregasyonuna yol açar. Trombosit tıkaçı oluşumunu takiben, koagülasyon yolu 3 ana basamakta meydana gelmektedir: Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu “protrombin aktivatörü” nün (PA) oluşması, protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi, trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi. F XIIIa'nın fibrini sıkı fibrin haline getirmesi ile de kan akışına ve fibrinolyze nispeten dirençli olan sekonder hemostatik tıkaç oluşur(11).

Pıhtılaşma faktörleri merkezde protein bir kor ve çevresinde sialik asit rezidüleri içeren yan zincirlerden oluşmuş glikoproteinlerdir. Tüm faktörler normal koşullarda inaktiftir. Aktifleştikleri zaman Faktör XII, Faktör XI, Faktör IX, Faktör X ve protrombin (serin proteazlar) proteolitik enzim özelliği kazanırken Faktör VIII ve Faktör V bu proteoliz reaksiyonlarından bazılarını katalize eden kofaktörlere dönüşürler. Aktifleştiğinde proteolitik özellik kazanan faktörler, diğer faktörlerin aktivasyonuna neden olan reaksiyonu katalize ederler. Sonuçta bir faktör aktifleşmeden önce bir reaksiyonda substrat iken, aktifleştikten sonra başka bir reaksiyonun enzimi haline gelir. Normalde dolaşımda bulunmayan tek faktör olan doku faktörünün (tissue factor, TF) aktifleşmesi gerekmez, endotel zedelenmesini takiben subendotelyal dokulardan çıktığında aktif formdadır. TF’de Faktör VIIIa ve Faktör Va gibi proteolitik enzim değil enzim kofaktörüdür. Pıhtılaşma reaksiyonlarının bazılarında bu faktörler dışında kalsiyum ve fosfolipitler de gereklidir (11). 1964 yılında öne sürülen kaskad hipotezine göre Faktör XII aktivasyonu ile başlayan kontakt (intrensek) yol ve subendotelyal bölgeden açığa çıkan TF ile başlayan doku faktörü (ekstrensek) yolundaki reaksiyon dizileri sonucunda iki yolun son ürünleri Faktör X’un aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak olarak devam eden yol, trombin ve fibrin oluşumu ile biter(Şekil 1).



Şekil 1. İntrensek ve ekstresek pıhtılaşma yolu

Pıhtılaşmanın kontrolü, herbiri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan

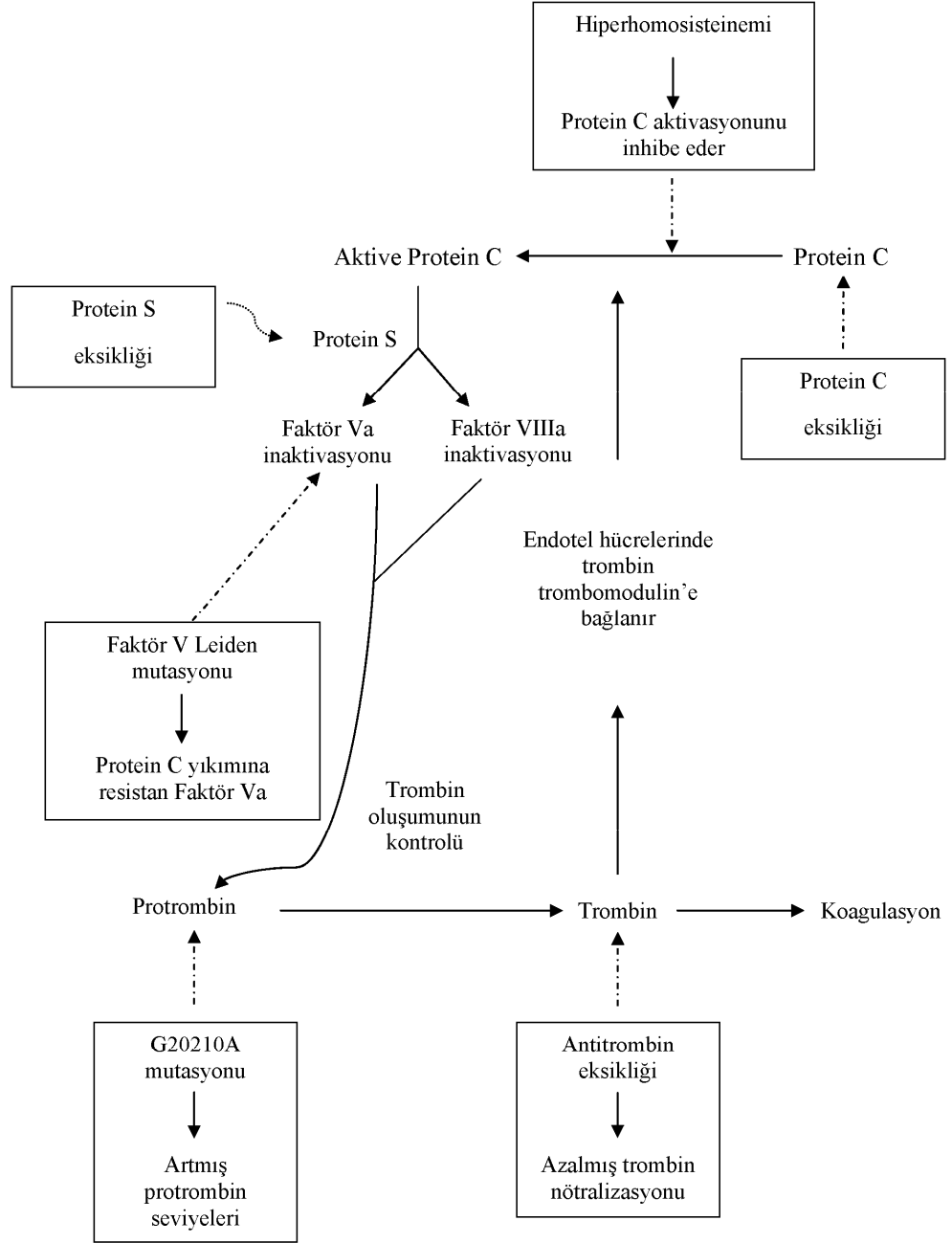
pıhtılaşma başlatıcı (protrombotik,prokoagulan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik-antikoagulan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller(11).

2.2. Trombofili

Trombofili tromboz gelişimine artmış eğilim olarak tanımlanır. Kanın pıhtılaşmasında görev alan proteinlerdeki çeşitli bozuklukların trombofiliye yol açtığı bilinmektedir. Trombofili major morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır(15).

Tromboz; vasküler, hücrel ve humoral faktörlerin rol oynadığı damar sistemi içinde anormal kitle, pıhtı oluşumdur. Damar duvarı, kan akışı ve kanın bileşimindeki değişikliklerin (Virchow triadı) tromboza yol açabildiği öteden beri bilinmektedir. Hemostazda bu dengenin doğal antikoagulanların eksikliği veya fibrinolizis defekti nedeniyle bozulması hiperkoagulabiliteye yol açabilmektedir. Tromboz riskinin artması hiperkoagulabilite ya da trombofili olarak bilinmektedir(15).

İlk olarak ailesel trombofili, 1956 yılında Nondorf ve Jordan tarafından tromboza eğilim gösteren 43 akraba üzerinde yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir. 1965'te antithrombin III (AT III), 1980'li yıllarda protein C ve protein S eksikliği kalıtsal trombofili nedeni olarak tanımlanmıştır(12). 1993 yılında Dahlback aktive protein C direncinin en sık rastlanan tromboz etkeni olduğunu göstermiştir. 1994 yılında ise aktive protein C direncine neden olan faktör V Leiden mutasyonu tespit edilmiştir(13).



Şekil 2. Trombofiliye neden olan kalıtsal bozukluklar

1996 yılının sonlarında protrombin geninin 20210 nükleotidini ilgilendiren yeni bir genetik anomali daha tanımlanmıştır(Şekil 2). Trombofilinin arteriel tromboz ile de seyredebileceği ve genetik nedenler dışında kazanılmış faktörlerin de tromboza yol açabileceği bugün artık bilinmektedir. (12)

Trombofili olguları, sık olarak, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli veya her ikisi ile prezente olur. Kalıtsal trombofili varlığında aile öyküsü olan 40 yaşın altındaki hastalarda yineleyici, beklenmedik damarlarda trombozlar gelişebilir. Tromboz epizodlarında gebelik, cerrahi ve immobilizasyon rol oynayabilir.

Trombofili kalıtsal ya da edinsel nedenli olmaktadır.

Tablo 1. Trombofili nedenleri

Kalıtsal trombofili	Edinsel trombofili
Faktör V Leiden mutasyonu	Antifosfolipid antikorlar
Protrombin G20120A mutasyonu	Tümörler
Protein C eksikliği	Travma, cerrahi ve immobilizasyon
Protein S eksikliği	Gebelik
Antitrombin III eksikliği	Oral kontraseptifler
MTHFR C677T gen mutasyonu ve hiperhomosisteinemi	Vitamin eksikliği ve diğer genetik nedenlere bağlı olmayan hiperhomosisteinemi
Heparin kofaktör II eksikliği	Gen mutasyonu ile ilişkili olmayan APCR
Plazminojen eksikliği	Konjestif kalp hastalıkları, hiperviskosite
Disfibrinojenemi	Myeloproliferatif hastalıklar

2.2.1 Kalıtsal Trombofililer

2.2.1.1 Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III glikoprotein yapısında bir proteaz inhibitörü olup hem karaciğer hem de vasküler endotelyal hücrelerde sentezlenir. Molekül ağırlığı 58000 daltondur. Trombine irreversibl bağlanarak trombinin aktivitesini inhibe ettiği gibi trombosit agregasyonunu da inhibe eder. AT III trombine ilave olarak serin proteaz grubunda yer alan diğer koagülasyon faktörleri olan F IXa, F Xa, F XIa, F XIIa ile plazmin, ürokinaz ve kallikrein aktivitelerini de inhibe eder. Doğal heparin ile birlikte bu inaktivasyon 500-40000 kat artmaktadır. AT III molekülünde lizin rezidüsüne bağlanan heparin, molekülde yapısal bir değişikliğe neden olur. Değişiklik AT III'e bağlanan trombin miktarını arttırmaz, ancak trombin inaktivasyon hızını artırır. Dolayısıyla AT III eksikliği olan bir hastada posttromboz heparin antikoagülasyon tedavisinin etkinliği sınırlıdır. Ayrıca heparin tedavisi sırasında AT III eksikliği tanısı koymak güçleşmektedir, çünkü normal heparin uygulaması AT III serum seviyelerini azaltır, oral antikoagülanlar ise yükseltir(14).

Fonksiyonel testlerde AT III aktivitesi genellikle % 80–120 arasındadır. %70'in altındaki değerler eksikliğini gösterir. Normalin %50 veya daha fazlasının plazmada varlığı, venöz trombozlara karşı korumayı sağlar.

Prevalansı 1/1000–1/5000 arasındadır ve tromboembolisi olan hastaların %1'inde, trombofilisi olan hastaların %4-8'inde bulunmaktadır(8, 15,16). Düşük

prevalansına rağmen en trombojenik kalıtsal trombofilidir. Tromboz riskini yaklaşık 40 kat arttırmaktadır. Yaşam boyu tromboemboli riski % 70-90, gebelik sırasında %60, puerperiumda %33'tür.

AT III geni kromozom 1q23-25'te lokalizedir. Çok sayıda nokta mutasyon, insersiyon ve delesyon sonucu oluşan AT III eksikliği otozomal dominant kalıtılır. Genel olarak mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip I eksiklik daha sık görülür. AT III miktar olarak az, aktivitesi normal proteinlerin yaklaşık %50 si kadardır. Tip II eksiklikte ise AT III miktarı normal olup, fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan düşük aktivite görülmektedir(8, 15, 16).Tip II eksiklik mutasyon bölgesine göre de alt gruplara ayrılmaktadır. Heparin bağlayıcı bölgedeki mutasyon en az klinik öneme sahip gruptur(8).

Antitrombin III'ün gebelik sonuçları üzerine etkilerine bakıldığında Preston ve ark. abortuslar ve İUFÖ açısından artmış risk(sırasıyla OR:1,7 ve 5,2) tespit etmişlerdir(8, 15, 16). AT III nadiren şiddetli preeklamps, İUGG ve ablasyo ile ilişkili görünmektedir. Bu sonuç AT III eksikliğinin düşük prevalansına bağlı yanlış negatif bir sonuç olabilir(8, 16).

2.2.1.2.Protein C Eksikliği

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenen, glikoprotein yapıda bir plazma proteindir. Dolaşımda inaktif halde bulunur. Endotel yüzeyinde bulunan trombomodolin-trombin kompleksi tarafından aktive edilir ve serin proteaz olan APC'ye dönüşür . APC faktör Va'yı ve faktör VIIIa'yı

proteolizisle inaktive eder, böylece trombin oluşumunu azaltır. 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(8, 16).

Protein C eksikliği AT III eksikliğinden daha sıktır. Genel sağlıklı popülasyonda prevalansı 1/500'dür. Venöz tromboemboli hikayesi olanların ise %3'ünde tespit edilmiştir. Protein C eksikliği olan ve gebe olmayan bir hastada venöz tromboemboli için yaşam boyu risk 30 kat artmıştır, relatif risk artışı 10'dur. Protein C eksikliğinde VTE sıklığı gebelikte % 3-10 ve puerperiumda % 7-19'dur. Kalıtsal trombofili hastalarının %5-6 kadarını oluşturur. Protein C eksikliğinde arteriyel tromboz sıklığı % 5'in altında olup 40 yaşın altında tromboz olasılığı % 50 iken, 50-60 yaşlarında % 75-90'a kadar yükselmektedir (8, 15).

Protein C geni 2. kromozomdadır. Otozomal dominant kalıtılır ve 170'in üzerinde protein C eksikliğine neden olan mutasyon tanımlanmıştır. Eksikliğinin iki tipi vardır. Tip 1 protein C eksikliğinde hem fonksiyon hem de miktarı düşüktür. Tip 2 protein C eksikliğinde ise miktarı normaldir ancak fonksiyonu bozuktur. Heterozigot Protein C eksikliği oldukça sıktır. 1/300 oranında görülür. Bu durumda Protein C seviyesi normalin % 30-60'ı kadardır. Homozigotlarda ise 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. 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.(8, 15, 16)

Preston ve ark. PC eksikliği olan kadınlarda İÜFÖ riskinde ılımlı artış saptarken (OR:2,3), abortus riskinde minimal artış saptamıştır (OR:1,4).(8,17) Alfirevic ve ark. preeklampsili hastaları kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada, PC eksikliğin preeklampsili grupta daha sık olduğu (OR:21,5) sonucuna varmıştır(16).Tekrarlayan gebelik kayıplar, İUGG ve ablasyo plasenta ile de bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Ancak daha geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır(4, 17).

2.2.1.3. Protein S Eksikliği

Protein S, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenir. APC'nin F Va ve F VIIIa'yı inaktifleştirmesinde nonenzimatik 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 protrombinaz kompleksinin direk inhibisyonu ile ve F Va, F VIIIa, F Xa ile etkileşen negatif yüklü fosfolipidlere bağlanarak gösterir. 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 fosfolipid ve Ca⁺ varlığında meydana gelir(8, 16, 18).

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

Protein S eksikliği otozomal dominant kalıtım gösterir. PS geni 3.kromozomdadır ve PS eksikliğine neden olan 13'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır. Kalıtsal kökenli tromboembolilerin %5–6'sından sorumludur. PS eksikliğine sağlıklı bireylerin % 0.03-1,3'ünde, ilk kez VTE geçirenlerin % 12,3'ünde rastlanır. PS eksikliği olanlarda % 25 olasılıkla arteriyel tromboz izlenebilir. PS eksikliği olanların yaşamlarının bir döneminde VTE görülme olasılığı 27 yaş öncesinde % 50 iken, 50-60 yaşlarında % 75-100'e ulaşmaktadır ve tromboz için relatif risk 36 kat artmaktadır. PS eksikliği olan kadınlarda gebeliklerinde % 0-6 ve puerperiumda % 7-22 oranında VTE görülmektedir(18-19).

Üç tip PS eksikliği bildirilmiştir. Tip 1 PS eksikliğinde total ve serbest protein S miktarları azalmıştır. Tip 2 PS eksikliğinde ise total ve serbest PS miktarı normal ancak PS fonksiyonu bozuktur. Tip 3 PS eksikliğinde total PS miktarı normaldir, serbest miktarı azalmıştır. Fonksiyonel testlerde PS aktivitesi %70–140 arasındadır. % 30'dan az olması kalıtsal eksiklik lehine değerlendirilmektedir(16).

Gebelik sırasında total protein S seviyeleri değişmezken serbest protein S normal değerlerin %50' si kadar azalma gösterir. Bu düşüş özellikle 2. trimesterde görülür. Kesin tanı için en az postpartum 6. haftaya kadar beklenmelidir.(18-19)

Preston ve ark. PS eksikliği olan gebelerde İUFÖ riskinde ılımlı artış(OR:3,3) olduğunu gösterdi, ancak abort riskinde anlamlı bir artış saptamadı(17). Gris ve ark en az bir geç fetal kaybı olan hastalarda PS eksikliği prevalansının artmış olduğunu gösterdi(OR:22). Robertson ve ark. da PS eksikliğinin geç fetal kayıp (OR:20,09) ile ilgili olduğunu gösterirken; Alfirevic ve ark. İUGG (OR:10,2) ve preeklampsi (OR:12,7) ile de ilişkisini ortaya koydu(4, 16). Bu sonuçlar da göz önüne alındığında gebelik komplikasyonları açısından PS eksikliği PC eksikliğinden daha önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir(16).

2.2.1.4.Aktive Protein C Direnci ve Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V esas olarak karaciğerde sentezlenen 330 kDa büyüklüğünde bir koagülasyon proteindir. Ayrıca monosit makrofaj sisteminde ve megakaryositlerde de yapılır. Faktör V proteini, trombin tarafından aktif formu olan faktör Va'ya dönüştürülür. Faktör Va, faktör Xa ve protrombinle etkileşime girerek protrombinin trombine dönüşümünü aktive etmektedir. Faktör Va'nın bu fonksiyonu aktive Protein C (APC) tarafından engellenmektedir . Faktör V yapı ve fonksiyon olarak faktör VIII'i andırır. Tek zincirli proteindir, aktifleşince çift

zincire dissosiyeler. Faktör V serin proteaz değildir, Faktör Xa'nın kofaktörüdür. Yarılanma ömrü 12-14 saattir(8, 16)

Faktör V geni G1691A mutasyonu, genin 10. ekzonunda 1691. nükleotid pozisyonunda bulunan guanin nükleotidinin adenine dönüşmesine neden olmaktadır. Bu nükleotid değişikliği, protein molekülünde 506. aminoasit pozisyonundaki arjininin glutamine dönüşmesine neden olmaktadır. Bu değişiklik sonucu faktör Va APC'nin inhibe edici etkisine dirençli hale gelmektedir(8). Herediter APC rezistansı (APCR) hemen daima bu mutasyonla ilgilidir(20-22). Mutasyona uğramış faktör V'e "Faktör V Leiden" adı verilmiştir. Mutasyon otozomal dominant kalıtılır. Faktör V Leiden mutasyonunda inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamakta ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır (15).

Yineleyen VTE'nin % 20-60'ını oluşturan APCR en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal APCR'nin % 95'ini meydana getiren Faktör V Leiden mutasyonun % 90-95'i heterozigot olarak görülmektedir (8). Faktör V Leiden mutasyonunun genel popülasyonda prevalansı %5-9 arasındadır. Sağlıklı bireylerde % 3-12, ilk kez VTE geçirenlerde % 18-20 sıklığında görülür iken tüm trombofililerin % 50'sini meydana getirmektedir. VTE'li gebelerin % 24-46'sında FVL mutasyonu mevcuttur(23). FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz relatif riski homozigotlarda 80 kat, heterozigotlarda 7-10 kat, oral kontraseptif kullananlarda 35-50 kat, heterozigot gebelerde 4-16 kat, hormon replasman tedavisi alanlarda 13-16 kat artmıştır(14, 23). Gebelerin % 45-60'ında FVL mutasyonu bulunmamasına rağmen geçici APCR görülebilmektedir. Bunun

nedeni kesin olmamakla birlikte gebelikte kofaktör PS düzeylerindeki azalma olabilir (23).

Faktör V Leiden mutasyonlu hastaların % 20'sinde şiddetli preeklampsi, açıklanamayan bebek kayıpları, İUGG ve ablasyo plasenta gibi obstetrik komplikasyonların varlığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda preeklampitik gebelerde FVL mutasyonu sıklığı % 8.9 ve relatif risk 4.5 olarak saptanmıştır (24). FVL mutasyonlu gebelerde plasental infarktüs 10 kat daha sık ortaya çıkmakta bu da ablasyo plasentaya neden olmaktadır. FVL mutasyonlu gebelerin % 15-30'unda ablasyo plasenta görülmektedir (25). Tekrarlayan gebelik kaybı olan anne adaylarında FVL mutasyonu sıklığı % 8-32 ve relatif risk 2-7 saptanmıştır. Bir çalışmada FVL mutasyonlu tekrarlayan gebelik kaybı olan 16 hastanın takibinde canlı doğum oranı % 37.5 bulunmuştur . FVL mutasyonu ile İUGG arasındaki ilişki tam açık değildir. İki metaanalizde risk oluşturduğu ileri sürülmekte ise de bazı çalışmalarda kontrollere göre fark olmadığı saptanmıştır(4). Preeklampsi ve İUGG olanlarda FVL mutasyonu sıklığı kontrol gurubundan 4 kat fazla olarak % 26 bulunmuştur(8).

2.2.1.5.Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin, 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir. Protrombin aktivasyonu faktör Xa tarafından katalize edilir, ancak faktör Va yoksa bu reaksiyon yavaştır. Protrombinin trombine dönüşümü bir dizi hidroliz reaksiyonudur, ara ürünler de

trombine benzer etki göstermektedir. Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translasyona uğramayan 3' bölgesine (3'-UTR) rastlayan 20210.nükleotid pozisyonunda normalde guanin nükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır(26). Bu mutasyona sağlıklı bireylerde % 2, tromboemboli öyküsü olanlarda % 6 oranında rastlanmıştır. Tromboz riski 2-8 kat daha fazladır(26,27). Oral kontraseptif kullanımı varlığında risk 16 kat, gebelikte ise 10-15 kat artmaktadır (24, 28). Gebelerde yapılan iki çalışmada protrombin G20210A gen mutasyonununVTE relatif riskini 10,2- 15,2 kat arttırdığı saptanmıştır(24). Bu mutasyonu taşıyan gebelerde VTE gelişme riski ise % 0,5 olarak bildirilmektedir (29,30). Martinelli ve ark gebelikte ya da puerperiumda en az bir VTE atağı geçiren 119 gebede protrombin G20210A gen mutasyonu için VTE relatif riskini 2,9 ve nüks oranını % 0,3 bulmuşlardır (29). Rekürren VTE ise faktör V Leiden mutasyonuna oranla daha az görülmektedir.

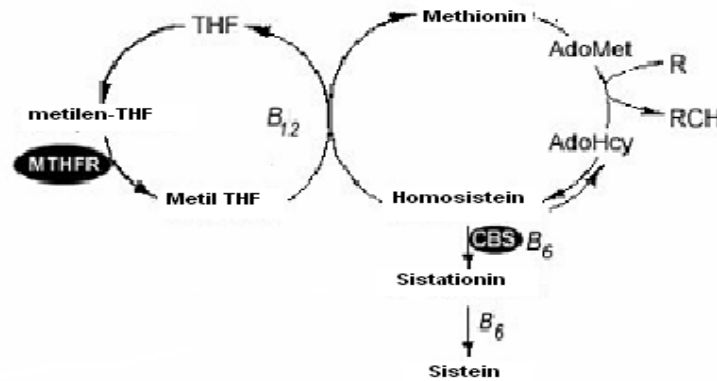
Daha önce yapılan çalışmalarda gebelikte ortaya çıkan komplikasyonlar ile protrombin G20210A gen mutasyonu arasında tek başına nedensel bir ilişki gösterilememiştir(4). Ancak bazı çalışmalarda gebelerde bu mutasyonun tekrarlayan gebelik kaybı için 3.2 relatif risk taşıdığı ve FVL mutasyonu ile birlikte görüldüğünde ise bu riskin 3 kat arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybında % 4-13 oranında protrombin G20210 gen mutasyonu sıklığı bildirilmiştir(4, 31). İUGG olan gebelerde kontrollerden 5,5 kat, ablasyo plasenta gelişenlerde ise yaklaşık 6 kat daha fazla protrombin

G20210A gen mutasyonu görülür iken preeklampsi ile bir ilişki kurulamamıştır(4).

2.2.1.6. Hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz

(MTHFR) Gen Mutasyonu

Homosistein esansiyel aminoasit olan metiyoninden oluşan, tiyol içeren bir aminoasittir. Protein sentezinde kullanılmaz; ancak iki önemli fizyolojik yolda görev alır. İlki hücre içinde homosisteinin sistatyonin B sentetaz ile sistatyonine ve sisteine dönüştüğü, diğeri ise metilentetrahidrofolat redüktazı(MTHFR) kullanan folik asit yolundan metil donör olarak metiyonine demetile olduğu, metiyonin sentetaz ve vitamin B12'nin rol aldığı yoldur. Bu metabolik yollarda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir(16). Homosisteinemi en sık MTHFR C677T mutasyonu varlığında olmak üzere metiyonin sentezinde rol alan enzim eksiklikleri ile vitamin B6, B12, folik asit eksikliklerinde görülmektedir.



Şekil 3. Homosistein-Metiyonin siklusu ve MTHFR'nin rolü

Metilentetrahidrofolat redüktaz(MTHFR) mutasyonu, genin 677.pozisyonunda sitozin ile timinin yer değiştirmesi sonucu oluşur.Bu mutasyon sonucu 222.aminoasitte alanin yerine valin geçer. Bir diğer mutasyon ise 1298.pozisyonadaki adenin yerine sitozin geçmesi sonucu aminoasit yapısında glutamat yerine alanin geçmesine neden olur. Otozomal resesif kalıtılır (16).

Hiperhomosisteinemi tanısı kanda artmış açlık homosistein seviyeleri ile konulur. Normalde plazmada 5-15 mikromol/litre seviyesinde bulunur. 16-24 mikromol/lit arası değerler hafif, 25-100 mikromol/lit arası değerler orta, >100 mikromol/lit değerler ciddi artış olarak değerlendirilir. Gebelik sırasında kan seviyesi azalır. Gebelerde 12 mikromolün üzerindeki değerlerde hiperhomosisteinemi dūřunūlmelidir.(16)

Hiperhomosisteinemi inme, VTE, koroner ve periferik arter hastalıkları için baęımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32). MTHFR gen mutasyonu saęlıklı toplumlarda % 2-15, bir VTE ataęı geçirenlerde ise % 10-25 oranında gōrūlmektedir(33).Hiperhomosisteinemi (>18.5mol/L) VTE için 2.7-3.5 kat relatif risk tařımaktadır(14). Hiperhomosisteinemi çeřitli mekanizmalar ile tromboza yol açmaktadır. Bu mekanizmalar endotelyal zedelenme, intima kalınlařması, dūz kas hipertrofisi, dūřuk dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lipoprotein a artıřı, faktör V ve TF aktivasyonu, trombin oluřumu, trombosit adezyon ve agregasyon artıřı ile nitrik oksit, prostasiklin, doku plazminojen aktivatōrū, trombomodulin, heparin sūlfat azalması ve protein C aktivasyonunun inhibisyonudur(34).

Hiperhomosisteinemi ablasyo plasentada % 26, intrauterin fetal ölümdede % 11, İUGG'de % 38, tekrarlayan gebelik kayıplarında % 18 oranında saptanmıştır(16). Preeklampsili gebelerde MTHFR gen mutasyonu kontrollerden yaklaşık 1.5-2.5 kat daha sıktır(35,36). Robertson ve ark. yaptıkları metaanalizde hiperhomosisteinemi varlığında erken gebelik kaybı için risk artışının 6 kat olduğunu, MTHFR homozigot mutasyon taşıyıcılığı ile preeklamps riski arasında da anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir(4). Alfirevic ve ark. ise hiperhomosisteinemi varlığında ablasyo için 3 kat, MTHFR homozigot mutasyon varlığında ise İUGG için 5 kat risk artışı olduğunu ve preeklamps riskinin anlamlı olarak arttığını belirtmiştir.(37)

Yüksek homosistein düzeyleri ; nöral tüp defektleri, plasental enfarktlar, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta ablasyonu gibi birçok gebelik komplikasyonu ile bağlantılı bulunmuştur. Hiperhomosisteineminin koryonik villus vaskülarizasyonunu bozarak embriyonik gelişimi etkilediği iddia edilmiştir (38). TGG olan 200 hasta ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada MTHFR 6777C/T ve T/T allelleri ve 1298 A/C ve C/C allelleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur. Mutasyon taşıyıcılarının tümünde homosistein seviyelerinin yüksek olmaması tekrarlayan gebelik kaybına kan hücrelerindeki folat metabolizmasını etkileyerek neden olduğunu düşündürmektedir(39). Bir diğer çalışmada T allel sayısı arttıkça İUGG riskinin arttığı ve homozigot olanlarda ise ablasyo riskinin 2 kat arttığı belirtilmiştir(40). Gebhardt ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise kombine heterozigozite varlığında

ablasyo riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttırdığı sonucuna varılmıştır(41).

2.2.2. Gebelikte koagulasyon ve antikoagulasyon sistemindeki değişiklikler

Gebelikte birçok prokoagulan faktör artarken doğal antikoagulanlarda da çeşitli değişiklikler olmaktadır. Ayrıca gebelikte dolaşımdaki plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalarak, fibrinolitik aktivitede azalma meydana gelmektedir. Bu fizyolojik değişiklikler, peripartum kanamalara karşı savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.(1, 8)

Gebelikte faktör II (Protrombin), faktör VII, VIII, IX, X ve vWF artmaktadır. Faktör VII, %74 oranında yükselirken diğer vitamin K bağımlı faktörler aynı oranda yükselmemektedir. Ayrıca fibrinojen seviyesi normal gebeliklerde 2 katına çıkmaktadır. Bununla korele olarak da sedimantasyon yükselmektedir. Gebelikte protein C seviyesi değişmezken protein S seviyesinde progresif düşüş ve buna bağlı olarak APCR'de artış olur. Gebelikte fibrinolitik aktivite plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI 1-2) ve trombin aktive fibrinoliz inhibitörü(TAFI) artışına bağlı olarak azalmıştır.(8, 16)

Gebeliğin yarattığı bu protrombotik ortama trombofili varlığının eklenmesi preeklampsi, ablasyo plasenta, İUGG, TKG gibi gebelik komplikasyonlarını arttırmaktadır.(1, 8, 16, 42)

2.3 Gebelik Komplikasyonları

2.3.1. Preeklampsi

Preeklampsi 20.gebelik haftasından sonra daha önceden normal kan basınçları olan bir gebede sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diastolik kan basıncının 90 mm Hg'nın üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde proteinüri ya da 6 saat arayla stikle bakılan idrar örneğinde +2 ve üzerinde proteinüri olması ile karakterli tablodur(3). Preeklampsi insidansı tüm gebeliklerin yaklaşık %5- 8'inde görülür.

Şiddetli preeklampsi tanısı ise aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması durumunda konulur:

- En az 6 saatlik ara ile iki defa yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının 160 mmHg 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 aralıkla toplanmış iki idrar örneğinde 3+ veya daha fazla proteinüri
- Oligüri (<500ml/24 saat)
- Serebral veya vizüel bozukluklar
- Epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı
- Pulmoner ödem veya siyanoz

- Fetal büyüme geriliği
- Serum kreatinin seviyesinde yükselme
- Mikroanjiopatik hemolitik anemi
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Preeklampsia risk faktörleri nulliparite, 20 yaşından küçük ve 35 yaşından büyük maternal yaş, çoğul gebelik, preeklampsia öyküsü, vasküler ve bağ dokusu hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu, obezite ve Afrika ırkı kökenli olmaktır. Bunun yanında genetik ve çevresel etkenler araştırılmaktadır. Genetik etkenler arasında trombofililer ön plana çıkmaktadır(43-44).

Preeklampsia uteroplazental iskemi, endotelial disfonksiyon ve aktive olmuş koagülasyon ile karakterize multifaktöriyel bir patolojidir. Etyolojisi henüz tam olarak ortaya koyulmamakla birlikte temel sorunun yetersiz trofoblast invazyonu olduğu, bu invazyon yetersizliğinde ise immünolojik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir(43-44).

Plasantasyonun tamamlanması (12.-14. haftalar) ile primer trofoblastik invazyon son bulur. Sekonder trofoblastik invazyon ise devam eder ve yaklaşık 20.gebelik haftası civarında tamamlanır. Sekonder trofoblastik invazyon ile ekstrasvillöz sitotrofoblastlar maternal spiral arterlerdeki düz kas tabakasının yerini alır. Bunun sonucunda spiral arterlerin vazokonstriksiyon yeteneği azalır ve damar direnci düşer. Bu değişiklik plasental kan akımını arttırmak amacıyla olur(45, 46).

Preeklampside, yetersiz sekonder trofoblastik invazyon nedeniyle, desidual lenfoid dokudan oksijen serbest radikalleri ve lipit peroksidaz üretimi artar. Bunların sistemik dolaşıma geçerek endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Endotel kaynaklı prostasiklin ile trombosit kaynaklı tromboksan dengesi prostasiklin aleyhine bozulur. Serbest radikaller ise vazokonstrüktör olan endotelinleri arttırır. Endotel hücre disfonksiyonundan nötrofil aktivasyonu sonucu oluşan tümör nekrozis faktör alfa ve interlökinler gibi inflamatuvar faktörler de sorumlu tutulmuştur(47).

Preeklampside artmış vasküler rezistans ve endotel hasarı nedeniyle artmış damar geçirgenliği sonucu damar içi volum azalır, proteinüri ile birlikte periferik ve pulmoner ödem gelişir. Endotelyal hasar ve intravasküler koagülasyon, vazokonstriksiyon 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, plasental yetmezlik sonucu İUFÖ, İUGG ve fetal distress gibi durumların gelişmesine yol açar.

Preeklampside artmış hiperkoagulabilite durumu son zamanlara kadar vasküler değişikliklere bağlanmakta idi. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise kazanılmış ve herediter koagülopati durumlarının preeklampsiye yatkınlığı arttırdığına dair görüşler mevcuttur(48).

Robertson ve ark. yaptığı metaanalizde preeklampsi riskinin FV Leiden heterozigot(OR:2,19), protrombin heterozigot (OR:2,54), MTHFR homozigot

mutasyonu (OR:1,37), antikardiyolipin antikor(OR:2,73) ve hiperhomosisteinemi varlığında (OR:3,49) arttığı sonucuna varmıştır(4). Alfirevic ve ark. ise 18 çalışmayı incelediğinde preeklampsili kadınlarda FV Leiden heterozigot mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu sıklığının arttığını(OR:1,6 ;2,4) ortaya koymuştur. MTHFR C677A homozigot mutasyon varlığının preeklampsili hastalarda sık olduğunu (OR:1,7), PS ve PC eksikliğinin (sırasıyla OR:21,5;12,7) artmış insidansı belirtilmiştir(1, 37).

2.3.2. İntrauterin Gelişme Geriliği

İUGG fetal ağırlığın gestasyonel haftaya göre 10 percentilin altında olması olarak tanımlanır(3, 49, 50). İUGG ve “small for gestational age” (SGA) terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktaysa da aslında ayrı değerlendirilmelidirler. SGA, tahmini veya gerçek ağırlığı 10. percentilin 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. percentilin altında olan fetusları ifade eder, ve patolojik nedenlere bağlıdır. Doğum ağırlığı 10. percentilin altında olan fetusların hepsinde büyüme patolojik olarak sınırlanmış değildir. Bazılarında sebep sadece konstitüsyoneldir. Eşik değer olarak 5. percentilin altını kabul eden yayınlarda vardır. Usher ve McLean’ın sınıflamasına göre -2 SD’un altında kalan bebekler Lubchenko’nun sınıflamasına göre 3. Persentilin altında kalmaktadır. 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 maruz kalabileceklerdir. Klinikte de en kötü sonuçlar doğum ağırlığı 3. persentilin altında olduğunda görülmektedir. İUGG’de fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi, hipotermi ve anormal nörolojik gelişim riski artmaktadır(51).

İUGG insidansı çalışılan topluma göre değişmektedir. Gelişmiş toplumlarda insidansı %4–8 iken gelişmekte olan toplumlarda insidansı %6-30 arasında değişmektedir. Gelişme geriliği etyolojisinde annenin sigara, alkol, kokain kullanımı, gebelikte yetersiz kilo alımı, konstitüsyonel olarak küçük anne, fetal enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, kromozomal bozukluklar, çoğul gebelik, maternal hipertansiyon, maternal vasküler ve renal hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, plasenta ve kord anomalileri sayılabilir. Kromozomal bozuklukların çoğunluğunu trizomi 18 ve daha sonra trizomi 13 ve 21 oluşturur (51). Maternal vasküler hastalık ve uteroplasental bozukluk, İUGG’nin %25-30’undan sorumludur. Erken başlayan şiddetli preeklampsi bu grupta önemli rol oynar. Trombofililerin İUGG’ye katkısı son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur(52).

İUGG simetrik ve asimetrik olmak üzere iki grupta incelenir. Klinik olarak iki grup gelişme geriliğini ayırmak gerekir. Simetrik tipte gelişme geriliğinde gebeliğin erken haftalarından itibaren var olan nedene bağlı olarak baş ve vücut orantılı olarak küçüktür. Kromozomal anomali, konjenital malformasyon, fetal enfeksiyon yada kimyasal ajanlar bu duruma neden olabilir. İUGG olan fetusların

yaklaşık üçte biri bu grupta yer alır. Asimetrik İUGG'de etyolojide gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan risk faktörü nedeniyle hücre büyümesi ve karaciğerde glikoz ve yağ depolanması bozulur. Oksijen ve besinler beyin gelişimi lehine kullanılır. Bunun sonucu olarak baş çevresi normal kalırken abdomen çevresi küçük bulunur. En sık rastlanan sebep plasental yetmezliktir . Fakat günümüzde İUGG'li fetusların bu şekilde ayırımından uzaklaşmaktadır. Asimetrik İUGG'li bir fetusta kromozomal anomali olabileceği gibi, erken başlayan uteroplental yetmezlik de 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(51-52).

İdiyopatik İUGG'nin temelinde kalıtsal trombofililerin olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Rivard, Kupferminc ve Agorastos ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda trombofilili gebelerde İUGG riskinin arttığı gösterilmiştir(4). Alfirevic ve ark. da İUGG risk artışının PT heterozigot (OR:5,7), MTHFR C677T homozigot mutasyonu (OR:5), PS eksikliği(OR:10,2) ve antikardiyolipin antikor varlığı (OR:33,9) ile ilişkili olduğunu belirtmiştir(37). Bir diğer çalışmada MTHFR mutasyonu varlığında T allel sayısı arttıkça İUGG riskinin arttığı belirtilmiştir(40).

2.3.3. İntrauterin Fetal Ölüm

20.gebelik haftasından sonra fetal kalp aktivitesinin durması intrauterin fetal ölüm olarak değerlendirilmektedir(3). Tüm doğumların %1-2'sini oluşturmaktadır.

Fetal nedenler içinde kromozomal anomaliler, nonkromozomal doğum defektleri, nonimmüm hidrops ve enfeksiyonlar vardır. İUFÖ'lerin %25-40'ını oluşturmaktadır(53,54). Plasental nedenler içinde ablasyo plasenta, fetal maternal hemoraji, kordon problemleri, plasental yetmezlik, plasenta previa, ikizden-ikize transfüzyon sendromu ve koryoamnionit bulunur ve %15-25 sıklıkta tespit edilir(55). Maternal nedenler ise antifosfolipid antikorlar, diabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, travma, sepsis, asidoz, hipoksi, uterin rüptür, postterm gebeliktir ve fetal ölümlerin %5-8'ine neden olur. Klinik değerlendirme, ölü fetusun incelenmesi, otopsi ve uygun laboratuvar araştırmalarına rağmen İUFÖ'lerin %50'sinde neden bulunamamaktadır.

Son yıllarda İUFÖ ile kalıtsal trombofililer arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Robertson ve ark.'nın yaptığı metaanalizde FV Leiden mutasyonu, PTM, PS eksikliği, antikardiyolipin antikor varlığında İUFÖ için artmış risk tespit edilmiştir(OR sırası ile 2,06; 2,66; 20,09 ;3,3) .(4) Rey ve ark. da FVL mutasyonunun artmış İUFÖ riski (OR:3,2) ile ilişkili olduğunu belirtmiştir(8). Alfirevic ve ark. da İUFÖ risk artışının FVL heterozigot (OR:6,1), PS eksikliği(OR:16,2) ve antikardiyolipin antikor varlığı (OR:5,8) ile ilişkili olduğunu belirtmiştir(37).

2.3.4.Ablasyo Plasenta

Normal yerleşimli plasentanın doğumdan önce yerinden ayrılması ve aşıkâr ya da gizli retroplasental kanama ile ilişkili uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur(3). Klinik olarak vaginal kanama, uterin hassasiyet, hipertonic uterin kontraksiyonlar, fetal distress, erken doğum eylemi, İUFÖ, maternal şok tablosu görülebilir. Plasental ayrılma total ya da kısmi olabilir. Etyolojisinde maternal hipertansiyon, erken membran rüptürü, travma, ileri maternal yaş, multiparite, sigara, alkol, kokain kullanımı, uterin myomlar bulunmaktadır.

Perinatal mortalite % 20-40 arasında değişmektedir. Maternal mortalite ve morbidite şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve hipovolemiye bağı renal yetmezlik nedeniyledir. Ciddi olgularda kanın uterin serozaya kadar sızması sonucunda Couvelaire uterus gelişir(56).

Yapılan çalışmalarda ablasyo plasentalı hastalarda FVL ve protrombin gen mutasyonu kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır(OR sırasıyla 4,7 ve 7,7).(4) De Vries ve ark. ablasyolu hastalarda PS eksikliğini % 29 oranında bulmuştur(8). Ayrıca ablasyolu hastalarda homosisteinemi (OR:3,5) ve antikardiyolipin antikor varlığına (OR:20,8) daha sık rastlanmıştır(37). Bir diğer çalışmada MTHFR homozigot mutasyonu olanlarda ablasyo riskinin 2 kat arttığı belirtilmiştir(40).Gebhardt ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kombine heterozigote varlığında ablasyo riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varmıştır(41).

2.3.5.Tekrarlayan Gebelik Kaybı

Abortus 20.gebelik haftasından önce gebelik kaybı olarak tariflenir. Tüm gebeliklerin %10-15'ini etkilemektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı diğer adıyla habituel abortus ise 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Reprodüktif çağıdaki kadınların % 1-5'inde görülmektedir(57).

Tekrarlayan erken gebelik kaybı nedenleri içinde endokrin nedenler % 17–20, anatomik nedenler % 10–15, genetik nedenler % 2-5, enfeksiyöz nedenler 0,5–5, otoimmün nedenler %20, açıklanamayan nedenler % 40-50 oranında bulunmaktadır. Nedeni açıklanamayan geniş grupta kalıtsal trombofililerin rolü olduğu düşünülmektedir(58).

Genel kural olarak abortus ne kadar erken olursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı o kadar fazladır. Birinci trimester kayıplarının % 60'ı, 2. trimester kayıplarının % 10-15'i, 3. trimester ölü doğumlarının ise % 5'i genetik hatalardan kaynaklanmaktadır. Genetik anomalileri yapısal ve sayısal olarak sınıflamak mümkündür. Erken gebelik kayıplarının % 50'sinde trizomi, %15'inde monozomi(45 XO) ve değişen oranlarda poliploidi ile karşılaşılır(59).

TGK'ya neden olan başlıca anatomik nedenler uterin anomaliler, intrauterin adezyonlar ve leiomyomlardır. Endokrin nedenler içinde ise luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus ve tiroid hastalıkları bulunmaktadır. Hipotiroidizm ovulasyon ve korpus luteum disfonksiyonuna neden olarak rekürren abortusa yol açar. Ayrıca otoimmünite ile ilgili olabilen antitiroid antikörler da rekürren abortuslarla ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyöz nedenlerin oranı ise oldukça düşüktür.

Toxoplasma Gondii, Listeria Monositogenes, Mycoplasma Hominis, Herpes Simplex Virus ve Sitomegalovirus TGK'ya neden olduğu düşünölen etkenlerdir.

İmmunolojik nedenler içinde birçok kötü obstetrik sonuç ve TGK ile ilişkili olan antifosfolipid antikor sendromu bulunmaktadır(58). AFS en sık görölen kazanılmış trombofilidir ve genel popülasyonda %3-5 oranında görölür . Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikorlar antifosfolipid antikorlardır. Bu antikorlar trombosit ve damar endoteline karşıdır ve tromboza, spontan düşöklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar tekrarlayan düşöğü olan kadınların % 10-16'sında antifosfolipid antikorların varlığını ortaya koymuştur(60). AFS tanısı için en az 1 klinik ve 1 laboratuvar tanı kriteri olmalıdır. Klinik tanı kriterleri 1 veya daha fazla vasköler tromboz atağı ya da 3 veya daha fazla <10 hafta fetal kayıp, 1 veya daha fazla >10 hafta üzeri fetal kayıp, şiddetli preeklampsi ya da plasental yetmezliğine bağılı en az 1 preterm doğum(< 34 hafta) olmasıdır. Laboratuvar tanı kriterleri ise 12 hafta arayla en az 2 kez bakılan kan örneğinde antikardiyolipin antikor(Ig M/G) ya da lupus antikoagulanın pozitif olmasıdır(58).

Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziikleri, nikotin, etanol, sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi diğör çevresel faktörler olarak sayılabilir.

Kalıtsal trombofililerle TGK arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Brenner ve ark. TGK olan grupta FVL mutasyon oranını

%32, kontrol grubunda ise %10 (OR:4) olarak bulmuştur. MTHFR C677T ve PTM açısından ise iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır(61). Robertson ve ark.'nın yaptığı metaanalizde ise TGK ile FVL homozigot mutasyonu (OR:2,7), FVL heterozigot mutasyonu (OR:1,68), PTM heterozigot mutasyonu(OR:2,49), hiperhomosisteinemi (OR:6,25), antikardiyolipin antikor varlığı (OR:3,4) arasında anlamlı risk artışı saptanmıştır(4). TGK olan 200 hasta ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada ise MTHFR 6777C/T ve T/T allelleri ve 1298 A/C ve C/C allelleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur. Mutasyon taşıyıcılarının tümünde homosistein seviyelerinin yüksek olmaması tekrarlayan gebelik kaybına kan hücrelerindeki folat metabolizmasını etkileyerek neden olduğunu düşündürmektedir(39).

2.4.Antikoagulan Tedavi

Antikoagulan tedavi gebelik sırasında venöz tromboembolinin önlenmesi ve tedavisinde, AFS ya da diğer trombofilileri olup kötü gebelik öyküleri olanlarda gebelik komplikasyonlarını önlemek amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır. En çok kullanılan antitrombotikler unfraksiyone heparin(UH), düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve aspirindir(1, 62, 63).

2.4.1.Unfraksiyone Heparin

Unfraksiyone heparin molekül ağırlığı 3000 ile 30.000 dalton arasında değişen heterojen polisakkarit zincir karışımıdır. Antikoagulan etkisini

antitrombini aktive ederek gösterir. Antitrombinin aktivasyonu faktör Xa'nın inaktivasyonu ile sonuçlanır. UFH'nın ayrıca trombin üzerine de etkisi bulunmaktadır. Ancak DMAH, yapısındaki polisakkarit zincir uzunlukları nedeniyle trombin üzerine daha az etkilidir(62).

Heparinler, UFH ya da DMAH, transplasental geçişleri olmaması nedeniyle fetuste teratojen etki ve kanama yapmayan ve gebelikte tercih edilen ajanlardır(1). UFH'nın en önemli dezavantajı parenteral uygulama gerektirmesi, % 2 major kanama riski, özellikle uzun dönem kullanımda görülen kemik dansitesinde %17-35'lik azalma ile seyreden osteoporoz, % 2 vertebral kırık riski ve heparinle uyarılan trombositopeni(HIT) riskidir. Bu yan etkilerin genel insidansı % 3'tür. Trombositopenilerin % 10-20'si benign kendini sınırlayıcı niteliktedir ve tedavi başlangıcından 1-4 gün sonra oluşur. HIT ise heparin ve platelet faktör 4 kompleksine karşı oluşan IgG yapısındaki antikorlar nedeniyle tedavi başlangıcından 5-15 gün sonra oluşur. Bu durumda bir heparinoid olan danaparoid kullanımı önerilir. HIT riski sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte risk gebelikte azdır(1, 62).

2.4.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

UFH'nın enzimatik ya da kimyasal polimerizasyonu sonucu oluşan ortalama 5000 dalton molekül ağırlığında zincir fragmanlarıdır. UFH'a oranla faktör Xa üzerine daha etkilidir. Plazma proteinlerine, endotel ve makrofajlara

daha az oranda bağlanır. Buna bağlı olarak biyoyararlanımı, yarı ömrü ve antikoagulan etkinliği UFH'a göre daha fazladır(62).

Son yapılan çalışmalarda heparinlerin kompleman aktivasyonunu inhibe ettiği, P ve L selektinleri bloke ederek lökosit aktivasyonunu önlediği ve bu yolla antiinflamatuvar etki gösterdiği de ortaya koyulmuştur.(64)

Gebelerde DMAH kullanımı ile ilgili geniş çalışmalar olmasa da gebe olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda UFH'a göre daha az kanama, kemik kaybı, HIT riski görülmüştür. Yarı ömrünün uzun olması ve daha tahmin edilebilir aktivitesi olması nedeniyle APTT ile takibe gerek kalmadan kiloya göre sabit dozda kullanılabilir(1). Dezavantajları ise pahalı olmalarıdır.

Plasental geçiş olmadığından gebelerde güvenle kullanılabilir. En çok kullanılanlar enoxaparine, reviparin, tinzaparin, nadroparin, dalteparindir.(62)

2.4.3.Oral Antikoagulanlar

Warfarin, kumarinin bir formu olup, vitamin K antagonistliği yaparak etki etmektedir. Vitamin K bağımlı posttranslasyonel modifikasyon gerektiren faktör II, VII, IX ve X üzerine aktivite gösterir(62).

Plasental geçişi nedeniyle organogenez döneminde kullanımı spesifik embriyopati yapar. Geç gebelikte ise fetal kanama ve İUFÖ'ye neden olabilir. Bu nedenle kullanımı tromboza bağlı hayati risk taşıyan, UFH ve DMAH ile yeterli

antikoagulasyon sağlanamayan ve mekanik kalp kapağı olan gebelerle sınırlı olmalıdır. Bu durumlar dışında gebelikte kullanımı kontrendikedir(62).

2.4.4.Aspirin

Aspirin bir antiplatelet ajandır. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek trombaksan oluşumunu, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu önler; vasküler tromboz riskini azaltır. Düşük doz (50-150 mg) kullanımı gebelikte güvenilirdir. Neonatal kanama, fetal hemoraji, konjenital anomali, abort riskinde artış saptanmamıştır(1, 62). Aspirin bu dozlarda metastatik kalp hastalığı ve AFS olanlarda yeterli antikoagulasyon sağlayamaz. Bu durumlarda heparinle kombine edilmelilerdir(62).

Plasenta aracılı komplikasyonların önlenmesi ve gebelik sonuçlarının iyileştirilmesi amaçlı antepartum antikoagulan profilaksisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Antepartum antikoagulan profilaksisinin bu komplikasyonları azaltma potansiyeli olmasına rağmen bu ilaçların etkinliği ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir(2, 5). Bu çalışmada amaç, kötü obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan hastalarda antikoagulan tedavinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada 2006 - 2009 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve obstetrik kayıtlarında preeklampsi, İUGR, İUFÖ, ablasyo plasenta, tekrarlayan gebelik kaybı tanılarından en az biri olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan daha önce antitrombin III, protein C, protein S, APCR, faktör VIII, PT, APTT, açlık homosisteini, antifosfolipid antikor testi ve FV Leiden, protrombin G20210A, MTHFR gen mutasyonları için trombofili taraması yapılan ve tarama sonucuna göre en az bir kalıtsal trombofili taşıyanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı.

Seçim kriterleri olan gebelik komplikasyonları preeklampsi, İUGG, İUFÖ, ablasyo plasenta ve tekrarlayan gebelik kaybı idi. Preeklampsi 20.gebelik haftasından sonra 140/90 mmHg'nın üzerinde kan basıncı ve 300 mg/günün üzerinde proteinüri olması, şiddetli preeklampsi ise 160/110 mmHg'nın üzerinde kan basıncı ya da 5 gr/günün üzerinde proteinüri olması olarak tanımlandı(3, 57). Ablasyo plasenta uterin hipertonus ve/veya hiperaktivite, fetal distress, aşık ya da gizli uterin kanama triadından oluşan klinik tablo olarak tanımlandı. İUGG gestasyonel haftaya göre fetal ağırlığın 10.persentilin altında olması, İUFÖ 20.gebelik haftasından sonra fetal ölüm, TKG 20.gebelik haftasından önce 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlandı(3, 57).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kötü obstetrik sonuçlara neden olacak kronik hastalık, otoimmün hastalık, enfeksiyon hastalıkları, hormonal bozukluk, anormal uterin morfoloji, anormal fetal ve parental karyotip bulunmamaktaydı. İUGG ve İUFÖ nedeni konjenital anomali, konjenital enfeksiyon ve kromozomal anomali olan hastalar ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından yaş, gravida, parite, abortus, önceki obstetrik komplikasyonlar, canlı doğum, ölü doğum, neonatal ölüm ile ilgili bilgilere ulaşıldı. Hastaların vitamin B12, vitamin B6, folik asit ve homosistein seviyeleri normal idi. MTHFR mutasyonu olanlar tüm gebelikleri boyunca folik asit ve multivitamin, diğer hastalar ise ilk 12 hafta folik asit desteği almıştı.

Hastalar son gebeliklerinde antikoagulan tedavi alıp almama durumuna göre gruplandı. Tedavi alan grup gebelik tanısı ile eş zamanlı tedaviye başlamıştı. Tedavi grubu aspirin (80 mg/gün), düşük molekül ağırlıklı heparin (4000 IU/gün) ve düşük molekül ağırlıklı heparin + aspirin alanlar olarak alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar son gebelikteki doğum haftaları, doğum ağırlıkları, Apgar skorları; canlı doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, abortus oranları; obstetrik komplikasyonlar, doğum şekli ve yenidoğan takip oranları açısından karşılaştırıldı. Trombofili çeşitlerine göre de hastalar gruplanarak her bir grup için tedavi alıp almamanın ve tedavi çeşidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı. Obstetrik komplikasyonlar içinde ise TGK olan grup ayrı olarak incelenerek antikoagulan tedavinin ve tedavi çeşidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı.

3.2. Yöntem

EDTA'lı tüpe alınan 10 cc periferik venöz kandan antitrombin III aktivitesi, protein C aktivitesi, aktive protein C rezistansı, protein S aktivitesi, faktör VIII, protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları ölçüldü. Homosistein ölçümü 'Mikroplate Enzyme Immunoassay' (ELISA) yöntemi ile (Drg Diagnostics, USA) çalışıldı. EDTA'lı tüplere alınan periferik venöz 10 cc kan Faktör V Leiden, Faktör II G20210A, MTHFR C 677T mutasyonları açısından genetik laboratuvarında (Polymerase Chain Reaction) PCR yöntemi ile çalışıldı.

3.2.1. DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu

Hastalardan periferik venöz kan alınarak DNA izolasyonu yapıldı. DNA izolasyonu, periferik kandan standart fenol:kloroform ekstraksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Bu işlem şu şekilde yapıldı:

- EDTA'lı tüpe 5 ml periferik kan alındı.
- 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilip serum uzaklaştırıldıktan sonra üzerine 10 ml lizis tamponu eklendi ve 1 saat buz üzerinde bekletildi.
- 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi.

- Süpernatant atılarak pelet üzerine 5 ml 1x STE (Sodyum Tris EDTA) eklendi ve karıştırıldı.
- 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant atılıp pelet üzerine 4.5 ml 1x STE, 0.5 ml % 10 SDS (Sodyum Dodesil Sulfat) ve 50 mikrogram/ml Proteinaz K eklendi, yavaşça karıştırıldı ve bir gece 37°C’de inkübe edildi.
- Ertesi gün solüsyon üzerine eşit hacimde doymuş fenol eklenip karıştırıldıktan sonra 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi.
- Süpernatant temiz bir tüpe alınıp üzerine eşit hacimde kloroform:izoamilalkol eklendi ve karıştırıldı.
- 3500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi ve süpernatant temiz bir tüpe aktarıldı.
- Solüsyon üzerine eşit hacimde saf etanol ilave edildi ve yavaşça karıştırılarak DNA’nın presipite olması beklendi. Presipite olan DNA pipet ile 1.5 ml’lik Eppendorf tüpüne aktarıldı.
- Bir kez saf etanol, bir kez de % 70 etanol ile 13.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve DNA kurumaya bırakıldı. Elde edilen DNA’nın miktar ve saflığının tespit edilmesi için spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

- Kurutulan DNA 500 mikrolitre distile su ile çözüldükten sonra bu örnekten 20 mikrolitre alınıp quartz tüp içinde distile su ile hacmi 2 ml'ye tamamlandı ve iyice karıştırıldı.

- Spektrofotometrenin ayarı yapıldıktan sonra küvet içindeki karışımın 260 ve 280 nm'deki optik dansite değerleri ölçüldü.

- 260 ve 280 nm'deki optik dansite değerlerinin oranı hesaplanarak DNA'nın saflığı hesaplandı.

- Aşağıdaki formüller kullanılarak elde edilen DNA'nın konsantrasyonu, miktarı ve saflığı belirlendi. Konsantrasyon ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$) = Okunan OD değeri x 0.05 x 100 (sulandırma katsayısı) Saflık = 260 nm OD değeri / 280 nm OD değeri

3.2.2. Faktör V Geni G1691A, Protrombin Geni G20210A ve MTHFR C677T Genotiplerinin Belirlenmesi

3.2.2.1. Faktör V Geni G1691A Genotipilerinin belirlenmesi

0.1 μg genomik DNA, 40 pmol primerler (İontek), 200 μM her bir dNTP (Sigma, dNTP-100), 50 mM KCl, 10 mM Tris-Hcl, 1.5 mM MgCl₂ ve 1 ünite Taq Polimeraz enzimi (MBI Fermentas, EP0401) toplam 50 μl hacim içinde karıştırılarak üzeri mineral yağı (Sigma, M5904) ile kaplanmış ve thermocycler'da (Biometra Personal CyclerTM, 050-500) 940C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonundan sonra 930C'de 1 dakika, 620C'de 30 saniye ve 720C'de 90 saniye olmak üzere toplam 30 döngü uygulanıp son olarak 720C'de 5 dakika

inkübe edilerek PCR uygulandı (60). 27.5 µl PCR ürünü, 1 ünite MnlI restriksiyon enzimi ve 3 µl enzim tamponu (MBI Fermentas, ER1072) ile karıştırılarak 370C'de 16 saat inkübasyondan sonra 650C'de 20 dakika inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirildi. 20 µl kesim ürünü, 4 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak 1xTBE (0.089 M Tris, 0.089 M Borik asit [Sigma, B6768], 0.002 M EDTA) içinde hazırlanmış 0.1 µg/µl ethidium bromide (Sigma, E8751) içeren % 2'lik agaroz (Sigma, A9539) jele yüklenmiştir. 90V'da 0.6 saat yürütüldükten sonra (Biometra-Agagel Mini, 020-000) jel uv transilüminatör üzerine konarak görüntülendi. Polimeraz zincir reaksiyonunda elde edilen ürün 287 baz-çifti (bc) uzunluğundadır. G alelinde MnlI enziminin 2 kesim noktası bulunmaktadır ve bu nedenle kesim sonrasında G alelinden 157, 93 ve 37 bc uzunluğunda uç ürün elde edilmektedir. G1691A mutasyonu varlığında (A aleli) enzim kesim noktalarından biri ortadan kalkmaktadır ve bu nedenle kesim sonrasında A alelinden 157 ve 130 bc'lik iki ürün elde edilmektedir. Bu nedenle, homozigot normal (GG) bireylerde kesim reaksiyonundan sonra 157, 93 ve 37 bc'lik uç ürün, homozigot mutant (AA) bireylerde 157 ve 130 bc'lik iki ürün, heterozigot bireylerde ise (GA) 157, 130,93 ve 37 bc'lik dört ürün elde edilmektedir (37 bc'lik ürün küçük olduğundan jelde görülmemektedir).

3.2.2.2. Protrombin Geni G20210A Genotiplerinin belirlenmesi

0.1 µg genomik DNA, 10 pmol primerler (İontek), 200µM her bir dNTP, 50 mM KCl, 10 mM Tris-Hcl, 3.75 mM MgCl₂ ve 0.5 ünite Taq Polimeraz enzimi toplam 20 µl hacim içinde karıştırılarak üzeri mineral yağı ile kaplanmış

ve thermocycler'da 940C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonundan sonra 940C'de 1 dakika, 580C'de 1 dakika ve 720C'de 1 dakika olmak üzere toplam 35 döngü uygulanıp son olarak 720C'de 5 dakika inkübe edilerek PCR uygulandı . 10 µl PCR ürünü, 1 ünite HindIII restriksiyon enzimi ve 1.1 µl enzim tamponu (Kramel Biotech, 011806) ile karıştırılarak 370C'de 16 saat inkubasyondan sonra 650C'de 20 dakika inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirildi. 10 µl kesim ürünü, 2 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak 1xTBE içinde hazırlanmış 0.1 µg/µl ethidium bromide içeren % 2'lik agaroz jele yüklenmiştir. 70V'da 1.6 saat yürütüldükten sonra jel uv transiluminator üzerine konarak görüntülendi. Polimeraz zincir reaksiyonunda elde edilen ürün 345 baz-çifti (bc) uzunluğundadır. G20210A mutasyonu varlığında PCR ürünü üzerinde HindIII enzimi kesim noktası oluşmakta ve 345 bc'lik bu ürün HindIII enzimi ile kesildiğinde 322 ve 23 bc'lik iki parçaya ayrılmaktadır. Bu nedenle kesim sonrasında G alelinden (normal alel) 345 bc uzunluğunda tek bir ürün, A alelinden (mutant alel) ise 322 ve 23 bc'lik iki ürün elde edilmektedir. Bu nedenle, homozigot normal (GG) bireylerde kesim reaksiyonundan sonra 345 bc'lik tek bir ürün, homozigot mutant (AA) bireylerde 322 ve 23 bc'lik iki ürün, heterozigot bireylerde ise (GA) 345, 322 ve 23 bc'lik uç ürün elde edilmektedir (23 bc'lik ürün küçük olduğundan jelde görülmemektedir).

3.2.2.3. MTHFR C677T genotiplerinin belirlenmesi

Hasta ve kontrollere ait genomik DNA'lar periferik kandan QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Cat no: 51306) kullanılarak izole edildi. MTHFR 677.

baz çiftini içeren gen bölgesini çoğaltmak üzere, 5 µl 10X PCR Buffer (Sigma P-2192), her bir nükleotidden 0,2 mM içeren 5 µl dNTP karışımı (Promega), 5 µl 1mM'lık Tris-HCL, 5 µl 5mM'lık KCl, F: 5'- AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG- 3' ve R: 5'- TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA- 3' primerlerinden 4'er pmol ile 0,2 µl Taq polimeraz (Sigma D- 6677) enzimi içeren karışıma 5 µl DNA eklendi ve ddH₂O ile 50 µl'ye tamamlandı. Amplifikasyon için reaksiyon

karışımı 950C' de 3dk ilk denatürasyonun ardından, 940C'de 1 dk, 610C'de 1 dk ve 720C'de 1 dk'dan oluşan 35 döngü sonrasında 720C'de 7dk son uzamaya tabi tutuldu. Elde edilen 198 bc'lik PCR ürünlerinden 15 µl'si, 7µl bidistile su, 5 ünite Hinf I enzimi, ve 2,5 µl R+ Buffer'dan oluşan reaksiyon karışımına eklenerek 16 saat 370C'de kesime bırakıldı. Kesim sonrası oluşan fragmentlerin ayırımı için % 2'lik ultra pure agaroz jel döküldü, 25 µl'lik PCR ürünleri, 1,5 saat jel elektroforezine tabi tutuldu. Elektroforez sonrası oluşan 198 bc'lik fragment elde edilenler 677CC; 198, 175 ve 23 bc' lik fragment elde edilenler 677 CT ve 175 ile 23 bc'lik fragmentler elde edilenler ise 677 TT olarak belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada "Statistical Package for the Social Science" (SPSS 13) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Karşılaştırmalar için Student's t-test, nonparametrik Pearson Chi Square ve Fisher's Exact test, Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen en az bir kalıtsal trombofili taşıyan ve kötü obstetrik öyküsü olan 204 hastanın ortalama yaşı $31,4 \pm 5,2$ (yıl), gravidası $3,6 \pm 1,14$; paritesi $0,67 \pm 0,78$; abortus sayısı $1,8 \pm 1,17$; yaşayan çocuk sayısı $0,4 \pm 0,5$; intrauterin fetal ölüm sayısı $0,15 \pm 0,41$ idi.

Hastaların % 7,4'ünde (n:15) önceki gebeliklerinde preeklampsi, % 5,4'ünde (n:11) İUGG, % 13,7'sinde (n:28) İUFÖ, % 71,1'inde (n:145) TGK, % 2,5'inde (n:5) ablasyo plasenta vardı. Hastaların 126'sında MTHFR heterozigot (%61,8), 28'inde MTHFR homozigot (%13,7), 13'ünde FV Leiden heterozigot (%6,4), 4'ünde protrombin G20210A heterozigot (% 2), 31'inde kombine mutasyon taşıyıcılığı (%15,2), 2'sinde ise protein S eksikliği (%1) mevcuttu. Kombine mutasyon taşıyıcılarından 14'ü MTFHR + FVL heterozigot, 6'sı MTHFR +PT heterozigot, 6'sı MTHFR homozigot + FVL heterozigot, 2'si FVL + PT heterozigot, 3'ü ise MTFHR + FVL + PT heterozigot idi. Hastaların hiçbirinde antifosfolipid antikor mevcut değildi. Önceki obstetrik patolojilere göre trombofili dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Obstetrik patolojilere göre trombofili dağılımı

	MTHFR heterozigot	MTHFR homozigot	FV Leiden heterozigot	PT heterozigot	Protein S eksikliği	kombine
preeklampsi	9 (%60)	1 (%6,7)	3 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%13,3)
İUGG	9 (%81,8)	1 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	0(%0)	1 (%9,1)
İUFÖ	15 (%53,6)	6 (%21,4)	3 (%10,7)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%14,3)
TGK	92(%63,4)	19 (%13,1)	6 (%4,1)	4 (%2,8)	4(%2,8)	22 (%15,2)
ablasyo	1 (%20)	1 (%20)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)

Hastalar son gebeliklerinde antikoagulan tedavi alıp almama durumuna göre iki gruba ayrıldı. Tedavi alan grupta 145 hasta, tedavi almayan grupta ise 59 hasta vardı. Tedavi alan grup ise aldıkları tedavi çeşidine göre üç gruba ayrıldı. Sadece aspirin alan grupta 23, sadece DMAH alan grupta 45, DMAH + aspirin alan grupta ise 77 kişi vardı.

Tedavi alan ve almayan gruplar arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları karşılaştırıldığında doğum haftası ile 1. ve 5.dakika Apgar skorları istatistiksel olarak farklı bulundu. Her iki grubun demografik özellikleri arasında ise fark yoktu(Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve demografik özellikleri

	Tedavi var	Tedavi yok	P değeri
Yaş	31,1 ± 5,3	32,1 ± 5	0,23
Gravida	3,6 ± 1,1	3,5 ± 1	0,34
Parite	0,6 ± 0,7	0,6 ± 0,7	0,47
Yaşayan	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,6	0,63
Abortus	1,8 ± 1,26	1,7 ± 0,93	0,58
İUFÖ	0,17 ± 0,44	0,11 ± 0,32	0,43
Doğum haftası	37,7 ± 2,4	35,7 ± 5,6	0,016*
Doğum kilosu	3105 ± 635	2773 ± 1014	0,146
Apgar 1	8,6 ± 1,2	7,4 ± 2,8	<0,001*
Apgar 5	9,7 ± 1,2	8,5 ± 3,1	0,001*

* İstatistiksel olarak anlamlı

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldı. Alt gruplar doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4). Alt gruplar ayrı ayrı tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında ise tedavi almayan grupla DMAH + aspirin alan grupta doğum haftası için (p:0,04), 1. ve 5. dakika Apgar skoru için (p<0,001) istatistiksel anlamlı fark bulundu. Tedavi almayan grupla sadece DMAH ve sadece aspirin alan grup karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4. Tedavi alt gruplarında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının karşılaştırılması

	Aspirin	DMAH	DMAH +Aspirin	P değeri
Doğum haftası	36,9 ± 4,4	37,8 ± 1,7	37,9 ± 2	AD
Doğum kilosu	2997 ± 950	3108 ± 591	3140 ± 555	AD
Apgar 1	8,2 ± 2,1	8,6 ± 0,75	8,7 ± 1,1	AD
Apgar 5	9,2 ± 2,2	9,7 ± 0,47	9,7 ± 1,2	AD

Tedavi alan ve almayan grup canlı doğum, ölü doğum, neonatal ölüm ve abortus oranları açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 91 iken tedavisiz grupta % 60; abortus oranı ise tedavili grupta % 6,3 iken tedavisiz grupta % 40 oranında bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 5).

Tablo 5. Tedavi alan ve almayan grupta obstetrik sonuçların karşılaştırılması

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Canlı doğum	132	91	35	60
Ölü doğum	2	1,4	0	0
Neonatal ölüm	2	1,4	0	0
Abortus	9	6,3	24	40

P<0,001

Tedavi alan ve almayan gruplar obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta %81,9 oranında, tedavisiz grupta ise %50 oranında herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldı. Alt gruplar obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından karşılaştırıldı. Sadece aspirin alan grupta komplikasyon gelişme oranı %69,6 iken sadece DMAH alan grupta %82,2, DMAH +aspirin alan grupta %85,7 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Abortus oranı sadece aspirin alan grupta % 13 iken sadece DMAH alan grupta % 6,7, DMAH +aspirin alan grupta ise % 3,9 idi. Canlı doğum oranı aspirin grubunda %78,3, DMAH grubunda %93,3, DMAH + aspirin grubunda ise %93,5 olarak bulundu. Ancak oranlar arasındaki fark üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 7). Alt gruplar ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında ise DMAH+aspirin alan grupta sadece aspirin alan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar bulundu($P=0,044$). Tedavi almayan grupla alt gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise tedavi almayan grupla sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar arasında anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupla arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$). İUFÖ'lerden biri DMAH+aspirin alan MTHFR heterozigot, diğeri ise aspirin alan MTHFR homozigot bir hastada olmuştu. Neonatal ölümlerden biri aspirin alan MTHFR heterozigot hastada prematürite ve İUGG'ye bağlı, diğeri ise DMAH+aspirin alan MTHFR homozigot bir hastada kardiyak anomaliye bağlı kalp yetmezliği sonucu olmuştu.

Tablo 6. Tedavi alt gruplarında obstetrik komplikasyonların ve sonuçların karşılaştırılması

	aspirin		DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%	n	%
Patoloji yok	16	69,6	37	82,2	66	85,7
Preeklamps	2	8,7	3	6,7	6	7,8
İUGG	1	4,3	2	4,4	0	0
İUFÖ	1	4,3	0	0	1	1,3
Ablasyo	0	0	0	0	1	1,3
Abortus	3	13	3	6,7	3	3,9
Canlı doğum	18	78,3	42	93,3	72	93,5
Neonatal ölüm	1	4,3	0	0	1	1,3

P:AD

Tedavi alan ve almayan gruplar doğum şekilleri açısından karşılaştırıldı. Tedavi alanların %32,6'sı vaginal yolla, %67,4'ü sezaryen ile doğururken tedavi almayanların %32,4'ü vaginal yolla, %67,6'sı ise sezaryen ile doğurmuştu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 7).Tedavi alt grupları arasında da doğum şekli açısından anlamlı fark bulunamadı(Tablo 8).

Tablo 7. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında doğum şekillerinin karşılaştırılması

	Tedavi var		Tedavi yok		P değeri
	N	%	N	%	
Vaginal Doğum	44	32,6	12	32,4	AD
Sezaryen	91	67,4	25	67,6	AD

Tablo 8. Tedavi alt gruplara göre doğum şekillerini karşılaştırılması

	Aspirin		DMAH		DMAH+Aspirin		P değeri
	N	%	N	%	N	%	
Vaginal Doğum	7	35	12	28,6	25	33,8	AD
Sezaryen	13	65	30	71,4	49	66,2	AD

Tedavi alan ve almayan gruplar yenidoğan ünitesinde takip açısından karşılaştırıldı. Tedavi alan grupta yenidoğan ünitesinde takip oranı % 13,2 iken

tedavi almayan grupta % 22,2 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 9).

Tablo 9. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında yenidoğan ünitesinde takip oranlarının karşılaştırılması

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Yenidoğan takip var	18	13,2	8	22,2
Yenidoğan takip yok	118	86,8	28	77,8

P:AD

Tedavi edilen grubun tedavisiz önceki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 33,8 iken tedavi edildiği gebelikte %91; abortus oranı sırasıyla %46,9'a %6,2 ; İÜFÖ oranı sırasıyla % 14,5 'e %1,4 ve neonatal ölüm oranı ise %4,8'e %1,4 olarak bulunmuştur.Daha önce ölü doğum yapanların % 90,5'i tedavi aldığı gebelikte canlı doğum yaparken,daha önce abort edenlerin %88,2'si canlı doğum yapmıştır(Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi alan grupta önceki ve tedavi aldıkları gebelikteki sonuçların karşılaştırılması

	Canlı doğum		Ölü doğum		Abortus		Neonatal ölüm		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Önceki gebelik										
Canlı doğum	46	93,6	1	2	2	4,1	0	0	49	100
Ölü doğum	19	90,5	0	0	1	4,8	1	4,8	21	100
Abortus	60	88,2	1	1,5	6	8,8	1	1,5	68	100
Neonatal ölüm	7	100	0	0	0	0	0	0	7	100

MTHFR heterozigot mutasyonu olan grup ayrı olarak ele alındığında 126 hastanın 45'i tedavi almamış, 81'i ise tedavi almıştı. Tedavi alanların 18'i aspirin, 20'si DMAH, 43'ü DMAH+aspirin kullanmıştı. Tedavi alan ve almayan hastalar

arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk, abortus ve İUFÖ sayıları açısından anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu(Tablo 11). Tedavi alt grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunamadı. Tedavi almayan grup, sadece aspirin alan grupla doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken sadece DMAH alan grupla arasında doğum haftası için(p:0,025), DMAH+aspirin alan grupla arasında ise 1.dakika apgarı (p: 0,027) ve 5.dakika apgarı için (p:0,028) anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 11. MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları ve demografik özellikler

	Tedavi var	Tedavi yok	P değeri
Yaş	31,5 ± 5,42	33,5±4,8	0,09
Gravida	3,6 ± 1,28	3,6 ± 1,3	0,94
Parite	0,7 ± 0,86	0,7 ± 0,95	0,81
Yaşayan	0,41 ± 0,62	0,53 ± 0,76	0,50
Abortus	1,8 ± 1,26	1,65 ± 0,93	0,70
İUFÖ	1,19 ± 0,52	0,1 ± 0,32	0,61
Doğum haftası	37,9 ± 2	36,9 ± 2,82	0,02*
Doğum kilosu	3199 ± 580	2957 ± 860	0,28
Apgar 1	8,7 ± 1,17	8,3 ± 1,1	0,02*
Apgar 5	9,7 ± 1,22	9,6 ± 0,75	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlı

MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan hastalar obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta % 82,5 oranında, tedavi almayan grupta ise %47,8 oranında herhangi bir obstetrik patolojiye rastlanmadı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 87,5

iken tedavisiz grupta %56,5 oranında; abortus oranı ise tedavisiz grupta % 43,5,tedavili grupta ise % 10 oranında bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Preeklampsi ve İUGG tedavi alan grupta anlamlı olarak daha az görülmüştür(Tablo 12).

Tablo 12. MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Patoloji yok	66	82,5	21	47,8
Preeklampsi	3	3,8	2	4,3
İUGG	2	2,5	2	4,3
Abortus	8	10	20	43,5
Canlı doğum	70	87,5	26	56,5

P<0,001

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldı. Alt gruplar obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından karşılaştırıldı. Sadece aspirin alan grupta komplikasyon gelişme oranı %66,7 iken sadece DMAH alan grupta %85, DMAH +aspirin alan grupta %88,4 idi. Abortus oranı sadece aspirin alan grupta % 16,7 iken sadece DMAH alan grupta %10, DMAH + aspirin alan grupta ise %7 idi. Canlı doğum oranı aspirin grubunda %77,8, DMAH grubunda %90, DMAH + aspirin grubunda ise %90,7 olarak bulundu. Preeklampsi, İUGG ve neonatal ölüm oranı aspirin grubunda daha fazla orandaydı. Ancak oranlar arasındaki fark üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 13). Alt gruplar ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında ise gruplar arasında obstetrik sonuçlar ve obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı. Tedavi almayan grupla alt

gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise tedavi almayan grupta, sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupta arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

Tablo 13. MTHFR heterozigot olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	aspirin		DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%	n	%
Patoloji yok	12	66,7	17	85	38	88,4
Preeklampsi	2	11,1	0	0	1	2,3
İUGG	1	5,6	1	5	0	0
İUFÖ	0	0	0	0	1	2,3
Abortus	3	16,7	2	10	3	7
Canlı doğum	14	77,8	18	90	39	90,7
Neonatal ölüm	1	5,6	0	0	0	0

P:AD

MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan hastalar yenidoğan ünitesinde takip edilme oranlarına göre karşılaştırıldığında tedavi alan grupta bu oran %10 iken tedavisiz grupta %15,2 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 14). Tedavi alt grupları arasında da anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 14. MTHFR heterozigotlarda tedavi alan ve almayan gruplarda yenidoğan ünitesinde takip oranları

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Yenidoğan takip var	8	10	7	15,2
Yenidoğan takip yok	73	90	38	84,8

P:AD

MTHFR homozigot mutasyonu olan grup ayrı olarak ele alındığında 28 hastanın 10'u tedavi almamış, 18'i ise tedavi almıştı. Tedavi alanların 4'ü aspirin, 5'i DMAH, 9'u DMAH+aspirin kullanmıştı. Tedavi alan ve almayan hastalar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk ve İUFÖ sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Abortus sayısı ise tedavi alan grupta $2,2 \pm 1,3$ iken tedavisiz grupta $1 \pm 1,19$ idi($p:0,04$). Her iki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı(Tablo 15).Tedavi alt grupları arasında da anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 15. MTHFR homozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları ve demografik özellikler

	Tedavi var	Tedavi yok	P değeri
Yaş	$30,6 \pm 5,4$	$33,6 \pm 5,2$	0,21
Gravida	$3,7 \pm 1,16$	$3,5 \pm 0,53$	0,68
Parite	$0,6 \pm 0,69$	$1,25 \pm 0,7$	0,06
Yaşayan	$0,2 \pm 0,46$	$0,75 \pm 0,46$	0,06
Abortus	$2,2 \pm 1,3$	$1,00 \pm 1,19$	0,04*
İUFÖ	$0,16 \pm 0,38$	$0,37 \pm 0,51$	0,42
Doğum haftası	$36,6 \pm 4,9$	$35,9 \pm 4,1$	0,56
Doğum kilosu	2810 ± 1006	2655 ± 1128	0,93
Apgar 1	$7,9 \pm 2,3$	$6,3 \pm 4,06$	0,49
Apgar 5	$9 \pm 2,4$	$7,2 \pm 4,5$	0,49

* İstatistiksel olarak anlamlı

MTHFR homozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan hastalar obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta % 83,3 oranında; tedavi almayan grupta ise %70 oranında herhangi bir obstetrik patolojiye rastlanmadı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 88,9 iken tedavisiz grupta %80 oranında saptanmıştır. Abortus oranı ise tedavisiz

grupta % 20 bulunurken tedavi alan grupta ise abortus görülmemiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir(Tablo 16).

Tablo 16. MTHFR homozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Patoloji yok	15	83,3	7	70
Abortus	0	0	2	20
Canlı doğum	16	88,9	8	80

P:AD

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldığında ve alt gruplar obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından karşılaştırıldığında sadece aspirin alan grupta komplikasyon gelişmeme oranı %75, sadece DMAH alan grupta %80, DMAH + aspirin alan grupta ise %80,9 olarak bulunmuştur. Abortus oranı sadece aspirin alan grupta % 16,7 iken sadece DMAH alan grupta %10, DMAH +aspirin alan grupta ise %7 idi. Canlı doğum oranı aspirin grubunda %75, DMAH grubunda %100, DMAH + aspirin grubunda ise %88,9 olarak bulundu. Ancak üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında oranlar arasındaki fark anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 17). Alt gruplar ikiye ayrılarak birbirleriyle karşılaştırıldığında da gruplar arasında obstetrik sonuçlar ve obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 17. MTHFR homozigot olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	aspirin		DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%	n	%
Patoloji yok	3	75	4	80	8	88,9
Preeklampsi	0	0	0	0	1	11,1
İUGG	0	0	1	20	0	0
İUFÖ	1	25	0	0	0	0
Canlı doğum	3	75	5	100	8	88,9
Neonatal ölüm	0	0	0	0	1	11,1

P:AD

FV Leiden heterozigot mutasyonu olan grup ayrı olarak ele alındığında 13 hastanın 10'u tedavi almış, 3'ü ise tedavi almamıştı. Tedavi alanların 6'sı DMAH, 4'ü DMAH + aspirin kullanmıştı. Tedavi alan ve almayan hastalar obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta % 80 oranında, tedavi almayan grupta ise %33,3 oranında herhangi bir obstetrik patolojiye rastlanmadı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 100 iken tedavisiz grupta %66,7; abortus ise tedavili grupta görülmezken tedavisiz grupta % 33,3 oranında bulundu. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 18).

Tablo 18. FV Leiden heterozigotlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Patoloji yok	8	80	1	33,3
Abortus	0	0	1	33,3
Ablasyo	1	10	1	33,3
Canlı doğum	10	100	2	66,7

P :AD

Tedavi alt grupları arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika Apgar skorları, obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır(Tablo 19,20).

Tablo 19. FV Leiden heterozigot grupta doğum haftası,doğum kilosu,1. ve 5.dakika Apgar skorları

	DMAH	DMAH+aspirin
Doğum haftası	37,6 ± 1,65	37,4 ± 0,43
Doğum kilosu	2912 ± 666	2940 ± 175
Apgar 1	7,8 ± 1,16	9 ± 0,01
Apgar 5	9,3 ± 0,5	10

Tablo 20. FV Leiden heterozigotlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar

	DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%
Patoloji yok	5	83,3	3	75
Preeklampsi	1	0	0	0
Ablasyo	0	0	1	10
Canlı doğum	6	100	4	100

P:AD

Kombine kalıtsal trombofilik mutasyonu olan grup ayrı olarak ele alındığında 31 hastanın tümü tedavi almış, bunların 10'u DMAH, 20'si DMAH+aspirin kullanmıştı. Tedavi alt grupları arasında doğum haftası,doğum kilosu,1. ve 5.dakika apgar skorları, obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı(Tablo 21).

Tablo 21. Kombine kalıtsal trombofilik mutasyonu olan grupta tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar

	DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%
Patoloji yok	8	80	16	80
Preeklamps	1	10	4	20
Abort	1	10	0	0
Canlı doğum	9	90	20	100

Protein S eksikliği olan 2 hastadan biri aspirin diğeri DMAH tedavisi almıştı. Her iki gebelikte de obstetrik komplikasyon gelişmemişti.

TGK olan hastalar ayrı olarak ele alındığında 145 hastanın 45'i tedavi almamış, 100'ü ise tedavi almıştı. Tedavi alanların 14'ü aspirin, 30'u DMAH, 56'sı DMAH+aspirin kullanmıştı. Hastaların ortalama yaşı $31,4 \pm 5,5$; gravidası $3,9 \pm 1,1$; paritesi $0,4 \pm 0,6$; abortus ortalaması $2,4 \pm 0,76$ idi. Tedavi alan ve almayan hastalar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk ve İUFÖ sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Tedavi alt grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında da fark anlamlı değildi.

TGK olanlarda tedavi alan ve almayan hastalar obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta % 84 oranında; tedavi almayan grupta ise %46,7 oranında herhangi bir obstetrik patolojiye rastlanmadı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 90 iken tedavisiz grupta % 48,9; abortus oranı ise tedavili grupta % 7 iken tedavisiz grupta % 51,1 bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır(Tablo 22).

Tablo 22. TKG olanlarda tedavi alan ve almayan grupta obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Patoloji yok	84	84	21	46,7
Abortus	7	7	23	51,1
Canlı doğum	90	90	22	48,9

P <0,001

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldığında ve alt gruplar obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından karşılaştırıldığında sadece aspirin alan grupta komplikasyon gelişme oranı % 38,6 iken sadece DMAH alan grupta %83,3, DMAH +aspirin alan grupta %85,7 idi. Abortus oranı sadece aspirin alan grupta % 14,3 iken sadece DMAH alan grupta % 10, DMAH +aspirin alan grupta ise % 3,6 idi. Canlı doğum oranı aspirin grubunda %78,6, DMAH grubunda %90, DMAH + aspirin grubunda ise %92,9 olarak bulundu. Ancak oranlar arasındaki fark üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 23). Alt gruplar ikiserli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında ise gruplar arasında obstetrik sonuçlar ve obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı. Tedavi almayan grupla alt gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise tedavi almayan grupla, sadece aspirin alan grup arasında obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 23. TKG olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	aspirin		DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%	n	%
Patoloji yok	11	38,6	25	83,3	48	85,7
Abortus	2	14,3	3	10	2	3,6
Canlı doğum	11	78,6	27	90	52	92,9

TKG ve MTHFR heterozigot mutasyon taşıyıcısı olan hastalar ayrı olarak ele alındığında 92 hastanın 38'i tedavi almamış, 54'ü ise tedavi almıştı. Tedavi alanların 9'u aspirin, 14'ü DMAH, 31'i DMAH+aspirin kullanmıştı. Tedavi alan ve almayan hastalar arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk ve İÜFÖ sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika apgar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Tedavi alt grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunamadı. Tedavi almayan grupla alt gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında da fark anlamlı değildi.

TKG ve MTHFR heterozigot mutasyon taşıyıcısı olan tedavi alan ve almayan hastalar obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta % 85,2 oranında; tedavi almayan grupta ise %44,7 oranında herhangi bir obstetrik patolojiye rastlanmadı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 87 iken tedavisiz grupta % 47,4 ; abortus oranı ise tedavili grupta % 11,1 iken tedavisiz grupta % 52,6 bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 24).

Tablo 24. TKG + MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan gruplarda obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	Tedavi var		Tedavi yok	
	n	%	n	%
Patoloji yok	46	85,2	17	44,7
Abortus	6	11,1	20	52,6
Canlı doğum	47	87	18	47,4

P <0,001

Tedavi alan gruba aldığı tedavi çeşidine göre alt grup analizi yapıldığında ve alt gruplar obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından karşılaştırıldığında sadece aspirin alan grupta komplikasyon gelişme oranı % 77,8 iken sadece DMAH alan grupta %85,7, DMAH +aspirin alan grupta %87,1 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Abortus oranı sadece aspirin alan grupta % 22,2 iken sadece DMAH alan grupta % 14,3, DMAH +aspirin alan grupta ise % 6,5 idi. Canlı doğum oranı aspirin grubunda %77,8, DMAH grubunda %85,7, DMAH +aspirin grubunda ise %90,3 olarak bulundu. Ancak oranlar arasındaki fark üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı değildi($p>0,05$)(Tablo 25). Alt gruplar ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında ise gruplar arasında obstetrik sonuçlar ve obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı. Tedavi almayan grupla alt gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise tedavi almayan grupla, sadece aspirin alan grup arasında obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH + aspirin alan grupla arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

Tablo 25. TGK + MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alt gruplarına göre obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar

	aspirin		DMAH		DMAH+aspirin	
	n	%	n	%	n	%
Patoloji yok	7	77,8	12	85,7	27	87,1
Abortus	2	22,2	2	14,3	2	6,5
Canlı doğum	7	77,8	12	85,7	28	90,3

P:AD

5. TARTIŞMA

Günümüzde plasenta aracılı gebelik komplikasyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir (1,2). Preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği(İUGG), intrauterin fetal ölüm(İUFÖ) ve tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) plasenta aracılı gebelik komplikasyonlarıdır(1, 3, 4). Bu komplikasyonların temelinde, plasental alanda aktive olan hemostaza bağlı plasental damarlarda trombus oluşumunun ve anormal plasental gelişimin yattığı düşünülmektedir(5, 6).

Gebelik, trombojenik aktivitenin arttığı edinsel bir durumdur. Gebeliğe bağlı koagülasyon sistemindeki değişiklikler, kalıtsal trombofili nedeniyle oluşan tromboza eğilimi kuvvetlendirerek klinik hastalık oluşumuna neden olabilir(4, 6, 8). Kurulan bu hipotez, kalıtsal trombofililer ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkileri araştıran birçok çalışmaya zemin oluşturmaktadır. Çalışmalar sonucunda trombofililerin plasenta ilişkili gebelik komplikasyonlarını arttırdığı yönünde deliller artmaktadır.(4, 65)

Kupfermanc ve ark. preeklampsi, İUGG, İUFÖ, ablasyo vakalarının %65'inde herediter ya da kazanılmış trombofililerden birini bulmuştur(FV leiden, PTM, MTHFR C677T mutasyonu için OR:5,2).(4) Bir başka çalışmada da VTE dışı obstetrik komplikasyonları bulunanların % 40'ında trombofilik mutasyonlar tespit edilmiştir(66). VTE ve obstetrik komplikasyonların farklı kişilerde oluşu kliniğin gen-gen, gen-çevre ve yaş etkileşimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir(66).

Roque ve ark. kötü obstetrik öyküsü olan 491 hastada trombofilili araştırmış; trombofilili hastaların %9'unda preeklampsi, %5,5'inde ablasyo, %37'sinde İUGG, %16,5'inde İUFÖ, %33'ünde preterm doğum tespit etmiştir(8). Çalışmamız da ise kötü obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan 204 hastanın önceki gebeliklerinin % 7,4'ünde preeklampsi, % 5,4'ünde İUGG, %13,7'sinde İUFÖ, %71,1'inde TKG, % 2,5'inde ablasyo plasenta saptanmıştır. Oranlar Roque ve ark.'ın oranlarına yakın olmakla birlikte, çalışmamızdaki hasta grubunda TKG olanlar büyük çoğunluğu teşkil etmektedir.

Robertson ve ark.'ın yaptıkları bir sistematik taramada FV Leiden homozigot, PT heterozigot mutasyon taşıyıcılığının ve hiperhomosisteineminin diğer trombofililere göre erken gebelik kaybı ile daha çok ilişkili olduğu saptanmıştır. Hiperhomosisteinemide erken gebelik kaybı riski, bu trombofilili ile ilişkili diğer gebelik komplikasyonları riskine göre daha fazla olmaktadır. Antifosfolipid antikor varlığında ise rekürren I. Trimester gebelik kayıpları bu durumla ilgili diğer gebelik komplikasyonlarının riskinden daha fazla olmaktadır. Antifosfolipid antikor varlığı ve kazanılmış APCR, 24 haftadan önce gebelik kaybı ile ilişkili iken geç gebelik kaybı en çok PS eksikliği ile birlikte görülmüştür(4). Bir diğer çalışma da ise FV Leiden heterozigot taşıyıcıları ile PT heterozigot taşıyıcılarında daha yüksek oranda II.trimester kayıp riski tespit edilmiştir(37, 67).

Alfirevic ve ark.'ın yaptığı bir sistematik taramada ise AFS'nin rekürren erken fetal kayıp ve ablasyo, preeklampsi, İUGG ile ilişkili geç fetal kayıp yaptığı; APCR ve veya FV Leiden mutasyonunun ablasyo, preeklampsi, İUFÖ;

PS eksikliğinin ise preeklampsi, İUGG, İUFÖ varlığında sık görüldüğü belirtilmiştir(37). Ablasyo en sık FV Leiden homozigot/ heterozigot, PT heterozigot taşıyıcılığında, hiperhomosisteinemide, APCR ve antikardiyolipin antikor varlığında; preeklampsi en sık FV Leiden heterozigot, PT heterozigot, MTHFR homozigotlarda ve PC, PS eksikliğinde; İUFÖ en sık FV Leiden heterozigotlarda, PS eksikliği ve antikardiyolipin antikor varlığında; İUGG ise en sık FV Leiden homozigot, PT heterozigot, MTHFR homozigotlarda, PS eksikliğinde ve antikardiyolipin antikor varlığında görölmektedir(37). Bizim çalışmamızda önceki gebeliklerde preeklampsi ve İUFÖ en çok MTHFR heterozigot, FV Leiden heterozigot mutant olanlarda ve kombine trombofilik mutasyon taşıyıcılarında; İUGG en çok MTHFR heterozigot, homozigot olanlarda ve kombine trombofilik mutasyon taşıyıcılarında; TGK en çok MTHFR heterozigot, homozigot, FV Leiden heterozigot ve kombine trombofilik mutasyon taşıyıcılarında; ablasyo plasenta ise en sık kombine trombofilik mutasyon taşıyıcılarında görölmüştür. Sonuçlar diğer çalışmalarla benzerlik gösterse de çalışmamızda gebelik komplikasyonlarına eşlik eden trombofililer içinde MTHFR heterozigot mutasyonunun sıklığına dikkati çekmektedir.

Kötü obstetrik öykü, takip eden gebeliklerde de tekrar etmektedir. Trombofiliden bağımsız olarak daha önce bir gebelik komplikasyonu varlığında rekürrens % 26, ikiden fazla komplikasyon varlığında ise %46'dır. Trombofili varlığında rekürrens riski artmaktadır. Kupferminc, kötü obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan gebelerde rekürrens riskini %54, preeklampsi için rekürrens riskini %52, İUGG için %56, İUFÖ için %48, ablasyo için % 40; sonraki

gebelikte fetal ölüm riskini ise %15 olarak belirtmiştir(8).Çalışmamızda tedavi almayan grupta rekürrens riski benzer olarak %50,8, İUGG için %20, TKG olanlarda %51 olarak bulunmuştur. Daha önce preeklampsi gelişen bir hastada son gebeliğinde de preeklampsi görülmüştür.Tedavi alan grupta ise gebelik komplikasyonları için rekürrens %18 oranında bulunmuştur.

Şiddetli preeklampsi, İUGG ve ablasyo plasenta gibi gebelik komplikasyonları konjenital doğum defektleri ve spontan preterm doğum dışındaki fetal mortalite ve morbidite nedenlerinin %75'ini oluşturmaktadır. Ayrıca şiddetli preeklampsi ve İUFÖ varlığında dissemine intravasküler koagülasyon, renal yetmezlik, pulmoner ödem, serebrovasküler olay ve hatta maternal ölüm görülebilmektedir(8).

Kötü obstetrik öyküsü ve herediter trombofilisi olan gebelerde iyi gebelik sonuçları elde etmek, maternal fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla antikoagulan tedavi kullanımı; bu tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Carolis ve ark.'nın herediter trombofilisi ve geçirilmiş venöz tromboemboli ve veya kötü obstetrik öyküsü olan 38 hastayı 4000 IU/gün DMAH ile tedavi ettikleri çalışmada bu hastaların tedavi edilmemiş önceki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 23, abortus oranı %39, İUFÖ oranı %39, neonatal ölüm oranı %33; tedavi edildikleri son gebeliklerinde ise canlı doğum oranı %97, İUFÖ %2,6 olarak bulunmuş; abortusa ve neonatal ölüme ise rastlanmamıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Doğum

ağırlığı da tedavi edilen gebelikte anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. İUGG önceki gebeliklerde %27,7 oranında iken son gebelikte %7,9 oranında; preeklampsi ise önceki gebeliklerde %17,2 oranında iken son gebelikte %5,2 oranında, istatistiksel anlamlı olarak daha az görülmüştür(68). Brenner ve ark. ise TKG ve hereditör trombofilisi olan 50 hastaya DMAH vermiş ve tedavi edilen gebeliklerde canlı doğum oranını %75 bulurken bu hastaların tedavisiz gebeliklerinde bu oranı %20 bulmuştur. DMAH tedavisinin hereditör trombofilisi olan hastalarda güvenilir ve etkin bir tedavi olduğu sonucuna varmıştır.(5, 64, 68, 69) Sarto ve ark. ise TKG ve hereditör trombofilisi olan 35 hastada DMAH tedavisi ile canlı doğum oranını %85, bu hastaların tedavisiz gebeliklerinde ise canlı doğum oranını %15 oranında, anlamlı olarak farklı bulmuştur(64, 70). Bizim çalışmamızda da hastaların tedavi edilmemiş önceki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 33, abortus oranı %46, İUFÖ oranı %14 iken; tedavi edildikleri son gebeliklerinde canlı doğum oranı %91, abortus oranı % 6, İUFÖ oranı ise %1,4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bahsedilen çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Grandone ve ark. kötü obstetrik öyküsü ve hereditör trombofilisi olan 28 hastaya DMAH 4000 IU/gün, 3 hastaya aspirin; Kupferminc ve ark. 23 hastaya DMAH 4000 IU/gün + aspirin; Younis ve ark. ise 6 hastaya DMAH 4000 IU/gün + aspirin, 1 hastaya da sadece aspirin vererek gebelik sonuçlarını hastaların önceki tedavi edilmemiş gebelikleriyle karşılaştırmış ve istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda canlı doğum oranları, ortalama doğum ağırlığı; daha az preeklampsi, İUGG ve ablasyo plasenta rapor etmişlerdir(5, 22, 64, 68, 71, 72). Bizim çalışmamızda da tedavi edilen gebelikte, önceki tedavisiz gebeliğe göre

preeklampsi, İUGG, İUFÖ, ablasyo ve abortus oranlarının belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.

Riyazi ve ark. daha önce erken başlangıçlı preeklampsi ya da şiddetli İUGG ile komplike obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan hastalara DMAH +aspirin tedavisi vermiş; aynı öyküye sahip tedavi edilmemiş hastalara göre daha yüksek doğum kiloları elde etmiştir(8). Çalışmamızda ise DMAH+aspirin tedavisi alan gebelerle hiçbir tedavi almayan gebeler karşılaştırıldığında tedavi edilen grupta doğum haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunurken, doğum kilosu ile ilgili bir fark bulunamamıştır. Sadece DMAH ve sadece aspirin alan gruplar tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında ise doğum haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuç kombine tedavinin daha etkili olduğunu düşündürülebilir.

Paidas ve ark. ise daha önce kötü obstetrik sonucu olan ve trombofili taşıyan 41 hastayı heparin ile tedavi etmiş; 117 hastayı ise tedavisiz izlemiştir. Her iki grubun sonuçları karşılaştırıldığında tedavili grupta kötü obstetrik sonuçlarda %80 oranında azalma olduğunu saptamıştır(8). Çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu olarak tedavisiz grupta obstetrik komplikasyon görülme oranı % 50 iken, DMAH tedavisi alan grupta bu oran %82, istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca aspirin alan grup tedavisiz grupla karşılaştırıldığında obstetrik sonuçlar açısından fark bulunmazken; DMAH + aspirin alan grupta sadece aspirin alan gruba göre anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar elde edilmiştir(p:0,044). Bu sonuç, etki farkını yaratan grubun DMAH olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca DMAH alan grupla DMAH + aspirin

alan grup arasında da obstetrik sonuçlar açısından fark bulunamaması tedaviye aspirin eklemenin ek bir katkısı olmadığını düşündürebilir.

Dolitzky ve ark. da TKG ve hereditör trombofilisi olan 85 hastanın 37'sine DMAH 4000 IU/gün vermiş, 48'ine ise tedavi vermemiş ve tedavi verilen grupta canlı doğum oranını %70 bulurken tedavi almayan grupta bu oranı %43 olarak anlamlı farklı bulmuştur(5, 64, 68, 73). Çalışmamızda da benzer olarak TKG olan ve DMAH verilen grupta canlı doğum oranı %90, tedavi verilmeyen grupta ise canlı doğum oranı % 48,9 olarak saptanmış; fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece aspirin alan grup tedavisiz grupla karşılaştırıldığında obstetrik sonuçlar açısından fark bulunmaması tedavi alan grupla almayan grup arasındaki farkı DMAH grubunun oluşturduğunu düşündürmektedir. Yine DMAH alan grupla DMAH + aspirin alan grup arasında da obstetrik sonuçlar açısından fark bulunamaması tedaviye aspirin eklemenin ek bir katkısı olmadığını düşündürebilir.

TKG ve hereditör trombofilisi olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalardan biri Gris ve ark.'ın yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 160 hereditör trombofilisi ve 10 haftanın üzerinde bir gebelik kaybı olan hastaların yarısına DMAH 4000IU/gün, yarısına ise 100 mg aspirin vermiş; DMAH verilen grupta canlı doğum oranını %86, aspirin verilen grupta %29, anlamlı olarak farklı bulmuştur. Doğum kiloları da DMAH grubunda aspirin grubuna göre daha fazla bulunmuş ve DMAH tedavisinin gebelikte önerilebileceği sonucuna varılmıştır (5, 74). Çalışmamızda ise TKG olan ve aspirin alan grupta canlı doğum oranı %78, DMAH alan grupta %90, DMAH+aspirin alan grupta %92,9

bulunmuştur. Abortus oranları ise sırasıyla % 14,3, % 10, %3,6'dır. DMAH ile aspirin grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Doğum kiloları açısından da üç grup arasında fark saptanmamıştır.

Başka bir randomize kontrollü çalışma da Brenner ve ark.'ın yaptığı LIVE-ENOX çalışmasıdır. 166 TGK ve hereditör trombofilisi olan hastada 4000 ve 8000 IU/gün dozları karşılaştırılmış ve her iki grupta canlı doğum oranları benzer bulunmuştur (%84,3'e %78,3). Artan doza rağmen yan etkiye artış görülmemiştir. Tedavi grupları hastaların tedavi almayan önceki gebelikleri ile karşılaştırıldığında ise yine daha yüksek canlı doğum oranları tespit edilmiştir. (5, 64, 68, 75). Bir diğer randomize kontrollü çalışmada ise 88 TGK ve hereditör trombofilisi olan hastada DMAH+aspirin, aspirin tedavisi ile karşılaştırılmış; canlı doğum oranları her iki kolda sırasıyla %77,8 ve %79,1 bulunmuş; anlamlı fark bulunamamıştır (5, 76). Çalışmamızda da TGK olan ve aspirin alan grupta canlı doğum oranı %78, DMAH+aspirin alan grupta ise %92,9 bulunmuştur. Abortus oranları ise sırasıyla % 14,3'e %3,6'dır. Aspirin ile DMAH + aspirin grupları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Monien ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise TGK ve hereditör trombofilisi olan hastalarda, DMAH+aspirin ile sadece DMAH alanlar arasında canlı doğum oranları benzer bulunmuş; ek aspirin tedavisinin DMAH alan gebelerde gebelik sonuçlarını değiştirmedığı sonucuna varılmıştır (64). Çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu olarak DMAH+aspirin ile sadece DMAH alanlar arasında obstetrik sonuçlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Bahsedilen çalışmaların az hasta sayılı, gözlemsel, non-randomize olması; randomize olan çalışmalarda ise tedavisiz kontrol grubu olmaması nedeniyle yarar ve risk değerlendirmesi tam olarak yapılamamakla beraber İtalyan Hemostaz ve Tromboz Birliği(SISET), daha önce obstetrik komplikasyonları ve protein S, protein C eksikliği, FV Leiden homozigot, PT homozigot, FV Leiden ve PT kombine heterozigot mutasyonu olanlarda antepartum dönemde ve postpartum 6 hafta profilaktik dozda DMAH; AT III eksikliğinde ise antepartum dönemde ve postpartum 6 hafta ayarlanmış dozda DMAH kullanımını önermektedir. Antifosfolipid antikor varlığı ve daha önce obstetrik komplikasyonları olan gebelerde ise antepartum dönemde ve postpartum 6 hafta profilaktik dozda DMAH+aspirin; hafif hiperhomosisteinemi de ise gebelik boyu folik asit kullanımı önerilmektedir(2).

Trombofililerde tedavi tartışmalı olmasına rağmen antifosfolipid antikor varlığı ile ilişkili fetal kayıplarda DMAH ve düşük doz aspirin tedavisi kabul görmüştür. Bu hastalar tedavi edilmediğinde canlı doğum oranı %10 olmaktadır. DMAH+aspirin tedavisi ile canlı doğum oranı %80'e yükselmektedir(5, 64, 77,78). Çalışmamızda antifosfolipid antikor taşıyıcılığı saptanmamıştır.

Plasental gelişimde sitotrofoblastlar anahtar hücrelerdir. Ekstravillöz trofoblastlar implantasyonda,villöz trofoblastlar ise plasentanın gaz ve mineral alışverişi ile endokrin fonksiyonunda rol alırlar. Başarılı bir implantasyon trofoblastlardan sentezlenen matriks metalloproteinaz(MMP) ve doku inhibitörleri (TİMPs) arasındaki dengeye bağlıdır(79).

Kötü obstetrik öyküleri ve trombofilileri olan hastaların plasentaları patolojik olarak incelendiğinde plasental yetmezliğe neden olan tromboz ve enfarktlar görülmüştür(64, 80). Bu bulgular trombofilisi olmayan abortuslarda da görülebilmektedir. Bu vakalarda pıhtılaşma sistemini uyaran tespit edilemeyen trombofilik ve immünolojik nedenler bulunabilir. Bazen de trombofili olsun ya da olmasın plasental tromboz ve enfarkt görülmemektedir. AFS'de ise en çok görülen histolojik anomali intervillöz tromboz değil defektif endovasküler trofoblast invazyonudur(79). Sinsityum oluşumu sırasında trofoblastlarda eksprese edilen fosfolipidlere $\beta 2$ glikoproteinler bağlanır ve antifosfolipid antikorlar için epitoplar oluşturur. Antikorların trofoblastlara bağlanması hücre maturasyonunu bozar ve defektif plasenta oluşur. Trofoblast ve endotel yüzeyine bağlanan antikorlar gebelik komplikasyonlarına neden olan sellüler olayları açıklamaktadır. Heparin varlığında ise $\beta 2$ glikoprotein heparine bağlanır ve epitop oluşumu önlenir(79). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla heparinin kompleman aktivasyonunu inhibe ettiği; P ve L selektinleri bloke ederek lökosit aktivasyonunu önlediği ve sonuç olarak antiinflamatuvar etki gösterdiği anlaşılmıştır(64).

DMAH'ın antikoagulan ve antiinflamatuvar etki göstererek olduğu kadar plasental fonksiyon ve invazyon üzerine de etki ederek gebelik sonuçlarını iyileştirdiği düşünülmektedir(10, 68, 79). Bu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalar heparinin in vivo pro-MMP 2 ve aktif formunu arttırdığını, TIMPs ekspresyonunu azalttığını ve böylece trofoblastik invazyonu düzenlediğini göstermektedir. Heparin ve aspirin trofoblast hücre

apoptozunu regüle eder. Bcl-2 antiapoptotik proteini artar ve sellüler protektif mekanizma oluşur(79, 81).

Hereditör trombofililer içinde sayılan MTHFR homozigot mutasyonu ve gebelik komplikasyonları ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve ilişki tespit edilmiştir. Ancak MTHFR heterozigot mutasyon taşıyıcıları ile ilgili çalışmalar, gebelik komplikasyonları ile ilişkisini gösterse de sınırlı sayıda kalmıştır. MTHFR homozigot mutasyonu preeklampsi, İUGG, İÜFÖ, ablasyo plasenta gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur(82-83). Preeklampsili gebelerde MTHFR gen mutasyonu kontrollerden yaklaşık 1.5-2.5 kat daha sıktır (35-36). Robertson ve ark. yaptıkları metaanalizde MTHFR homozigot mutasyon taşıyıcılığı ile preeklampsi riski arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir(4). Alfirevic ve ark. ise, MTHFR homozigot mutasyon varlığında İUGG için 5 kat risk artışı olduğunu ve preeklampsi riskinin anlamlı olarak arttığını belirtmiştir(37). Bir çalışmada TGK olan 57 hastada MTHFR 677C/C genotipi kontrol grubuna göre düşük bulunurken; total mutant T allel sıklığı kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak C677T mutasyonun TGK için genetik bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir(84). İvanov ve ark. da 54 TGK olan hastada MTHFR C677T mutasyon taşıyıcılığını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur(85). Wang ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise TGK olan 148 hastanın % 33'ünde C/C, % 53'ünde C/T, %13,6'sında T/T genotipi saptanmıştır. 82 kontrol hastasında ise oranlar sırasıyla % 52,4; %51,5; %6,1 olarak bulunmuştur ve arada anlamlı fark saptanmıştır. A1298C mutasyonuna bakıldığında ise A/C genotipi için iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken;

677 C/T +T/T ve 1298C/C mutasyonu sadece TGK grubunda görülmüştür(86). Couto ve ark. TGK olan 88 hastada MTHFR C677T mutasyonunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulmuştur. Mutant T alleli TGK’da %40, kontrol grubunda %25 oranında, anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Her iki grupta heterozigot ve homozigot durumuna bakıldığında TGK grubunda homozigot oranı %13,6; heterozigot oranı %53,4 iken kontrol grubunda sırasıyla %10,2 ve % 29,4 olarak bulunmuştur. Heterozigot olanlarla normal olanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonucun MTHFR heterozigot mutasyonu olanlar üzerine yeni çalışmalara başlangıç olabileceği belirtilmiştir(87). Lissak ve ark. da TGK’da C677T heterozigositesinin öneminden bahsetmiş; ancak kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir(87,88). Çalışmamızda bu sonuçlara benzer olarak TGK olanların % 63,4’ünde MTHFR heterozigot, %13,1’inde MTHFR homozigot mutasyon saptanmıştır. Bir diğer çalışmada T allel sayısı arttıkça İUGG riskinin arttığı ve homozigot olanlarda ablasyo riskinin 2 kat arttığı belirtilmiştir(40, 83). Gebhardt ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise kombine heterozigozite varlığında ablasyo riskinin, A1298C mutasyon taşıyıcılarında ise İUGG ve ablasyo riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır(41).

MTHFR enzimi folat, metiyonin, homosistein metabolizmalarında rol alan anahtar enzimdir. MTHFR aktivitesindeki bozukluk serum homosistein seviyesinde yükselmeye neden olur(89). Homosistein Faktör V ve VII aktivasyonuna, trombin miktarında ve platelet agregasyonunda artışa neden olan, endotel üzerine direk sitotoksik etkili, aterogenik bir aminoasittir. MTHFR

mutasyonlarının daha çok homosistein seviyelerinde yüksekliğe neden olarak gebelik komplikasyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Homosisteinemi en sık MTHFR C677T mutasyonu varlığında ve metiyonin sentezinde rol alan enzim eksiklikleri ile vitamin B6, B12, folik asit eksikliklerinde olmaktadır. Hiperhomosisteinemi inme, VTE, koroner ve periferik arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(32). Hiperhomosisteinemi ablasyo plasentada % 26, intrauterin fetal ölümden % 11, İUGG'de % 38, tekrarlayan gebelik kayıplarında % 18 oranlarında saptanmıştır(16). Robertson ve ark. yaptıkları metaanalizde hiperhomosisteinemi varlığında erken gebelik kaybı için risk artışının 6 kat fazla olduğunu belirtmiştir(4). Alfrevic ve ark. ise hiperhomosisteinemi varlığında ablasyo için riskin 3 kat arttığını belirtmiştir(37). Hiperhomosisteineminin koryonik villus vaskülarizasyonunu bozarak embriyonik gelişimi bozduğu iddia edilmiştir (38).

MTHFR mutasyonu taşıyan fakat homosistein seviyeleri normal olan hastalarda da gebelik komplikasyonları sıkça görülmektedir. TGK olan 200 hasta ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada MTHFR 677C/T ve T/T allelleri ve 1298 A/C ve C/C allelleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur. 677 C/T ve A1298C mutasyonu taşıyanlarda homosistein seviyelerinin yüksek olmaması, tekrarlayan gebelik kaybına kan hücrelerindeki folat metabolizmasını etkileyerek ya da henüz bilinmeyen mekanizmalar üzerinden etki ederek neden olduğunu düşündürmektedir(39, 41). Homosistein seviyeleri artmadan da obstetrik komplikasyonlar izlenmesi başka etki mekanizmalarının araştırılmasını gerektirmektedir. Çünkü MTHFR sadece homosistein - metiyonin siklusunda rol

alan bir enzim değil, folat metabolizması üzerinden pürin, pirimidin ve nükleik asitlerin denovo sentezinde, hücre bölünmesinde de rolü olan bir enzimdir(90). MTHFR ve folat metabolizması, önemli basamaklarda rol alarak embriyonel gelişimi etkileyebilir(91). Çalışmamızda da MTHFR mutasyonu olan hastaların homosistein seviyelerinde yükseklik bulunmamıştır. Fakat MTHFR heterozigot olanların % 7,1'inde preeklampsi, % 7,1'inde İUGG, %11,9'unda İUFÖ, %73'ünde TKG, %0,8'inde ablasyo plasenta ; MTHFR homozigot olanların ise % 3,6'sında preeklampsi, % 3,6'sında İUGG, %21,4'ünde İUFÖ, %67,9'unda TKG, %3,6'sında ablasyo plasenta görülmüştür.

Folik asit ve B6, B12 vitamini kullanımına rağmen MTHFR mutasyonu olan hastalarda kötü obstetrik sonuçlar görülmesi çoğu klinisyeni antikoagulan kullanımına itmektedir. Literatürde MTHR heterozigot mutasyonu olan hastalara antikoagulan kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MTHFR heterozigot mutasyonu olup tedavi alan grupta tedavi almayan gruba göre doğum haftası, 1. ve 5.dakika apgar skorları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tedavi alan grupta tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar ve daha az obstetrik komplikasyon görüldü. MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi almayan grupla, sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupla arasında anlamlı fark bulunmuştur($p<0,001$). Bu sonuç, tedavi alan ve almayan gruplar arasındaki farkı DMAH'ın yarattığını düşündürmektedir. MTHFR homozigot mutasyonu olup tedavi alan ve almayan gruplar arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve

5.dakika apgar skorları, obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonucun bu gruptaki hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalar DMAH'ın gebelikte kullanımının güvenilir olduğunu gösterse de anne ve fetus için komplikasyon oluşturma potansiyeli nedeniyle kullanımı şüphe uyandırmaktadır. Son 15 yılda DMAH'ın gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim birikmiş olsa da bu deneyimler non-randomize, az hasta sayılı çalışmalara dayanmaktadır(10). Birçok randomize kontrollü çalışma etik nedenlerden dolayı tedavisiz grupla yapılamayıp aynı hastaların önceki gebelikleri ile yapılmak durumunda kalmıştır(68). Antikoagulan tedavinin beraberinde getirdiği hemoraji, trombositopeni, osteoporoz gibi riskleri ve maliyeti düşünüldüğünde rutin kullanıma geçmeden önce yarar-zarar ilişkisini gösteren randomize kontrollü, metodolojik olarak iyi düzenlenmiş çalışmalara gerek vardır(1, 5, 10).

6. SONUÇLAR

1. Kötü obstetrik öykü nedeniyle tedavi alan gruptaki doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tedavi alt grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2. Tedavi alt grupları ayrı ayrı tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında tedavi almayan gruba göre DMAH +Aspirin alan grupta doğum haftası ($p:0,04$), 1. ve 5.dakika Apgar skorları ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tedavi almayan grupla sadece DMAH ve sadece Aspirin alan grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

3. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, abortus oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu.

4. Tedavi alan grupta obstetrik komplikasyon görülme oranı tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. Tedavi alt grupları obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

5. Tedavi alt grupları ikişerli olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında DMAH+aspirin alan grupta sadece aspirin alan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar bulundu ($P=0,044$).

6. Tedavi almayan grupla alt gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında tedavi almayan grupla sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar arasında anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupta tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar bulundu($p<0,001$).

7. Tedavi alan ve almayan gruplar ve tedavi alt grupları arasında doğum şekilleri ve yenidoğan ünitesinde takip oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı

8. MTHFR heterozigot mutasyonu olup tedavi alan grupta tedavi almayan gruba göre doğum haftası, 1. ve 5.dakika apgar skorları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar ve daha az obstetrik komplikasyon görüldü. Tedavi alt grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

9. MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi almayan grupla, sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupla arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

10. MTHFR heterozigot mutasyonu olanlarda tedavi alan ve almayan hastalar ve tedavi alt grupları arasında yenidoğan ünitesinde takip edilme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

11. MTHFR homozigot, FV Leiden heterozigot ve kombine kalıtsal trombofilik mutasyonu için tedavi alan ve almayan gruplar ve tedavi alt grupları

birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5.dakika apgar skorları, obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

12. TKG nedeniyle tedavi alan grupta doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları tedavi almayan gruba göre istatistiksel farklı bulunmazken, tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar ve daha az obstetrik komplikasyon görüldü. Tedavi alt grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

13. TKG olanlarda tedavi almayan grupta sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupta arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

14. TKG ve MTHFR heterozigot mutasyon taşıyıcılığı nedeniyle tedavi alan grupta doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları tedavi almayan gruba göre istatistiksel farklı bulunmazken, tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha iyi obstetrik sonuçlar ve daha az obstetrik komplikasyon görüldü. Tedavi alt grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

15. TKG ve MTHFR heterozigot mutasyon taşıyıcılığı olanlarda tedavi almayan grupta sadece aspirin alan grup arasında obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamazken; DMAH ve DMAH+aspirin alan grupta arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

7.KAYNAKLAR

1. De Santis, M., Cavaliere, A. F., Straface, G., Di Gianantonio, E., Caruso, A.: Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol*, 22: 227, 2006
2. Lussana, F., Dentali, F., Abbate, R., d'Aloja, E., D'Angelo, A., De Stefano, V. et al.: Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*, 124: e19, 2009
3. Said, J. M., Higgins, J. R., Moses, E. K., Walker, S. P., Borg, A. J., Monagle, P. T. et al.: Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 115: 5, 2010
4. Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., Twaddle, S., Clark, P., Lowe, G. D. et al.: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 132: 171, 2006
5. Dao, V., Rodger, M.: Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a review of current evidence. *Curr Opin Hematol*, 16: 386, 2009
6. Sarig, G., Younis, J. S., 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*, 77: 342, 2002

7. Rodger, M. A.: Thrombophilia and placenta-mediated pregnancy complications: from the bench to bedside to policy. *Thromb Res*, 123 Suppl 2: S100, 2009
8. Paidas, M. J., Ku, D. H., Arkel, Y. S.: Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*, 31: 783, 2004
9. Fogerty, A. E., Connors, J. M.: Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 16: 464, 2009
10. Deruelle, P., Coulon, C.: The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 19: 573, 2007
11. Aledort, L. M.: Some aspects on the management of hemophilia. *Thromb Haemost*, 74: 440, 1995
12. Rodger, M. A., Paidas, M., McLintock, C., Middeldorp, S., Kahn, S., Martinelli, I. et al.: Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*, 112: 320, 2008
13. Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., Bertina, R. M.: 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*, 88: 3698, 1996
14. De Stefano, V., Finazzi, G., Mannucci, P. M.: Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*, 87: 3531, 1996

15. Walker, I. D.: Inherited thrombophilia. *Vasc Med*, 9: 219, 2004
16. Mousa, H. A., Alfircvic, Z.: Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J*, 42: 135, 2001
17. Preston, F. E., Rosendaal, F. R., Walker, I. D., Briet, E., Berntorp, E., Conard, J. et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*, 348: 913, 1996
18. Kupferminc, M. J., Fait, G., Many, A., Gordon, D., Eldor, A., Lessing, J. B.: Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol*, 96: 45, 2000
19. Dekker, G. A., de Vries, J. I., Doelitzsch, P. M., Huijgens, P. C., von Blomberg, B. M., Jakobs, C. et al.: Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 173: 1042, 1995
20. Bloomenthal, D., Delisle, M. F., Tessier, F., Tsang, P.: Obstetric implications of the factor V leiden mutation: a review. *Am J Perinatol*, 19: 37, 2002
21. Pauer, H. U., Neesen, J., Schloesser, M., Hinney, B., Rauskolb, R.: Homozygous factor V Leiden mutation in a woman with multiple adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 264: 164, 2000
22. Younis, J. S., Ohel, G., Brenner, B., Haddad, S., Lanir, N., Ben-Ami, M.: The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with

recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. BJOG, 107: 415, 2000

23. Zotz, R. B., Gerhardt, A., Scharf, R. E.: Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol, 16: 243, 2003
24. Grandone, E., Margaglione, M., Colaizzo, D., d'Addetta, M., D'Andrea, G., Pavone, G. et al.: Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677T-->C mutation and unexplained early pregnancy loss. Thromb Haemost, 79: 1056, 1998
25. Facchinetti, F., Marozio, L., Grandone, E., Pizzi, C., Volpe, A., Benedetto, C.: Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. Haematologica, 88: 785, 2003
26. Franco, R. F., Trip, M. D., ten Cate, H., van den Ende, A., Prins, M. H., Kastelein, J. J. et al.: The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. Br J Haematol, 104: 50, 1999
27. Grandone, E., Margaglione, M., Colaizzo, D., Pavone, G., Paladini, D., Martinelli, P. et al.: Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. Haematologica, 87: 177, 2002

28. Gerhardt, A., Scharf, R. E., Beckmann, M. W., Struve, S., Bender, H. G., Pillny, M. et al.: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*, 342: 374, 2000
29. Martinelli, I., De Stefano, V., Taioli, E., Paciaroni, K., Rossi, E., Mannucci, P. M.: Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*, 87: 791, 2002
30. Margaglione, M., Brancaccio, V., De Lucia, D., Martinelli, I., Ciampa, A., Grandone, E. et al.: Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*, 118: 1405, 2000
31. Martinelli, I., Taioli, E., Cetin, I., Marinoni, A., Gerosa, S., Villa, M. V. et al.: Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*, 343: 1015, 2000
32. De Maat, M. P., Jansen, M. W., Hille, E. T., Vos, H. L., Bloemenkamp, K. W., Buitendijk, S. et al.: Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes. *J Thromb Haemost*, 2: 1588, 2004
33. Wilson, M. L., Goodwin, T. M., Pan, V. L., Ingles, S. A.: Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*, 58: 39, 2003

34. Lentz, S. R., Piegors, D. J., Fernandez, J. A., Erger, R. A., Arning, E., Malinow, M. R. et al.: Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood*, 100: 2108, 2002
35. Vefring, H., Lie, R. T., R, O. D., Mansoor, M. A., Nilsen, S. T.: Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia. *Epidemiology*, 15: 317, 2004
36. Kupferminc, M. J.: Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*, 1: 111, 2003
37. 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*, 101: 6, 2002
38. Nelen, W. L., Bulten, J., Steegers, E. A., Blom, H. J., Hanselaar, A. G., Eskes, T. K.: Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod*, 15: 954, 2000
39. Mtiraoui, N., Zammiti, W., Ghazouani, L., Braham, N. J., Saidi, S., Finan, R. R. et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reproduction*, 131: 395, 2006
40. Nurk, E., Tell, G. S., Refsum, H., Ueland, P. M., Vollset, S. E.: Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase

polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*, 117: 26, 2004

41. Gebhardt, G. S., Scholtz, C. L., Hillermann, R., Odendaal, H. J.: Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 97: 174, 2001
42. Wu, O., Robertson, L., Twaddle, S., Lowe, G., Clark, P., Walker, I. et al.: Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*, 131: 80, 2005
43. Feeney, J. G., Scott, J. S.: Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 11: 35, 1980
44. Klonoff-Cohen, H. S., Savitz, D. A., Cefalo, R. C., McCann, M. F.: An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*, 262: 3143, 1989
45. Zeeman, G. G., Dekker, G. A., van Geijn, H. P., Kraayenbrink, A. A.: Endothelial function in normal and pre-eclamptic pregnancy: a hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 43: 113, 1992
46. Zuspan, F. P.: New concepts in the understanding of hypertensive diseases during pregnancy. An overview. *Clin Perinatol*, 18: 653, 1991

47. Savvidou, M. D., Lees, C. C., Parra, M., Hingorani, A. D., Nicolaides, K. H.: Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG*, 109: 297, 2002
48. Grisaru, D., Zwang, E., Peyser, M. R., Lessing, J. B., Eldor, A.: The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 177: 1513, 1997
49. Jarvenpaa, J., Pakkila, M., Savolainen, E. R., Perheentupa, A., Jarvela, I., Ryyanen, M.: Evaluation of factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations in patients with severe pregnancy complications in northern Finland. *Gynecol Obstet Invest*, 62: 28, 2006
50. Agorastos, T., Karavida, A., Lambropoulos, A., Constantinidis, T., Tzitzimikas, S., Chrisafi, S. et al.: Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 12: 267, 2002
51. Resnik, R.: Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*, 99: 490, 2002
52. Rizzo, G., Arduini, D.: Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. A review. *Minerva Ginecol*, 61: 411, 2009
53. Fretts, R. C., Usher, R. H.: Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol*, 89: 40, 1997

54. Pauli, R. M., Reiser, C. A., Lebovitz, R. M., Kirkpatrick, S. J.: Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community-based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. *Am J Med Genet*, 50: 116, 1994
55. Lammer, E. J., Brown, L. E., Anderka, M. T., Guyer, B.: Classification and analysis of fetal deaths in Massachusetts. *JAMA*, 261: 1757, 1989
56. Hall, D. R.: Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. *Semin Perinatol*, 33: 189, 2009
57. Ivanov, P. D., Komsa-Penkova, R. S., Konova, E. I., Kovacheva, K. S., Simeonova, M. N., Popov, J. D.: Association of inherited thrombophilia with embryonic and postembryonic recurrent pregnancy loss. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20: 134, 2009
58. Ford, H. B., Schust, D. J.: Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*, 2: 76, 2009
59. Brenner, B.: Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol*, 7: 290, 2000
60. 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*, 130: 202, 1997

61. Brenner, B., Sarig, G., Weiner, Z., Younis, J., Blumenfeld, Z., Lanir, N.: Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*, 82: 6, 1999
62. James, A. H., Abel, D. E., Brancazio, L. R.: Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 61: 59, 2006
63. Greer, I. A.: Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 21: 57, 2006
64. Monien, S., Kadecki, O., Baumgarten, S., Salama, A., Dorner, T., Kieseewetter, H.: Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 15: 636, 2009
65. Grandone, E., Margaglione, M.: Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Best Pract Res Clin Haematol*, 16: 321, 2003
66. De Stefano, V., Rossi, E., Paciaroni, K., Leone, G.: Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*, 87: 1095, 2002
67. Rey, E., Kahn, S. R., David, M., Shrier, I.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 361: 901, 2003
68. De Carolis, S., Ferrazzani, S., De Stefano, V., Garofalo, S., Fatigante, G., Rossi, E. et al.: Inherited thrombophilia: treatment during pregnancy. *Fetal Diagn Ther*, 21: 281, 2006

69. Brenner, B., Hoffman, R., Blumenfeld, Z., Weiner, Z., Younis, J. S.: Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost*, 83: 693, 2000
70. Sarto, A., Rocha, M., Geller, M., Capmany, C., Martinez, M., Quintans, C. et al.: [Treatment with enoxaparin adapted to the fertility programs in women with recurrent abortion and thrombophilia]. *Medicina (B Aires)*, 61: 406, 2001
71. Grandone, E., Brancaccio, V., Colaizzo, D., Sciannone, N., Pavone, G., Di Minno, G. et al.: Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*, 78: 371, 2002
72. Kupferminc, M. J., Fait, G., Many, A., Lessing, J. B., Yair, D., Bar-Am, A. et al.: Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy*, 20: 35, 2001
73. Carp, H., Dolitzky, M., Inbal, A.: Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 1: 433, 2003
74. Gris, J. C., Mercier, E., Quere, I., Lavigne-Lissalde, G., Cochery-Nouvellon, E., Hoffet, M. et al.: Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103: 3695, 2004

75. Brenner, B., Hoffman, R., Carp, H., Dulitsky, M., Younis, J.: Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*, 3: 227, 2005
76. Laskin, C. A., Spitzer, K. A., Clark, C. A., Crowther, M. R., Ginsberg, J. S., Hawker, G. A. et al.: Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*, 36: 279, 2009
77. Kutteh, W. H.: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 174: 1584, 1996
78. Rai, R., Cohen, H., Dave, M., Regan, L.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*, 314: 253, 1997
79. Di Simone, N., Di Nicuolo, F., Sanguinetti, M., Ferrazzani, S., D'Alessio, M. C., Castellani, R. et al.: Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta*, 28: 298, 2007
80. Dizon-Townson, D. S., Meline, L., Nelson, L. M., Varner, M., Ward, K.: Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*, 177: 402, 1997

81. Di Simone, N., Luigi, M. P., Marco, D., Fiorella, D. N., Silvia, D., Clara, D. M. et al.: Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci*, 1108: 505, 2007
82. Kurzawinska, G., Seremak-Mrozikiewicz, A., Drews, K., Barlik, M., Mrozikiewicz, P. M.: [Genetic conditioned changes in activity of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and recurrent miscarriages]. *Ginekol Pol*, 80: 762, 2009
83. Kupferminc, M. J., Eldor, A., Steinman, N., Many, A., Bar-Am, A., Jaffa, A. et al.: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, 340: 9, 1999
84. Li, X. M., Zhang, Y. Z., Xu, Y. X., Jiang, S.: [Study on the relationship of MTHFR polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 21: 39, 2004
85. Ivanov, P., Kovacheva, K., Komsa-Penkova, R., Konova, E., Simeonova, M., Popov, I. et al.: [Genetic variant C677T in the MTHFR in women with recurrent early fetal loss]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 46: 19, 2007
86. Wang, X. P., Lin, Q. D., Ma, Z. W., Zhao, A. M.: [C677T and A1298C mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in unexplained recurrent spontaneous abortion]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 39: 238, 2004

87. Couto, E., Barini, R., Zaccaria, R., Annicchino-Bizzacchi, J. M., Passini Junior, R., Pereira, B. G. et al.: Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? Sao Paulo Med J, 123: 15, 2005
88. Lissak, A., Sharon, A., Fruchter, O., Kassel, A., Sanderovitz, J., Abramovici, H.: Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. Am J Obstet Gynecol, 181: 126, 1999
89. Jacques, P. F., Bostom, A. G., Williams, R. R., Ellison, R. C., Eckfeldt, J. H., Rosenberg, I. H. et al.: Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation, 93: 7, 1996
90. Solanky, N., Requena Jimenez, A., D'Souza, S. W., Sibley, C. P., Glazier, J. D.: Expression of folate transporters in human placenta and implications for homocysteine metabolism. Placenta, 2009
91. van Beynum, I. M., den Heijer, M., Blom, H. J., Kapusta, L.: The MTHFR 677C->T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis. QJM, 100: 743, 2007

8. ÖZET

KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜSÜ VE TROMBOFİLİSİ OLAN HASTALARDA ANTİKOAGULAN TEDAVİNİN GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Plasenta aracılı gebelik komplikasyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal ölüm ve tekrarlayan gebelik kaybı plasenta aracılı gebelik komplikasyonlarıdır. Trombofililer plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu çalışmada amaç kötü obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan hastalarda antikoagulan tedavinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştırmaktır.

Bu çalışmada 2006-2009 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran; obstetrik kayıtlarında preeklampsi, İUGG, İUFÖ, ablasyo plasenta, tekrarlayan gebelik kaybı tanılarından en az biri olan hastaların dosyaları incelendi. Bu hastalardan en az bir kalıtsal trombofilik mutasyon taşıyan 204'ü çalışmaya dahil edildi. Hastalar son gebeliklerinde antikoagulan tedavi alıp almama durumuna göre gruplandı. Tedavi grubu aspirin (80 mg/gün), düşük molekül ağırlıklı heparin (4000 IU/gün) ve düşük molekül ağırlıklı heparin + aspirin alanlar olarak alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar son gebelikteki doğum haftaları, doğum ağırlıkları, Apgar skorları; canlı doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, abortus oranları; obstetrik komplikasyonlar, doğum şekli ve yenidoğan takip oranları açısından karşılaştırıldı. Trombofili

çeşitlerine göre de hastalar gruplanarak her bir grup için tedavi alıp almamanın ve tedavi çeşidinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı. Obstetrik komplikasyonlar içinde de TKG olan grup ayrı olarak incelenerek antikoagulan tedavinin ve tedavi çeşitlerinin gebelik sonuçları üzerine etkisi araştırıldı.

Tedavi alan ve almayan gruplar obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta %81,9 oranında, tedavisiz grupta ise %50 oranında herhangi bir komplikasyon izlenmedi ($p<0,001$). Tedavi alan ve almayan grup canlı doğum, ölü doğum, neonatal ölüm ve abortus oranları açısından karşılaştırıldığında tedavi alan grupta canlı doğum oranı %91 iken tedavisiz grupta %60 oranında; abortus oranı ise tedavisiz grupta % 40, tedavili grupta ise %6,3 oranında bulundu($p<0,001$). Tedavi alan gruptaki doğum haftası, 1. ve 5.dakika Apgar skorları tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Tedavi alt grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunamadı. Ancak tedavi almayan gruba aspirin alan grup arasında fark olmaması tedavi alan gruptaki etki farkını DMAH'ın yarattığını düşündürdü.

Kötü obstetrik öyküsü ve trombofilisi olan gebelerde antikoagulan tedavi ile güvenilir ve etkili olarak daha iyi gebelik sonuçları elde edilmektedir. Ancak özellikle DMAH için potansiyel riskler ve maliyet düşünüldüğünde rutin kullanıma geçmeden önce yarar-zarar ilişkisini gösteren randomize kontrollü, metodolojik olarak iyi düzenlenmiş çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Gebelik komplikasyonları, trombofili, antikoagulan tedavi

9. SUMMARY

EFFECTS OF ANTICOAGULANT THERAPY ON PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA AND PREVIOUS POOR OBSTETRIC OUTCOMES

Placenta related complications are leading causes of mortality and morbidity in pregnancy. Preeclampsia, placental abruption, intrauterine growth restriction, recurrent pregnancy losses and intrauterine fetal death are some of these placenta related obstetric complications and thrombophilias are associated with these complications. The aim of this study is to investigate effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric outcomes.

Medical records of patient who were seen in the Department of Obstetrics and Gynecology at Gazi University Medical Faculty between 2006 and 2009 with at least one of the following diagnoses on their obstetric records were screened: preeclampsia, IUGR, IUFD, placental abruption, and recurrent pregnancy losses. Among these, 204 of them who were carrying at least one hereditary thrombophilia mutation were included in this study. Patients were divided in two groups depending on history of whether or not anticoagulation therapy is used in their last pregnancies. Treatment group was also subdivided in aspirin (80mg/day), low molecular weight heparin (4000IU/ day) and LMWH + aspirin groups. These groups were compared in gestational age, birthweight, Apgar scores, live birth rate, stillbirth rate, neonatal demise, abortus rates, obstetric complications, mode of delivery and admission rates to the neonatal intensive care unit.

Treatment and treatment subgroups' effects on pregnancy outcomes were investigated in each group of patients with different thrombophilia type. Also in obstetric complications, recurrent pregnancy loss group was studied separately and effects of anticoagulation treatment and treatment subgroups on pregnancy outcomes were investigated.

When treated and untreated groups compared for obstetric complications, no complications were observed in 81.9% in treated group and 50% in untreated group ($p<0.001$). When treated and untreated groups were compared in live birth rate, stillbirth, neonatal demise and abortus rates, live birth rate was 91% in treated group, 60% in untreated group; abortus rate was 40% in untreated group, 6.3% in treated group ($p<0.001$). Gestational age, first and 5th minute Apgar scores were significantly higher in treated group when compared to untreated group. No significant differences could be observed among different treatment subgroups in terms of these parameters. However, observed effects in treatment group may be due to LMWH, since no difference were observed between aspirin-takers group and untreated group.

For pregnant women with thrombophilia and previous poor obstetric outcomes anticoagulant therapy provides safe and effective obstetric outcomes. However, when potential risks and costs considered, especially for LMWH, there is a need for well designed randomized controlled trials demonstrating risk-benefit profiles before their routine use in practice.

Key Words: Obstetric complications, thrombophilia, anticoagulant therapy