



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HABİTÜEL ABORTUS OLGULARINDA KALITSAL TROMBOFİLİ
İLE İLİŞKİLİ GENETİK MUTASYONLARIN SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Gülin Feykan Yeğın Akçay

Ankara, 2014

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HABİTÜEL ABORTUS OLGULARINDA KALITSAL TROMBOFİLİ
İLE İLİŞKİLİ GENETİK MUTASYONLARIN SIKLIĞI**

Uzmanlık Tezi
Dr.Gülin Feykan Yeğın Akçay

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe Filiz Avşar

Ankara, 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, geniş bilgi ve deneyimlerini aktaran klinik şefimiz sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Avşar'a;

Asistanlığım süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen uzmanlarımız Dr. Levent Keskin, Dr. Hilal Ağış, Dr. Ayşegül Çinkaya, Dr. Emine Çelen, Dr. Ulaş Çalı, Dr. Özlem Şengül, Dr. Esengül Türkyılmaz ve Dr. Melahat Yıldırım'a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız iş arkadaşlarım ve dostlarıma;

Bana gösterdiği sınırsız sevgi, hoşgörü ve destekten dolayı sevgili eşime;

Ve bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme;

Teşekkürler...

Gülin Feykan Yeğın Akçay
Ankara, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.HEMOSTAZ.....	2
2.1.1.EKSTRENSEK YOL.....	2
2.1.2.İNTRENSEK YOL.....	3
2.1.3.KOAGÜLASYON İNHİBİSYONU.....	4
2.1.3.1.DOKU FAKTÖR YOLU İNHİBİTÖRÜ.....	4
2.1.3.2.ANTİTROMBİN III.....	4
2.1.3.3.PROTEİN Z BAĞIMLI İNHİBİTÖR KOMPLEKSİ.....	4
2.1.3.4.PROTEİN C.....	5
2.1.3.5.PROTEİN S.....	5
2.1.4.FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖRLERİ.....	5
2.2.GEBELİKTE KOAGÜLASYON SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİ.....	6
2.3.ABORTUS TANIMI VE TİPLERİ.....	6
2.4.HABİTÜEL ABORTUS NEDENLERİ.....	9
2.4.1.GENETİK NEDENLER.....	9
2.4.2.ENDOKRİN NEDENLER.....	10
2.4.3.ANATOMİK NEDENLER.....	11
2.4.4.ENFEKSİYON KAYNAKLI NEDENLER.....	11
2.4.5.İMMUNOLOJİK NEDENLER.....	12
2.4.6.ÇEVRESEL NEDENLER.....	12

2.4.7.TROMBOFİLİ.....	13
2.4.7.1.AKKİZ TROMBOFİLİ.....	13
2.4.7.2.KALITSAL TROMBOFİLİ.....	14
2.4.7.2.1.PROTEİN C EKSİKLİĞİ ve PROTEİN S EKSİKLİĞİ.....	15
2.4.7.2.2. ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ.....	16
2.4.7.2.3.AKTİVE PROTEİN C REZİSTANSI.....	17
2.4.7.2.4.PROTROMBİN GEN MUTASYONU.....	17
2.4.7.2.5.HİPERHOMOSİSTEİNEMİ.....	18
2.5.GEBELİKTE TROMBOFİLİ VE SONUÇLARI.....	20
2.6.TROMBOPROFİLAKSİ.....	24
3. MATERYAL YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	56
6. KAYNAKLAR.....	57

ÖZET

Amaç : Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda kalıtsal trombofili gen mutasyonu sıklığının belirlenmesi, saptanan mutasyon tiplerinin olguların mevcut gebelik takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ile ilişkisi ve perinatal sonuçlara etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem : Bu çalışmada Ocak 2009 – Nisan 2014 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Turgut Özal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na mevcut gebeliği sırasında başvuran ve obstetrik öykülerinde tekrarlayan gebelik kaybı olan, diğer etyolojik etkenlerinin olmadığı ispatlanmış, izole kalıtsal trombofili gen mutasyonu (MTHFR 677, MTHFR 1298 , protrombin G20210A, FVL 1691, FVL 1299 ve PAI-1 mutasyonları) analizlerinde en az 1 heterozigot mutasyonu olan 246 olgu çalışmaya alınmış, antenatal takipleri ve gebelik sonuçları incelenmiştir. Olgular ayrıca tromboprofilaksi uygulanmayan ve uygulanan şeklinde gruplandırılarak mevcut gebelik takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ve perinatal sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken p değerinin < 0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuç : En sık saptanan kalıtsal trombofili gen defekti; MTHFR A1298 heterozigot mutasyonu olarak saptandı. Trombofili gen panelinde; 2 ve üzerinde heterozigot mutasyonu olan, sadece MTHFR veya çoklu gen mutasyonu saptanan gruplarda tromboprofilaksi uygulanması ile canlı doğum oranları artmıştır. Sadece düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve DMAH+aspirin alan olgular karşılaştırıldığında; mutasyon durumu ve tiplerine göre preterm ve term doğum oranları, doğum haftaları ve doğum kiloları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler : Kalıtsal trombofili, Tekrarlayan gebelik kaybı

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the hereditary thrombophilic gene mutation frequency in cases with recurrent miscarriage, and to investigate relation of the mutation types found with the complications developed during the existing pregnancy follow-ups and effects on perinatal outcomes.

Material and Methods: In this study, 246 cases were included who applied to Gynecology and Obstetric Clinics of Ankara Ataturk Training and Research Hospital and Turgut Özal University Hospital between January 2009 and April 2014 during their pregnancies with recurrent miscarriage in their history, with at least 1 heterozygote mutation in isolated hereditary gene thrombophilic gene mutation analyses (MTHFR 677, MTHFR 1298 , protrombin G20210A, FVL 1691, FVL 1299 and PAI-1 mutations) and proven absence of other etiologic factors, and their antenatal follow-ups and pregnancy outcomes were examined. Cases were also grouped as cases that thrombo-prophylaxis was or was not administered, and the complications developed during the follow-ups of their existing pregnancies and perinatal outcomes were evaluated. P values < 0.05 was considered as the level statistical significance when evaluating the results.

Results : The most frequent hereditary thrombophilia gene defect was found as MTHFR A1298 heterozygote mutation. As regards the thrombophilic gene panel, the live birth rates increased with the administration of thromboprophylaxis in groups with 2 or more heterozygote mutations and with only MTHFR or multiple gene mutations. When only the cases receiving low-molecular weight heparin (DMAH) and DMAH + aspirin cases were compared, no significant differences were observed between the rates of term and preterm deliveries, gestational weeks and birth weights based on the mutation statuses and types.

Keywords : Inherited thrombophilia, Recurrent pregnancy loss

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL		SAYFA
Şekil 1	İntrensek ve ekstrensek hemostaz yolları	3
Şekil 2	Metionin – homosistein metabolizması	19
Şekil 3	Çalışma akış şeması	30

TABLULAR LİSTESİ

TABLO		SAYFA
Tablo 1	Kalıtsal trombofili etkenlerinin sıklıkları	24
Tablo 2	Türkiye’de bulunan DMAH’lerin profilaktik ve tedavi dozları	25
Tablo 3	Gebelikte trombofili ilişkili tromboprofilaksi önerileri	27
Tablo 4	VTE’de klinik risk faktörleri	28
Tablo 5	Gen mutasyon parametrelerine göre mutasyon saptanma oranları	33
Tablo 6	Sayı ve durumuna göre mutasyon sıklıkları	33
Tablo 7	Mutasyon sayısına göre tromboprofilaksi uygulamasının gebelik sonucuna etkisi	35
Tablo 8	Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi uygulamasının gebelik sonucuna etkisi	36
Tablo 9	PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilasinin gebelik sonucuna etkisi	37
Tablo 10	Tromboprofilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda doğum zamanı	37
Tablo 11	Mutasyon durumuna göre tromboprofilaksi uygulanmasının preterm doğum oranlarına etkisi	38
Tablo 12	Mutasyon tipine tromboprofilaksi uygulanmasının preterm doğum oranlarına etkisi	38

Tablo 13	Tromboprofilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda doğum kilosu	39
Tablo 14	PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi uygulamasının preterm doğum oranlarına etkisi	39
Tablo 15	Mutasyon durumuna göre tromboprofilaksi uygulamasının doğum kilosu ve haftasına etkisi	40
Tablo 16	Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi uygulamasının doğum kilosu ve haftasına etkisi	40
Tablo 17	PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksinin doğum haftası ve kilosuna etkisi	41
Tablo 18	Mutasyon durumuna göre tromboprofilaksi protokollerinin gebelik sonucuna etkisi	42
Tablo 19	Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi protokollerinin gebelik sonucuna etkisi	42
Tablo 20	PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksinin gebelik sonucuna etkisi	43
Tablo 21	Mutasyon durumuna göre tromboprofilaksi protokolünün preterm doğuma etkisi	43
Tablo 22	Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi protokolünün preterm doğuma etkisi	44
Tablo 23	PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi protokolünün pereterm doğuma etkisi	44

Tablo 24	Mutasyon sayısına göre trombofilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi	45
Tablo 25	Mutasyon tipine göre trombofilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi	45
Tablo 26	PAI-1 mutasyonu olan olgularda trombofilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi	46

KISALTMALAR LİSTESİ

AFA : Antifosfolipid Antikor

AFAS : Antifosfolipid Antikor Sendromu

AKA : Antikardiolipin Antikor

APC : Aktive Protein C

APCR : Aktive Protein C Rezistansı

APTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASA : Asetilsalisilik asit

AT : Antitrombin

DF : Doku Faktörü

DM : Diabetes Mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DVT : Derin Ven Trombozu

FVL : Faktör V Leiden

HİT : Heparinin indüklediği trombositopeni

IG : İmmunoglobulin

INR : International Normalized Ratio

IUGG : İntrauterin Gelişme Geriliği

LA : Lupus Antikoagülanı

LH : Lüteinizan Hormon

MTHFR : Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

OR : Odds Ratio

PAI : Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri

PNH : Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

PS : Fosfatidil Serin

PT : Protrombin

SC : Subkutan

SGA : Gebelik haftasına göre küçük bebek

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

TF : Doku Faktörü

TGK : Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

TPA : Doku Plazminojen Aktivatörü

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

UFH : Unfraksiyone Heparin

VTE : Venöz Tromboemboli

VWF : Von Willebrand Faktor

GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı hemostaz; implantasyonun ve plasentasyonun başarılı tamamlanmasında önemli rol oynar. Kalıtsal trombofililer ile olumsuz fetal sonuçlar arasındaki ilişkinin temeli maternal-fetal yüzeydeki venöz ve arteryal tromboza sekonder plasental gelişim ve fonksiyonun bozulmasıdır. Endotelial disfonksiyon, vazokonstriksiyon, plasental iskemi ve artmış koagülasyon anormal plasental gelişime neden olur ve bu durum plasental perfüzyonda azalma ile sonuçlanır. Ayrıca, spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucu oluşan vaskülopati ve hiperkoagülabilitateye bağlı tromboz da, intervillöz aralığın yetersiz perfüzyonu ile sonuçlanır. Tüm bu mekanizmaların etkisiyle, trombofili ile komplike gebeliklerde şiddetli preeklampsi, IUGG, plasenta dekolmanı, ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kaybı riski artmıştır(68).

Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda kalıtsal trombofili gen mutasyonlarının sıklığının belirlenmesi, saptanan mutasyon tiplerinin olguların mevcut gebelik takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ile ilişkisinin incelenmesi ve tromboprofilaksi uygulamasının perinatal sonuçlara etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1.HEMOSTAZ

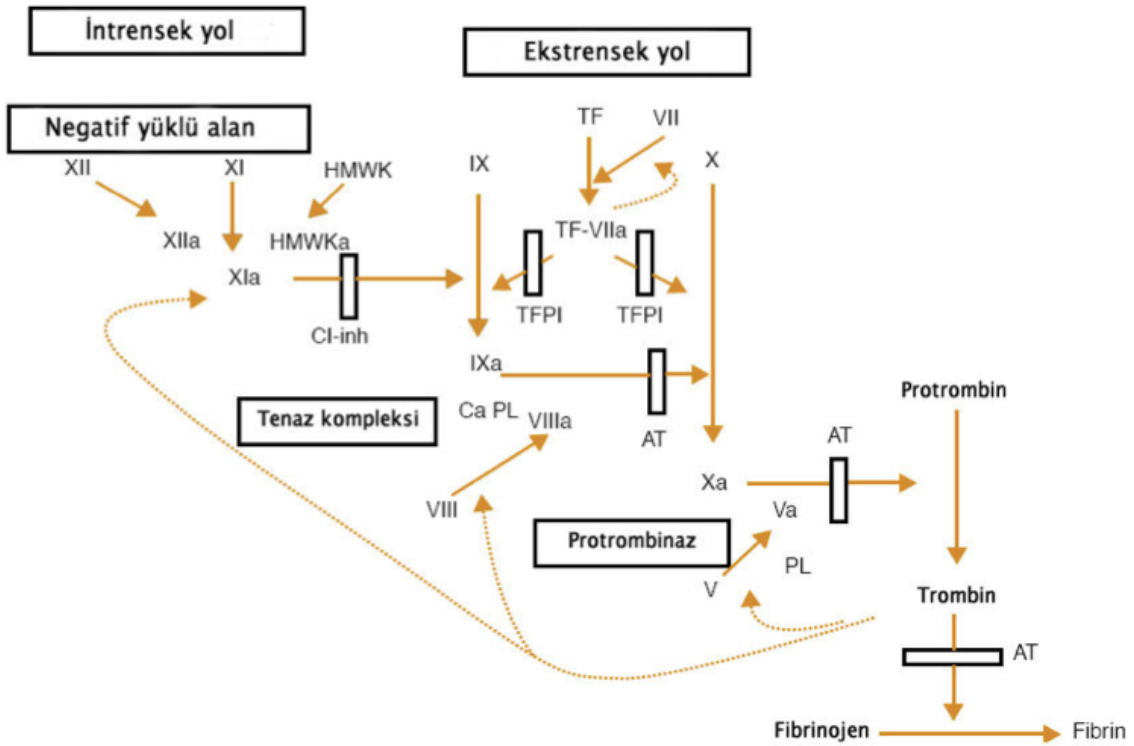
Hemostaz sisteminin 3 önemli komponenti vardır ; vasküler yapılar, trombositler ile koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem. Travmadan sonra refleks olarak zedelene dokuda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile algılayıp, hasarlı endotele yapışırlar. Adezyonu trombosit agregasyonu takip eder. Hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagülasyon birbirinden ayrılmaz bir bütündür. Koagülasyon sistemi, kompleks protrombotik enzimatik aktivasyon sistemi ile antitrombotik yolağın hassas dengesi üzerine kurulmuştur.

2.1.1.EKSTRENSEK YOL (DOKU FAKTÖRÜ YOLU)

Doku faktörü (DF) olan tromboplastin, transmembran bir glikoprotein olup kan damarlarını çevreleyen hücrelerce üretilir. Ekstrensek yol ; vasküler hasar sonrası salınan doku faktörünün FVII'yi aktive etmesiyle başlar. DF'ye bağlandığı zaman sınırlı proteoliz ile FVII; FVIIa (aktive FVII)'ya dönüşür. DF / FVIIa kompleksi membran yüzeyine yapışır. Bu şekilde koagülasyon mekanizması sadece lokal olarak gerektiği yerde aktive olur. Kompleks; intrinsek yolak üzerinden FIX 'u FIXa (aktive FIX)'ya dönüştürürken, ayrıca FX'u FXa (aktive FX)'a dönüştürür. İntrensek ve ekstrinsek yollar FX aktivasyonunda birleşirler. FXa + FVa (aktive FV) + FII (protrombin) + fosfatidil serin (PS) hep birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur ve protrombinin trombine (FIIa) dönüşümü sağlar. Trombin hem stabil pıhtı oluşumu için gerekli fibrinojenden (FI) fibrin oluşumunu , hem de FXIII'ü (fibrin stabilize eden faktör) aktive ederek güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar.

2.1.2.İNTRENSEK YOL

FXII, negatif yüklü fosfolipid yüzeylere bağlandığında aktive olur. FXIIa(aktive faktör XII) ; FXI aktivasyonunu sağlar. Aktive FXI , doku faktörü ve FVII kompleksi ile birlikte FIX aktivasyonunda rol oynar . FIXa + Kofaktör olarak bulunan FVIII + FX + trombosit fosfolipid tenaz kompleksini oluşturarak FX'u, FXa'ya dönüştürür. Sonrasında iki yolak birleşir , protrombinaz kompleksi aracılığıyla protrombinin trombine dönüşümü , fibrinojenden de fibrin oluşumu gerçekleşerek pıhtılaşma sağlanır.



ŞEKİL 1. İNTRENSEK VE EKSTRENSEK HEMOSTAZ YOLAKLARI (1)

2.1.3.KOAGÜLASYON İNHİBİSYONU

KontROLSÜZ trombozu engellemek amaçlı pıhtı formasyonu ile birlikte birtakım antitrombotik kontrol mekanizmaları aktive olmaktadır. İnhibitör mekanizmalar; doku faktör yolu inhibitörü, antitrombin III, protein Z'ye bağlı inhibitör kompleksi, protein C antikoagülan sistemi, prostasiklin , tromboksan ve nitrik oksit olarak sayılabilir.

2.1.3.1. Doku Faktör Yolu İnhibitörü

Primer olarak endotelde sentezlenir. Fizyolojik DF + FVIIa kompleksi inhibitördür. Bir parçası ile DF / FVIIa ile diğer aktif parçası da FXa ile birleşir. DF + FVIIa kompleksinin enzimatik yapısını bloke eder ve monositler üzerinde parçalar.

2.1.3.2. Antitrombin III

Antitrombin geri dönüşümsüz bir serin proteaz inhibitördür. Koagülasyon yolağı üzerindeki proteazlar olan FXIa, FXa, FIXa, FIIa'ya bağlanır ve nötralize eder. Antitrombin daha çok serbest haldeki trombin ve FXa'ya bağlanır, böylece dolaşımdaki fazla trombin ve FXa'yı nötralize eder.

2.1.3.3. Protein Z'ye Bağlı İnhibitör Kompleksi

Vitamin K ile kompleks oluşturarak negatif yüklü fosfolipidlere , FXa'yı inhibe etmek üzere bağlanır.

2.1.3.4. Protein C Antikoagulan Sistem

Antikoagülasyon sisteminde protein C anahtar role sahiptir. Aktivasyonu için, endotel üzerindeki protein C reseptörüne, yine trombinin de endotel üzerindeki trombomoduline bağlanması gerekir. Aktive Protein C'nin (APC) antikoagulan görevini yapabilmesi için reseptöründen ayrılması gerekir. Bunu sağlayan da protein S'dir. Protein S + APC kompleksi; FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Aktive protein C vakalarının yaklaşık %95'i, aktive protein C etkisine direnç oluşturan FV Leiden mutasyonları ile ilişkilidir (2).

2.1.3.5. Protein S

Vitamin K'ya bağlı protein olan protein S; aktive protein C'nin etkilerini kolaylaştıran kofaktör olarak rol oynamaktadır. İnsan plazmasında protein S'nin % 30'u serbest dolaşırken geri kalanı C4b-binding proteine bağlı bulunmaktadır.

2.1.4. FİBRİNOLİTİK SİSTEM VE FİBRİNOLİZ İNHİBİTÖRLERİ

Fibrinoliz, hemostaz ile denge içinde çalışan ve pıhtı büyümesini kontrol eden son mekanizmadır. Fibrin oluşuktan sonra yıkılır ve plazmin aracılığı ile fibrin yıkım ürünleri oluşur. Plazminin inaktif formu olan plazminojen hasarlanan endotel tarafından salınır. Plazminojenin trombus içindeki fibrine bağlanmasının ardından plazminojen aktivatörüyle plazminojen plazmine dönüşür. Plazminojen aktivatörü olarak görev yapan birçok faktör vardır. En önemlisi doku plazminojen aktivatörüdür . Daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, FXIIa, FXIa'dır.

Fibrinoliz inhibitörleri; antitrombin III, plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) ve alfa2-antiplazmindir. PAI-1, endotel hücreleri ve trombositlerden salınır, PAI-2 ise sadece gebe kadınlarda bulunup plasentada sentezlenir.

2.2. GEBELİKTE KOAGÜLASYON SİSTEM DEĞİŞİKLERİ

Gebelikle ilişkili protrombotik değişiklikler; pıhtılaşma yolağındaki faktörlerin miktar ve aktivitelerindeki artışı ve antitrombotik faktörlerdeki azlamayı kapsamaktadır. Gebelikte prokoagülan faktörlerden; fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, faktör X, faktör XII, von Willebrand faktör (vWF) düzeylerinde artış gözlenir. Yine FII,FV ve FXIII'te artar ancak birinci trimesterden sonra normale döner (3,4). Ayrıca faktör V ve IX'da da hafif bir artış izlenmektedir. Faktör XI ve XIII düzeyleri ise aynı kalır.(5). Antitrombin III ile protein C stabil seyrederek. Protein S seviyeleri belirgin artar ancak aktivitesinde düşme görülür.

Bir kompleman bağlayıcı protein olan C4b-bağlayıcı protein; gebelikte belirgin artar ve protein S 'nin protein C kompleksine kofaktörlük yapmasını engeller ancak bu etki gebelikteki protein S aktivitesindeki azalmayı tam olarak açıklamaz(6). Gebelik sırasında fibrinolitik aktivite 11. ile 15. haftalardan itibaren azalır. Plasental kaynaklı PAI-2 ile endotel kaynaklı PAI-1 seviyelerinde artma meydana gelir. Ancak gebeliğin 20. haftasından itibaren fibrin yıkım ürünleri artar ve bu artış gebelik boyunca devam eder(6,7). Gebelikte ayrıca plazminojen, antiplazmin, doku plazminojen aktivatörü ve D-Dimer'de artış meydana gelir. Topluca protrombotik pıhtılaşma faktörlerinin miktar ve aktivitelerindeki, antikoagülan kontrol sistemi ve fibrinolitikteki değişiklikler insan gebeliğinin kompanse bir dissemine intravasküler koagülasyon durumu olarak tanımlanmasına sebep olmaktadır. Bu değişiklikler doğumu takip eden 4-6 haftada normale dönse de; doğuma bağlı vasküler tromboz için risk faktörü ve erken postpartum dönemde gebelikle ilişkili protrombotik durumun devam etmesinde önemli bir sebeptir(8).

2.3.ABORTUS TANIMI VE TİPLERİ

Düşük (abortus) ; Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre , gebeliğin 20. haftasından önce fetüs veya embriyonun uterustan atılması veya kesin tarihlerin belli olmadığı durumlarda ağırlığı 500 gr'dan az olan doğumu ifade eder (9). Spontan gebelik kaybı gebeliğin en sık

görülen komplikasyonudur. İnsan gebeliklerinin yaklaşık %70 'i canlılık kazanmamakta ve yaklaşık %50 kadarı ilk geciken adet öncesinde kaybedilmektedir (10).

12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar erken; 13-20. haftalar arası gerçekleşen abortuslar geç abortuslar olarak isimlendirilir. Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar ise subklinik abortus olarak tanımlanmıştır (11).

Oluş şekillerine göre abortuslar spontan ve indüklenmiş olarak iki gruba ayrılır. Spontan abortuslar hiçbir zorlama veya girişim (cerrahi ya da medikal) olmaksızın gerçekleşen düşükler için kullanılır. İndüklenmiş abortus ise; terapötik amaçla veya istemli olarak gebeliğin sonlandırılması durumudur. Komplet abortusta embryo ve fetüs eklerinin tamamı uterin kavite dışına atılmışken; inkomplet abortuslarda gebelik materyalinin bir kısmı uterin kavitede kalmıştır. Klinik olarak, vajinal kanama ve ağrılı uterus krampları görülebilir.

Klinik seyrine göre abortuslar ;

a) Abortus imminens (Düşük tehdidi): Tüm gebeliklerin % 30-40'ında görülür. Kanama genellikle azdır, alt batında hafif kramp tarzı ağrı ile birlikte olabilir ve kahverenkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilir. Pelvik muayenede serviks kapalı ve servikal silinme gerçekleşmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Abortus imminens vakalarında kayıp oranı gestasyonel kese varlığında %11.5; yolk kesesi varlığında %8.5; 6-10 mm embriyo varlığında %3.2; 10 mm'den büyük embryo varlığında %0.5 'dir. Gebeliği devam edenlerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir. Ancak preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artmış risk bulunmuştur (12).

b) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebede internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır (13).

c) Missed abortus (Ölü düşük): İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde β -hCG artmaz (14).

d) Septik abortus: Daha çok provake abortuslarda, nadiren spontan abortuslarda görülen yüksek ateş, pis kokulu kanlı akıntı, karın ağrısı ve uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur. Olay endometrit ile başlar. Tedavi edilmez ise panmetrit, pelviperitonit ve sepsisemiye ilerler. En sık etken olan bakteriler E.coli, enterik gram negatif bakteriler, B-hemolitik streptokoklar, stafilokoklar, bakteroides ve clostridyumlardır.

e) Habitüel abortuslar (Rekürren abortuslar, Tekrarlayan gebelik kaybı): Klasik tanısı, 20.hafta veya öncesinde ya da 500 gramdan daha az fetal ağırlıkla birlikte arka arkaya 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır (9). Çiftlerin 1/100-1/300'ünü etkilemektedir.(8). 1930-40 'larda popüler teori spontan gebelik kaybı riskinin her kayıptan sonra %73-84 arttığı yönündedir(15,16). Yıllar sonra ampirik gözleme dayalı çalışmalar, 3 gebelik kaybı sonrası kayıp riskinin beklenenden az olduğunu (%30-45) ve daha önceki canlı doğum sayısı ile değiştiğini göstermiştir(doğum yapmamışlarda %40-45; bir veya daha fazla doğumda %30)(17,18). Sporadik gebelik kaybı ise, arada oluşan gebeliklerde sağlıklı bebeklerin bulunmasını tanımlar. Yine bazı yazarlar tarafından kullanılan primer tekrarlayan gebelik kaybı terimi hiç başarılı gebelik olmamasını temsil ederken; sekonder tekrarlayan gebelik kaybı bir canlı doğumu takiben gelişen tekrarlayan kayıptır.

Tüm bu terminoloji karmaşası bir yana , çoğu araştırmacı arka arkaya iki spontan gebelik kaybı ve aşağıdakilerden herhangi birinin olması durumunda klinik değerlendirmenin uygun olacağını düşünmektedirler (19)

- Erken gebelik kaybı öncesi gözlenmiş embriyonik kalp aktivitesi
- Erken gebelik materyalinde normal karyotip

- Anne yaşının 35'in üzerinde olması
- İnfertilite

2.4. HABİTÜEL ABORTUS NEDENLERİ

Parental kromozomal anomaliler ve Antifosfolipid Antikor Sendromu tekrarlayan gebelik kayıplarının saptanabilir nedenleri içinde en önemlilerindedir ve % 15 'lik bir yüzdeyi kapsar. Kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen olguların 1/2-1/3 kadarında etyoloji açıklanmamıştır (8).

- 1) Genetik nedenler
- 2) Anatomik nedenler
- 3) Endokrinolojik nedenler
- 4) Enfeksiyöz nedenler
- 5) İmmünolojik nedenler
- 6) Çevresel nedenler
- 7) Trombofili

2.4.1.GENETİK NEDENLER

Abortus materyallerinde yapılan kültür ve karyotip çalışmalarında ilk trimester gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının %30'unda ve ölü doğumların %3'ünde kromozomal anomali tespit edilmiştir (20,21).Tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda düşük materyalinde kromozom anomalisi sıklığı yaklaşık %50-60 dolayındadır (22).

Düşüklerde tespit edilen kromozomal anomalilerinin %90'ından fazlası sayısaldır (anöploidi, poliploidi), geri kalanlar yapısal anomaliler (translokasyon,inversiyon) ve mosaizmdir (23,24). En sık görülen anomali otozomal trizomilerdir (kromozom 13, 16(en sık), 21 veya 22). Daha sonra monozomi X (45XO) ve poliploidiler gelmektedir .Tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilecek en sık parental kromozomal anomali, dengeli translokasyonlardır

(25,26). Teorik olarak, resiprokal translokasyon taşıyıcılarının gametlerinin dörtte biri normal, dörtte biri anormal ama dengeli; yarısı anormal ve dengesizdir. Yani normal gebelik olasılığı %50, anormal gebelik olasılığı %50'dir. Sıklıkları daha az olmakla birlikte inversiyonlar, insersiyonlar, kromozomal mozaizm ve tek gen defektleri de tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında çiftlerden biri dengeli translokasyon taşıyıcısı ise tedavi yöntemi olarak preimplantasyon genetik tanı ile seçilmiş öploid embriyoların transferiyle yapılan IVF tercih edilmelidir (19).

2.4.2. ENDOKRİN NEDENLER

Gebelik kayıp riskini arttıran endokrin faktörler; luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, prolaktin metabolizması bozuklukları ve polikistik over sendromu (PCOS) 'dur . Tedavi edilmemiş aşikar veya subklinik hipotiroidizmde bile gebelik kayıp riski artmaktadır (27). Hipotiroidizmlilerde gebelerde TSH aylık olarak ve postpartum dönemde izlenmeli; dozaj ilk trimesterde TSH seviyeleri < 2.5 , geri kalan dönemde < 3.0 mikroU/mL olacak şekilde düzenlenmelidir (19). Diabetes mellitusu olan ve ilk trimesterde yüksek glukoz ve HbA1C düzeyleri olan kadınlarda fetal kayıp oranı artmıştır. Glisemik kontrolü sağlanmamış insülin kullanan diabetes mellituslu kadınlarda spontan abort olasılığı belirgin olarak artmıştır(28,29). PCOS tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinde suçlanan endokrin nedenlerden biridir. Olgularda ; LH hipersekresyonu ve hiperandrojenemi üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Ayrıca hiperinsülinemi embriyonik hasarla direkt ilişkilendirilmiş, vasküler komplikasyonların da eşlik ettiği olgularda uterin kan akımındaki bozukluk suçlanmıştır(30,31). Hayvan modellerinde , artmış prolaktin seviyesinin korpus luteum fonksiyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiş fakat bu korelasyon insan çalışmalarında doğrulanamamıştır(32).

2.4.3. ANATOMİK NEDENLER

Gebelik kaybı riskini arttıran anatomik uterin anomaliler; konjenital malformasyonlar, uterin leiomyomlar, intrauterin adezyonlardır. Uterus anatomisini değerlendirmek amacıyla histerosalpingografi, transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, manyetik rezonans görüntüleme, endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi) kullanılabilir.

Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir ancak etkilenen kadınlar genellikle infertil değildir. Normal doğurgan kadınlar ile infertil kadınlarda sıklık benzer ve yaklaşık % 2-4'tür. Ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda %10-13 bildirilmiştir. En sık görülen uterin anomali septat uterus (%35) bunu takiben bikornu(26), didelfis(18), ve uterin agenezidir(%3) (19). Reprodüktif dönemde kayba en fazla neden olan anomali bikornuat uterus iken (%47), en düşük kayıp oranı unikornuat uterus (%17) görülmektedir. Konjenital uterin malformasyonlarda gebelik kayıplarının patogenezi net değildir fakat genellikle azalmış intrauterin volüm ve vasküler yetersizlikle ilgili olduğu bulunmuştur (33).

Tekrarlayan gebelik kayıplarında uterin myomlar sıklıkla tespit edilmekte, ancak sadece submüköz ve ya geniş, kaviteyi dolduran, kavitede şekil bozukluğuna sebep olan myomlar etkin olmaktadır. Myoma bağlı abortus mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımındaki yetersizliğe bağlanmıştır(34). İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının, endometrial fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyon sonucu geliştiği iddia edilmiştir(35).

2.4.4. ENFEKSİYON KAYNAKLI NEDENLER

Bakteriyal ya da viral enfeksiyonların tekrarlayan düşüklere neden olduğuna dair kesin kanıtlar halen bulunmamaktadır. Vajinal florada bulunabilecek klamidya, mikoplasma, HPV gibi enfeksiyöz ajanlar ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki olabileceği öne sürülmüş ancak kanıta dayalı tıp açısından böyle bir ilişki ortaya konamamıştır (tez 00-32). Enfeksiyöz

bir ajanın tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilmesi için genital kanalda sürekli bulunması ve kadında da semptomlara yol açmaması gerekir.

Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes ve listeria bu kriterlere uymamaktadır ve tekrarlayan gebelik kayıplarında rutin TORCH taraması önerilmemektedir (36).Tekrarlayan gebelik kayıplarının incelenmesinde klinik servisit,kronik ve tekrarlayan bakteriyel vajinozisi veya pelvik infeksiyon semptomları olan grup dışında rutin serolojik klamidya testlerini, servikal kültürleri ve endometriyal biyopsiyi önerilmemektedir. Yapılan kontrolsüz çalışmalardan bazıları genital mikoplazma ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda ampirik antibiyotik tedavisinin kayıp riskini azalttığını belirtmiştir (36).

2.4.5. İMMÜNOLOJİK NEDENLER

Alloimmun ve otoimmun mekanizmaların tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olduğu bilinmektedir.Embriyonal paternal antijenlere karşı maternal immunolojik tanıma ve yanıt gereklidir. Bu yanıtaki anormallikler tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilir(37). Alloimmun bozukluklarda ; fetal ve plasental antijenlere karşı anormal maternal immun yanıt oluşmaktadır. İmmun yanıtlar ,maternal sitotoksik antikor, maternal blokan antikorların yokluğu, ‘natural killer ‘ hücre fonksiyon ve dağılımındaki anormallikler şeklinde oluşmaktadır(19). Sistemik lupus eritamatozus ve Antifosfolipid antikor sendromları tekrarlayan gebelik kaybına yol açan ve tedavi edilebilen otoimmun hastalıklardır.Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorlar klinik önemi olan immunolojik testlerdir.Asprin ve heparin kombine tedavi antifosfolipid antikor sendrom ilişkili gebelik kayıplarında tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır(38).

2.4.6. ÇEVRESEL NEDENLER

Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak sayılabilir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte nikotin, karbondioksit ve siyanid gibi komponentlerinin vazokonstrüktif ve antimetabolik etkileriyle plasental yetersizliğe yol açtığı

şeklinde değerlendirilmektedir. Sigaranın doza bağımlı etkisinin günde 10 sigara ile bile gözleendiği, günde 300 mg üzeri kahve tüketiminin spontan gebelik kaybını hafif artırdığı ve 2 kadehin üzerinde alkol tüketimi spontan gebelik kayıp riskini ikiye katladığı gösterilmiştir.(39). Anestezik gazlar, perklor etilen ve diğer organik çözücüler ve ağır metallere (civa , kurşun) maruz kalmak gebelik kaybı nedeni olarak bildirilmiştir (40). Vücut kitle endeksi 25 ve üzerinde ise; düşük riskinde artış olduğu kabul edilmiştir.(41). Ayrıca yapılan çalışmalarda yatak istirahatinin tekrarlayan gebelik kayıp riskini azaltmadığı gösterilmiştir(42).

2.4.7. TROMBOFİLİ

Tarihsel olarak, tromboza eğilim yaratan hemostaz bozukluklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Tüm tromboembolik olayların insidansı yaklaşık 1000 gebelikte 1'dir ve antepartum ve puerperyumda yaklaşık eşit sayılarda bildirilmiştir(9). Gebelikte trombofilinin ; tekrarlayan düşükler, IUGG ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkisi kanıtlanmıştır.(43). Herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) olabilir.

2.4.7.1. Kazanılmış (Akkiz) trombofili

- Antifosfolipid antikor sendromu
- Otoimmün hastalıklar (SLE, Ülseratif Kolit, Behçet Hastalığı)
- Endokrin bozukluklar (DM, Cushing Hastalığı)
- Hematolojik bozukluklar (PNH, Myeloproliferatif hastalıklar)
- Diğer (Karaciğer hastalıkları, Nefrotik sendrom, HİT, Maligniteler)

2.4.7.1.1. Antifosfolipid antikor sendromu

Klinik tanı kriterleri tromboembolik olayları (arteryel, venöz, küçük damarlar) ve gebelik kaybını (10 haftadan küçük 3 veya daha fazla kayıp, 10 haftadan sonraki fetal ölüm, ciddi preeklampsi veya plasental yetersizlik nedeni ile 34. haftadan küçük prematür doğum) olarak

sayılabilir ve tanı konulabilmesi için bu klinik kriterlerden en az biri ve laboratuvar bulgularından (en az 12 hafta ara ile iki veya daha fazla Lupus antikoagülan varlığı, Ig M veya G izotipinde antikardiyolipin antikorun orta veya yüksek titresi, Ig M veya IgG izotipinde antibeta 2-glikoprotein 1 anikoronun 99 persentil titresi) en az birinin varlığı şarttır. Çeşitli antifosfolipid antikorlar tariflenmişse de sadece antikardiolipin antikor (AKA) ve Lupus antikoagülanı (LA) yaygın kabul görmüştür. LA; bazı fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerini uzatır. Bu testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı ve plazma pıhtılaşma zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır. Sendrom eğer bir otoimmün hastalıkla birlikte değilse primer, SLE gibi bir otoimmün hastalıkla ilişkili ise sekonder olarak değerlendirilmelidir. Tromboz ve fetal kayıp açısından klinik tipler arasında farklılık göstermemektedir. AFAS; tekrarlayan fetal kayıplar, pulmoner emboli ve intrauterin gelişme geriliği yapabilmeleri nedeniyle obstetrik alana girmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının %5–10 kadarından AFAS sorumlu bulunmuştur(44).

Normal erken gebelikte ekstravillöz trofoblastlar desidual damarları invaze eder, daha sonra düşük dirençli uteroplental damarlar dönüştürerek maternal arteriyel dolaşıma ilerleyecek olan trofoblastları oluşturacak ilk pıhtıyı meydana getirir(45). Trofoblast veya maternal damar duvarlarının üzerindeki antifosfolipid antikorlar endovasküler trofoblast invazyonuna engel olur. İntervillöz kan akımını sınırlayan plakların oluşumunu engeller ayrıca trofoblastları direkt hasra uğratabilirler. Sonuçta anormal endovasküler trofoblast invazyonu antifosfolipid antikor sendromu olan kadınlarda erken gebelik kaybını ve uteroplental vasküler yetmezliğe bağlı geç gebelik komplikasyonlarının sıklığını artırır.(46).

2.4.7.2. Kalıtsal Trombofili

- Protein C ve S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği
- Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)
- Protrombin G20210A mutasyonu

- Hiperhomosisteinemi - MTHFR Mutasyonu

Kalıtsal trombofili venöz tromboemboli riskini artırması nedeniyle klinik öneme sahiptir. Tanımlanmış kalıtsal trombofililerin hemen hepsi otozomal dominant geçiş göstermektedir, bu nedenle kalıtsal defektleri taşıyan hastaların aileleri de belli oranlarda venöz tromboemboli riskine maruz kalırlar. Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir .Hastaların çoğu heterozigottur. Homozigot hastalarda venöz tromboz gelişme riski yüksektir ancak izole heterozigot FVL veya PT20210 mutasyonlarının trombotik riskinin önemsenmeyecek düzeyde olduğu gösterilmiştir.Maternal tromboembolik ataklar bu hastalarda, normal popülasyona göre 8 kat artmıştır(47). Kalıtsal trombofili, sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle ilişkili değil, aynı zamanda artmış preeklampsi, plasenta ablasyonu, ölü doğum ve IUGG gibi kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilidir(48,49).

2.4.7.2.1. Protein C ve S eksikliği

Protein C vitamin K'ya bağlı 62 kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir (50). Protein C geni kromozom 2q14-21'de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda,9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (51) . Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69 kD molekül ağırlıklı K vitaminine bağımlı bir glikoprotein olan protein S'tir. Protein S geni ise kromozom 3p11.1-11.2'de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır Temel olarak karaciğer tarafından daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir. Protein S dolaşımında %40 serbest, %60 proteine bağlı olarak bulunur. Kompleman 4b bağlayıcı protein (C4b-BP), protein S için temel bağlayıcı proteindir. C4b-BP seviyesini artıran durumlarda (gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres) sadece serbest protein S protein C ile kompleks oluşturabildiğinden , protein S aktivitesini azalır (52).Protein C eksikliği prevalansı 1000'de 2-3 , protein S eksikliği prevalansı 1000'de 2 olarak bildirilmiştir. Trombin – trombomodülün kompleksi ile aktive olmuş protein C ; protein S varlığında Faktör Va ve VIIIa 'yı inaktive ederek trombin oluşumunu kontrol eder , ayrıca plazminojen aktivatör inhibitör 1'in sentezini de inhibe eder.

2.4.7.2.2. Antitrombin eksikliği

Antitrombin(AT) serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir, plazmada 150 mikrogram/ml bulunur ve en etkili antikoagulandır (53). AT geni kromozom 1q23-25'te olup, 13.4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (53). Antitrombin trombinle birlikte serin proteaz yapısındaki koagülasyon faktörleri IXa, Xa, XIa ve XIIa'ya bağlanarak tekrar kullanılmasını engeller. AT yetmezliği otozomal dominant olarak kalıtılır ve kalıtsal trombofilik durumların en trombojenik olanıdır. Homozigot AT eksikliği ölümcüldür. Heterozigot mutasyonun prevalansı düşüktür, 1/2000-1/5000 arasındadır. VTE öyküsü olan vakaların sadece %1'inde görülmektedir (51). AT aktivitesi gebelikte değişmez. AT seviyeleri karaciğer sentez bozuklukları, nefrotik sendrom, akut kanama ve heparin tedavisi durumunda azalır. Genel olarak AT 'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip 1 defekt daha sık görülüp yapısal olarak normal olan antitrombin moleküllerinin azalmış yapımı söz konusudur .Bu tip defekte sebep olan pek çok delesyon, çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu ve anlamsız (nonsense) mutasyon bulunmaktadır. Tip 2 defekte antijen seviyeleri normal veya normale yakın olup, fonksiyonel bölgelerdeki mutasyonlar nedeniyle plazma aktivitesinde azalma söz konusudur (53). hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır, VTE'nin %2 ile %6'sından sorumludur(54). Tekrarlayan gebelik kaybı(TGK) ile ilişkisini gösteren yeterince veri bulunamadığı için bu hastaların değerlendirilmesinde AT III bakılması makul görünmemektedir.

Antitrombin eksikliğinde TGK, IUGG, preeklampsi gibi risklerde artış olabilir. Avrupa prospektif kohort çalışmasında antitrombin eksikliği olan 105 hastada 250 gebelik oluşmuş, bu gebeliklerin %1,7'sinde TGK ve %5,2'sinde intrauterin ölü doğum görülmüştür. Bu bulgular antitrombin eksikliği olan gebelerde ciddi problemler çıkabileceğini, dolayısıyla bu gebelerde heparin tedavisinin gerekli olduğunu göstermektedir(55).

2.4.7.2.3. Aktive Protein C Rezistansı

En sık kalıtsal trombofili nedeni aktive protein C mutasyonu (APCR) olarak bilinmektedir ve %90 vakada FVL mutasyonu sonucunda olmaktadır. Faktör V geninde aktive protein C'ye rezistans kazandıran spesifik bir mutasyon saptanmış ve Norveç'te Leiden olarak tanımlanmıştır(56). Kalıtım otozomal dominant olup Avrupa popülasyonunda %5-9,Afrika kökenli Amerikan popülasyonda %3,Afrikanlı siyahlarda,Çinli ve Japon popülasyonda ise hemen hemen hiç saptanmamıştır(57). Türkiye'de insidans % 9,1 civarındadır(58). Faktör V geni kromozom 1q21-q25'te olup 70 kb uzunluğunda ve 25 ekzon içermektedir(51). FV Leiden mutasyonu arginin ve glutamin aminoasitlerinin FVL molekülünde 506. pozisyonunda yer değiştirmesi sonucunda olur (59). Mutant faktör V normaline göre on kat daha yavaş inaktive olmakta, dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır.FV Leiden mutasyonu ; vasküler tromboembolik olaylar, rekürren veya erken dönemde ortaya çıkan preeklampsi, TGK, intrauterin ölüm ,ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) nedeni olabilir(60). Aktive protein C rezistansı antifosfolipid sendrom ve Lupus antikoagülanı olan hastalarda da saptanabileceğinden olgular tanı; mutlaka genetik testlerle doğrulanmalıdır ancak aktive protein C rezistansı negatif çıkan olgularda genetik teste gerek yoktur.

2.4.7.2.4. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin K vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir ve 11. kromozomun uzun kolundaki bir genle kodlanmıştır. Protrombin genindeki mutasyon sonucu ; trombine dönüşecek protrombinin aşırı birikimi ve tromboza eğilim durumu ortaya çıkar.Bu mutasyon seçilmiş hastalarda (aile hikayesi olan fakat diğer bilinen trombofili etkenleri ekarte edilen) % 18 sıklığında, kendisinde tromboz olanların % 6'sında ve normal popülasyonun da % 2'sinde saptanmıştır(21).

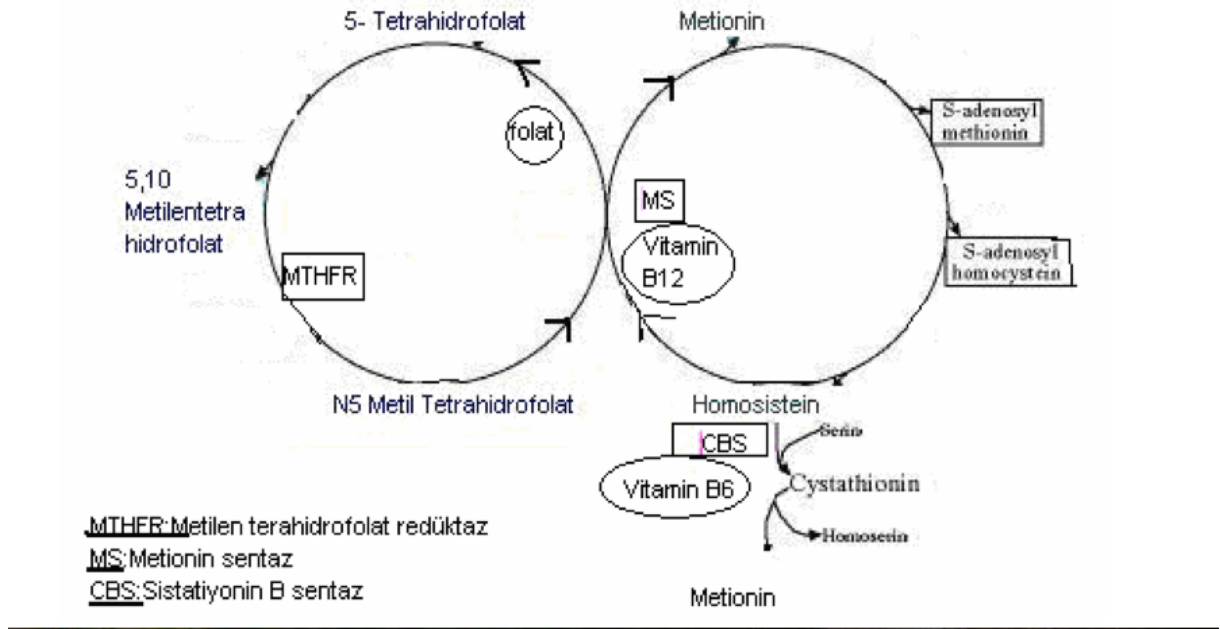
Türkiye'de protrombin mutasyonunun sıklığı erişkinlerde % 2,7 olarak saptanmıştır(61). Homozigot ve FV Leiden mutasyonu ile birlikte bulunması durumunda tromboemboli riski daha yüksektir. IUGG ve abrupsiyo plasenta da anlamlı bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir(51).

2.4.7.2.5. Hiperhomosisteinemi - MTHFR'nin Mutasyonu

Hücre içinde homosistein sistatyonin B sentaz ile sistatyonine transsülfüre olur veya MTHFR ve metiyonin sentazın yer aldığı bir yolla metiyonine dönüşür. Bu metabolik yolda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir.(62). Metionin metabolizmasında yer alan enzimlerde herediter bir bozukluk ayrıca metabolizmada rolü olan kofaktörlerin düzeltilebilir besinsel eksikleri hiperhomosisteinemi ile sonuçlanmaktadır.

Homosistein yüksekliğinin en sık nedeni , 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz(MTHR) enzimidaki C677T termolabil mutasyonudur. Kalıtım otozomal resesiftir.Normal gebelik boyunca, ortalama homosistein plazma konsantrasyonu azalır. Gebelikte tanı koymak için homosistein > 12 µmol/L olması hiperhomosisteinemi için sınır değer olarak gösterilmiştir(63).Normal gebelerde homozigotluk prevalansı %8 bulunmuştur(64).

Türkiye'de sağlıklı populasyonda MTHFR C667T mutasyonu sıklığı % 47,4 heterozigot, % 9,6 homozigot olarak saptanmış , heterozigot mutasyon varlığının tek başına tromboz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Homozigot mutasyon özellikle folat eksikliği varlığında orta derecede artmış homosistein miktarı ile ilişkilendirilmiştir(65).



ŞEKİL 2 . METİONİN-HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI (1)

MTHFR için diğer bir sık görülen mutasyon; 1298. pozisyonunda bulunan adeninin tek baz mutasyonu ile sitozine dönüşümüdür. Literatürde sıklığı % 1-12 arasında değişirken, Türkiye’de bu sıklık % 6 oranında bulunmuştur(66). MTHFR 1298 (A-C) mutasyonunda MTHFR’nin aktivitesi düşer ancak bu mutasyon artmış plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili değildir. MTHFR 1298 mutasyonu daha çok bunun nöral tüp defekti için risk faktörü olarak kabul edilmiştir(63).

Hiperhomosisteinemi tabloya spontan abortus, plasental infarkt , ablasyo plasenta preeklampsi IUGG eşlik edebilir(64). Kesin patolojik mekanizma henüz tanımlanmamakla beraber olası yollar ; protein C’nin azalmış aktivasyonunun yanı sıra aktive protein C’nin faktör Va’yı inaktive etme yeteneğinin azalmasıdır.

MTHFR mutasyonu ve erken gebelik kaybı arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir. Kutteh ve arkadaşları 50 TGK ve 50 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmada MTHFR C677T homozigot ya da heterozigot mutasyonunun erken gebelik kaybı ile ilişkisi olmadığını belirlemişlerdir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ,üç veya daha fazla düşük öyküsü olan 101 olguda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları ile TGK arasında ilişki bulunamamışlardır(67). Bu bulgular habitüel abortus olgularında MTHFR defektine eşlik eden başka anomalilerin var olabileceğini düşündürmektedir.

2.5. Gebelikte Trombofil ve Sonuçları

Olumsuz fetal sonuçlar ve kalıtsal trombofililer arasındaki ilişkinin temeli maternal-fetal yüzeydeki venöz veya arteriyel tromboza sekonder plasental gelişim ve fonksiyonun bozulması durumudur. Endotelial disfonksiyon, vazokonstriksiyon, plasental iskemi ve artmış koagülasyon anormal plasental gelişime neden olur ve sonuçta plasental perfüzyonda azalma ortaya çıkar. Ayrıca, spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucu oluşan gebeliklerde gelişen vaskülopati ve hiperkoagülabiliteye bağlı tromboz da intervillöz aralığın yetersiz perfüzyonuyla sonuçlanır. Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak trombofil ile komplike gebelikte şiddetli preeklampsi, IUGG, abrupsiyo plasenta, ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kaybı riski artmıştır(68) .

Maternal Trombofil ve Gebelik Kaybı

Trombofilisi olan kadınlarda gebelik sırasında tromboz ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlar için risk artar. Sağlıklı hemostaz; implantasyonun ve plasantasyonun başarılı tamamlanmasında önemli rol oynar. Protrombotik değişiklikler ve tromboz bu süreci engelleyerek düşüğe neden olabilir. Rey ve ark. 31 çalışmayı içeren metaanalizde FVL mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında ilişkinin olabileceğini göstermişlerdir(69). Ancak yapılan çalışmalarda MTHFR mutasyonu, protein C ve antitrombin III eksikliğinin fetal kayıp ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır(70,71,72). Yine

bir başka çalışmada fetal kaybın protrombin mutasyonu ile ilişkisi saptanmış ancak MTHFR mutasyonu ile ilişkilendirilememiştir.(71,72).

Robertson ve ark. ; TREATS(2005) çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve tekrarlayan erken gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi irdeleyen 15 çalışmanın metaanalizinde; risk oranları FVL (8 çalışma, OR 1.91, %95 CI 1.01-3.66), heterozigot protrombin (7 çalışma, OR 2.70, %95 CI 1.37-5.34), hiperhomosisteinemi (1 çalışma, OR 4.21, %95 CI 1.28-13.87) ve homozigot MTHFR (3 çalışma OR 0.86, %95 CI 0.44-1.69) olarak bulunmuştur. Geç fetal kayıpların irdelendiği 15 çalışmanın değerlendirilmesinde; homozigot FVL (1 çalışma, OR 1.98; %95 CI 0.40-9.69), heterozigot FVL (6 çalışma, OR 2.06, %95 CI 1.10-3.86), heterozigot protrombin (5 çalışma, OR 2.66, %95 CI 1.28-5.53), hiperhomosisteinemi (1 çalışma, OR 0.98, %95 CI 0.17-5.55), homozigot MTHFR (6 çalışma, OR 1.31, %95 CI 0.89-1.91), AT III eksikliği (1 çalışma, OR 7.63, %95 CI 0.30-196.36), protein C eksikliği (2 çalışma, OR 3.05, %95 CI 0.24-38.51) ve protein S eksikliği (2 çalışma, OR 20.09, %95 CI 3.70-109.15) olarak bulunmuştur(73).

Maternal Trombofili ve Preeklampsi

Literatürdeki birçok çalışma ve metaanalizler şiddetli preeklampsinin trombofili ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hafif preeklampsilerde bu ilişki yoktur(74). Şiddetli preeklampsi esas olarak FVL mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein C, S ve antitrombin III eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. TREATS çalışmasında trombofili ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi irdeleyen 25 çalışmanın (11.183 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (5 çalışma, OR 1.87, %95 CI 0.44-7.88), heterozigot FVL (14 çalışma, OR 2.19 %95 CI 1.46-3.27), heterozigot protrombin (8 çalışma, OR 2.54 %95 CI 1.52-4.23), hiperhomosisteinemi (2 çalışma, OR 3.49, %95 CI 1.21-10.11), homozigot MTHFR (12 çalışma, OR 1.37, %95 CI 1.07-1.76), AT III eksikliği (1 çalışma OR 3.89, %95 CI 0.16-97.19), protein C eksikliği (1 çalışma, OR 5.15 %95 CI 0.26-102.22) ve protein S eksikliği (3 çalışma, OR 2.83, %95 CI 0.76-10.67) olarak bulunmuştur(73).

Maternal Trombofili ve Abrupsiyo Plasenta

Trombofili ve ablasyo plasenta arasındaki ilişkiyi irdeleyen 7 çalışmanın (922 olgu) ortak sonucu heterozigot faktör V Leiden (OR 4.70; %95 CI 1.13-19.59) ve heterozigot protrombin G20210A mutasyonlarının (OR 7.71; %95 CI 3.01-19.76) ablasyo riskini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir(73). Van der Molen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plasental vaskülopati için risk faktörleri APCR, protein C eksikliği, hiperhomosisteinemi, MTHFR mutasyonu veya bunların kombinasyonu olarak saptanmıştır(75).

Maternal Trombofili ve IUGG

IUGG'nin, kalıtsal trombofililerle arasındaki ilişki vaka kontrol çalışmalarında farkedilmiştir. Kupferminc ve ark. 44 IUGG olgusunda % 50 oranında en az bir trombofilik faktör saptadılar ve total trombofili insidansı % 61.5 saptandı(64). TREATS çalışmasında, trombofili ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) arasındaki ilişkiyi irdeleyen 5 çalışmanın (195 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (1 çalışma, OR 4.64, %95 CI 0.19-115.68), heterozigot FVL (3 çalışma, OR 2.68, %95 CI 0.59- 12.13), heterozigot protrombin (4 çalışma, OR 2.92, %95 CI 0.62-13.70), homozigot MTHFR (2 çalışma, OR 1.24, %95 CI 0.84-1.82) olarak bulunmuştur(73). Varies ve arkadaşları, abrupsiyo plasenta, intrauterin fetal ölüm, IUGR gibi obstetrik komplikasyonları olan kadınlarda trombofili üzerinde çalışarak IUGR'si olan olgularda %38 hiperhomosisteinemi, % 23 protein S eksikliği ve % 12,5 FV Leiden mutasyonu saptadılar(76). Martinelli ve arkadaşları 63 IUGR vakasında yaptıkları çalışmada FV Leiden ve Protrombin gen mutasyonlarını araştırdılar. IUGR vakalarında ve kontrol grubunda sırasıyla Faktör V Leiden mutasyonu % 13'e karşı % 2,2, protrombin mutasyonu ise % 12'ye karşı % 2,2 saptanmıştır(75).

Maternal Trombofili ve Preterm Doğum

Verspyck ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 37 gebelik haftasının altında doğan olgularda trombofili sıklığında anlamlı artış saptanmıştır. Prematür ve term gruplar

arasında MTHFR, protrombin G20210, FVL mutasyonları için anlamlı fark saptanmıştır(77). Bir başka çalışmada AFAS olan hastalarda preterm doğum oranı % 32-65 arasında bulunmuştur(78). Gibson ve arkadaşlarının çalışmalarında, 28 gebelik haftasından önce doğan prematürler ile protrombin G20210 gen mutasyonu ilişkili bulunmuştur. 28-31 gebelik haftasında doğan olgularda, MTHFR gen mutasyon sıklığının arttığı saptanırken, 32-36 gestasyon haftasında doğan olgularda trombofiliye eğilim saptanmamıştır(79).

2.4.6. Maternal Trombofili ve Venöz Tromboz

Gebelikte DVT sıklığı % 0,05-1,8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran % 2,2-3'e kadar yükselmektedir. İlginç olarak gebelik sırasında çoğu olgu sol bacakta oluşur(9). Gebelik ilişkili VTE'de risk faktörleri ; maternal yaşın yüksek olması, obezite, iki veya daha fazla tromboz hikayesi ve ailede tromboz hikayesi olarak sayılabilir(80). VTE'li gebelerin % 24-46'sında FVL mutasyonu mevcuttur. FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz relatif riski homozigotlarda 80 kat, heterozigotlarda 7-10 kat artmıştır(81). Protrombin G20210A gen mutasyonu olanlarda tromboz için relatif risk gebelikte 10-15 kat artmıştır(82). Hiperhomosisteinemi 2,7-3,5 kat relatif risk taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda MTHFR gen mutasyonunun gebelikte VTE riskini arttırmadığı saptanmıştır.

Gebelik ilişkili VTE riski belirlenirken öncelikle ve özellikle klinik risk faktörlerinin varlığı araştırılmalıdır. Sık görülen semptom ve bulgular ; ayakta-bacakta ağrı veya rahatsızlık, şişlik, renk değişimi, ısı artışı ve kas ağrılarıdır. Yaygın alt abdomen ağrısı ile de başvuru olabilirler. Tanıda Doppler ultrasound, venografi, manyetik rezonans, anjiyografi kullanılabilir. Trombofili testleri yapılacaksa antikoagülasyondan önce yapılmalıdır çünkü heparin antitrombin düzeylerinde azalmaya yol açarken , warfarin protein C ve S konsantrasyonlarını azaltır (63). Gebelikte VTE tanısı alanlar hastaneye yatırılmalı, fetal kalp atımı monitorizasyonu günlük olarak izlenmelidir. Kompresyon bandajları veya basınçlı çoraplar önerilmeli, medikal tedavide; subkutan unfraksiyone heparin (UFH) veya DMAH ile başlanıp 3 ay veya postpartum 6. haftaya kadar tedavi sürdürülmelidir(83). Günümüzde daha çok DMAH tercih edilmektedir.

TABLO 1 . KALITSAL TROMBOFİLİ ETKENLERİNİN SIKLIKLARI (80)

Trombofili	Prevalans (%)				
	Toplumda	İlk VTE'de	Relatif Risk (İlk VTE)	Tekrarlayan VTE'de	Relatif Risk (Tekrarlayan)
AT Eksikliği	0.02-0.04	1-2	25-50x	2-5	2.6x
PC Eksikliği	0.02-0.05	2.5-5	10-15x	5-10	1.8x
PS Eksikliği	0.01-1	1-3	10-15x	5-10	1x
FVL, heterozigot	2-10	20	3-8x	40-50	1.1-1.4x
FVL, homozigot	1.5	2	80x		
PT G20210A	1-3	9	1-5x	15-20	0.7-1.7x
FVL + PT G20210			6-10x		2.7x

Tromboprofilaksi

VTE riski olan tüm gebelere öngörülenin üzerinde kilo almaması, bol sıvı tüketmesi, yürüyüş/fiziksel aktivite yapması ve varis çorabı kullanması gibi genel tavsiyelerde bulunulmalıdır.

1.Unfraksiyone Heparin (UFH)

FDA'ya göre kategori C olup plasentayı geçmez; fetüs yönünden güvenlidir ve emziren annelerde kullanılabilir. Yarı ömrü kısadır, subkutan veya devamlı infüzyon şeklinde uygulanması gerekir(84). UFH'nın en önemli dezavantajı parenteral uygulama gerektirmesi, % 2 major kanama riski, özellikle uzun dönemde kullanımda görülen kemik dansitesinde %17-35'lik azalma ile seyreden osteoporoz, % 2 vertebral kırık riski ve heparinle uyarılan

trombositopeni(HIT) riskidir(85).

2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Plasentayı geçmez, fetüs için güvenlidir ve emziren annelerde de kullanılabilir VTE tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Günde bir ve ya iki kez subkutan uygulanır. UFH'ye göre ; daha iyi biyoyararlanımı olup plazma yarı ömrü daha uzundur, osteoporoz ve heparinin indüklediği trombositopeni insidansı daha azdır(84).

Tablo 2. Türkiye’de Bulunan DMAH’lerin Profilaktik ve Tedavi Dozları (1)

DMAH	Piyasa adı	Anti-faktör- Xa/IIa aktivitesi	VTE için profilaktik doz	VTE için terapötik doz
Enoksaparin sodyum	Clexane	2.7/1	40mg (4000 IU) her gün	1mg (100 IU)/ kg günde 2 kere
Dalteparin sodyum	Fragmin	2.1/1	2500-5000 IU her gün veya 2500 IU günde 2 kere	100 IU/ kg günde 2 kere
Nadroparin kalsiyum	Fraxiparin, fraxodi	3.2/1	3075 IU her gün	170 IU/ kg her gün veya günde 2 kere
Tianzaparin sodyum	Innohep	1.9/1	2500-4500 IU her gün	175 IU/kg her gün

Terapötik heparin tedavisinde UFH ile uygulanabilen intravenöz sürekli infüzyon tedavisinde; International Normalized Ratio (INR) 1,5-2,5 kat düzeyinde, heparin düzeyi 0,2-0,4 U/ml, Anti-Xa düzeyi 0,5-0,8 U/ml düzeyinde tutulmalı, sc heparin tedavisinde; UFH:

10000-15000 U 8-12 saatte bir verilir, aPTT 1,5-2 kat düzeyinde tutulur, DMAH: 100 IU/kg 12 saatte bir verilir. Anti-Xa düzeyi 0,5-1 IU/ml düzeyinde tutulur.

Profilaktik heparin tedavisinde ilk trimesterde 5000 U/ml başlanır ve her trimesterde 2500 U arttırılabilir. Anti-Xa düzeyi 0,15-0,3 düzeyinde tutulmaya çalışılır. DMAH 2500-5000 IU/gün kullanılır, anti-Xa düzeyi bakmaya gerek yoktur(86).

3. Aspirin

Aspirin tromboksani inhibe ederek vasküler tromboz riskini azaltmaktadır. Diğer profilaktik yöntemlerle karşılaştırıldığında etkinliği daha sınırlı olmakla birlikte, randomize olmayan az sayıda düşük doz aspirin ve/veya DMAH profilaksisi uygulayan ve gebelik sonuçlarını daha önceki gebeliklerinin sonuçları ile kıyaslayan randomize bir çalışma, profilaksinin yararlı olabileceğini göstermektedir(87). Düşük doz (80-100mg) aspirin kullanımının fetal ve maternal yan etkisinin olmadığı ve düşük doz aspirinin güvenle kullanılabileceği bilinmekle beraber 3. trimesterde kullanılan yüksek doz aspirin fetal kardiyak problemlere (duktus arteriosusun erken kapanması) yol açabilir, preterm bebeklerde intrakraniyal hemorajilere ve maternal kanamalara sebep olabilir(88).

4. Warfarin

Vitamin K antagonistliği yaparak etki eder. Plasentayı kolayca geçtiği ve kanamalar nedeniyle fetal ölüm ve fetal warfarin sendromu denilen konjenital malformasyonlarla giden bozukluğa yol açtığından gebelikte kullanımı kontrendikedir ancak emzime sırasında alınmaları güvenlidir(89). Brooks ve ark . postpartum kadınlarda antikoagülasyonu aynı yaştaki gebe olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Postpartum grupta hedef INR 'ye ulaşmak için daha yüksek doz warfarine ve daha uzun süre kullanımına gerek olduğu gösterilmiştir(9).

TABLO 3 . Gebelikte Trombofilili İlişkili Tromboprofilaksi Önerileri (80)

Klinik Durum	Tromboprofilaksi Önerisi
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü yok	Gözlem veya postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü var	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede VTE öyküsü var	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi idiopatik, gebelik veya oral kontraseptif steroid ilişkili VTE hikayesi; trombofili yok	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili yok	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili var	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi düşük riskli trombofiliye bağlı VTE	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Asemptomatik yüksek riskli trombofili	Gebelikte + postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi tekrarlayan VTE öyküsü	Gebelikte + postpartum 6 hafta

TABLO 4 . VTE’de klinik risk faktörleri (80)

Majör Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri
Güçlü	Orta Dereceli	Zayıf
Kalça veya bacakta kırık	Artroskopik diz cerrahisi	>3 gün yatak istirahatı
Kalça veya diz cerrahisi	Santral venöz kateter	Hareketsiz oturma (seyahat)
Majör cerrahi girişim	Kemoterapi	İleri yaş (>60 yıl)
Majör travma	Konjestif kalp yetersizliği	Laparoskopik karın cerrahisi
Spinal kord yaralanması	Solunum yetersizliği	Obezite
	HRT	Gebelik (doğum öncesi)
	Habis hastalıklar	Variköz venler
	OKS	
	İnme	
	Gebelik (doğum sonrası)	
	Geçirilmiş VTE	
	Trombofili	

MATERYAL VE YÖNTEM

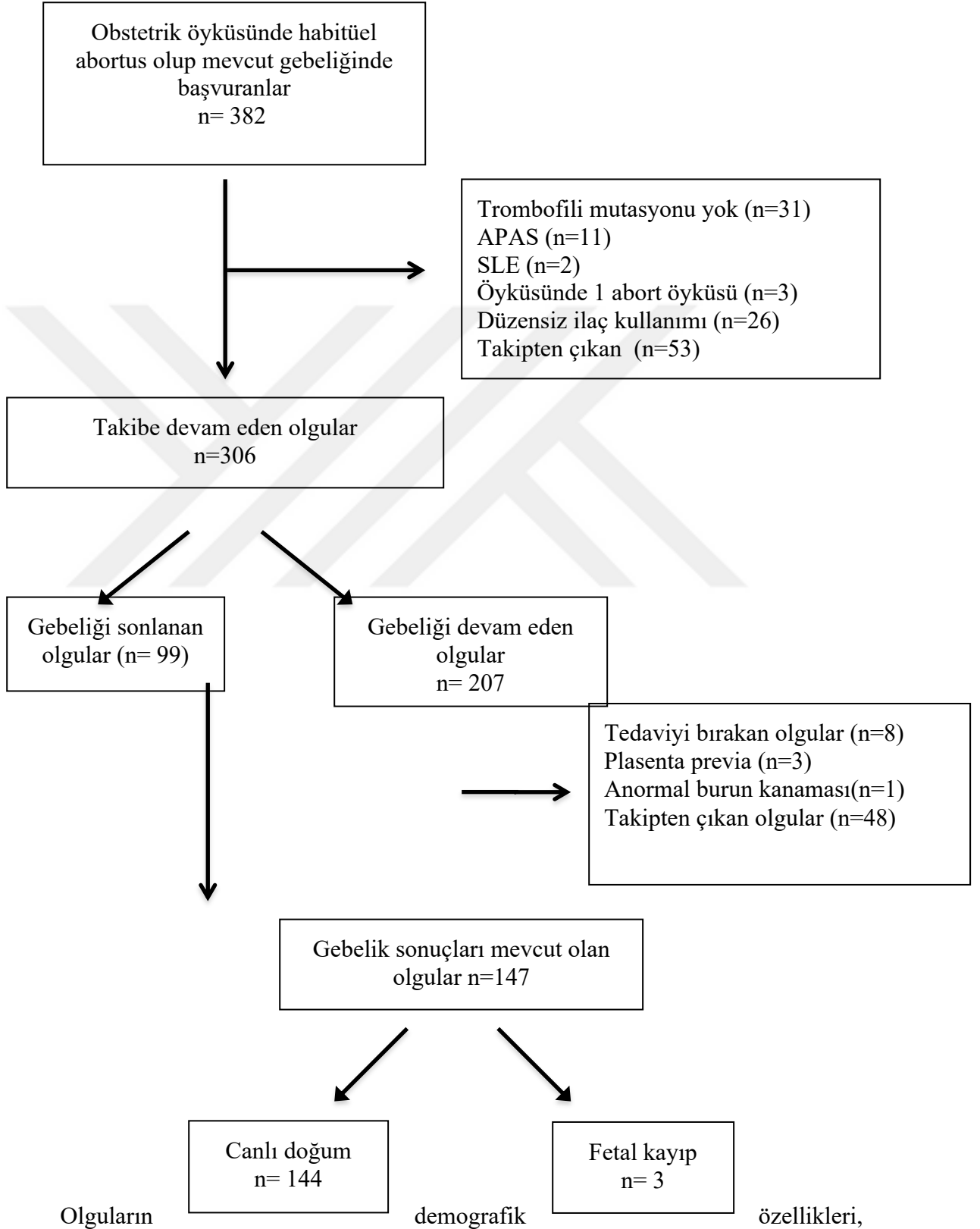
Bu kohort çalışmada Ocak 2009 – Nisan 2014 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Turgut Özal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na mevcut gebeliği sırasında başvuran ve obstetrik öykülerinde tekrarlayan gebelik kaybı(habituel abortus) olan 246 olgu çalışmaya alınmış, antenatal takipleri yapılmış ve gebelik sonuçları incelenmiştir.

Tekrarlayan gebelik kaybı tanımlaması için ardışık 2 ve üzeri gebelik kaybı olması kriter olarak kabul edildi(19).

Araştırmanın yapıldığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Turgut Özal Üniversitesi Dekanlığı Etik Kurulları'ndan onay alınmıştır. Ayrıca çalışmada yer alan tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek gebelik kayıtlarının kullanılmasına dair aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan olguların hiç birinde kronik sistemik hastalık, Protein C, S ve antitrombin eksikliği yoktu. Antifosfolipit antikoru (Lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor Ig M ve Ig G, anti-B1 glikoprotein antikoru) negatifti. Hastaların mevcut gebeliklerinde fetal major yapısal anomali ve kromozomal anomali saptanmamıştı.

Daha önceki kötü obstetrik hikayeleri nedeniyle yapılan incelemeler sırasında maternal herediter trombofili gen mutasyonu analizinde; MTHFR 677, MTHFR 1298 , protrombin G20210A, FVL 1691, FVL 1299 ve PAI-1 mutasyonlarının olup olmadığı incelendi. Sonuçları herbir parametre için 'mutasyon saptanmamıştır', 'heterozigot mutasyon saptanmıştır ve homozigot mutasyon saptanmıştır şeklinde rapor edilmiştir. Sonuçları incelenen 246 olguda trombofili gen mutasyon panelinde en az 1 heterozigot mutasyon mevcut idi.



obstetrik hikayeleri ve önceki gebelik kayıplarının haftaları kaydedildi. Trombofil mutasyonu tipleri ve mutasyon sayıları belirlendi. Olgular tromboprofilaksi uygulanmayan ve uygulanan şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca tedavi uygulananlar kendi içlerinde sadece

DMAH (enoksaparin 40 mg/gün) , DMAH + ASA (enoksaparin 40 mg/gün + 100 mg/gün asetilsalisilik asit) ve sadece ASA (100 mg/gün asetilsalisilik asit) uygulanan gruplar olarak yeniden sınıflandırıldı.

Mevcut gebelik takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar (preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, preterm doğum, IUGR/SGA, venöz tromboz) kaydedildi .

Perinatal sonuçlar (gebelik kaybı, canlı doğum sayısı, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı) kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS ver.17.0 programı kullanılarak yapıldı. Süreklilik gösteren verilerin tanımlayıcı sonuçları ortalama \pm SD (en az – en çok) şeklinde, kategorik verilerin tanımlayıcı sonuçları ise sayı ve yüzde oran (n %) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare test, süreklilik gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Independent Sample T-test kullanıldı. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mevcut gebeliği sırasında başvuran , obstetrik öykülerinde tekrarlayan gebelik kaybı olan ve önceden yapılan kalıtsal trombofili gen mutasyonu incelemesinde en az bir heterozigot mutasyonu saptanan 246 olgunun gebeliği takip edilmiş ve gebelik sonuçları incelenmiştir.

Antenatal takibi yapılmış ve gebelik sonuçları incelenen 246 olgunun yaş ortalaması 31.4 ± 4.7 (median 32; en az 20 - en çok 45) idi. Gravida ortalaması 3.5 ± 1.2 (median 3; en az 3-en çok 9). Parite ortalaması 0.4 ± 0.7 (median 0; en az 0- en çok 4). Çalışmaya katılan olguların ortalama abortus sayısı 2.1 ± 0.9 (median 2; en az 2 - en çok 6), ortalama abortus haftası 9.5 ± 2.4 (median 9; en az 5- en çok 20) idi. Aynı zamanda 4 olguda 20 haftanın üzerinde 2 fetal kayıp ve 2 olguda 20 haftanın üzerinde 1 fetal kayıp mevcut idi. Bu kayıplar 21-38 hafta arası ve median 28.5 hafta idi.

246 olgunun 15(%6.1) tanesi önceki gebeliklerinde DMAH ve/veya ASA ve 29(%11.8) tanesi sadece ASA kullanmıştır.

Olguların yapılan kalıtsal trombofili gen mutasyonu incelemelerinde en sık MTHFR A1298 heterozigot gen mutasyonu saptandı(%50.4). Hiç bir olguda FV 1299 homozigot mutasyonu mevcut değildi. Çalışmaya katılan 246 hastanın 186 'sına PAI-1 mutasyon analizi yapıldı ve bu vakalar ayrıca incelendi.

TABLE 5. Gen mutasyon parametrelerine göre mutasyon saptanma oranları

	N	%
MTHFR C677T(n=246)		
Heterozigot	122	49.6
Homozigot	27	11
MTHFR A1298		
Heterozigot	124	50.4
Homozigot	43	17.5
FV 1691		
Heterozigot	39	15.9
Homozigot	7	2.8
FV 1299		
Heterozigot	23	9.3
F II		
Heterozigot	14	5.7
Homozigot	1	0.4
PAI-1 (n=186)		
Heterozigot	79	42.5
Homozigot	33	17.7

Olguların 78(%31.7)'inde sadece bir heterozigot mutasyon, 96(%39)'sinde 2 ve üzerinde heterozigot mutasyon, 41(%16.7) olguda sadece 1 homozigot mutasyon, 3 (%1.2) olguda 2 ve üzerinde homozigot mutasyon ve 28(%11.4) olguda hem homozigot hem heterozigot mutasyon saptanmıştır(tablo 6).

Tablo 6. Sayı ve durumuna göre mutasyon sıklıkları

	Sayı	Yüzde
Sadece 1 heterozigot	78	31.7
≥2 heterozigot	96	39
Sadece 1 homozigot	41	16.7
≥ 2 homozigot	3	1.7
Heterozigot +Homozigot	28	11.4

175(%71) olguda tek gen mutasyonu (n=169 MTHFR mutasyonu; n=6 FV mutasyonu) ve 71(%29) olguda çoklu gen mutasyonları (n=56 MTHFR+FV mutasyonu; n=14 MTHFR+FII mutasyonu;n=1 FV+FII mutasyonu) saptanmıştır.

Mevcut gebelikte aldıkları tromboprolifaktik tedaviye göre değerlendirildiğinde 107 (%43.5) olgu sadece DMAH, 6 (%2.4) olgu sadece ASA, 73 (%29.7) olgu DMAH + ASA alırken; 60(%24.4) olgu herhangi bir tedavi almamıştır. Tromboprolifaksi olguların tümünde ultrasonografi ile FKA pozitif embriyo saptandıktan sonra veya B HCG değerinin 2'ye katlanma zamanına göre uygun şekilde yükseldiği gösterildikten sonra başlandı. Antenatal takipleri sırasında 99 (%40.2) olgunun gebeliği abortusla sonuçlandı. 144 (%58.5) olguda canlı doğum gerçekleşirken, 3(%1.2) olguda ise 20 haftanın üzerinde ölü doğum meydana geldi. Bunlardan iki olgu 20. Hafta , 1 olgu ise 37. haftada meydana geldi. Abort ile sonuçlanan 99 olgudan, 92(%92.9) tanesi 1.trimester, 7(%7.1) tanesi 2.trimesterde sonlanmıştı.

Canlı doğum gerçekleşen 144 olguda 81(%56.3) termde doğum, 63(%43.7)' ünde ise preterm doğum gerçekleşmiştir.

Canlı doğumların 78(%54.2)' si vajinal yolla olurken, 66(%45.8)' i ise sezaryen ile gerçekleştirilmişti. Sezaryen ile doğum endikasyonları incelendiğinde 17 olguda geçirilmiş C/S, 14 olguda fetal distres, 3 olguda malprezentasyon, 9 olguda ilerlemeyen eylem, 10 olguda preeklampsi, 12 olguda kötü obstetrik öykü ve 1 olguda sinus ven trombozu nedeniyle gerçekleştirildiği görüldü.

Canlı doğanlarda ortalama doğum haftası 37.7 ± 2.7 (median 38.1 en az 24.4- en çok 41.1) ve ortalama doğum kilosu 3159 ± 540 gr (en az 770 – en çok 4275) olup, olgulardan sadece 5' inde SGA saptanmıştır (%3.5).

Canlı doğum olgularının (n=144), 73 (%51)'i kız, 71 (%49)'unun erkek olduğu gözlenmiştir.

Gebeliklerinde tromboprofilaktik tedavi alan (sadece DMAH, sadece ASA veya DMAH+ASA) olgular ile (n=186) almayan olguların (n=60) mutasyon varlığına göre gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Trombofili gen mutasyon panelinde; 2 ve üzerinde heterozigot mutasyonu olan olgularda tedavi uygulanması ile canlı doğum oranı belirgin olarak artmıştır (tromboprofilaksi alan olgularda canlı doğum oranı % 63.8(n=51) iken, almayan olgularda % 25 (n=4); p=0.004)(tablo 7).

Tablo 7. Mutasyon sayısına göre tromboprofilaksi uygulanmasının gebelik sonucuna etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
Sadece 1 heterozigot	(-) n=39	21(%53.8)	18(%46.2)	0.257
	(+) n=39	16(%41)	23(%59)	
≥ 2 heterozigot	(-) n=16	12(%75)	4(%25)	0.004
	(+) n=80	29(%36.3)	51(%63.8)	
Sadece 1 homozigot	(-) n=2	1(%50)	1(%50)	0.744
	(+) n=39	15(%38.5)	24(%61.5)	
≥ 2 homozigot	(+) n= 3	1(%33.3)	2(%66.7)	0.078
heterozigot + homozigot	(-) n=3	2(%66.7)	1(%33.3)	
	(+) n=25	5(%20)	20(%80)	

Sadece 1 heterozigot trombofili gen mutasyonu mevcut olan olgularda tedavi verilmesi canlı doğum oranlarında artışa sebep olmakla beraber bu etkinin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (p=0.257)(tablo 7).

Heterozigot ve homozigot mutasyonun birlikte olduğu 28 olgudan 25'ine tromboprofilaksi uygulanmış ve bu grupta canlı doğum oranı % 80 olarak saptanmıştır . Tromboprofilaksi uygulanmayan sadece 3 olgu olup; bu olguların 2'sinde ise gebelik, fetal kayıp ile sonuçlanmıştır. Bu karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.078). Benzer şekilde sadece homozigot mutasyonu olan toplam 44 olgunun 42'sinde yine tromboprofilaktik tedavi verilmiş olup tedavi alan olgularda % 60'ın üzerinde canlı doğum gerçekleşmiştir(tablo 7).

Sadece bir homozigot mutasyonu olan olgularda canlı doğum oranı tromboprofilaksi uygulanan grupta % 61.5(24/39) olarak saptanmış(p=0.744); uygulanmayan sadece 2 olgudan 1 olguda canlı doğum gerçekleşmiştir(tablo 7).

Sadece MTHFR mutasyonu olan olgulardaki gebelik sonuçları incelendiğinde tedavi alan olgularda canlı doğum oranının almayanlara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (%63.9'ya karşılık % 44; p= 0.017)(tablo 8).

Tablo 8 . Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi uygulanmasının gebelik sonucuna etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
Sadece MTHFR	(-) n=50	28(%56)	22(%44)	0.017
	(+) n=119	43(%36.1)	76(%63.9)	
Sadece FV	(-) n=2	1(%50)	1(%50)	0.121
	(+) n=4	0	4(%100)	
Çoklu gen mutasyonu	(-) n=8	7(%87.5)	1(%12.5)	0.006
	(+) n=63	23(%36.5)	40(%63.5)	

Çoklu gen mutasyonu (MTHFR ± FV ± FII mutasyonları) olan olgularda da tromboprofilaktik tedavi alınması canlı doğum oranlarını belirgin olarak arttırmıştır (%63.5'e karşılık % 12.5; p=0.006) (tablo 8).

PAI-1 homozigot gen mutasyonu (4G/4G) olan 33 olgudan 32'sinde tromboprofilaksi uygulanmış ve bunların 17(%53.1)'sinde canlı doğum gerçekleşmiş iken 15(%46.9)'inde fetal kayıp meydana gelmiştir. Ve bu sonuçla 4G/4G homozigot mutasyonu olan olgularda tedavinin gebelik sonuçlarını etkilemediği bulunmuştur(p=0.295). PAI-1 heterozigot mutasyonu(4G/5G) mevcut olan ve tedavi verilen olgularda canlı doğum oranı tedavi uygulanmayanlardan daha fazla gerçekleşmesine rağmen(43/64(%67.2)'e karşı 6/15(%40)) bu farklılık istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir(p=0.051) (tablo 9).

Tablo 9. PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksinin gebelik sonucuna etkisi

PAI-1 mutasyonu	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
4G/4G	(-) n=1	1(%100)	0	0.295
	(+) n=32	15(%46.9)	17(%53.1)	
4G/5G	(-) n=15	9(%60)	6(%40)	0.051
	(+) n=64	21(%32.8)	43(%67.2)	

Tedavi alan ve almayan olgularda ortalama canlı doğum haftası(37.6±2.3'e karşılık 38± 1.8,p=0.369) ve ortalama doğum kiloları (3161±541 gr karşılık 3151±546, p=0.934) benzerdi.

Tedavi alan ve almayan olgular arasında preterm doğum oranları benzer olarak izlenmiştir(%45.8(55/120)'e karşılık %33.3(8/24))(p=0.260)(tablo 10).

Tablo 10. Tromboprofilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda doğum zamanı

	Preterm (n=63)	Term (n=81)	p değeri
Tromboprofilaksi (+)(n=120)	55(%45.8)	65(%54.2)	0.260
Tromboprofilaksi (-)(n=24)	8(%33.3)	16(%66.7)	

Mutasyon durumuna göre preterm doğum oranları analiz edildiğinde 2 ve üzerinde heterozigot mutasyon olanlarla homozigot mutasyonu olan toplam 103 olgudan sadece 6 olguda tedavi uygulanmamış olduğundan, tedavinin bu olgularda preterm doğum üzerine olan etkisi incelenmemiştir. Sadece 1 heterozigot mutasyonu olan olgulardan tedavi alanlarda preterm doğum oranı % 52.2(12/23) iken tedavi almayanlarda ilginç olarak preterm oranı daha az (%22.2; 4/18) saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.051)(tablo 11).

Tablo 11. Mutasyon durumuna göre trombotik profilaksi uygulanmasının preterm doğum oranlarına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Preterm	Term	
Sadece 1 heterozigot	(-) n=18	4(%22.2)	14(%77.8)	0.051
	(+) n=23	12(%52.2)	11(%47.8)	
≥ 2 heterozigot	(-) n=4	3(%75)	1(%25)	0.218
	(+) n=51	22(%43.1)	29(%56.9)	
Sadece 1 homozigot	(-) n=1	1(%100)	0	0.211
	(+) n=24	9(%37.5)	15(%62.5)	
≥ 2 homozigot	(+) n= 2	2(%100)	0	
heterozigot + homozigot	(-) n=1	0	1(%100)	0.329
	(+) n=20	10(%50)	10(%50)	

Mutasyon tiplerine göre preterm doğum oranları incelendiğinde, sadece MTHFR mutasyonu mevcut olup tedavi alan 76 olgudan 38(%50)'inde preterm doğum gerçekleşirken, bu oran tedavi almamış 22 olguda % 36.4(n=8) idi(p=0.259). Sadece FV mutasyonu olan 5 olgunun hepsinde term doğum gerçekleşmişti. Multiple mutasyonu olan 41 olgudan ise tedavi almayan sadece 1 olgu olduğu için bu grupta ek bir inceleme yapılmamıştır(tablo 12).

Tablo 12. Mutasyon tipine göre trombotik profilaksi uygulanmasının preterm doğum oranlarına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Preterm	Term	
Sadece MTHFR	(-) n=22	8(%36.4)	14(%63.6)	0.259
	(+) n=76	38(%50)	38(%50)	
Sadece FV	(-) n=1	0	1(%100)	
	(+) n=4	0	4(%100)	
Çoklu gen mutasyonu	(-) n=1	0	1(%100)	0.394
	(+) n=40	17(%42.5)	23(%57.5)	

Canlı doğum gerçekleşen 144 olgudan sadece 5 'inde SGA mevcut idi. Trombotik profilaktik tedavi alan 120 olgudan 4(%3.3)' ünde; almayan 24 olgudan ise 1(%4.2)'inde SGA gelişmişti ve sonuç olarak tedavi verilmesinin SGA gelişimi açısından anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (p=0.839). 5 SGA olgusunun 3'ünde 2 heterozigot

mutasyon, 1'inde 1 homozigot mutasyon ve 1'inde de heterozigot + homozigot mutasyon mevcuttu(tablo 13).

Tablo 13. Tromboprofilaksi uygulanan ve uygulanmayan gruplarda doğum kilosu

	< 10.persentil (n=5)	>10.percentil (n=137)	p değeri
Tromboprofilaksi (+)(n=120)	4(%3.3)	116(%96.7)	0.839
Tromboprofilaksi (-)(n=24)	1(%4.2)	23(%95.8)	

SGA'lı olgu sayısı toplam 5 olduğundan mutasyon durumu ve tiplerine göre ayrıntılı analiz SGA için yapılmamıştır.

Homozigot PAI-1 mutasyonu olan tüm olgulara tedavi uygulanmış(n=17); preterm doğum oranı %52.9, term doğum oranı %47.1 olarak saptanmıştır. Heterozigot PAI-1 mutasyonu olan olgularda da yine tedavi uygulanmasının term doğum açısından belirgin bir faydası gösterilememiştir (%50'e karşılık %48.8)(p=0.957)(tablo 14).

Tablo 14. PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi uygulanmasının preterm doğum oranlarına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Preterm	Term	
4G/4G	(+) n=17	9(%52.9)	8(%47.1)	0.957
4G/5G	(-) n=6	3(%50)	3(%50)	
	(+) n=43	22(%51.2)	21(%48.8)	

Gebelikleri sırasında tromboprofilaktik tedavi uygulanmasının doğum haftası ve doğum kilosu üzerine olan etkisi; mutasyon durumu ve mutasyon tiplerine göre analiz edildiğinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı(p>0.05)(tablo 15,16).

Tablo 15. Mutasyon durumuna göre trombotik profilaksi uygulanmasının doğum kilosu ve haftasına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Doğum Haftası	p	Doğum kilosu	p
Sadece 1 heterozigot	(-) n=18	38.3± 1.4	0.331	3321 ± 408	0.476
	(+) n=23	37.9 1.2		3344 ± 277	
≥ 2 heterozigot	(-) n=4	36.8 3.3	0.490	2469 ± 424	0.017
	(+) n=51	37.7 2.5		3224 ± 583	
Sadece 1 homozigot	(-) n=1	37.4	0.995	2910	0.857
	(+) n=24	37.4 2.2		3004 ± 505	
≥ 2 homozigot	(+) n= 2	36.8 0.9		3195 ± 70.7	
heterozigot + homozigot	(-) n=1	39.4	0.496	3055	0.963
	(+) n=20	37.3 3.0		3088 ± 694	

Tablo 16. Mutasyon tipine göre trombotik profilaksi uygulanmasının doğum kilosu ve haftasına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Doğum Haftası	p	Doğum Kilosu	p
Sadece MTHFR	(-) n=22	38.0±1.9	0.584	3158 ± 571	0.901
	(+) n=76	37.7±1.7		3172 ± 428	
FV	(-) n=1	38.4	0.721	3075	0.670
	(+) n=4	38.9±1.1		3295 ± 418	
Çoklu gen mutasyonu	(-) n=1	39.4	0.497	3055	0.924
	(+) n=40	37.2±3.3		3125 ± 724	

PAI-1 heterozigot mutasyonu olan olgularda da yine tedavi uygulanmasının ortalama doğum haftası ve kilosuna üzerine anlamlı bir etkisi yoktu($p=0.801$; $p=0.851$)(tablo 17).

Tablo 17. PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksinin doğum haftası ve kilosuna etkisi

PAI-1	Tedavi	Doğum Haftası	P	Doğum kilosuna	p
4G/4G	(+) n=17	37.4±2.1		3096±422	
4G/5G	(-) n=6	36.6±2.6	0.801	3015±705	
	(+) n=43	36.9±3.1		3073±715	0.851

Gebelik sonuçları tromboprofilaktik tedavi şekillerine göre ayrı ayrı (tedavi almayanlar(n=60), sadece DMAH(n=107) alanlar veya DMAH+ASA(n=73) alanlar) karşılaştırıldı. Sadece ASA kullanan olgu sayısı 6 olduğu için bu olgular çıkarılarak analiz yapıldı .

Mutasyon durumuna göre tedavi olarak sadece DMAH veya DMAH + aspirin verilmesinin canlı doğum oranlarına olan etkisi incelendiğinde; sadece heterozigot mutasyon mevcut olanlarda canlı doğum oranlarına belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi($p>0.05$)(tablo). Heterozigot + homozigot mutasyonu olanlarda aspirin ile birlikte veya sadece DMAH uygulanmasının yine canlı doğum oranlarına bir etkisi saptanmadı(%73.3'e karşılık %90, $p=0.307$). Sadece 1 homozigot mutasyonu olanlarda ise sadece DMAH uygulanan olgularda canlı doğum olguları daha yüksek oranda saptanırken (%75'e karşılık %25), ilginç olarak , DMAH+aspirin alan grupta fetal kayıp oranı artmıştır($p=0.029$)(tablo 18).

Tablo 18. Mutasyon durumuna göre trombotik profilaksi protokollerinin gebelik sonucuna etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
Sadece 1 heterozigot	(DMAH) n=24	11(%45.8)	13(%54.2)	0.373
	(DMAH+ASA) n=13	4(%30.8)	9(%69.2)	
≥ 2 heterozigot	(DMAH) n=43	15(%34.9)	28(%68.1)	0.642
	(DMAH+ASA) n=35	14(%40)	21(%60)	
Sadece 1 homozigot	(DMAH) n=24	6(%25)	18(%75)	0.029
	(DMAH+ASA) n=13	8(%61.5)	5(%38.5)	
≥ 2 homozigot	(DMAH) n=1	1(%100)	0	0.083
	(DMAH+ASA) n=2	0	2(%100)	
heterozigot + homozigot	(DMAH) n=15	4(%26.7)	11(%73.3)	0.307
	(DMAH+ASA) n=10	1(%10)	9(%90)	

Mutasyon tiplerine göre tedavi şeklinin gebelik sonucuna olan etkisi karşılaştırıldığında, sadece MTHFR mutasyonu olan olgularda veya multiple mutasyonu olan olgularda sadece DMAH veya aspirin ile birlikte DMAH kullanılmasının bir etkisinin olmadığı görüldü($p>0.05$)(tablo 19).

Tablo 19. Mutasyon tipine göre trombotik profilaksi protokollerinin gebelik sonucuna etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
Sadece MTHFR	(DMAH) n=72	24(%33.3)	48(%66.7)	0.443
	(DMAH+ASA) n=42	17(%40.5)	25(%59.5)	
Sadece FV	(DMAH) n=3	0	3(%100)	
	(DMAH+ASA) n=1	0	1(%100)	
Çoklu gen mutasyonu	(DMAH) n=32	13(%40.6)	19(%59.4)	0.553
	(DMAH+ASA) n=30	10(%33.3)	20(%66.7)	

PAI-1 homozigot veya heterozigot mutasyonu olan olgularda da tedavi şekilleri arasında belirgin bir farklılık yoktu($p>0.05$)(tablo 20).

Tablo 20. PAI-1 mutasyonu olan olgularda trombotik profilaksinin gebelik sonucuna etkisi

PAI-1 mutasyonu	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Fetal kayıp	Canlı doğum	
4G/4G	(DMAH) n= 16	7(%43.8)	9(%50.3)	0.723
	(DMAH+ASA) n=16	8(%50)	8(%50)	
4G/5G	(DMAH) n=38	14(36.8)	24(%63.2)	0.331
	(DMAH+ASA) n=24	6(%25)	18(%75)	

Tedavi şekillerinin (DMAH'a karşılık DMAH+aspirin) mutasyon durumu ve mutasyon tiplerine göre preterm ve term doğum oranlarına, doğum haftaları ve doğum kilolarına etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir etkilerinin olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (tablo 21, 22, 23, 24, 26).

Tablo 21. Mutasyon durumuna göre trombotik profilaksi protokolünün preterm doğuma etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		P
		Preterm	Term doğum	
Sadece 1 heterozigot	(DMAH) n=13	7(%53.8)	6(%46.2)	0.937
	(DMAH+ASA) n=9	5(%55.6)	4(%44.4)	
≥ 2 heterozigot	(DMAH) n=28	11(%39.3)	17(%60.7)	0.560
	(DMAH+ASA) n=21	10(%47.6)	11(%52.4)	
Sadece 1 homozigot	(DMAH) n=18	7(%38.9)	11(%61.1)	0.964
	(DMAH+ASA) n=5	2(%40)	3(%60)	
≥ 2 homozigot	(DMAH) n=0			
	(DMAH+ASA) n=2	2(%100)	0	
Heterozigot + homozigot	(DMAH) n=11	5(%45.5)	6(%54.5)	0.653
	(DMAH+ASA) n=9	5(%55.6)	4(%44.4)	

Tablo 22. Mutasyon tipine göre tromboprofilaksi protokolünün preterm doğuma etkisi

Mutasyon	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Preterm	Term	
Sadece MTHFR	(DMAH) n=48	24(%50)	24(%50)	0.871
	(DMAH+ASA) n=25	13(%52)	12(%48)	
Sadece FV	(DMAH) n=3	0	3(%100)	
	(DMAH+ASA) n=1	0	1(%100)	
Çoklu gen mutasyonu	(DMAH) n=19	6(%31.6)	13(%68.4)	0.140
	(DMAH+ASA) n=20	11(%55)	9(%45)	

Tablo 23. PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi protokolünün preterm doğuma etkisi

PAI-1	Tedavi	Gebelik Sonucu		p
		Preterm	Term	
4G/4G	(DMAH) n=9	4(%44.4)	5(%55.6)	0.457
	(DMAH+ASA) n=8	5(%62.5)	3(%37.5)	
4G/5G	(DMAH) n=24	13(%54.2)	11(%45.8)	0.533
	(DMAH+ASA) n=20	11(%55)	9(%45)	

Tablo 24. Mutasyon sayısına göre trombotik profilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Doğum Haftası	p	Doğum kilosu	p
Sadece 1 heterozigot	(DMAH) n=13	37.6±1.1	0.272	3231 ± 279	0.952
	(DMAH+ASA)n=9	38.2±1.3		3224 ± 280	
≥ 2 heterozigot	(DMAH) n=28	37.6±2.8	0.975	3278 ± 582	0.450
	(DMAH+ASA)n=21	37.6±2.3		3146 ± 616	
Sadece 1 homozigot	(DMAH) n=18	37.1±2.4	0.330	2975 ± 571	0.757
	(DMAH+ASA)n=5	38.3±1.0		3058 ± 243	
≥ 2 homozigot	(DMAH+ASA)n=2	36.8±9.1		3195 ± 70.7	
heterozigot + homozigot	(DMAH) n=11	37.9±1.0	0.328	3240 ± 294	0.291
	(DMAH+ASA)n=9	36.5±4.4		2902 ± 983	

İstisna olarak; FV gen mutasyonu olan olgularda sadece DMAH ve DMAH+aspirin alan gruplar karşılaştırıldığında, doğum haftası anlamlı olarak artmış(p=0.027) gibi görünse de DMAH+aspirin alan olgu sayısının sadece 1 vaka ile sınırlı olduğuna dikkat çekmek gerekir(tablo 25).

Tablo 25. Mutasyon tipine göre trombotik profilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi

Mutasyon	Tedavi	Doğum Haftası	p	Doğum kilosu	p
Sadece MTHFR	(DMAH) n=48	37.6±1.7	0.361	3177 ± 440	0.764
	(DMAH+ASA)n=25	38.0±1.7		3145 ± 430	
FV	(DMAH) n=3	38.4±0.3	0.027	3145 ± 357	0.283
	(DMAH+ASA)n=1	40.4		3745	
Çoklu gen mutasyonu	(DMAH) n=19	37.3±3.3	0.717	3212 ± 676	0.435
	(DMAH+ASA)n=20	36.9±3.3		3026 ± 786	

Tablo 26. PAI-1 mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi protokolünün doğum kilosu ve haftasına etkisi

PAI-1	Tedavi	Doğum Haftası	P	Doğum kilosu	p
4G/4G	(DMAH) n=9	37.2±2.6	0.731	2944 ± 416	0.120
	(DMAH+ASA) n=8	37.6±1.5		3266 ± 383	
4G/5G	(DMAH) n=24	36.8±3.0	0.876	3149 ± 698	0.436
	(DMAH+ASA) n=18	37.0±3.4		2970 ± 764	

Tüm kohortta mevcut gebelikleri sırasında 13 olguda preeklampsi(tedavi alan olguların 9'inde, tedavi almayan olguların 4'ünde), 3 olguda DVT(tedavi alan olguların 1'inde, tedavi almayan olguların 2'sinde) gelişmişti.

TARTIŞMA

Gebelikte meydana gelen hemostaz değişikliklerinin yol açtığı hiperkoagülabilité trombotik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Uteroplasental dolaşımında bozulma sonucunda plasental tromboz ve buna bağlı gebelik kaybı meydana gelebilmektedir(90,91). Araştırmalar bu hipotezi desteklemekte birlikte, tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtsal trombofililerin yeri, araştırma sırasında kullanılan endikasyonlar, tedavinin yararları konusunda, eldeki veriler henüz netlik sağlamamıştır(69, 92, 93).

Kalıtsal trombofililere bağlı olarak ortaya çıkan prognoz; fetal kayıp, preeklampsi, plasentanın erken ayrılması, ölü doğum, ve intrauterin gelişme geriliği gibi durumlardır(94, 95, 96).

Araştırmada incelenen kalıtsal trombofili gen mutasyonu dışındaki tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilecek herhangi bir etyolojik neden olmayan 246 hastada en sık görülen trombofili tipi MTHFR A1298 heterozigot mutasyonu (%50.6)'dur. MTHFR C677T mutasyonu (%49.8) ikinci ve MTHFR A1298(%17.1) homozigot mutasyonu üçüncü sırada gözlenmiştir.

Literatürde kalıtsal trombofilinin en sık nedeni olan aktive protein C rezistansı % 95 oranında FV mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (19). Çalışmamızda FV mutasyonlarının oranı % 28.2 (FV 1691A gen heterozigot mutasyonu %15.9,FV 1691A homozigot mutasyonu %2.9, FV 1299 heterozigot mutasyonu %9.4, FV 1299 homozigot mutasyonu saptanmamış) olup, literatürle uyumsuz gibi görünmekle birlikte Türkiye'de yapılan trombofili gen mutasyonu çalışmalarıyla korelasyon göstermektedir.

Çukurova bölgesinde yapılan bir çalışmada (n=60); MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu(%43.3) en sık saptanan trombofili tipi olmuş, FV Leiden mutasyonu olguların %25'inde saptanmıştır (1). Samsun popülasyonu üzerinde yapılan bir başka çalışmada(n=112); benzer olarak en sık saptanan mutasyon MTHFR heterozigot mutasyonu(%42) olmuş, FV mutasyonu olguların % 12.5'inde saptanmıştır. Bolu ili Abant bölgesinde yapılan bir başka çalışmada herediter trombofili gen defekti ve yapısal

kromozom anomolilerinin tekrarlayan gebelik kaybına etkileri araştırılmış; kalıtsal trombofili gen mutasyonu olan olgularda MTHFR mutasyonlarının toplam oranı % 88.9 saptanmış; bu olguların %4.9'unda trombofili gen mutasyonuna yapısal kromozomal anomalilerin eşlik ettiği gözlenmiştir(99). Tüm bu sonuçların ışığında mutasyon sıklıklarının, toplumların veya çalışma gruplarının genetik özelliklerine göre değişiklik gösterdiği aşikardır. Bu durum etnik gruplar arasındaki genetik varyasyonlara bağlanabilir ancak yapılan çalışmalarda özellikle ülkemizde akraba evliliklerin sıklığı üzerinde durulmuştur(1).

Literatürde FV Leiden mutasyonunun normal popülasyondaki sıklığı %2-%25 arasında değişmekte olup, tekrarlayan gebelik kaybı olgularında bu oran %2-%49 aralığında bildirilmiştir(100). Otuz bir çalışmayı içeren bir metaanalizde FV Leiden mutasyonunun erken dönemdeki tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu ispatlanmıştır(69). Tekrarlayan gebelik kaybı olgularının incelendiği daha küçük ölçekli bir çalışmada FV Leiden mutasyonu % 6 saptanmış(101) yapılan polimorfizm çalışmalarında ise özellikle FV 1691 ve 5279 gen mutasyonları izlenen hasta grubunda tekrarlayan gebelik kaybında anlamlı risk artışı olduğu gösterilmiştir($p<0.05$)(92).

Bu çalışmaların aksine ; NICHD (National Institute of Child and Human Development) tarafından 4885 olguda yapılan çalışmada FV Leiden heterozigot mutasyonu vakaların % 2.7'sinde saptanmış, fetal kayıba etkisi olmadığı bildirilmiştir(102). Türkiye'de Konya ilinde yapılan bir çalışmada ($n=301$) tekrarlayan gebelik kaybı olan popülasyonda FV mutasyonu %18.2 saptanırken, kontrol grubunda bu oran %12 olarak gösterilmiş, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir(103). FV Leiden ile birlikte FII ve MTHFR mutasyonları için gen polimorfizmlerinin fetal kayıba etkisinin araştırıldığı bir çalışmada($n=280$), bu trombofilik gen varyantlarının tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olmadığını savunulmuştur(104).

Protrombin gen mutasyonunun normal popülasyondaki sıklığı %1.7-7 arasında değişmektedir(105,106). Çalışmamızda 246 habitüel abortuslu hastanın %5.7'sinde heterozigot ve sadece olguların %0.4'ünde homozigot protrombin gen mutasyonu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda F II mutasyonu bütün olgularda diğer gen mutasyonlarına eşlik etmiş, izole FII mutasyonu saptanmamıştır. Bu nedenle perinatal sonuçlara direkt etkisi objektif olarak değerlendirilememekle birlikte, çoklu gen

mutasyonların bir parçası olarak bulunduğu durumlarda tromboprofilaksinin bu olgularda da tekrarlayan gebelik kaybını azaltabileceği yorumu yapılabilir. Türkiye’de yapılan bir araştırmada 112 tekrarlayan gebelik kaybı olan olguda, çalışmamıza benzer olarak, homozigot protrombin mutasyonu hiç saptanmazken, 10(%8.9) vakada heterozigot mutasyon izlenmiştir(100). Literatür protrombin gen mutasyonu ve tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisi açısından incelendiğinde; metaanalizler ve büyük hasta popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde erken dönemde tekrarlayan fetal kayıpla protrombin gen mutasyonu arasındaki ilişki anlamlı gibi gözükmektedir (69, 107) ancak bu hipotezi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yapılan en büyük çalışmalardan birinde, 7343 olgunun incelendiği çalışmada kalıtsal FV Leiden ve protrombin gen mutasyonlarından herhangi birini taşıyan 507(%6.9) olgu tespit edilmiş ve bunların sadece %11’inde plasenta bağımlı komplikasyon (fetal kayıp, preeklampsi, SGA, ablasyo plasenta) gözlenmiş, anlamlı risk artışı olmadığı ispatlanmıştır(108). Benzer olarak Wrambsy, Altıntaş ve Pauer’ın çalışmalarında da mutasyon ve kontrol gruplarında protrombin gen mutasyonu açısından anlamlı fark izlenmemiştir(109,110,111).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda MTHFR gen mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı insidansını etkilemediği görülmektedir. Çalışmalarda fetal kayıp olgularının ortalama % 8-13’ünde MTHFR gen mutasyonu saptanmış, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir(112,113). Tekrarlayan gebelik kaybı olguları üzerinde yapılan bir metaanalizde, MTHFR 677 mutasyonu incelenmiş, benzer olarak fetal kayıpla ilişkili olmadığı gösterilmiştir(69). Yapılan bir başka küçük ölçekli çalışmada, protrombin ve FV Leiden mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kaybında risk artışı saptanırken, MTHFR gen mutasyonu için böyle bir risk artışı gösterilememiştir(114).

Çalışmamızda MTHFR gen mutasyonları olguların % 68.5’inde izlenmiş olup, habitüel abort öyküsü olan bu grupta en sık saptanan mutasyon olması da gözetilerek tekrarlayan gebelik kaybı riskini arttırabileceği yorumu yapılabilir. Bu hipotezi destekleyen literatürden bir çalışmada habitüel abortuslu hastalarda MTHFR 677 mutasyonu %67, kontrol grubunda %34; MTHFR 1298 mutasyonu trombofili grubunda %31, kontrol grubunda 6 olarak saptanmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.01$). Özellikle Türkiye’de yapılan çalışmalarda MTHFR mutasyonu sıklığı ve tekrarlayan gebelik kaybına etkisi genel olarak literatürde saptanan oranlardan

daha yüksek değerlerde izlenmektedir ve bu etnik gruplar arasındaki genetik varyasyonlara dayandırılmıştır(100,115). Çin popülasyonu üzerinde yapılan, 2427 MTHFR C677T mutasyonu olan olgunun incelendiği metaaliz çalışmasında mutasyonun gebelik kaybını arttırdığını(OR=1.574,%95 CI:1.163-2.13, p=0.003) ancak aynı hipotezin beyaz ırk için(OR=1.269,%95 CI:0.914-1.761, p=0.045) geçerli olmadığını öne sürmüşlerdir(116).

Çalışmamızın örnekleminde (n=185) PAI mutasyon sıklığı % 45.3 olup olguların daha çok homozigot patternde(%31.8) olduğu dikkat çekmiştir. Sonuçlar genel literatür öngörülerine göre daha yüksek oranları temsil etmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan 100 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %60'ında PAI-1 mutasyonu izlenmezken, %31'inde heterozigot ve %1'inde homozigot mutasyon saptanmıştır. Sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PAI-1 mutasyonunun tekrarlayan fetal kayıp riski açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir(p<0.05)(92). Türkiye'de Sivas popülasyonu üzerinde yapılan çalışmada(n=432), sadece homozigot PAI-1 mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı riskini arttırdığı savunulmuştur (107).

Tekrarlayan gebelik kaybına paternal etkinin araştırıldığı bir çalışmada, kadın ve erkekte homozigot PAI-1 4G/4G mutasyonu, homozigot MTHFR C677T mutasyonu ve heterozigot FV Leiden mutasyonu olmasının fetal kayıp riskini anlamlı arttırdığı gösterilmiş, ayrıca tekrarlayan gebelik kaybı patogenezinde paternal genlerin de etkili olduğu ispatlanmıştır(118). Bir polimorfizm çalışmasında homozigot 4G/4G mutasyonunun idiyopatik 3 ve üzeri ardışık gebelik kaybı riskini anlamlı arttırdığı gösterilmiştir(119), sebebi belirlenemeyen tekrarlayan gebelik kaybı olguları(n=301) üzerinde yapılan bir başka analizde, PAI-1 özellikle 4G/5G heterozigot mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı için anlamlı risk artışına sebep olduğu ispatlanmıştır(120). Bu sonuçların aksine Parveen F ve ark. heterozigot 4G/5G PAI-1 mutasyonunun tekrarlayan fetal kayıba etkisi olmadığını savunmuşlardır(121).

Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunda, gen panellerine, tek gen mutasyonları hakimdir. Bununla birlikte % 29 oranında çoklu gen mutasyonu saptanmıştır. Litertürde hakim kanı, çalışmamamız sonuçları ile korele olarak, çoklu gen mutasyonlarının fetal

kayıp riskini tek gen mutasyonlarına göre daha fazla arttırdığı yönündedir (122). Bu trombofili gen mutasyonlarının izole etkilerinin pekiştirilmesi sonucu ortaya çıkan kollektif etki gibi düşünülebilir. Türkiye’de 168 olguda yapılan bir çalışmada izole protrombin, FV Leiden veya MTHFR gen mutasyonlarının tekrarlayan gebelik kaybı riskine anlamlı etkilerinin olmadığı gösterilmiş, çoklu gen mutasyonlarının risk artışını etkileyebileceği savunulmuştur(123). EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) çalışmasında, birden fazla kalıtsal trombofili gen mutasyonu olan grupta fetal kayıp oranının anlamlı derecede arttığı bildirilmiş, tek gen mutasyonu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise fetal kayıp sırasıyla %29 ve %23 olarak saptanmıştır(OR=1.35)(124).

Trombofili ile IUGG/SGA gelişme riski arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda da sonuçlar farklılık göstermektedir. Vaka kontrol çalışmalarında; fetal doğum ağırlığının 10.persentil altında olması IUGG olarak tanımlanmış ve çalışmalarda IUGG popülasyonunda ortalama trombofili sıklığı %0-8 arası bildirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda canlı doğum gerçekleşen 144 olguda toplamda 5 olguda SGA saptanmıştır, bu olguların 4’ü tromboprofilaksi alan gruptan, 1 olgu ise tedavisiz takip edilen gruptandır. Retrospektif kohort bir başka çalışmada protrombin gen mutasyonu ile IUGG arasında anlamlı ilişki saptanırken, FV Leiden mutasyonu için aynı ilişki söz konusu değildir (125). Bu sonuçları desteklemeyen bir başka çalışmada, FV Leiden mutasyonu olan kadınlarda IUGG oranı %3.3 saptanmış, bu oran kontrol grubunda %3.6 olarak gözlenmiştir(126). Olguların FV Leiden açısından tarandığı bir çalışmada , %2.7 oranında heterozigot mutasyon izlenmiş olup, çarpıcı olarak, bu grupta hiç bir hasta IUGG bebek doğurmamıştır(64). Maternal FV Leiden , MTHFR ve protrombin gen mutasyonları olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, trombofilili grupta SGA’lı bebek doğurma riski açısından artış saptamamışlardır (125). Türkiye çalışmalarında da benzer olarak, SGA sıklığı açısından trombofili saptanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür(1). IUGG açısından yapılan en büyük metaanalizde vaka kontrol çalışmalarında protrombin ve FV Leiden gen mutasyonu olan olgularda IUGG oranında artış olduğu saptansa da büyük hasta gruplarında yapılan kohort çalışmalarda bu ilişkinin önemini kaybettiğini ancak net bir sonuca ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (94).

Preeklampsi-kalıtsal trombofili ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları değerlendirilerek ortak bir kanıya varmak günümüz için mümkün görünmemekte ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bir metaanalizde(n= 21.833); FV Leiden mutasyonu ve F II gen mutasyonu olan olgularda preeklampsi oranı 3.8 ve 3.5 iken, kontrol gruplarındaki oranlar sırasıyla 3.2 ve 3 olarak saptanmış, FV ve F II mutasyonları ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (126).Başka bir metaanalizde preeklampsi/eklampsi görülen hastalarda MTHFR ve FV Leiden sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak bu sonuçlara, düşük hasta katılımı ve az sayıda çalışmadan ulaşıldığından net sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır(127).

Preterm doğum için, kalıtsal trombofilinin bir risk faktörü olup olmadığına dair fikir birliği yoktur. Türkiye’de Adana merkezli yürütülen bir çalışmada trombofili saptanan ve saptanmayan gruplar karşılaştırıldığında,prematürite için iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(1). FV, protrombin, MTHFR gen mutasyonları ve preterm doğum ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada preterm ve term doğumlar karşılaştırılmış, maternal trombofilik polimorfizm ile preterm doğum arasında ilişki saptanmamıştır(128). Bu çalışmaların aksine trombofili-preterm doğum ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada(n=1076), FV Leiden mutasyonu saptanan kadınlarda 32 hafta ve üzeri preterm doğum oranı daha yüksek bulunmuştur(OR:2,9,%95 CI:1.5-5.6)(129). Bizim çalışmamızda 144 canlı doğum yapmış ve habitüel abortus öyküsü mevcut vakada preterm doğum ile ilgili komplikasyon 63 vakada tespit edilmiş, tromboprofilaksinin preterm doğuma olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(p=260).

Kalıtsal trombofili venöz tromboembolizme genetik yatkınlık oluşturmakta ve gebeliğe bağlı hiperkoagülabilité bu riski daha da artırmaktadır(130). Venöz tromboemboliye en sık neden olan kalıtsal trombofili mutasyonları FV Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır(131). Normal bireylerde ilk defa VTE görülme sıklığı 1/12500’dır(131). Her 100000 doğumdan 200’ünde tromboembolik komplikasyon gelişmekte, postpartum dönemde ise bu risk 500/100000’e yükselmekte ve VTE bağlı maternal ölüm 1.2-4.7/100000 sıklıkta görülmektedir(130). Derin ven trombozunun gebelikteki sıklığı ve etyolojisi ile ilgili bir çalışmada 34720 gebelik takip edilmiş, bunların 32(%0.1)’inde gebelik süresince DVT saptanmıştır ve bu gebelerin 9 tanesinde tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü mevcuttur. DVT gelişen grupta hiç protrombin gen mutasyonu

saptanmazken; kontrol gurubu ile DVT grubu karşılaştırıldığında; FV Leiden heterozigot mutasyonu sıklığı sırasıyla 0 ve %12.5, PAI-1 4G/4G mutasyonu %3 ve % 40 iken, MTHFR gen mutasyonu ve fibrinojen gen mutasyonları için anlamlı fark saptanmamıştır(132). Postpartum dönemdeki kadınların incelendiği bir çalışmada, venöz tromboz riskinin FV Leiden mutasyonu olan grupta 52 kat, protrombin gen mutasyonu olan grupta 31 kat arttığı gösterilmiştir(133).

Habitüel abortus öyküsü olan olgularda tromboprofilaksi, hala etkinliği tartışılan bir yaklaşım olarak pozisyonu korumaya devam etmektedir ve protokoller oluşturabilmek adına bir fikir birliğine varılamamıştır. Bizim çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, genel olarak trombofilaksin canlı doğum oranlarını arttırdığı yorumlanabilmekle beraber günlük pratiğimizi yönlendirebilecek bazı istisnalar olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda canlı doğum oranlarının, sadece MTHFR ve çoklu gen mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi uygulanması ile anlamlı şekilde arttığı dikkati çekmektedir ($p=0.017$, $p=0.006$). PAI-1 4G/4G ve 4G/5G mutasyonları olan olgular için tromboprofilaksin gebelik sonuçlarına olumlu etkisi olduğu istatistiksel olarak ispatlanamamış($p=0.295$, $p=0.051$) ve özellikle PAI-1 homozigot mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksin gebelik sonuçlarına etkisi, yazı-tura atılması ile benzer sonuçlara sahiptir.

Heterozigot ve homozigot mutasyonun birlikte olduğu ve tromboprofilaksi uygulanmış olan grupta canlı doğum oranı % 80 gibi yüksek bir orana ulaşmıştır. Homozigot ve heterozigot gen mutasyonu olup tromboprofilaksi almayan grupta ise canlı doğum %33.3'e düşmektedir. Karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış($p=0.078$) ve bu durum tedavi almayan olgu sayısının(3) az olmasına bağlanmıştır. Benzer şekilde sadece bir homozigot mutasyonu olup tromboprofilaksi uygulanan grupta canlı doğum oranı % 60'ın üzerinde gerçekleşmiştir. Ancak bir ve üzerinde homozigot mutasyonu olan olgularda tromboprofilaksi uygulanması istatistiksel anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Sonuçlara bu grupta tedavi almayan olgu sayısının az olmasının etkili olduğu düşünülmekte ve sadece homozigot mutasyonu olan olgularda tedavi verilmesinin yararlı olacağı öngörülmektedir. Diğer yandan sadece bir heterozigot mutasyonu olan olgularda tedavi verilmesinin gebelik sonucuna olumlu bir etkisi

görülmemektedir. Ancak heterozigot mutasyon sayısı 2 ve üzerine çıktığında trombofilaksi ile canlı doğum oranları belirgin şekilde ve anlamlı olarak artmaktadır($p=0.004$).

Olguların DMAH(40 mg enoksaparin) profilaksisi verilen ve tedavisiz takip edilen şeklinde iki gruba ayrıldığı bir çalışmada; canlı doğum tedavi alan grupta % 70, almayan grupta ise % 43 olarak saptanmış, etkinlik özellikle 1.trimester abort öyküsü olan grupta ispatlanmıştır($p<0.008$)(134). Habitüel abortus öyküsü olan hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada düşük doz heparin ve ASA'nın perinatal sonuçlara olumlu etkileri olabileceği savunulmuştur(135).

Bizim çalışma grubumuzda sadece aspirin ile tromboprofilaksi uygulanan grupta kısıtlı sayıda($n=6$) olgu bulunduğu için aspirin ve DMAH grupları karşılaştırılamamış; ancak sadece DMAH ve DMAH + aspirin alan gruplar karşılaştırıldığında mutasyon durumu ve mutasyon tiplerine göre preterm ve term doğum oranlarına, doğum haftaları ve doğum kilolarına etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olmadığı görüldü($p>0.05$). Sadece 1 homozigot mutasyonu olan olgularda, sadece DMAH uygulanan grupta canlı doğum daha yüksek oranda saptanırken, DMAH + aspirin alan olgularda ilginç olarak fetal kayıp oranı artmıştır($p=0.029$). Mutasyon tipinden bağımsız olarak, iki ve daha fazla heterozigot mutasyonu mevcut olan olgularda tromboprofilaksi canlı doğum oranlarını anlamlı olarak arttırmıştır($p=0.004$). İki ve üzeri heterozigot mutasyonu olan olgularda doğum kilosunun tromboprofilaksi uygulanan grupta anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır($p=0.017$).

Randomize-kontrollü dizayn edilmiş HepASA çalışmasında, 4 yıl boyunca 859 hasta taranmış; kalıtsal trombofili, antinükleer antikor ve antifosfolipid antikor pozitifliği durumlarından en az birini taşıyan 88 hasta tedavi protokolüne dahil edilmiştir. Hastaların %52.3'ünde APAS dışındaki kalıtsal trombofili durumları saptanmıştır. DMAH+ASA kombine tedavi verilen grupta canlı doğum %77.8; sadece ASA verilen grupta canlı doğum %79.1 saptanmış, gruplarda gebelikle ilişkili trombotik komplikasyon izlenmemiş, femur boynu ve lomber vertebra kemik mineral dansitesi değişikliği açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. Sonuçta DMAH+ASA tedavisinin sadece ASA tedavisine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir(136).

Randomize, çift kör, çok merkezli HABENOX (Low molecular weight heparin and/or aspirin in prevention of habitual abortion) çalışmasında tekrarlayan gebelik kaybı olan olgulara gen mutasyonu tiplerinden bağımsız olarak, DMAH(40 mg enoksaparin) + placebo, DMAH(40 mg/g enoksaparin) + ASA(100 mg aspirin) veya ASA(100 mg aspirin) verilmiş, gebelik sonuçları incelenmiştir. Canlı doğum oranları sırasıyla %71, %65 ve %61.5 olarak saptanmış, üç grup için istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir(137).

Randomize-kontrollü ve çok merkezli SPIN(The Scottish Pregnancy Intervention) çalışmasında ise habitüel abortus öyküsü olan gebeler, tedavi alan ve almayan olarak gruplandırılmıştır. İlk gruba gebeliğin 36. Haftasına kadar 40 mg/g enoksaparin ve 75 mg/g aspirin verilmiş, ikinci grup ise tedavisiz takip edilmiştir. Gruplarda fetal kayıp oranı sırasıyla %22 ve %20 olarak saptanmış, anlamlı fark gözlenmemiştir(T2-k60). ALIFE (Anticoagulants for Living Fetuses) çalışmasında ise habitüel abort öyküleri olan olgular 3 gruba ayrılarak; ilk gruba DMAH (2.850IU/g) + ASA (80 mg/g), 2.gruba sadece ASA ve 3.gruba tedavi verilmemiştir. Canlı doğum oranları sırasıyla %69.1, %62 ve %67 olarak saptanmıştır. Sonuçta SPIN çalışması sonuçlarına göre, DMAH+ASA kombine tedavi veya sadece ASA verilmesi canlı doğum oranlarını etkilememektedir(138).

SONUÇ

Çalışmamızda en sık kalıtsal trombofili gen defekti; MTHFR A1298 heterozigot mutasyonu olarak saptandı. Trombofili gen panelinde; 2 ve üzerinde heterozigot mutasyonu olan, sadece MTHFR veya çoklu gen mutasyonu saptanan gruplarda tromboprofilaksi uygulanması ile canlı doğum oranları artmıştır. Sadece düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve DMAH+aspirin alan olgular karşılaştırıldığında; mutasyon durumu ve tiplerine göre preterm ve term doğum oranları, doğum haftaları ve doğum kiloları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Kalıtsal trombofili gen mutasyonları sıklığı literatürdeki sonuçlar ile uyumlu olmakla birlikte, MTHFR gen mutasyonu çalışmalardaki ortalama oranlara göre daha sık saptanmıştır. Ancak bu sonuç özellikle Türkiye’de gerçekleştirilmiş çalışmalar ile uyumlu olduğundan, ülkemizdeki genetik dağılımın bir etkisi sonucu olduğu düşünülebilir. Çalışma sadece tekrarlayan gebelik kaybı olguları üzerinde tasarlandığından, abortus öyküsü olmayan kontrol grubundaki mutasyon oranlarının saptanamaması kalıtsal trombofili ve tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisini net olarak ortaya koymamızı engellemektedir. Ancak tromboprofilaksinin özellikle sadece MTHFR veya çoklu gen mutasyonuna sahip gruplarda canlı doğum oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttırması ve ülkemizde MTHFR gen mutasyonu sıklığının daha yüksek olduğu düşünülerek; tekrarlayan gebelik kaybı olgularında kalıtsal trombofili gen paneli araştırılmaksızın tromboprofilaksi maliyet-etkin bir yaklaşım olabilir. Ancak bu teorisinde geniş çaplı araştırmalar ile incelenmesi gereklidir.

- 1.Kafadar YT (2012). Trombofili saptanan gebelerde perinatal sonuçların değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana
- 2.Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. J Reprod Immunol 2002;55:163
- 3.Stirling Y, Woolf L, North WR ve ark. Haemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemost 1984;52:176-182
- 4.Persson BL, Stenberg P, Holmberg L ve ark. Transamidating enzymes in maternal plasma and plasenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. J Dev Physiol 1980;2:37-46
5. Clarke P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79: 1166-70
- 6.Comp PC, Thurnau GR, Welsh J ve ark. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. Blood 1986; 68:881-885
- 7.Giavarina D, Mezzana G, Dorizzi RM ve ark. Reference interval of D-dimer in pregnant women. Clin Biochem 2001;34:331-333
- 8.Berek Jonathan S (2011). Berek ve Novak Jinekoloji (Ahmet Erk, Fazlı Demirtürk, Çev). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (2007).
9. Cunningham F, Leveno JK, Bloom SL (2010). Williams Obstetrik (Yavuz Ceylan, Gökhan Yıldırım, Ali Gedikbaşı, Halil Aslan, Ahmet Gül, Çev). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (2010).
10. Edmonds DK,Lindsay KI,Miller JF.Early embrionic mortality in women.Fertil Steril 1982;38:447-453
11. Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T,Üstay K, Ayhan A,Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş kitabevi, 1998
12. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N. Physiologic tyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. Obset Gynecol, 1990; 75: 775.
13. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. Lancet, 1980; 2: 554–559.
14. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. Teratology, 1995; 12: 11–16.
15. Malpas P. A study of abortion sequence. J Obstet Gynaecol Br Emp, 1938;45:932
16. Eastman NJ. Habitual abortion. Progress in Gynecology, Vol. 1, New York, 1946
17. Warburton D, Fraser FS. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. Am J Hum Genet 1964;16:1

18. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387
19. Marc A.Fritz, Leon Speroff (2014). *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* (G.Serdar Günalp, Çev). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri
20. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11.
21. Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter IH ed. *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment*. Academic Press, New York 1986
22. Dawood F, Farquharson R, Quenby S. Recurrent miscarriage. *Curr Obstet Gynaecol* 2004;14:247-253.
23. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analyses of 233 missed abortions. *Hum Reprod* 2003;9:539
24. Ward KJ. Genetic factors in recurrent pregnancy loss. *Seminars Reprod Med* 2000;18:425
25. Daniel A, Hook EB, Wolf G. Risk of unbalanced progeny at amniocentesis of carriers of chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 1989;33:14-53
26. Ogawara M, Aoki K, Okada S ve ark. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000;73:300-304
27. Abolovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccalini G, Garcia A. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63
28. Coulam C and Stern J. Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:730-744.
29. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde J. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:439-442
30. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:127-136
31. Moley KH, Chi MM, Knudson CM. Hyperglycemia induces apoptosis in pre-implantation embryos through cell death effector pathways. *Nat Med* 1998;4:1421-1424
32. Li TC, Spuljbroek MDEH, Tuekerman ve ark. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1975-1980
33. Leible S, Munoz H, Walton R, et al. Uterine arterial blood flow velocity wave forms in pregnant women with müllerian duct anomaly. A biologic model for uteroplacental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1048.

34. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:285
35. Patton P, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988;6:217.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. RCOG Guideline 2003;17.
37. Laird S, Tukerman EM, Cork B, et al. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003;9:163-174.
38. 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. *Br Med J* 1997;314:253
39. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980;173.
40. Gardella J, Hill J. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:407.
41. Metwally M, Ong MKJ. Does high body mass index increase risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception ? A metaanalysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90:714
42. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *New Eng J Med* 1985;313:837
43. Brenner B, Sarig G, Wainer Z, Younis J, Bluemenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Hemostas* 82; 6-9, 1999.
44. Bertolaccini ML, Khamashta MA: Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 15(3):172-8, 2006.
45. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397
46. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002;55:163
47. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-44
48. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
49. Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60.

50. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1.
51. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA Eds. *Williams Hematology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2000:1435-1449.
52. Gökosmanoğlu F, Cinemre H, Bilir C. Habitüel abortus nedeniyle takip edilen iki olguda MTHFR defekti: olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* 2008; 16(1): 31 – 35.
53. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;2:86-89.
54. Macik B, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* 1995; 16: 375-87.
55. Samama M, Gerotziafas G, Conard J. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29: 76–99.
56. Dahlback B. Resistance to activated protein C, the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene and venous trombosis. *Thromb Hemost* 1995; 73: 739-742.
57. Silver RM, Zhao y, Spong CY et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20
58. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997; 97: 504-5.
59. Hohlagschwandtner M, Tempfer C. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003; 3: 79.
60. Creinin D, Lisman R, Strickler C. Screening for Factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Am Soc Reprod Med* 1999; 72: 646- 651
61. McNeil H, Chesterman CN, Kirilis SA. Immunology and dinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-197
62. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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* 1996; 88:3698-3703.
63. Lockwood C. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;1999:333-341.
64. Kupfermine MJ, Peri H, Zwang E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963-967.
65. Ueland P, Refsum H, Stabler S, et al. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779.
66. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*

1998;338:1042-1051.

67. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;2:86-89.

68. Fought W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;72:147-150.

69. Rey E, Kalin SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003;361: 901-908.

70. Zöller B, Svensson P, He X et al. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein. *Can J Clin Invest* 1994;94:2521-2524.

71. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994;84:294-297.

72. Dizon DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:402-405.

73. 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(TREATS). *Br J Haematol.* 2005;131(1):80-90

74. Nagy B, Toth T, Rigo J Jr, et al: Detection of factor V leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet*, 1998;53:478-481

75. Van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ:Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* 2000;107: 785-791.

76. De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP: Hyperhomocystinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *BJOG* 1997; 104: 1248- 1254.

77. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 36-40.

78. Lima F. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exper Rheumatol* 1996; 14: 131-136.

79. Gibson CS, Maclennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A. Association between inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 947 957.

80. Türk hematoloji derneği. Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu. Ulusal tedavi rehberi 2011.

81. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 243-59.
82. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11th edition, Philadelphia 2004: 1713-58
83. Müngen E. Trombofili profilaksisinde ve tedavisinde temel prensipler 2008; 46-56
84. Duhl AJ. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (5): 457.
85. De Santis, M., Cavaliere, A. F., Straface, G., Di Gianantonio, E., Caruso, A.: Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol* 2006, 22: 227
86. Rodie V, Stewart FM, Thomson AJ. Low Molecular weight Heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 109: 1020-1024 Sep 2002.
87. Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*. 2004; 31(4): 783-805.
88. Jamer AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 jan; 63(1): 49-57
89. Inherited thrombophilias in pregnancy ACOG practice bulletin number 113 july 2010.
90. Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;72:147-150
91. Comp P, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986;68:881-885
92. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, Zarmani H, Akhondi MM, Hedavi R et all. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil*. 2012 Apr;13(2):89-94
93. D'Uva M, Micco PD, Strina I, Placido GD. Recurrent pregnancy loss and thrombophilia. *J Clin Med Res*. 2010 Feb;2(1):18-22.
94. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):694-708. Review.
95. Sedano-Balbás S, Lyons M, Cleary B, Murray M, Gaffney G, Maher M. Acquired activated protein C resistance, thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: a study performed in an Irish cohort of pregnant women. *J Pregnancy*. 2011;2011:232840

96. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1206-16.
97. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002;55:163
98. Bertina RM, Koelaman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64
99. Ocak Z, Özlü T, Özyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *African Health Sciences* 2013;13:2
100. Çakıroğlu H (2011). Habitüel abortus tanılı hastalarda trombofilinin genetik markörlerinin retrospektif araştırılması. Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun
101. Metz J, Kloss M, O'Malley C. Prevalance of Factor V Leiden mutation is not increased in women with recurrent miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1997;3:137-140
102. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 14–20.
103. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofilik Mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2010;20(3):93-94
104. Dutra CG, Fraga LR, Nacul AP, Passos EP, Gonçalves RO, Nunes OL, et al. Lack of association between thrombophilic gene variants and recurrent pregnancy loss. *Hum Fertil (Camb)*. 2014 Jun;17(2):99-105.
105. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(5):529-42. Review.
106. Rosendaal FR1, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant *Thromb Haemost.* 1998 Apr;79(4):706-8.
107. Reznikoff-Etiévan MF1, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG.* 2001 Dec;108(12):1251-4.
108. Rodger MA, Langlois NJ. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study: response to comment. *J Thromb Haemost.* 2014 Jun 16. doi: 10.1111/jth.12632.

109. Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):987-91.
110. Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 2007; 86:727-731
111. Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, Neesen J. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Oct;82(10):942-7.
112. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Makris PE, Constantinidis TC, Kotsis A. High frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Greek hemophiliacs. *J Thromb Haemost*. 2003 May;1(5):1116-7.
113. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1633-7.
114. İsaoglu U, Ulug P, Delibas IB, Yilmaz M, Kumtepe Y, Dogan H et al. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(2):177-181
115. Karata S, Aydın Y, Ocer F, Buyru A, Balci H. Hereditary thrombophilia, anti-beta2 glycoprotein 1 IgM and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(3):251-255
116. Wu X, Zhao L, Zhu H, He D, Tang W, Luo Y. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(7):806-811
117. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, Yildiz C, Kocak N. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Feb;63(2):126-36. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00770.x. Epub 2009 Nov 10.
118. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Köksal B, Atik S, Ozen F, Göl M, Cetin A. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Apr;16(4):279-86.
119. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE, Cha SH, Moon MJ, Oh D, Lee WS, Kim NK. Association of five common polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-1 gene with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):825-32.
120. Magdoud K, Herbepin VG, Touraine R, Almawi WY, Mahjoub T. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and -844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2013 Sep;70(3):246-52.

121. Parveen F, Tuteja M, Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1171-7.
122. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2006 May;55(5):360-8
123. Habibovic Z, Zeybek B, Sanhal C, Eroglu Z, Karaca E, Ulukus M. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(4):347-50
124. F.E. Preston, F.R. Rosendaal, I.D. Walker. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet* 1996(348);9032:913-916
125. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G 1691A and factor II mutations. *Haematologica* 2002;87:177-181
126. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532-537
125. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19–25
126. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med*. 2010 15;7
127. 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* 2002; 101: 6–14
128. Resch B, Gallistl S, Kutschera J, Mannhalter C, Muntean W, Mueller WD Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Sep 30; 116(17-18): 622-6.
129. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, Rasi V, Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost*. 2011 Jan; 9(1): 71-8.
130. Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis*. 2013;2013:516420
131. Atahan E, Çağlar E, Sarkış C, Uğurlu S. Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;17(4):311

132. Vora S, Ghosh K, Shetty S, Salvi V, Satoskar P. Deep venous thrombosis in the antenatal period in a large cohort of pregnancies from western India. *Thromb J*. 2007 Jul 4;5:9.
133. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr; 6(4): 632-7.
134. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2003 Mar;1(3):433-8.
135. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannamé N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):371-5.
136. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):279-87
137. Visser JI, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*. 2011 Feb;105(2):295-301. doi: 10.1160/TH10-05-0334. Epub 2010 Nov 23.
138. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1586-96

Gölin Feykan Yeđin Akçay, 1985 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2003 yılında girdiği Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesinden 2009 yılında mezun oldu. 2010 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđinde asistan olarak görev yapmaktadır.

