



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

**PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1
GEN MUTASYONUNA SAHİP REKÜRREN
SPONTAN ABORTUS OLGULARINDA
ANTİKOAGÜLAN/ANTİAGREGAN
TEDAVİNİN PERİNATAL SONUÇLARA
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysel ÜREN

Antalya, 2020



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

**PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1
GEN MUTASYONUNA SAHİP REKÜRREN
SPONTAN ABORTUS OLGULARINDA
ANTİKOAGÜLAN/ANTİAGREGAN
TEDAVİNİN PERİNATAL SONUÇLARA
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selahattin KUMRU

Dr. Aysel ÜREN

Antalya, 2020

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerimizin oluşmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Selahattin KUMRU' ya ve eğitimimde önemli yeri olan, engin tecrübelerini aktaran, çok değerli hocalarım; başta anabilim dalı başkanı Prof.Dr. Abdullah BOZTOSUN ile Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof.Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof.Dr. İ.Inanç MENDİLCİOĞLU, Doç.Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç.Dr. N.U.Doğan, Doç.Dr. Mehmet SAKINCI, Doç.Dr. Şafak OLGAN, Doç.Dr. Cem Yaşar SANHAL, Doç.Dr. Selen DOĞAN, Doç.Dr.M. İlkin YERAL ve Dr.Öğr. Üyesi H. Aykut TUNCER'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç.Dr.N.Utku DOĞAN hocamıza eğitimimiz için sunduğu imkanların yanı sıra hoşgörülü, destekleyici ve bizlerin önünü açan tutumlarından dolayı minnettarım ve saygılarımı sunuyorum.

Süreç içinde bizlere büyük özveri ve destekte bulunan tüm uzman, asistan arkadaşlarıma, ameliyathane hemşiremiz Sebahat BAYAR'a ve tüm hemşire, ebe, personellere;

Tezimin istatistiksel verilerini hazırlamakta bana yardımcı olan çok kıymetli saygıdeğer Prof. Dr. M.Ziya FIRAT 'a

Ve bütün bu süreç boyunca desteklerini asla esirgemeyen varlıklarını hiçbirşeyle değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan başta çok değerli ablam Fatma ÜREN'e ve canım AİLE'me

Desteklerinden ötürü değerli dostlarım Özlem EKEMEN, R.İlgihan ORAL, Şükran AKDAĞ ve Ayhan ÜREN'e

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Aysel ÜREN

İÇİNDEKİLER

• Teşekkür	ii
• İçindekiler.....	iii
• Kısaltmalar Dizini	vi
• Tablolar Dizini	vii
• Şekiller Dizini	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ABORTUS TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI	3
2.1.1.Oluş Zamanlarına Göre Abortuslar	4
2.1.1.1. Subklinik (Belirlenemeyen) Abortus	4
2.1.1.2. Erken/Geç Abortus	4
2.1.2.Oluş Şekillerine Göre Abortuslar	4
2.1.2.1.Spontan Abortus	4
2.1.2.2. Medikal (Tıbbi) abortus	5
2.1.3. Klinik Seyirlerine Göre Abortuslar	5
2.1.3.1. Abortus İmminens (Düşük Tehdidi)	5
2.1.3.2. Abortus İncipiens (Önlenemeyen abortus)	5
2.1.3.3. Missed Abortus	5
2.1.3.4. Habituel Abortus	5
2.1.3.5. Septik Abortus	5
2.1.4. Tamamlanma Şekline Göre Abortus	5
2.1.4.1.İnkomplet Abortus	5
2.1.4.2. Komplet Abortus	6
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ ve ETİYOLOJİ	7
2.2.1. Genetik Nedenler	8
2.2.2. Anatomik Nedenler	9
2.2.2.1.Uterin Malformasyonlar	9
2.2.2.2.Uterin Leiomyomlar	10
2.2.2.3. İntrauterin Adezyonlar (Asherman Sendromu)	11

2.2.2.4. Servikal Yetmezlik	11
2.2.3. Enfeksiyöz Nedenler	11
2.2.4. Endokrin Nedenler	11
2.2.4.1. Luteal Faz Defekti	12
2.2.4.2. Hipo/Hipertiroidi	12
2.2.4.3. Diabetes Mellitus	12
2.2.4.4. Polikistik Over Sendromu	13
2.2.4.5 Hiperprolaktinemi	13
2.2.5. İmmunolojik Nedenler	13
2.2.5.1. Otoimmün Faktörler	13
2.2.5.2. Alloimmün Faktörler	14
2.2.6. Açıklanamayan Diğer Nedenler	15
2.2.7. Trombofilik Nedenler	15
2.2.7.1. Akkız-Edinsel Trombofililer	19
2.2.7.2. Konjenital Trombofililer	24
2.2.7.2.1. Faktör V Leiden Mutasyonu	26
2.2.7.2.2. Protrombin G20210A Mutasyonu	27
2.2.7.2.3. Aktive Protein C Rezistansı	28
2.2.7.2.4. Antitrombin III Eksikliği	28
2.2.7.2.5. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Enzim Eksikliği	29
2.2.7.2.6. Hiperhomosisteinemi	29
2.2.7.2.7. Protein C Eksikliği	31
2.2.7.2.8. Protein S Eksikliği	31
2.2.7.2.9. Disfibrinojenemi	32
2.2.7.2.10. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Gen Mutasyonu	33

2.3. RSA ‘DA NEDENE YÖNELİK TEDAVİ	42
3. MATERYAL ve METOT	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	72
7. ÖZET	74
8. ABSTRACT	77
9. KAYNAKLAR	80
10. EKLER	107
Ek-1: Etik Kurul Onayı	107

KISALTMALAR

ACA: Antikardiolipin Antikor

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği

Antibeta2 GPI: Antibeta2 Glikoprotein I

APA: Antifosfolipid Antikor

APAS: Antifosfolipid Antikor Sendromu

APCR: Aktive Protein C Rezistansı

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

AT III: Antitrombin III

C4b-BP: Kompleman 4b Bağlayıcı Protein

DES: Dietilstilbestrol

DM: Diabetes Mellitus

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DVT: Derin Ven Trombozu

ESHRE: The European Society of Human Reproduction and Embryology

ESGE: European Society for Gynaecological Endoscopy

F II: Protrombin

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

F V L: Faktör V Leiden

FYÜ: Fibrin Yıkım Ürünleri

GPL: Fosfolipite Yönelik Ig G

Hcg: Human Koryonik Gonadotropin

HLA: Human Lökositik Antijen

IVF: In Vitro Fertilizasyon

IVIG: İntravenöz immünglobulin

LA: Lupus Antikoagülanı

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

PAH: Periferik Arter Hastalıkları

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PRL: Prolaktin

PTE: Pulmoner Tromboemboli

RSA: Rekürren Spontan Abortus

tcu-PA: İki Zincir Ürokinaz Plazminojen Aktivatör

tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

u-PA: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VTE: Venöz tromboemboli

WHO: World Health Organization



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Genç Kadınlarda Erken Gebelik Kayıp Riskleri

Tablo 2: Uterin Anomalilerin ESHRE/ESGE Klasifikasyonu

Tablo 3: PAI-1 Gen Polimorfizmleri

Tablo 4: Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Tablo 5: Çalışma Grubunda Tespit Edilen Mutasyon Çeşitlerinin Dağılımı

Tablo 6: Çalışma Grubunun Tedavi Durumu ve Tedavi Alanların Tedavi Çeşitlerinin Dağılımı

Tablo 7: Çalışma Grubunda Gebeliğin Sonuçlanma Şekli

Tablo 8: Yenidoğanların Demografik Özellikleri

Tablo 9: Abortus Haricinde Komplikasyon Çeşidinin Sıklığı

Tablo 10: Gebelerin Muayene ve Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bulgular

Tablo 11: Çalışma Grubundaki Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı ile İlgili Bulgular

Tablo 12: Çalışma Grubundaki Yenidoğan Komplikasyonları

Tablo 13: Tedavi Alan ve Almayan Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Tablo 14: Tedavi Alan ve Almayan Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçları

Tablo 16: Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 17: Tedavi Alma Durumuna Göre Abortus Harici Perinatal Komplikasyon Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 18: Tedavi Durumuna Göre Abortus Harici Komplikasyon Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 19: PAI-1 Gen Mutasyonu Olan Olgularda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 20: PAI-1 Gen Mutasyonu ve MHTFR-A1298C Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 21: PAI-1 Gen Mutasyonu ve MTHFR-C677T Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 22: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FV Leiden Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 23: PAI-1 Gen Mutasyonu ve Protein C Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 24: PAI-1 Gen Mutasyonu ve Protein S Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 25: PAI-1 Gen Mutasyonu ve ATIII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 26: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FXIII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 27: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 28: PAI-1 ve MTHFR-A1298C Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 29: PAI-1 ve MTHFR-C677T Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 30: PAI-1+FV Leiden Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 31: PAI-1+Protein C Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 32: PAI-1+Protein S Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Abortus Epidemiyolojisi

Şekil 2: FIGO Myom Klasifikasyonu

Şekil 3: Koagülasyon Kaskadı İntrensek Yolak

Şekil 4: Koagülasyon Kaskadı Extrensek Yolak

Şekil 5: Fibrinolitik Yolun Ana Bileşenleri



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Abortus; 20. gebelik haftasından önce veya fetal ağırlığının 500 gramın altında olduğu dönemde gebeliğin istemsiz olarak sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG-2002) ile Amerikan Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (ASRM-2013)'nin tanımına göre, RSA; 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak nitelendirilmektedir ve bu kayıpların ardışık olması gerekli değildir (1). The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)' a göre ise ardışık 3 gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım ultrasonografik olarak görüntülenmemiş gebelik kayıplarını da (biyokimyasal gebelik) içerir (1). RSA dünyadaki gebeliklerin %1-5 ini etkilemektedir (2). Klinik olarak tespit edilmiş gebeliklerin % 12-15'i 4-20 gebelik haftası arasında spontan olarak kaybedilmektedir (1). İlk gebeliği abortus ile sonuçlanan bireylerde sonraki gebelikte abortus riski %2-3 artmaktadır (3).

RSA vakalarının ancak % 40-50'sinde neden belirlenebilmektedir (4). RSA nedenleri arasında genetik, anatomik ve immunolojik faktörler, alloimmun patoloji, kalıtsal trombofililer, endokrinopatiler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler sayılmaktadır (3). Gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler kişide var olan pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırmaktadır ve böylece uteroplasental kan akımında azalma, plasental tromboz ve abortus kliniğiyle karşılaşılabilir. Bu yüzden maternal trombofililer [Faktör V Leiden G1691A, Protrombin G20210A ve Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz -MTHFR C677T -A1298C, Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1 (PAI-1) 4G/5G-4G/4G] obstetrik açıdan önemli patolojilerdir. Literatürde bu parametrelerin RSA ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (4).

PAI-1 gen mutasyonu; koroner arter hastalığı, arteriyel serebral iskemiler ve periferik arter hastalıkları (PAH) gibi arteriyel hastalıklar ve derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE) gibi tromboembolik venöz hastalıklarda etkili olduğu düşünülen iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (5,6). PAI-1 gen mutasyonunun muhtemelen trombotik sistemi tetiklenmesine bağlı olarak RSA, tromboembolizm, preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişim geriliği (IUGG),

plasental dekolman ve ölü doğum gibi gebelik komplikasyonları için bağımsız ve önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Trombofiliye bağlı RSA olduğu düşünülen bireyler için standart bir tedavi modalitesi yoktur. Bununla ilgili araştırmalar sınırlıdır (4).

Çalışmamızda; kliniğimize RSA öyküsü ile başvuran ve PAI-1 gen mutasyonu mevcut olan gebelerde antikoagülan ve antiagregan tedavinin gebelik üzerine etkilerinin ve sonuçlarının ortaya konulması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

RSA etiyolojisinde rol oynayan tüm faktörler bilinmese de, kanıt temelli olan birkaç tanı ve bunlara yönelik tedavi yöntemi ile daha sonraki gebeliklerin kaybı önlenabilmektedir. RSA etiyolojisi, değerlendirilmesi ve yönetimiyle ilgili yapılan çalışmalar genellikle yetersizdir (7). Yaygın olarak kullanılan metodolojik zayıflıklar arasında, RSA tanısı için genel kabul görmüş kriterlere uyulmaması, belirti önyargısı, uygunsuz kontrol grubu seçimi, kohortların eşit olmayan şekilde izlenmesi, anöploid fetüslerin dışlanması, önceki kayıpların sayısının net olarak bilinmemesi gibi önemli faktörler için stratifiye edilememesi, çalışmaların yeterli izlem süresi tamamlanmadan sona erdirilmesi bu araştırmaların hata payını yükseltmektedir (8).

2.1. Abortus Tanımı ve Sınıflandırılması

Abortus, her kadında gebelik boyunca ortaya çıkabilecek en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Literatürde en çok kabul gören tanım 1977’ de Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO 1977) tarafından belirtilmiştir. Bu tanıma göre abortus; gebeliğin 20 haftadan önce sonlanması veya doğan fetusun ağırlığının 500 gr’ın altında olması durumudur. ACOG ile ASRM’nin tanımına göre, RSA; 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak nitelendirilmektedir (1).

Oluş zamanları, oluş şekilleri, klinik seyrine ve tamamlanma şekline göre abortus tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

2.1.1. Oluş Zamanlarına Göre Abortuslar

2.1.1.1. Subklinik (Belirlenemeyen) abortus

2.1.1.2. Erken/geç abortus

2.1.2. Oluş Şekillerine Göre Abortuslar

2.1.2.1. Spontan abortus

2.1.2.2. Medikal (Tıbbi) abortus

2.1.3. Klinik Seyirlerine Göre Abortuslar

2.1.3.1. Abortus imminens (Düşük Tehdidi)

2.1.3.2. Abortus incipiens (Önlenemeyen Abortus)

2.1.3.3. Missed abortus

2.1.3.4. Habituel abortus

2.1.3.5. Septik abortus

2.1.4. Tamamlanma Şekline Göre Abortuslar

2.1.4.1. İnkomplet abortus

2.1.4.2. Komplet abortus

2.1.1. Oluş Zamanlarına Göre:

2.1.1.1. Subklinik (Belirlenemeyen) abortuslar: Klinik olarak tespit edilemeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslardır (9).

2.1.1.2. Erken/Geç abortus

a) Erken abortus: 12. haftanın sonuna kadar oluşan abortuslardır. Tanı konan abortus olgularının % 80 kadarı bu dönemde meydana gelmektedir ve bunların en az % 50'si kromozomal anormallikler sonucu ortaya çıkmaktadır (9).

b) Geç abortus: 13. gebelik haftası ve 20. gebelik haftasının sonuna kadar olan düşüklerdir.

2.1.2. Oluş Şekillerine Göre:

2.1.2.1. Spontan abortus: Gebeliğin 20. haftadan önce herhangi bir müdahale olmadan kendiliğinden sonlanmasıdır ve en sık görülen komplikasyondur. Klinik tanı alan gebeliklerde ise 20. gebelik haftasından önce spontan abortus oranı % 8-20 arasındadır. Fakat iki kez arka arkaya spontan gebelik kaybı oluşma riski % 2-3, üç kez arka

arkaya spontan gebelik kaybı oluşma riski ise % 0,4-1 (9). Spontan abortusların görülme sıklığı önceki obstetrik öykü ile ilişkili olabilir (9).

2.1.2.2. Medikal (Tıbbi) abortus: 20. gebelik haftasından önce, annenin sağlığını korumak amacıyla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Tıbbi endikasyonlar temel etkindir (9).

2.1.3. Klinik Seyirlerine Göre:

2.1.3.1. Abortus imminens (Düşük Tehdidi): Vajinal kanamanın, gebeliğin 20. haftasından önce olması şeklinde tanımlanır. Abortus imminens olgularının yaklaşık yarısı abortus ile sonuçlanmaktadır (9).

2.1.3.2. Abortus incipiens (Önlenemeyen Abortus): Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks dilate olmuştur ve şiddetli kanamalar eşlik etmektedir.

2.1.3.3. Missed abortus: 20. gebelik haftasından önce embriyo veya fetüsün intrauterin ölümü ve gebeliğin retansiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kanama ve servikal dilatasyon genellikle yoktur. Fetüs uterin kavite içerisinde fakat yaşam belirtilerini göstermez.

2.1.3.4. Habituel abortus: Arka arkaya en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır.

2.1.3.5. Septik abortus: Genellikle steril ve uygun olmayan şartlarda kontamine bir materyal ile düşük yaptırma girişimi neticesinde meydana gelir ve yaygın olarak enfeksiyon ile komplike olabilir.

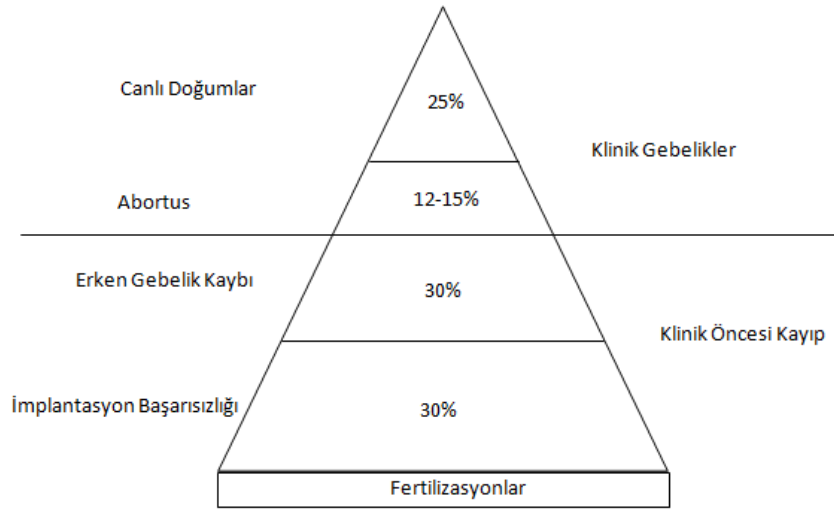
2.1.4. Tamamlanma Şekline Göre Abortuslar:

2.1.4.1. İnkomplet abortus: Fetüs veya embriyo parçalarının bir kısmının uterus kavitesi içinde kalıp, diğer kısmının kavite dışına atılmasıdır.

2.1.4.2. Komplet abortus: Fetüs veya embriyo parçalarının tamamının uterus kavitesi dışına atılmasıdır.

RSA, reproduktif yaştaki kadınlarda 2 veya daha fazla gebelik kaybının olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm gebeliklerde spontan kayıplar % 15-20 oranında, RSA ise % 5 oranında görülmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınların % 1-2'sinde ise 3 veya daha fazla fetal kayıp görülebilmektedir. Ancak tüm düşük olguları ele alındığında yaklaşık % 50'sinde bir sebep bulunamamaktadır (9).

Tüm gebeliklerin % 30-60 'ı ilk 12 haftada abortus ile sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların en az yarısı fark edilmemektedir. İlk gecikmiş mens öncesi gebelik kaybı önemlidir. Farkedilen gebelik kayıplarının çoğu 8. gebelik haftasından önce olur ve 12. haftadan sonra kayıp nispeten daha az meydana gelir (10). (**Şekil 1**).



Şekil.1: Abortus Epidemiyolojisi

(Marc A. Fritz, Leon Speroff. 8th ed.' den adapte edilmiştir.)

1930 ve 1940'larda popüler teori spontan gebelik kaybı riskinin her kayıptan sonra progresif olarak arttığı yönündedir. Malpas ve daha sonra Eastman'ın varsayımlarına göre yapılan hesaplamalarda art arda üç gebelik kaybının bir sonraki gebelik kayıp riskini arttırdığını göstermiştir (11). Yıllar sonra deneysel gözlemlere dayalı klinik çalışmalar üç abortus sonrası kayıp riskinin beklenenden az olduğunu (% 33-45) ve daha önceki canlı doğum sayısı ile değiştiğini göstermiştir (12). (**Tablo 1**).

Tablo 1: Genç Kadınlarda Erken Gebelik Kayıp Riskleri

	Önceki düşük sayısı	Sonraki gebelikte düşük risk yüzdesi
En az bir canlı doğumu olan kadınlar	0	%12
	1	%24
	2	%26
	3	%32
	4	%26
	6	%53
Canlı doğumu olmayan kadınlar	2 veya daha fazla	%40-45

(Marc A. Fritz, Leon Speroff. 8th ed.' den adapte edilmiştir.)

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİ

RSA öyküsü olan çiftlerin iki ana endişesi vardır; neden ve nüks riski. Ne yazık ki, RSA'nın nedeni hastaların sadece yüzde 50'sinde belirlenebilir. RSA kadın sağlığında önemli bir sorun olmasına rağmen, etioloji, değerlendirme ve yönetim konusunda birçok çözülmemiş soru vardır.

RSA 'ya sebep olan faktörler şunlardır:

2.2.1. Genetik nedenler: Ebeveyne ait yapısal kromozomal bozukluklar, gebelik ürününe ait kromozomal bozukluklar.

2.2.2. Anatomik nedenler: Konjenital uterin anomaliler, Asherman sendromu, Servikal yetmezlik, in utero Diethylstilbestrol (DES) maruziyeti.

2.2.3. Enfeksiyöz nedenler:

2.2.4. Endokrin nedenler: Luteal faz defekti, Hipo/Hipertiroidi, Diabetes Mellitus, polikistik over sendromu (PKOS), Hiperprolaktinemi.

2.2.5. İmmunolojik nedenler

2.2.5.1. Otoimmün faktörler

2.2.5.2. Alloimmün faktörler

2.2.6. Açıklanamayan diğer nedenler

2.2.7. Trombofilik nedenler

2.2.7.1. Akkiz-edinsel trombofililer

2.2.7.2. Konjenital trombofililer

2.2.1.Genetik Nedenler

Spontan gebelik kayıplarının çoğu embriyo ve fetustaki anormal kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Abortus materyallerinde yapılan kültür ve karyotip çalışmalarında ilk trimester gebelik kayıplarının % 50'sinde, ikinci trimester kayıpların % 30'unda ve ölü doğumların % 3'ünde kromozomal anormallik tespit edilmiştir (13-16).

RSA'larda tespit edilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısaldır (anoploidi, poliploidi); geri kalan kısmı ise yapısal anormallikler (translokasyonlar, inversiyonlar) ve mozaizm'dir (17,18). Trizomi 16 tüm trizomilerin % 30'unu oluşturur ve en sık rastlanılandır. Daha sonra monozomi X (Turner Sendromu, 45 XO) ve poliploidiler gelmektedir. Monozomi X sitogenetik olarak anormal olan abortusların % 20-25'ini oluşturur.

RSA olan çiftlerin % 2-5'inde, ebeveynlerin birinde yapısal dengeli kromozom anomalisi saptanır. Normal popülasyonda ise bu oran % 0,2'dir (18). Ebeveynlerde saptanan kromozom anomalileri çoğunlukla translokasyon ve inversiyondur. Bu anomaliler yüksek oranda da maternal kaynaklıdır (19). Paternal kromozom anomalisi saptanan çiftlerin canlı çocuk sahibi olma olasılıkları genel anlamda % 50-70 dolayındadır (20). Ancak bu oran mevcut kromozom bozukluklarının tipi ile yakından ilişkilidir.

2.2.2. Anatomik nedenler

2.2.2.1. Uterin malformasyonlar: Edinilmiş ve konjenital uterus anormallikleri RSA'nın % 10-50'sinden sorumludur (21). Konjenital uterus anomalileri RSA'lı kadınların yüzde 10 ile 15'inde, tüm kadınların yüzde 7'sinde bulunur (22).

Uterin septum, en sık görülen gelişim anomalisi olup, uterusun birleşmesini takiben kaybolması gereken orta hat septumun rezorbsiyon anomalisidir. Uterin septum, genel popülasyonda tüm majör malformasyonların % 80-90'ını oluşturur. Dolayısıyla kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir (23). Septat uterusun gebelik kaybına neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak zayıf implantasyon nedeni septumun zayıf kanlanması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Tedavi edilmeyen septat uterusu olan kadınlarda fetal sağ kalım oranı % 6-28'dir ve abortus oranı % 60'dan fazladır (23).

En son Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/ Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (ESHRE/ESGE) ortak çalışmasında anomalileri etkin olarak kategorize edebilmek klinikte kullanılabilirliği ve basitlik açısından konjenital uterin anomaliler (CONUTA) adını verdikleri yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır (ESHRE/ ESGE 2013). (**Tablo2**).

ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemi anatomik bir sınıflandırmadır. Anomaliler, normal uterin anatomiden gösterdikleri varyasyonlara göre yedi ana sınıfa ayrılmış, bu ana sınıflar klinik önemine göre alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. Servikal ve vajinal anomaliler için, klinik önemine göre kendi sınıflandırmalarında incelenmiştir (23). (**Tablo 2**).

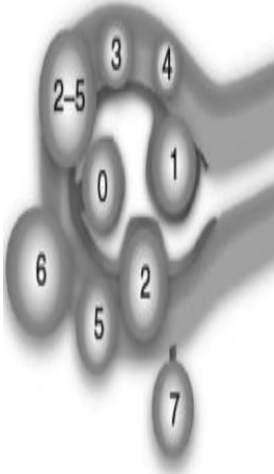
Tablo 2: Uterin Anomalilerin ESHRE/ESGE Klasifikasyonu

Uterin Anomali		Servikal/Vajinal Anomali	
Ana Sınıf	Alt Sınıf	Birlikte Görülen Sınıflar	
U0	Normal Uterus	C0	Normal Serviks
		C1	Septalı Serviks
U1	Dismorfik Uterus	C2	Çift 'normal' serviks
	T-şekilli	C3	Unilateral Servikal Aplazi
	İnfantli		
	Diğerleri		
U2	Septalı Uterus	C4	Servikal Aplazi
	Parsiyel		
	Komplet		
U3	Bikornuat Uterus	V0	Normal Vajina
	Parsiyel	V1	Longitudinal obstruksiyon yapmayan vajinal septum
	Komplet	V2	Longitudinal obstruksiyon yapan vajinal septum
	Bikorporal septa	V3	Transvers vajinal septum ve/veya imperfore himen
U4	Hemi-uterus	V4	Vajinal aplazi
	Rudimenter kavite ile birlikte		
	Rudimenter kavite olmadan		
U5	Aplastik		
	Rudimenter kavite ile birlikte		
	Rudimenter kavite olmadan		
U6	Sınıflandırılmamış malformasyonlar		
U		C	V

(U: uterus, C:serviks, V: vajina)
(ESHRE/ESGE 2013'ten adapte edilmiştir.)

2.2.2.2. Uterin Leiomyomlar: RSA nedeni olduğunu gösteren kesinleşmiş kanıtlar yoktur. Myomların RSA'daki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır. Genel olarak tip 0,1,2 myomlar anormal implantasyona neden olabildikleri için gebelik sonuçlarının daha kötü olduğu izlenmiştir (24-28). (Şekil 2).

Şekil 2: FIGO Myom Klasifikasyonu

	Submüköz	0	intrakaviter-saplı
		1	<%50 intramural
		2	≥%50 intramural
	Diğerleri	3	Endometriumla ilişkili, %100 intramural
		4	İntramural
		5	Subseröz, ≥%50 intramural
		6	Subseröz, < %50 intramural
		7	Subseröz, saplı
		8	Diğerleri (Servikal, parazitik,
	Hibrid	2-5	Submüköz ve subseröz, çapının yarısından azı sırasıyla endometrial veya peritoneal boşluktadır.

(FIGO classification of uterine fibroids 2017 den adapte edilmiştir.)

2.2.2.3.İntrauterin adezyonlar (Asherman Sendromu): İntrauterin yapışıklıklar gebelik kaybına neden olabilir. Çünkü fetoplasental büyümeyi desteklemek için endometriyum yetersizdir. İntrauterin adezyonların ana nedeni küretajdır. Endometriumun küretajı, özellikle doğumdan sonraki ilk dört hafta içinde, daha sonra granülasyon dokusu oluşumu ile iyileşen endometriumun bazal katmanını travmatize eder. Uterusun zıt yüzeyleri üzerindeki granüle doku, sonuçta endometriyal dokudan oluşan filmli yapışmalardan tamamen bağ dokulardan oluşan yoğun yapışmalara kadar değişen doku köprülerine neden olabilir. Uterus duvarlarının kısmi veya tam obliterasyonu ile ortaya çıkan yapışma, adet düzensizliklerine (hipomenore, amenore), sıklık pelvik ağrıya, infertiliteye ve RSA'ya yol açabilir (29).

2.2.2.4. Servikal yetmezlik: Servikal yetmezlik RSA'ların % 8-15' inden sorumludur. Sıklıkla kayıplar 2. trimesterde görülür. Hastalarda ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu sonrası fetal yapılar uterin kaviteden ayrılır (30). Servikal yetmezlik tanısı konan olgularda 12-14. gebelik haftaları arasında proflaktik serklaj uygulaması önerilen tedavi metodudur ancak etkinliği tartışmalıdır (30).

2.2.3. Enfeksiyöz nedenler

Vajinal enfeksiyonların spontan abortusa neden olduğu bilinmektedir, ancak RSA'ya yol açtıklarına dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır (1). Listeria monocytogenes, toxoplasma gondii, sitomegalovirüs ve primer genital herpes (TORCH) gibi bazı enfeksiyonların sporadik gebelik kaybına neden olduğu bilinmektedir, ancak herhangi bir enfeksiyöz ajanın RSA'ya neden olduğu kanıtlanmamıştır ve tekrarlayan gebelik kayıplarında rutin TORCH taraması önerilmemektedir (1).

2.2.4.Endokrin nedenler

Endokrin faktörler RSA'nın yüzde 15 ile 60'ını oluşturabilir (31).

2.2.4.1. Luteal faz defekti: Progesteron, hamileliğin başarılı bir şekilde implantasyonu ve devamı için gereklidir. Uterusun proliferatif bir endometriumdan, sekretuar endometriuma dönüşebilmesi için primer faktör progesterondur. Başarılı bir gebelik implantasyonu için progesteron gereklidir. Bu nedenle, bozulmuş progesteron üretimiyle ilişkili bozuklukların gebelik başarısını etkilemesi olasıdır. Korpus luteum fonksiyonundaki bir defekt (luteal faz defekti), bozulmuş progesteron üretiminin ve sonuçta ortaya çıkan infertilitenin veya gebelik başarısızlığının potansiyel bir nedeni olarak varsayılmaktadır. Progesteron eş zamanlı olarak korpus luteumun devamlılığının sağlanmasında görevlidir ve eksikliğinde RSA'lar bildirilmiştir (32).

Yedinci gebelik haftasında trofoblastlar steroidogenik özellik kazanırlar bu dönemden önce korpus luteumun ortamdaki uzaklaştırılması gebelik kaybı ile sonuçlanır. Bu hastalara dışardan verilecek progesteron abortusu önleyebilir. Bununla birlikte, böyle bir kusurun gerçekten var olup olmadığı ve abortusla ilgili olup olmadığı konusu da tartışmalıdır ve en iyi tanı veya tedavi yöntemi konusunda fikir birliği yoktur (33).

2.2.4.2. Hipo/Hipertiroidi: Bazı çalışmalar, ötiroid olanlar da dahil olmak üzere, yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonları (tiroid peroksidaz veya tiroglobülin) bulunan kadınlarda abortus oranının arttığını bildirmiştir (34).

Tiroid otoimmünitesi de açıklanamayan infertilite ve implantasyon yetersizliği ile ilişkilidir (35). Bununla birlikte, doğrudan nedensellik kanıtı hala eksiktir (36) ve çelişkili veriler de bildirilmiştir (37).Kötü kontrol edilen hipo veya hipertiroidi infertilite ve gebelik kaybı ile ilişkilidir. Aşırı tiroid hormonu, maternal metabolik disfonksiyondan bağımsız olarak abortus riskini arttırmaktadır (38).

2.2.4.3. Diabetes Mellitus: Nadir olmasına rağmen kötü kontrol edilmiş diabetes mellitusun; hiperglisemi, maternal vasküler hastalık ve muhtemelen immunolojik faktörlere sekonder erken ve geç dönem gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda gebeliğin

erken dönemlerinde yüksek hemoglobina1c düzeylerinin abortus ve konjenital anomaliler ile ilişkili olduğu görülmüştür (39).

2.2.4.4. Polikistik Over Sendromu: Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda abortus oranı, genel obstetrik popülasyondaki abortus oranından daha yüksek izlenmiştir (% 20-40). Bu hastalarda abortus mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak artmış serum luteinize edici hormon (LH) seviyeleri, yüksek testosteron ve androstenedion konsantrasyonlarının endometriyumu olumsuz yönde etkileyebileceği veya insülin direnci ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (40).

2.2.4.5. Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktinemi ile RSA arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur (41).

2.2.5.İmmunolojik nedenler

2.2.5.1. Otoimmün faktörler: Yapılan çalışmalara göre, birkaç otoimmün hastalığın kötü obstetrik sonuca bağlandığı tespit edilmiştir. RSA'lı hastaların % 5 ile 15'inin antifosfolipit antikor sendromuna (APAS) sahip olabileceği düşünülmektedir (42).

APAS; fosfolipitlere veya anyonik fosfolipitlere bağlı proteinlere karşı oluşan antikorlarla karakterizde bir tablodur. Edinsel bir trombofili durumudur. Etiyolojik nedeni bilinmiyorsa primer, nedeni saptanırsa sekonder APAS adını alır (42).

APAS'ın; 2. ve 3. trimesterdeki gebelik komplikasyonları ve fetal kayıplarla ilişkisi olduğu ve % 7-25 oranında RSA'ya yol açtığı bilinmektedir (1). APAS'ta anormal plasental fonksiyona bağlı (plasental tromboz ve infarkt) olarak uteroplasental sirkülasyonun bozulduğu ve abortus geliştiği ifade edilmiştir (1,43). Ayrıca antifosfolipit antikor (APA)'ların sinyal transdüksiyon mekanizmalarını engelleyerek endometriyal desidualizasyonda defektlere ve abortuslara yol açtığı belirlenmiştir (1).

RSA'nın immunolojik olarak aracılık ettiği nadir bir nedeni de, kan grubu antijen 14 P'ye alloimmünizasyonudur (44). P ve PK antijenlerine

karşı yönlendirilen sitotoksik Ig M veya Ig G3 antikoru, etkilenen gebeliklerin % 50'sinden fazlasında izlenmiştir (44). Aynı zamanda devam eden gebeliklerde fetal büyüme kısıtlaması ve abortusla ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar, erken plazmaferezin terapötik olabileceğini öne sürmüşlerdir (45).

İnsanlarda, antijen veya mitojenlerle indüklenmiş periferik kan mononükleer hücre (PKMH) kültürleri ile yapılan çalışmalarda, abortusların Th1 grubundan IL-2 ve INF- γ konsantrasyonlarında artış ve Th2 grubundan olan IL-10 konsantrasyonunda azalış ile birlikte olduğu rapor edilmiştir. Kumru ve ark. periferik serum örneklerinde Th1 cevabını ölçmek amacıyla IFN- γ ve TNF- α , Th2 cevabını ölçmek amacıyla da IL-4 ve IL-10 konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; IFN- γ 'nın, RSA öykülü kadınların serum örneklerinde diğer gruplardan anlamlı olmamakla birlikte yüksek olma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda sağlıklı gebeliklerde, gebe olmayanlardan daha düşük serum IFN- γ konsantrasyonlarını tespit etmişlerdir. Bu bulgular, bir Th1 cevabı olan IFN- γ artışının RSA ile ilişkili olabileceği fikrini destekler niteliktedir (46).

2.2.5.2. Alloimmün faktörler: Allojenik faktörler, transplant alıcılarında greft reddine benzer bir mekanizma ile RSA'ya neden olabilmektedir. Endometriumda bulunan immün ve inflamatuvar hücreler, sitokin salınımına yol açarak RSA'ya yol açabilir (47).

Her ne kadar fetal yapının genetik formülünün yarısı babadan gelse de, gebelikte fetal ret olayı görülmez. Gebelerde ret olmamasının temel nedeni spermatozoa, oosit, morula ile blastokist evresindeki erken embriyo üzerinde human leukocyte antigen (HLA) bulunmamasıdır.

HLA antijenleri, altıncı kromozom üzerinde bulunan ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri olan klas I ve klas II MHC genleri tarafından kodlanır. MHC genleri immün cevabı kontrol eder ve kişinin immünolojik kimliğini gösterir. Ayrıca trofoblastların klasik HLA antijenlerini taşımadıkları halde HLA-G antijenini taşıdığı, bu antijenin trofoblasta ait diğer antijenlerin tanınmasını engellediği ve maternal immün cevaba engel olduğu düşünülmektedir. Başka bir teoriye göre ise,

trofoblastların TLX adı verilen trofoblast -lenfosit cross- reaktif antijen taşıdıkları ve bu antijenlerin annenin ürettiği antikörleri bloke edici faktörler sağladığı ileri sürülmüştür (48).

RSA'ların oluşmasında anne-baba arasında HLA uyumsuzluğu, maternal blokan antikör yokluğu ve maternal lökositotoksik antikörlerin yokluğu faktör sayılabilir (7,33,48,49).

2.2.6. Açıklanamayan Diğer Nedenler

Hastaların sıkça endişe duymasına rağmen, RSA ile mesleki faktörler, anksiyete veya düşük seviyede çevresel kimyasal maruziyet arasında bir ilişki olduğunu gösteren yüksek kaliteli kanıt mevcut değildir (50).

Sporadik spontan gebelik kaybı ile ilişkili olan kimyasallar arasında anestezi gazları (nitroz oksit), arsenik, anilin boyaları, benzen, etilen oksit, formaldehit, böcek ilaçları, kurşun, civa ve kadmiyum bulunmaktadır (1,50).

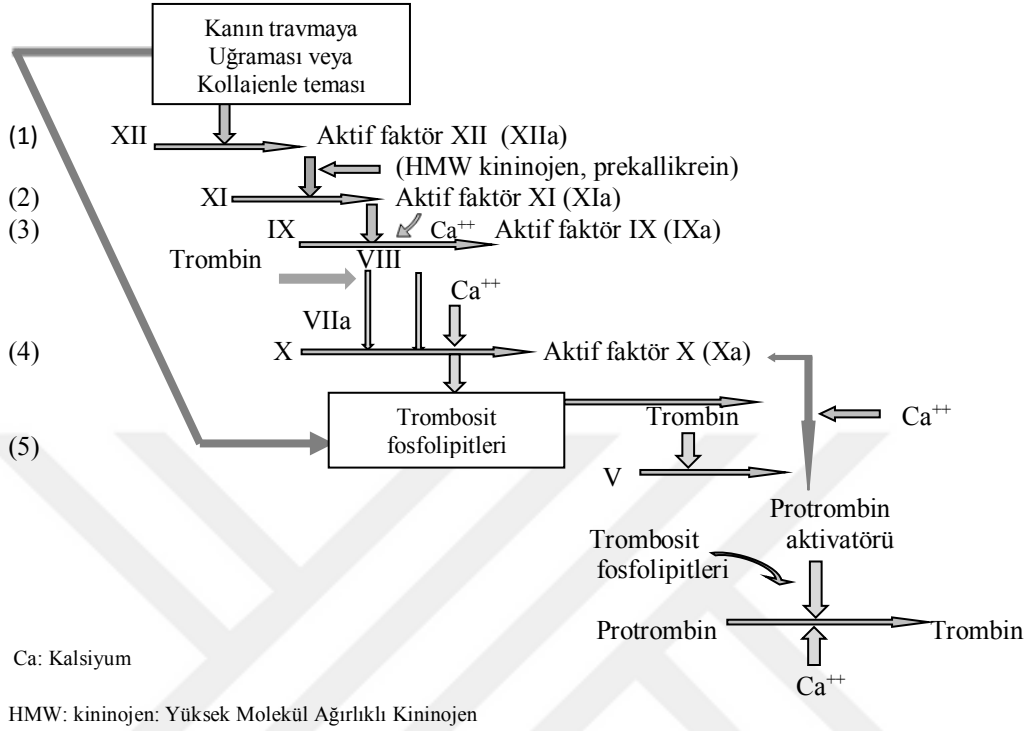
RSA ile obezite, sigara, alkol ve kafein tüketimi arasındaki ilişki belirsizdir (51). Bir çalışmada sigara, alkol ve aşırı kahve tüketiminin artmış RSA sıklığı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (52). Yapılan başka bir çalışmada günlük 3-5 fincan kahve tüketiminin artmış spontan abortus sıklığında artışa yol açtığı bildirilmiş ancak herhangi bir sınır tariflenmemiştir. 10 sigara/gün sigara içen birinde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir (53). Düşük doz alkol alımının ve kronik alkol kullanımının abortus riskini arttığı saptanmıştır (54).

2.2.7. Trombofilik Nedenler

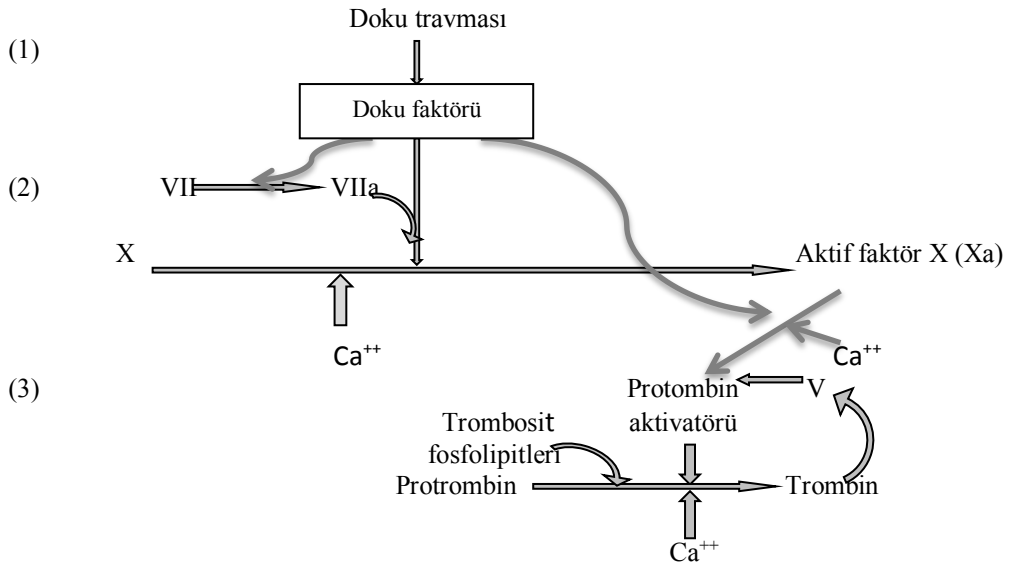
Hemostatik sistem gebeliğin üç aşamasında (ovulasyon, implantasyon ve plasentasyon) önemli rol oynar.

Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki hasarın kalıcı olarak kapatılmasıdır. Koagülasyon ekstresek ve intrinsek yollar ile gerçekleşir. Ekstresek yol, kan damarı zedelenip doku hasar gördüğünde hızlı

bir şekilde aktive olur. İntrensek yol ise damarın iç duvarı zarar gördüğünde ya da düzensizleştğinde aktive olur (55). (Şekil 3,4).



Şekil 3: Koagülasyon Kaskadı İntrensek Yolak
(Guyton Tıbbi Fizyoloji. 9. ed.'den adapte edilmiştir)

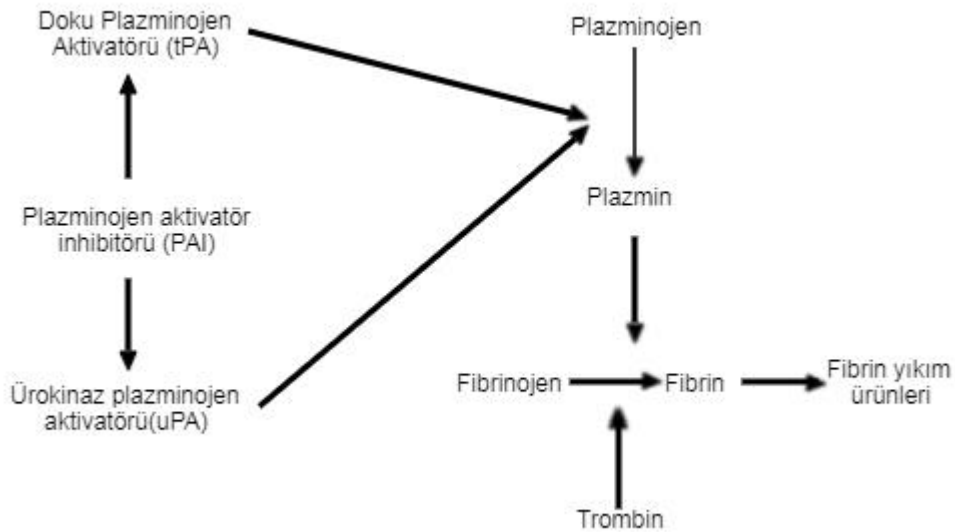


Şekil 4: Koagülasyon Kaskadı Extrensek Yolak

(Guyton Tıbbi Fizyoloji. 9. ed. 'den adapte edilmiştir)

Fibrinin yapım ve yıkımı hemostaz için önemlidir. Hemostaz sağlandıktan sonra fibrinoliz olması yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Böylece aşırı fibrin oluşumu önlenir. Plazmin, plazminojen aktivatörleri tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde, kanama durduktan birkaç gün sonra plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (55).

Plazmin, fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, Faktör V, Faktör VIII, protrombin, Faktör XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör alfa 2 antiplazmin, plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (55). (Şekil 5).



Şekil 5: Fibrinolitik Yolun Ana Bileşenleri

(The Scientific World Journal. 2014'ten adapte edilmiştir.)

Aynı zamanda koagülasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun önlenmesinde önemli role sahiptirler. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

- Endotelin düzgünlüğü (İntrensek yol aktivasyonunu engeller.)
- Glikokaliks tabakası (Pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller.)
- Trombomodulin (Hem trombini bağlayarak onu ortamdan uzaklaştırır hem de protein C yolunun aktivasyonunu sağlar.)
- Fibrin iplikçikleri (Trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdan uzaklaştırır.)
- Antitrombin III (Trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller.)
- Heparin (Antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi FXIIa, XIa ve Xa'yı da ortamdan uzaklaştırır.)
- Alfa 2 makroglobulin (Pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler.)

Gebelikte; hematolojik sistemde de bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Bunların başında plazma volüm artışı gelir. Volüm artışı en fazla 1. ve 2. trimesterde olmak üzere 24. haftada en yüksek düzeye ulaşır (56).

Gebelikte artan plazma volümüne ek olarak değişen hemostatik mekanizmalar trombüs oluşmasına yatkınlık oluşturmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler fetoplasental dolaşımın sürdürülebilmesi için zorunlu olmakla beraber, kadınları gebelik ve puerperium sırasında tromboz açısından gebe olmayan kadınlara göre yaklaşık 4-10 kat daha riskli bir hale getirmektedir.

Hiperkoagülasyona bağlı olarak derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli gibi venöz tromboembolik durumlar, serebral iskemi, RSA, IUGG, preeklampsi ve ablatio plasenta gibi vasküler patolojiler gelişir (57).

Normal gebeliklerin yaklaşık %6-10'unda özellikle 3. trimester sonuna doğru herhangi bir obstetrik komplikasyona yol açmayan hafif bir trombositopeni görülmektedir (58) .

Gebeliğin koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi gebeliğin 2. trimesterinden itibaren belirgin hale gelmektedir. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gebelik sırasında artış gösterir (59). Faktör VIII koagülan aktivitesi ve von Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar.

Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyrederek. Gebelik sırasında Faktör XI ve XIII düzeyi ise % 70'lere varan bir azalma göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte esasen önemli bir değişiklik göstermedikleri söylenebilir (60).

Gebelik sırasında hafif artış gösteren fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ise fibrin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Gebelikte arttığı düşünülen fibrino peptit A düzeyleri de yine fibrin oluşumunun arttığını göstermektedir (59,60).

Bütün bu değişikliklere bağlı olarak sağlıklı bir gebelikte geçici bir hiperkoagülabilité dönemi gelişmektedir. Trombofili; edinsel ya da kalıtsal olabilen tromboza eğilimin arttığı pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir.

2.2.7.1. Akkiz-Edinsel Trombofililer:

- ❖ İmmobilite
- ❖ İleri yaş
- ❖ Malignite
- ❖ Akut medikal hastalık
- ❖ Majör cerrahi
- ❖ Travma
- ❖ Spinal kord yaralanması
- ❖ Gebelik, postpartum dönem
- ❖ Konjenital myeloproliferatif hastalıklar (KMPH)
- ❖ Antifosfolipid antikor sendromu (APAS)
- ❖ İlaçlar: Oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, kemoterapi
- ❖ Obezite
- ❖ Santral venöz kateterizasyon

APAS, otoimmün nedenli edinsel trombofilik bir hastalık olup, venöz, arteriyel trombüs veya gebeliğe bağlı komplikasyonlarla birlikte kanda APA'ların saptanmasıyla karakterizedir (61). APA genel popülasyonun %1-5'inde tespit edilmesine rağmen, bu vakaların yalnızca küçük bir kısmında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (61).

APA, hücre yüzeyinde bulunan anyonik membran fosfolipidlerine bağlı bulunan proteinlere karşı oluşan otoantikorlardır (61). Bu grup antikorlar; lupus antikoagülanı (LA), antikardiyolipin antikorları (ACA) ve anti-beta2 glikoprotein-1 (GPI) otoantikorlarıdır.

APAS'ın temel klinik bulgusu herhangi bir organ veya dokuda venleri, arterleri veya küçük damarları tutan trombozdur. Avrupa Fosfolipid Projesi kapsamında yapılan 1000 kişilik bir kohort çalışmada, APAS'ın en sık VTE'ye yol açtığı görülmüştür (% 49). Arter kaynaklı tromboza daha az sıklıkla rastlanmaktadır (% 22,9). Gebelik morbiditesi sıklıkla erken (% 35.4) ya da geç (% 16.9) fetal kayıp olarak görülmektedir (62). Avrupa Obstetrik Antifosfolipid Sendromu kayıtlarına göre, en sık obstetrik komplikasyon RSA (% 53.8) ve geç fetal kayıp (% 31.2) olarak bildirilmektedir. Diğer olası obstetrik komplikasyonlar preeklampsi (% 9.5), eklampsi (% 4.4) ve ablatio plasenta (% 2.0) olarak bildirilmektedir (62).

Tanı için; en az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusunun bir arada bulunması gerekir.

Klinik kriterler:

1.Vasküler tromboz: Herhangi bir organda arterial, venöz, kapiller tromboz.

2. Gebelik morbiditesi:

- a)** 10. gebelik haftası üzerinde nedeni bilinmeyen morfolojik olarak normal görünümlü gebelik kaybı (1 veya daha fazla)
- b)** 10. gebelik haftasından önce nedeni belirlenemeyen 3 ve daha fazla abortus öyküsü
- c)** 34. gebelik haftası öncesinde ağır preeklampsi, eklampsi veya plasenta yetmezliği nedeniyle doğurtulmak zorunda kalınan gebelik (1 veya daha fazla)

Laboratuvar kriterleri:

1. ACA IgG veya IgM en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması
2. LA en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması
3. Anti-beta2 GPI IgG veya IgM antikorlarının en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması.

APA, kelime anlamı ile fosfolipitler ile etkileşime giren antikorlar anlamına gelir. APAS'ta kullanılan klinik anlamında ise negatif yüklü fosfolipitler ile ilişkiye giren otoantikorlar anlamına gelir. Bu otoantikorlar aslında plazmada mevcut protein yapısındaki kofaktörlere bağlanmaktadır ve eğer bu kofaktörler fosfolipitlere bağlı ise otoantikorlar dolaylı olarak fosfolipidlere etki etmektedir (61).

Fosfolipit otoantikorlarının hedefindeki antijenik kofaktörler; beta2-glikoprotein, protrombin, protein C, protein S, annexin V, kininogenler, faktör XII ve doku plazminojen aktivatörüdür (62).

APAS tanısına katkıda bulunan üç APA bulunmaktadır. Bunlar;

- 1) Lupus antikoagülan (LA)
- 2) Antikardiyolipin antikorları (ACA)
- 3) Anti-beta2 GPI antikorlarıdır.

Uzmanların çoğu, plazmadaki koagülasyon analizleri ile saptanan LA testinin daha spesifik olduğunu, ancak diğer iki testten (ACA ve Anti-beta2 GPI) daha az duyarlı olduğunu düşünmektedir. APAS olan bazı hastalarda bu üç antikorun tümü tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu üç antikorun aynı olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, farklı olan bu APA belki de birbiri ile ilişkili ancak belirgin şekilde farklı immunoglobulinler olarak görülebilir. Geçici pozitif test sonuçları ortaya çıkabileceğinden, APAS tanısı için 12 hafta arayla en az iki pozitif APA testi sonucu olmalıdır (63).

LA tanımı fosfolipit bağımlı pıhtılaşma testlerine dayanmaktadır. Fosfolipit bağımlı pıhtılaşma testlerinde, pıhtılaşma mekanizmasında yer alan enzim ve

kofaktörler LA ile etkileşime girerler ve pıhtılaşma süreleri uzar. LA testi pozitif çıkarsa bu olgu ilave testler ile doğrulanmalıdır (64).

ACA için standart referans reaktifleri mevcuttur ve sonuçlar IgG fosfolipidleri için "GPL" ve IgM fosfolipidleri için "MPL" (Ig M antifosfolipid birim/mL (MPL)/Ig G antifosfolipid birim/mL (GPL)) olarak adlandırılan uluslararası standart birimlerde rapor edilir. Kantitatif ACA'nın doğruluğu ve güvenilirliğine rağmen, tarihsel olarak bir şekilde sınırlı olmakla birlikte, mevcut konsensüs kılavuzları, pozitif bir antikardiyolipin sonucu için ACA IgG'nin 40 GPL veya ACA IgM'nin de 40 MPL'den (yani 99. persentilden daha büyük) daha büyük olmasını gerekli görmektedir (65).

APA testleri açısından aşağıdaki durumlar önemlidir (61):

- LA pozitifliği ACA pozitifliğinden daha belirleyicidir.
- Yüksek ACA titrelerinin belirleyiciliği düşük titrelerin belirleyiciliğinden daha fazladır.
- IgG ACA, IgM ACA'dan daha belirleyicidir.
- Birden fazla testin pozitif olması belirleyiciliği artırır.

Fosfolipitlere karşı oluşan otoantikörler dışında, genellikle enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve dolaşımda geçici bir süre için bulunan antikörler de vardır. Bu enfeksiyon bağımlı antikörler farklı antijenik bölgelere bağlanırlar ve APAS'a neden olmazlar. Otoantikörler ile enfeksiyona bağlı antikörleri ayırt etmenin yolu, testi 8-12 hafta sonra tekrarlayarak antikörlerin sürekliliğini göstermektir (66).

LA ve ACA, normal gebeliklerin sırasıyla yaklaşık % 0.2 ve % 2'sinde saptanır (67). Buna karşılık APA ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki ise çok belirgindir (67).

APA 'ya sahip gebelerin yaklaşık % 15-20'inde obstetrik komplikasyonlar gözlenir. Olumsuz obstetrik öyküsü bulunan, başka bir deyişle APAS olan gebelerin yaklaşık % 50-70'inde bir sonraki gebeliklerinde de olumsuz obstetrik sonuçlar gözlenir (62).

RSA olgularının % 7-25'inde APAS ana etiyolojik etken olarak bildirilmiştir (50). APA bulunan gebeliklerdeki fetal kayıpların % 50'si ikinci ve üçüncü

trimesterde gerçekleşen geç fetal kayıplardır ve bu dönemde gerçekleşen fetal ölümlerin % 30'unda APA pozitifdir. APAS olgularının % 15'inde preeklampsi, % 35'inde ağır IUGG bildirilmiştir (62).

APAS'a bağlı gebelik komplikasyonlarının odak noktasında plasenta yer alır. APA'nın plasentada oluşturduğu hasara yönelik iki temel mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi APA'ya bağlı oluşan trombozların neden olduğu hasarlar, ikincisi ve son yıllarda daha yoğun olarak üzerinde durulan ise APA'nın doğrudan trofoblast ve endotel hücreleri üzerine olumsuz etkileri sonucu oluşan plasenta hasarlarıdır (68).

Gebelikte APAS'ın tedavi hedefleri maternal ve fetal-neonatal sonuçları iyileştirmektir. İki derlemede, vaka serileri ve tedavi çalışmalarının APAS tanısı alan olguların iki gruba ayrılan bireyleri içerme eğiliminde olduğu vurgulanmıştır: 1) trombotik olaylar öyküsü olanlar ve 2) trombotik olaylar öyküsü olmayanlar. Trombotik bir olay geçiren APAS'lı kadınlar için, birçok uzman hamilelik süresince ve doğumdan 6 hafta sonrasına kadar heparin ile profilaktik antikoagülasyon önermektedir. Yayınlanan olgu serilerinin çoğuna kaydedilen hastalar da düşük doz ASA da almışlardır, ancak bu endikasyon için ASA eklenmesinin yararı bilinmemektedir. Maternal tromboembolizm riskini en aza indirmek için antikoagülan tedavi, doğum sonu dönemde minimum 6 hafta sürdürülmelidir.

Daha önce bir trombotik olayı olmayan APAS'lı kadınların optimal tedavisi iyi araştırılmamıştır. Bununla birlikte uzman görüşü, 6 haftalık postpartum antikoagülasyona ek olarak klinik izlem ya da doğum öncesi profilaktik heparinin kullanımına izin verilebileceğini düşündürmektedir. Bir meta-analiz, RSA olan ve APA pozitif olan kadınlarda, heparin ve düşük doz ASA'nın profilaktik kullanımının, gebelik kaybını % 50 oranında azaltabileceğini göstermiştir. Bu kombine tedavi tek başına düşük doz ASA veya prednizondan daha üstündür. Bu nedenle, sporadik fetal kayıp ya da herhangi bir RSA öyküsü olan ancak daha önce hiçbir trombotik öyküsü olmayan kadınlar için, gebelik sırasında heparin ve düşük doz ASA profilaktik dozlarda kullanımı ve doğum sonrası 6 hafta tedaviye devam edilmesi tez konusu olabilir. APAS'lı gebelerin tedavisi için önerilen diğer tedavi yöntemleri arasında kortikosteroidler ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) yer

alır. Tarihsel olarak kendi kendisi ile kıyaslama yöntemi kullanan birkaç olgu serisinde, prednizon ve düşük doz ASA ile tedavi edilen APAS'lı kadınlarda % 60-70 oranında başarılı gebelik oranı bildirmiştir. Bununla birlikte, tedavi ile ilgili çalışmaların meta-analizinde prednizon ve düşük doz ASA ile tedavi edilen kadınlarda gebelik kaybında azalma görülmemiştir. Bu çalışmaların doğrudan karşılaştırılması zordur çünkü çalışmaya alınan olguların farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ve doz rejimleri vardır ve birçok çalışma randomize edilmemiş ve kontrol grupları kötü çalışmalardır. APAS ile komplike olan gebeliklerde prednizonun etkinliği hala belirsizdir ve bu endikasyon için prednizonun profilaktik kullanımı ile ilişkili riskler nedeniyle sadece APAS'ın tedavisi için kullanılması önerilmemektedir. IVIG ile tedavi, olumsuz sonuçları heparin veya prednizon tedavisine dirençli olan az sayıda olguda değerlendirilmiştir. IVIG ile tedavi edilen hastalarda obstetrik komplikasyonlar nadirdir. Bununla birlikte, IVIG alan kadınların çoğu heparin veya prednizon ve düşük doz ASA ile tedavi edilmiştir. Küçük bir randomize kontrollü çalışmada, IVIG (+heparin ve + ASA) alan olguların, sadece heparin ve ASA ile tedavi edilen olgulardan daha fazla fayda sağladığı gösterilmemiştir. IVIG 'ın etkinliği uygun şekilde tasarlanmış çalışmalarda kanıtlanmadığından ve ilacın aşırı derecede pahalı olması nedeniyle rutin kullanımı için yeterli kanıt mevcut değildir (62,65).

2.2.7.2.Konjenital Trombofililer:

Spiral arterlerin trombozu ve plasenta maternal yüzeyindeki intervillöz boşluklarda meydana gelen trombozlar plasental perfüzyonun bozulmasına neden olabilir. Uteroplasental dolaşımın ortaya çıkardığı anormallikler; geç fetal kayıp, IUGG, plasental dekolman veya preeklampsiye neden olabilir. Maternal kalıtsal trombofili ile birinci trimesterde ortaya çıkan RSA arasındaki ilişki üzerine geniş ve çelişkili bir literatür vardır. Bu durumlar ayrı ayrı araştırılmakta ve tartışılmaktadır (69,70).

Yapılan bilimsel çalışmalara göre; fibrinolitik defektler ve RSA arasındaki ilişki ile faktör XII eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (31,71).

Prokoagülan mikropartiküller, hiperkoagülabileteye katkıda bulunur. Bu durum başarılı bir implantasyona ve fetal büyümeye engel olabilmektedir. Yapılan bir

çalışmanın verilerine göre; mikropartiküllerin erken ve geç açıklanamayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu (1691. Nükleotitte G→A) ve protrombin geninin etkilenmesi (20210. Nükleotitte G→A) en sık görülenlerdir. Üçüncü sıklıkla görülen diğer bir mutasyon, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan geni (677. nükleotitte C→T) etkilemektedir ve homozigot olanlarda tromboz için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye eğilim olmaktadır (73). Diğer kalıtsal trombofililer; PAI-1, aktive protein C rezistansı (APCR), protein S, protein C, faktör XII ve antitrombin III (AT III) eksiklikleri sayılabilir (74-77).

Pıhtılaşmayla ilgili tüm risk faktörleri, abortus, preeklampsi, ablatio plasenta, IUGG ve ölü doğum gibi trombozla ilişkili gebelik komplikasyonu riskini arttırmaktadır. Trombofili tipleri ile abortus zamanı (erken-geç dönem) değişmektedir. 31 çalışmadan elde edilen verilerle yapılan metaanalizde; trombofililerin hem erken hem geç gebelik kayıplarına neden olduğu halde ikinci trimester ve daha sonraki gebelik kayıpları ile daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (39).

Maternal intervillöz kan akımının en erken 8. gebelik haftasında oluştuğu düşünülecek olursa trombofiliye bağlı tromboz erken gebelik kayıplarını açıklayamayacaktır (78). Aynı zamanda trombofili ve RSA arasındaki ilişki FVL mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve Protein S eksikliğinde diğer trombofilik bozukluklardan daha kuvvetlidir (79).

Konjenital trombofili sebepleri aşağıdaki gibidir (69).

1. Faktör V Leiden Mutasyonu (FVL)
2. Protrombin (Faktör II) G20210A Gen Mutasyonu
3. Aktive Protein C Rezistansı (APCR)
4. Antitrombin III (AT III) Eksikliği
5. Metilen tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR C677T -A1298C) Enzim Eksikliği
6. Hiperhomosisteinemi

7. Protein C Eksikliği
8. Protein S Eksikliği
9. Disfibrinojenemi
10. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Gen Mutasyonu

Nadir Rastlanan Diğer Kahtsal Trombofili Nedenleri

- Lipoprotein a yüksekliği
- Doku faktörü ve plazminojen aktivatör eksikliği
- Faktör VIII, IX ve XI, fibrinojen düzeyindeki artış, trombin aktive edici fibrinoliz inhibitör düzeyinde artış

2.2.7.2.1. Faktör V Leiden (FVL) Mutasyonu

Faktör V, plazma yarı ömrü 12-36 saat olan büyük bir glikoproteindir. Faktör V geni ise kromozom 1q21-q25'te olup 70 kb uzunluğunda olup ve 25 ekzon içermektedir. Faktör V'in asidik bölgeleri yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar (80).

FVL mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasit dizisinin 506. pozisyonundaki glutamin yerine arginin geçmesi sonucu oluşur. Normal pıhtılaşmada APC; faktör Va ve faktör VIIIa'yı spesifik bölgelerde ayrılma ile inaktive eder. Mutant faktör V normaline göre on kat daha yavaş inaktive olmakta, dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. Faktör V mutasyonunun varlığında bu faktörün ayrılması inhibe olur, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar (81).

Bu mutasyon, gebe olmayan bireylerde APCR'nin yaklaşık % 95'inden sorumludur ve bilinen en sık kalıtsal tromboza eğilim durumudur (81). Kalıtımı otozomal dominant olup, genel insidans toplumda heterozigotlar için % 3.6-8, homozigotlar için % 0.02-0.1 arasında değişmektedir (81).

FVL mutasyonunun sıklığı beyaz kadınlarda % 3-7 arasındadır. Homozigot (çift alleli) olanlar, heterozigot (tek alleli) olanlara kıyasla tromboembolik risk açısından daha yüksek risklidir. Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (82).

FVL mutasyonunun, gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği kanıtlanmıştır (83). FVL mutasyonunun prevalansı 1. ve 2. trimester

gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır ve RSA ile de ilişkilidir. Ancak FVL mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (82-84).

Tromboembolik hastaların % 20-40'ında FVL heterozigot mutasyonu mevcuttur. Emboli atağı geçirmeyen birçok kadında da heterozigot mutasyon bulunabilir. FVL mutasyonu nedeniyle varolan trombotik predispozisyonun, takip eden gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği hipotezi birçok yazar tarafından test edilmiş ve kanıtlanmıştır (83) .

2.2.7.2.2. Protrombin (Faktör II) G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (PT), K vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. PT geni 11. kromozomun sentromere yakın kısmında, 21 kb uzunluğunda, 14 ekzon ve 13 introndan oluşmaktadır (85).

PT, Faktör Xa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan trombin ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan protrombin fragman 1.2 oluşur (85).

Tek bir baz çiftinin (bç) yer değiştirmesiyle meydana gelen mutasyon PT seviyelerini arttırmaktadır. Dolayısıyla tromboemboli için risk artar.

1996'da Poort ve arkadaşları; PT geninin 3'-untranslated bölgesindeki G20210A polimorfizmini tanımlamışlar ve bunun plazmada artmış PT düzeyleri ve tromboza eğilimle birlikte olduğunu belirtmişlerdir (76).

Heterozigot mutasyon, beyaz popülasyonda % 2-3 olarak görülür. Gebelikteki tromboembolilerin % 17'sinden sorumludur (85).

PT gen mutasyonu tanısı genetik olarak konur. Her ne kadar dolaşımdaki faktör II seviyesi artmış olsa da klinik pratikte faktör II seviyesi veya aktivitesini taramak yararlı değildir. Çünkü normal popülasyonda da miktarı çok değişkendir (85).

2.2.7.2.3. Aktive Protein C Rezistansı (APCR)

APC'ye karşı azalmış antikoagülasyon durumu olup, protein C yolundaki herhangi bir anomaliye bağlı gelişebilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu FVL olarak

adlandırılan, faktör V geninde 506. pozisyonda glisinin argininle yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir mutasyona dayanır. Bu da APC'nin inaktivasyonuna karşı faktör Va proteinini dirençli kılar. APCR'nin geliştiği bu durumdan, faktör V ve VIII düzeylerindeki artışın ve serbest Protein S düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğu belirtilmiştir (84).

2.2.7.2.4. Antitrombin III (AT III) Eksikliği

Antitrombin III (AT III); heparin kofaktör I olarak da bilinir, doğal bir antikoagülandır. Faktör IXa gibi pıhtılaşma kaskadı içerisindeki trombini (faktör IIa), faktör Xa'yı ve diğer serin proteazları inhibe eder. Karaciğerde sentezlenir, plazmada 150 mikrogram/ml bulunur ve en etkili antikoagülandır (86).

AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13.4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır. AT III'ün yarı ömrü yaklaşık 2.8 ila 4.8 gündür ve koagölasyon faktörü proteazın aktif bölge serin kalıntısı ile etkileşime giren Arg393-Ser394 pozisyonunda reaktif bir merkeze ve reaktif merkezden farklı olan bir heparin bağlama bölgesine sahiptir (86).

AT III'ün plazma seviyeleri etnik gruplar arasında benzer görülmektedir. Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip 1 defekt; daha sık görölüp hem antijen düzeyleri hem de plazma aktivitesinde paralel bir dūřme ile seyretmektedir. Bu tip defekte sebep olan pek çok delesyon, çerçeve kayması (frame shift) mutasyonu ve anlamsız (nonsense) mutasyon bulunmaktadır. Tip 2 defektte antijen seviyeleri normal veya normale yakın olup, fonksiyonel bölgelerdeki mutasyonlar nedeniyle plazma aktivitesinde azalma söz konusudur (87, 88).

AT III eksikliği kalıtsal veya edinsel olabilir. Kalıtsal eksiklikler AT III gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Edinsel eksiklikler, fonksiyonel AT III'ün; karaciğer hastalığı, warfarin tedavisi, akut tromboz veya yaygın intravasküler koagölasyon (DIC), nefrotik sendrom gibi bozulmuş üretiminden kaynaklanabilir (89).

AT III eksikliğinin kalıtımı değişken penetrasyon ile otozomal dominant olarak kalıtılır ve kalıtsal trombofilik durumların en trombojenik olanıdır. Homozigot formu yaşamla bağdaşmaz. Hayat boyu en az %50 tromboz riski vardır. Heterozigot mutasyonun prevalansı dūřüktür. 1/2000-1/5000 arasındadır. VTE öyküsü olan vakaların sadece %1'inde görölmemektedir (90-93).

RSA ile ilişkisini gösteren yeterince veri bulunamadığı için bu hastaların değerlendirilmesinde AT III bakılması önerilmemektedir(89).

2.2.7.2.5. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR C677T-A1298C) Enzim Eksikliği

MTHFR geni 1. kromozom kısa kolunun 363. bölgesinde yer alır. Genin toplam büyüklüğü 1980 bp, tahmini molekül ağırlığı 74,6 kDa'dır. Enzim; 5,10- metilen tetrahidrofolat'ı, 5-metiltetrahidrofolat'a dönüştürmede görevlidir. MTHFR mutasyonunun toplumda görülme sıklığı %12 olarak bildirilmektedir (94). Enzim etkinliğinin düşük olduğu iki ayrı genetik polimorfizm saptanmıştır. Homozigot bireylerde etkinlik normalin % 35'ine geriler. Aynı düzeyde olmasa da heterozigot bireylerde de enzim etkinliği azalmakta, homosistein düzeyi yükselmektedir (62).

Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden hiperhomosistinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir (95).

Son çalışmalarda MTHFR mutasyonlarının toplumda çok sık görüldüğü, folik asit eksikliği olmayan mutantlarda homosistein düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle MTHFR mutasyonları ile RSA arasındaki ilişki tartışmalıdır (96).

2.2.7.2.6. Hiperhomosisteinemi

Homosistein; metyoninden türer, plazmada 5-15 mikromol/litre konstrasyonunda bulunur. Hücre içinde homosistein, sistatyonin B sentetaz ile sistatyonine trans sülfüre olur veya MTHFR ve metilen sentetazın yer aldığı bir yolla metyonine dönüşür. Bu metabolik yolda folik asit (B9), vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir (97). Azalmış folat, B6 ve B12 vitaminlerinin eksikliğinde homosistein düzeyi artar. Bu nedenle B6,9,12 vitamini desteği, homosistein artışını önleyebilir (81, 98).

Homosistein, endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde, koagülasyon sistemleri üzerinde rol oynar. Serbest radikal artışı durumunda otooksidasyona

uğrar ve artmış oksidatif stres preeklampsi ile sonuçlanabilir. Homosistein artışı, protein C aktivitesindeki azalma ve plazminojen aktivatörlerinde düşüşe yol açarak koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur (99).

Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada, serumda açlık ve metyonin yüklemesinden sonra homosistein düzeylerinin tayini önerilmektedir. Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir (99,100).

❖ Hiperhomosisteinemiler 3 gruba ayrılabilir

- I. hafif (15-30 $\mu\text{mol/L}$)
- II. orta (30-100 $\mu\text{mol/L}$)
- III. ciddi (>100 $\mu\text{mol/L}$)

Homosistein düzeyi iyon değişim kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek performanslı likid kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) yöntemleri ve ELISA ile belirlenebilir. Oral metyonin yükleme testinde vücut kilogramı başına 0.1 gr metyonin verilip 4-8 saat arasında tekrar ölçüm yapılır (96).

Hastalığın moleküler genetik tanısında sistatyonin-beta sentaz (CBS) ve MTHFR enzimlerini kodlayan genlerde mutasyonlar (MTHFR'in termolabil varyantı gibi) tanımlanmıştır. Bu genetik bozukluklar dışında başka mutasyonların da varolduğu düşünülmektedir (99,100).

Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle % 30-50 azalır (101). RSA ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. Günümüzde homosistein düzeylerinin tetkikini destekleyecek yeterli kanıt bulunmasa da; anormal uteroplental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin geliştiği konusunda kuvvetli kanıtlar vardır (81, 102). Erken gebelik kayıplarının değerlendirildiği bir meta-analizde hiperhomosisteinemi ve abortus arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (103)

2.2.7.2.7. Protein C Eksikliği

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerden sentezlenen 62 kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir ve yarı ömrü 6-8 saattir. Protein C, bir proteaz inhibitörü olup, eksikliğinin prevalansı % 0.15-0.8 arasındadır. VTE olan hastalarda sıklığı % 2.7-4.6 arasındadır (104).

Protein C geni 2. kromozomdadır 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (2q13-2q14). Protein C geninde şimdiye kadar 160'dan fazla mutasyon tarif edilmiştir (101,102). Protein C genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer. İki tip eksiklik tanımlanmaktadır (104-106).

- Tip I Protein C eksikliği: Protein C miktarı azalmıştır, dolayısıyla fonksiyonel testler de bozuk sonuçlanır.
- Tip II Protein C eksikliği: Protein C miktarı normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur.

Protein C, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından kesilerek APC halini alır. APC, Faktör Va ve Faktör VIIa'yı selektif olarak proteolize uğratar. Protein C eksikliğinde artmış koagülasyondan dolayı RSA, preeklampsi ve IUGG gibi gebelik komplikasyonları görülebilir (107).

Tromboz sonrası akut dönemde, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, oral antikoagülan kullananlarda, DIC'te, APAS 'ta ve uzun süre hastanede yatan kişilerde edinsel olarak Protein C düşük bulunabilir (108).

2.2.7.2.8. Protein S Eksikliği

Protein S geni kromozom 3p11.1-11.2'de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır. Aktive olmuş Protein C'nin temel kofaktörü, 69 kD molekül ağırlıklı K vitaminine bağımlı bir glikoproteindir. Temel olarak karaciğer tarafından daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir (109,110).

Protein S, APC'nin Faktör Va ve Faktör VIIa'yı inaktivasyonunda enzimatik kofaktördür. Plazmada % 40'ı serbest, % 60'ı C4b- bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı halde dolaşır. Sadece serbest kısmı APC'ye kofaktörlük yapar. Protein S kendisi de tenaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir ve bu reaksiyon

APC'den bağımsızdır. Protein S ayrıca tirozin kinaz reseptörüne ve damar düz kas hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre proliferasyonuna katılır. Üç tip eksiklik tanımlanmıştır (104-106,111):

- Tip I Protein S eksikliği: Total ve serbest Protein S miktarları azalmıştır ve fonksiyonel testler de bozuk bulunur.
- Tip II Protein S eksikliği: Total ve serbest Protein S miktarları normaldir, Protein S fonksiyonu bozuktur.
- Tip III Protein S eksikliği: Total Protein S miktarı normaldir, serbest Protein S miktarı azalmıştır, fonksiyonel test te bozuktur.

Protein S eksikliğinin laboratuvar tanısı oldukça zordur ve bu konuda hala bir standardizasyon sağlanamamıştır. Her üç tip eksiklikte de fonksiyonel bozukluk olduğundan taramada fonksiyonel testlerin kullanılması önerilmekle birlikte mevcut fonksiyonel testlerin özgüllüğünün düşük olması ve APCR olan hastalarda yanlış sonuçlar vermesi fonksiyonel testlerin kullanılmasını kısıtlamaktadır. Öte yandan Protein S'in plazmada bağlı ve serbest fraksiyonlarının olması, C4b-BP miktarının akut faz reaktanı olarak değişik durumlarda artıp azalabilmesi immunolojik testleri de komplike hale getirmektedir (105, 112, 113).

Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (114).

Tromboz sonrası akut dönemde, gebelikte ve APAS'ta serbest Protein S düzeyi azalabilmektedir. Oral antikoagülan kullananlarda, karaciğer yetmezliği olanlarda, oral kontraseptif kullananlarda ve uzun süre hastanede yatan kişilerde ise hem serbest hem de total Protein S düzeyi azalmaktadır. Akut inflamasyon sırasında C4b-BP miktarı artmakta ve serbest Protein S fraksiyonu bağlı fraksiyona kaymaktadır. Bu durum serbest Protein S düzeyini relatif olarak azaltmaktadır. Protein S eksikliğini yorumlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (113).

2.2.7.2.9. Disfibrinojenemi

Fibrinin solübl prekürsörü olan fibrinojen, karaciğerde sentezlenen, 340 kDa ağırlığında bir proteindir. Fibrinojen, fibrin pıhtısı oluşumunda primer substrattır. Fibrinojenin trombin tarafından proteolitik olarak parçalanması sonrası

fibrinopeptid A ve B'nin salınması ve polimerizasyonunu takiben, solübl olmayan fibrin monomerleri oluşur (115).

Fibrinojenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 1.5–3.5 g/l, yarı ömrü de yaklaşık 3-5 gündür (115). Klinik fenotipi tahmin edilememektedir. 250'den fazla olgunun olduğu bir derlemede hastaların % 53'ü asemptomatik kalmış, % 26'sında kanama, % 21'inde tromboz saptanmıştır. Bu olgularda tromboz riski, edinsel risk faktörleri ve diğer trombofili nedenlerinin varlığında artar. Hem arteriyel hem de venöz tromboz gelişebilir ve arteriyel tromboz sıklığı venöz trombozdan daha azdır. Bazı disfibrinojenemili olgularda cilt nekrozu tanımlanmıştır. Bu olgulardaki tromboz riski iki mekanizma ile açıklanabilir (115):

- I. Anormal fibrinojenin trombini bağlama bozukluğu nedeniyle trombin düzeylerinde artışa neden olması
- II. Anormal fibrinojenin oluşturduğu fibrin pıhtısının plazmin degradasyonuna dirençli olması.

Son zamanlarda, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan olgularda yüksek disfibrinojenemi sıklığı dikkat çekmiştir (115).

Trombin zamanı, disfibrinojenemi için genellikle en hassas testtir. Eğer trombin zamanı normalse disfibrinojenemiden uzaklaşmaktadır. Fibrinojen ölçümü için fonksiyonel veya immunolojik tanı yöntemleri kullanılabilir. Ancak disfibrinojenemi olsa dahi sonuçlar normal çıkabilir. Spesifik genetik defekti tespit etmeye yönelik standart bir teknik halen bulunmamaktadır (115). RSA ile ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur (97, 116).

2.2.7.2.10. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) Gen Mutasyonu

Fibronolitik sistem vücutta pıhtılaşma, doku iyileşmesi, tümör invazyonu, anjiyogenez gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmada rol oynamaktadır (117). Normal gebelik, pıhtılaşma faktörlerinin artması ve fibrinolitik aktivitenin ve antikoagülanların etkisinin azalması ile hiperkoagülabilité durumu olarak tanımlanmaktadır (118). Fibrinolitik sistemin baskılanması ile ortaya çıkan bu hiperkoagülabilité durumu, gebelikte ortaya çıkabilecek olan tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi gibi tromboembolik komplikasyonların patofizyolojisini kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir

(118). Fibrinolitik aktivitedeki bu azalmanın, fibrinolitik sistemin ana inhibitörü olan PAI-1 artışından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (118). Yapılan araştırmalarda, PAI-1 molekülünün, PAI-2 ve PAI-3'e kıyasla, fibrinolitik aktivitenin inhibe edilmesinin % 60'ından sorumlu olduğu görülmektedir (119,120).

Fibrinolitik sistemin ana proteaz proteini, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından aktive edilen, plasminojendir. (117,121). Plazminojen, uPA ve tPA tarafından plazmine dönüştürülür, plazmin de fibrini, çapraz bağlı fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. **(Şekil 5)**, (121). PAI proteinleri; PAI-1, PAI-2, PAI-3, C1-esteraz ve nexin proteazıdır (121). uPA ve tPA plazminojendeki arjinin, valin bağınyı yıkararak, plazminojeni plazmine dönüştürür. uPA daha çok perisellüller alanda faaliyet gösterirken, tPA dolaşımda görev almaktadır. (122). uPA, doku yıkımı, inflamasyon reaksiyonları, trofoblast invazyonu ve kanser patofizyolojisi gibi bir çok fizyolojik ve patofizyolojik mekanizmada rol oynamaktadır (123,124). uPA ve tPA'nın tek zincirli ve çift zincirli formları bulunmaktadır (120,125). PAI-1 proteini tPA'nın hem tek zincirli formunu, hem de çift zincirli formunu inhibe edebilirken, PAI-2 çift zincirli formunu inhibe etmektedir (126).

45 kDA moleküler ağırlığa sahip olan PAI-1 proteini, 379 veya 381 aminoasitten oluşan serpin ailesine ait tek zincirli glikoprotein yapıda bir proteaz inhibitörüdür. PAI-1'in üç formu bulunmaktadır; aktif, pasif ve substrat form. Aktif form tPA veya uPA ile birleşerek 1:1 sitokiyometrik bir kompleks oluşturur. Bu kompleks hedef proteinaz olmadan inaktif olarak bekler (127). Bu kompleksin aktif hale geçmesi için P1-P1' serpin yarığına, reaktif merkez döngüsünün β -düzlem üzerinden eklenmesi ile gerçekleşmektedir (128). Hücrelerden aktif form salgılanır. Aktif form dolaşımda spontan olarak hızlı bir yapısal değişikliğe uğrar. Böylece yarılanma ömrü 1 saat olacak şekilde latent forma dönüşür. (129). Aktif formda, PAI-1' inaktif merkezi yüzeyde bulunurken, latent formda protein globül içine batmış haldedir. Aktif PAI-1' in latent PAI-1' e dönüşüm mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Denatüran ajanların uygulanması ile invitro ortamda reaktivasyon sağlanabilir. Ancak invivo reaktivasyonun mekanizması ve fizyolojik rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla beraber Lambers ve arkadaşları tarafından fosfatidilserin veya fosfatidilinositol içeren veziküllerde fosfolipid aracılı latent PAI-1 aktivasyonu gösterilmiştir. Buna göre damar hasarı

bölgesindeki plateletler veya kopan hücrelerin membranları yoluyla latent PAI-1 aktifleştirilmekte ve böylelikle trombüsün proteolitik stabilitesi arttırılmaktadır (130).

PAI-1 geni için promotor (5' terminal sonlanma) ve 3'untranslated (3' terminal sonlanma) bölgede tanımlanmış toplam 9 polimorfizm vardır (131). Tek baz değişimi polimorfizmi (-844, 9785, 11053, 12078 bç), tek nükleotid insersiyon/delesyon polimorfizmi (-675 bç'de), dinükleotid tekrar polimorfizmi (-153 ve 7843 bç'de), 9 nükleotid insersiyon/delesyon polimorfizmi (-11,320 bç'de) ve sınırlayıcı fragmant uzun polimorfizmi (HindIII). Bu polimorfizimlerin varlığı PAI-1 üretiminde farklılıklara yol açmaktadır (131). (**Tablo 3**).

Tablo 3: PAI-1 Gen Polimorfizimleri

Lokalizasyon	Baz çifti (bç)	Tip
Promoter	-844 -675 -153	G/A 4G/5G CA(n)
İntron 4	7,843	CA(n)
Ekzon 8	9,785	G/A
3'UT	11,053 11,320 12,078 18.9k	T/G ±CGCGCCCCC G/A HindIII

(Nordt ve ark. 2001'den adapte edilmiştir.)

En sık çalışılmış PAI-1 genetik varyantı, promotorun -675. pozisyonuna lokalize olan 4G/5G insersiyon/delesyon polimorfizmidir. Bu polimorfizm, 4 veya 5 guanin nükleotid dizisine neden olur (4G veya 5G) ve ortaya çıkan farklı alleller PAI-1 ifadenmesinde değişikliklere yol açar (131).

Her iki polimorfizme bağlı olarak uyarıcılara karşı artmış bir cevap gelişmektedir (132). 5' transkripsiyon başlatıcı bölgenin 4G/5G polimorfizmi ise PAI-1 seviyelerini direkt olarak etkilemektedir (133). Yüksek serum PAI-1 düzeyleri ile ilişkilendirilen 4G/5G polimorfizmi, PAI-1 promotor bölgesine 675 bç uzaklıkta konumlanmaktadır (134).

5G allel hem transkripsiyon faktörüne hem baskılayıcı proteine bağlanırken 4G alleli sadece transkripsiyon faktörüne bağlanır ancak baskılayıcı proteini bağlamaz (135). Bu nedenle 4G alleli için homozigot olan bireylerde daha yüksek PAI-1 düzeyleri gözlenir (136). Eriksson ve arkadaşları, 4G alleli için homozigot bireylerin 5G için homozigot olan bireylere göre belirgin olarak daha yüksek plazma PAI-1 seviyeleri sergilediğini göstermiştir. 4G alleli ve 4G/4G genotipi artmış plazma aktivitesi ile ilişkilidir (133).

Dolaşımdaki PAI-1 düzeyleri çoğunlukla platelet kaynaklı olmasına rağmen fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotelial hücreler, hepatositler, inflamasyon hücreleri ve plasental hücreler PAI-1 sentezleyebilirler (137).

Sağlıklı bir gebelikte PAI-1 plazma seviyeleri kademeli olarak artmakta ve 32-40. haftalarda en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Doğumdan 5-8 hafta içinde PAI-1 seviyeleri doğumdan önceki seviyelere ulaşmaktadır (118). Gebe olmayan kadınlarda PAI-1 plazma seviyeleri değişkenlik göstermektedir (55 ± 17 ng/mL) (138). Üçüncü trimesterde PAI-1 seviyeleri, gebe olmayan kadınlara göre 3-5 kat yüksek tespit edilmiştir (138). PAI-1 seviyelerindeki bu artış hormonal etkilere bağlanmaktadır (139). Prepartum ve peripartum PAI-2 plazma düzeyleri de artmış tespit edilmektedir (126). Hem PAI-1 seviyeleri hem de PAI-2 seviyeleri plasentanın uterustan ayrılması ile hızlıca azalmaktadır, fakat doğumdan sonra sekiz haftaya kadar PAI-2 dolaşımda tespit edilebilir (118).

PAI-1' in hem aktivasyon hem de antijen ölçümü yapılabilir. PAI-1 antijen tüm PAI-1 formlarını kapsar (aktif, inaktif, latent, serbest, vitronektine veya t-PA' e bağlı). PAI-1 antijeninin plazma konsantrasyonları 6 ila 80 ng/ml arasındadır. Biyosentez hızı yüksek olmakla beraber 8-10 dakikalık kısa yarılanma ömrü nedeniyle göreceli olarak düşük plazma seviyelerine sahiptir (140).

Yaş, ırk, cinsiyet, östrojen seviyesi, genetik faktörler, insülin direnci, total kolesterol ve plazma fibrinojen seviyeleri, alkol tüketimi, sigara içimi, diyet ve fiziksel aktivite PAI-1 düzeyini etkileyen faktörlerdir (141).

PAI-1 seviyeleri hastalıkların akut fazlarında hızla birkaç kat yükselir. Bu nedenle sağlıklı ve çeşitli hastalıklara sahip insanlarda hem plazma PAI

konsantrasyonları hem de aktivitesi büyük oranda farklılık gösterir. İnflamatuvar cevapta, akut akciğer hasarında, sepsiste, endotoksemilerde, meningokoksik sepsiste ve lökopeni durumlarında yüksek PAI-1 düzeyleri bulunur. Akut hasar ve inflamasyon durumlarında artış göstermesi nedeniyle PAI-1 akut faz reaktanı olarak görülmektedir (141).

PAI-1 eksikliği genellikle travma veya cerrahi sonrası anormal kanama ile ilişkilendirilmektedir (142,143). PAI-1 gen eksikliği olan farelerde yapılan araştırmalarda, plasental implantasyonun kusurları geliştiği gösterilmiştir (144). PAI-1'in fazla salgılanmasına yol açan mutasyonlara sahip fareler üzerinde yapılan araştırmalarda tromboembolik olaylarda artış olduğu tespit edilmiştir (121). İnsanlarda yapılan çalışmalarda PAI-1 seviyelerinin vasküler hastalıklar, fibrozis, tümör metastazı, preeklampsi, RSA, IUGG gibi hastalıklar ile doğrudan ilişkili olabileceği gösterilmiştir (145-148). Bu hastalıkların ortaya çıkmasında implantasyona etki eden faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (123). İmplantasyon, kısmen düşük oksijenli bir ortamda (% 3), plazminojen aktivasyon sisteminin inhibe edilmesiyle beraber birçok adezyon molekülü, büyüme faktörleri, sitokinler, interlökinler ve birçok hormon tarafından düzenlenen kompleks bir süreçtir (123,149,150). Trofoblastların implantasyon derinliğini düzenleyen etkilerin metallaproteinaz 1 (TIMP-1) ve PAI-1 düzeylerinin artması ve uPA düzeyinin azalması olduğu düşünülmektedir (123). Trofoblastlardan salgılanan PAI-1 ve PAI-2 moleküllerinin implantasyon ve invazyon derinliğini kontrol ettikleri düşünülmektedir (150,151). Ektopik ve molar gebeliklerin plasenta yataklarında PAI-1 molekülü tespit edilememiştir, bu sebeple PAI-1 molekülünün eksikliğinin kontrolsüz bir invazyona yol açabileceği düşünülmektedir (152). Trofoblastların, ekstraselüler matrikse invazyonu, metalloproteinaz, doku metalloproteinaz inhibitörü, uPA ve PAI-1 molekülünün, ekstraselüler matriks yıkımı üzerindeki etkisi ile kısıtlandığı düşünülmektedir (153). PAI-1 molekülü ekstraselüler matriks yıkımını üç farklı şekilde etkilemektedir. İlk olarak PAI-1 direkt olarak uPA aktivitesini baskılamakta ve bu yolla plazminin proteolitik etkisini sınırlandırmaktadır (127). İkinci olarak PAI-1 uPA moleküllerine bağlanmakta ve bu kompleks hücre yüzeyindeki ürokinaz ve düşük dansiteli lipoprotein ilişkili protein reseptörlerine bağlanmasını ve endositozunu engellemektedir (154). PAI-1 molekülünün hücre düzeyindeki

etkilerini gösterebilmesi için ürokinaz reseptörünün, düşük dansiteli lipoprotein ilişkili protein reseptörüne bağlanması ve JAK/STAT sinyal yolağını kullanarak transkripsiyon proteinlerini aktive etmesi gerekmektedir (155). Üçüncü olarak PAI-1'in dokularda TNF-alfa sentezini artırarak invazyonu engellediği düşünülmektedir (156).

Trofoblastlar, in vivo ve in vitro ortamlarda PAI-1 ve PAI-2 sentezleyebilirler (157). PAI-1 ve PAI-2 sitotrofoblastların stoplazmasında ve sinsisyotrofoblastların plazma membranlarında ve stoplazmalarında tespit edilmiştir (157). İmmun boyama yöntemleri ile invaze olan trofoblastlarda özellikle vasküler ve ekstrasvillöz interstisyel trofoblastlarda PAI-1 aktivitesi gözlemlenmiştir (152). İnsan plasentasında PAI-1 seviyeleri ve mRNA ekspresyonu özellikle desidual tabakanın ekstrasvillöz sitotrofoblastlarında, koryonikvillöz ağaçta, koryonik tabakada ve bazal tabakada gösterilmiştir (158). Villöz sinsisyotrofoblastlarda ise dominant PAI, PAI-2 olarak tespit edilmiştir (159). Hem PAI-1 hemde PAI-2'e ait mRNA'lar kültürde üretilen sitotrofoblastlardan birinci trimester ve term plasentalardan izole edilmiştir (159). Ayrıca PAI-1 ve PAI-2 'nin "uterin natural killer" hücrelerinden de salgılandığı tespit edilmiştir (160).

İmplantasyon ve plasantasyon sırasında invaziv özellikler kazanan sitotrofoblastlar fetomaternal kan dolaşımının sağlanmasında kilit rol oynamaktadırlar. Bu süreç, maternal hücreler ve trofoblastlardan salgılanan birçok molekülün hassas kontrolü altındadır (149). Trofoblastlar ve malign tümörler dokulara invaze olurken aynı biyokimyasal medyatörleri kullanmaktadırlar (161,162). PAI-1 molekülü trofoblastlarda invazyonu inhibe ederken, tümör hücrelerinde metastazı kolaylaştırmaktadır (162). Bu sebeple bazı tümörlerde PAI-1 yüksekliği kötü prognozu gösteriyor olabilir (162). PAI-1/uPA/uPA reseptörü düşük dansiteli lipoprotein reseptör bağlantılı protein reseptörleri tümör hücrelerinin göçünü başlatan faktör olarak gösterilmektedir (162,163). Premalign ve malign ekstrasvillöz trofoblastların (JAR ve JEG-3 mutasyonuna sahip koryokarsinom hücreleri) hiperinvaziv özellik kazanmasında metalloproteinaz-1 (TIMP) ve PAI-1 etkisinin ve reseptörlerinin down regülasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (161).

PAI-1'in seviyelerinin gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasındaki etkisi literatürde halen tartışma konusudur.

PAI-1'in aterotromboz oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalar olup koroner kalp hastalarında dolaşımdaki PAI-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (135). PAI-1 4G aleli 5G'ye oranla transkripsiyonel olarak daha aktiftir. PAI-1 4G/5G polimorfizminin iskemik stroke (inme) olaylarıyla bağlantısı olduğuna dair deliller mevcuttur (136). Değişik çalışmalarda elde edilen veriler PAI-1 polimorfizminde 4G/4G varyantının kalıtsal bir koroner risk faktörü olduğunu ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı ve myokardial iskemiye katkısı olabileceğini desteklemektedir (164,165). Yüksek PAI-1 aktivitesi ve 4G varyantının miyokard infarktüsü riskini artırdığı düşünülebilir (166).

PAI-1 değişik kanserlerde kanser hücrelerinin bazal laminaya invazyonunda önemli rol oynayan metalloproteinaz aktivitesini etkilemekte, perivasküler boşluktan tümör dokusuna endotelial hücre migrasyonunu artırarak anjiogenez için anahtar görevi üstlenmektedir. Bu özellik PAI-1'in kanser progresyonuna katkısını açıklamaktadır (167). PAI-1 aktivitesinin trombozla bağlantısı olması nedeniyle gebelikte maternal dolaşımı, dolayısıyla plasental dolaşımı da etkileyebileceğini düşünebiliriz. Bu bağlamda, PAI-1 aktivitesinin daha yüksek olduğu 4G/4G polimorfizminin gebelik kayıplarıyla ilişkisi olabileceği akla gelmektedir (144).

Preeklampsi; gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ortaya çıkan, hipertansiyon, proteinüri ve plasental anormalliklerle karakterize bir hastalıktır (168). Mekanizması halen tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, hastalığın plasentanın invazyon kusurundan ve annenin spiral arterlerinin yeniden modellenmesinde kaynaklı olabileceği kabul edilmektedir. Bu iki patofizyolojik mekanizmanın ortaya çıkmasında PAI-1 seviyelerinin etkili olabileceği düşünülmektedir (169).

Ancak preeklampsi oluşumunda PAI seviyelerinin ne derecede etkili olduğu henüz tespit edilememiştir (170). Preeklampsi olgularında yapılan araştırmalarda, sitotrofoblastların Raf kinaz inhibitör proteini (RKIP) salgılamadığı gösterilmiş,

invazyon kusurundan bu mekanizmanın sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (171). RKIP'yi inhibe eden lökostatın molekülü PAI-1 salınımını arttırmakta ve bu yolla trofoblast invazyonunun bozulmasına sebep olabileceği öne sürülmektedir (171).

PAI-1 polimorfizmi ve preeklampsi arasındaki korelasyon halen literatürde tartışma konusudur. Gerhardt ve arkadaşları, PAI-1 5G/5G mutasyonunun, erken başlangıçlı preeklampsi için risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir (172). Morgan ve arkadaşlarının, 2013 yılında yaptıkları 5003 kadını içeren meta analizlerde PAI-1-675 4G/5G mutasyonunun preeklampsi ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (173).

Preeklampsi gibi IUGG, PAI-1 seviyeleri ile ilişkisi halen tartışma konusudur. PAI-1 seviyelerinin plasental yetmezliğin bir markırı olabileceği öne sürülmektedir (174). IUGG'li bebeklerden toplanan umbilikal kord kanında PAI-1 seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir (174). IUGG'li gebeliklerin plasentalarından alınan sitotrofoblast örneklerinde in vitro ortamda belirgin şekilde PAI-1 salınımının arttığı tespit edilmiştir (175). Bu lokalize PAI-1 artışının endovasküler trofoblast invazyonunu etkileyebileceğini, fibrin depolanmasını arttırarak uteroplasental kan akışını bozabileceği düşünülmektedir (175).

Öte yandan, izole IUGG'li gebeliklerde yapılan bazı araştırmalarda, plazma PAI-1 seviyelerinde bir artış tespit edilememiştir (176). Aynı çalışmada IUGG ve preeklampsinin birlikte izlendiği gebeliklerde PAI-1 artışı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan sınırlı sayıda vaka kontrol çalışmasında PAI-1 polimorfizminin IUGG için artmış risk taşımadığı tespit edilmiştir (177,178).

PAI-1 molekülü kısmen adipoz dokusundan da salgılandığı için gestasyonel diyabet ve PAI-1 seviyelerinin ilişkisi halen araştırılmakta olan bir konudur (179). Salmi ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda, üçüncü trimesterin başlangıcında yapılan PAI-1 seviyeleri ölçümlerine göre gestasyonel diyabeti olan gebelerin, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında daha yüksek PAI-1 seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir (180). Öte yandan Bugatto ve arkadaşlarının

yaptıkları araştırmaya göre gestasyonel diyabeti olan gebelerin PAI-1 seviyeleri, sağlıklı gebelere göre değişiklik göstermemektedir (181). McManus ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, gestasyonel diyabeti olan gebelerde yaş ve beden kitle indeksi göz önünde bulundurularak yapılan analizlerde, maternal plazma ve umbikal arter ve venden alınan örneklerde PAI-1 seviyeleri daha düşük bulunmuştur (182). Ancak gestasyonel diyabeti olan kadınlarda PAI-1 seviyeleri tutarlılık göstermemektedir, ancak bir önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet geçirmiş kadınlarda PAI-1 seviyeleri yüksek tespit edilmektedir (183). Doğumdan sonra üç ay ve dört yıl arasında yapılan ölçümlerde gebeliklerinde gestasyonel diyabet geçiren kadınlarda PAI-1 seviyeleri yüksek tespit edilmiştir (183). Gestasyonel diyabet geçiren gebelerin serum PAI-1 seviyeleri insülin hassasiyet indeksi ile korele olduğu tespit edilmiştir (184). Leipold ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımladıkları bir araştırmaya göre PAI-1 geninin 5G alleli, maternal yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, normal kan glukozu ve oral glukoz tolerans testinde düşük glukoz değerleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (185).

PAI-1 molekülünün tümör hücrelerinin metastazında oynadığı rol bilindiği ve bu yol endometriyozisin mekanizmalarından biri olduğu düşünüldüğü için, PAI-1 molekülünün endometriyozisin ortaya çıkmasında oynadığı rol halen literatürde tartışılmaktadır (186). Ovaryan endometriyal dokuların, endometriuma göre daha fazla PAI-1 molekülü salgıladığı bazı araştırmalarda gösterilmiştir (187). Endometriyozis kaynaklı peritoneal adezyonu olan hastalardan alınan peritoniyal sıvı örneklerinde PAI-1 antijen seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. Bu artışın peritoneal adezyonlara yol açabileceği öne sürülmektedir (188). Invitro yapılan araştırmalarda endometriyotik odaklardan alınan hücrelerde, normal stromal hücreler ile kıyaslandığında, endometriyotik odaktan alınan hücrelerin daha fazla PAI-1 sentezlediği tespit edilmiştir (189). PAI-1 gen polimorfizmi ile endometriyozisin ilişkisi literatürde halen tartışma konusudur. Özellikle İtalya’da yapılan kısıtlı araştırmalarda PAI-1 4G/5G mutasyonu endometriyozis ile ilişkili infertilite ile ilişkili bulunmuştur (190). Ancak Goodarzi ve arkadaşları endometriyozisli olgular ve kontrol grupları karşılaştırıldığında PAI-1 gen polimorfizmi ile endometriyozis arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (131).

PKOS üreme çağındaki kadınların en sık endokrinopatisidir. PKOS infertilite, RSA, tip 2 diyabet ve birçok kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmektedir (191). Yapılan birçok araştırmada PKOS'lu hastalarda, vücut kitle indeksi dikkate alındığında, hem obez hem de obez olmayan popülasyonda PAI-1 seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (130,179,192). Yapılan çalışmalarda PAI-1 seviyelerinin sibutramin ve metformin tedavisi sonrası gerilediği gösterilmiştir (192,141).

PAI-1'in insan ovulasyonuna etkisi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak yapılan araştırmalarda granüloza ve teka hücrelerinde PAI-1 sentezlendiği gösterilmiştir ancak bu molekülün PKOS'un ortaya çıkmasındaki rolü tespit edilememiştir (135). PAI-1 seviyelerinin PKOS'lu hastalarda RSA için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (136). Türk ve Avrupa popülasyonunda 2013 yılında yapılan meta-analizlerde PAI-1 4G/5G poliformizmi ile PKOS duyarlılığının ilişkili olduğu gösterilmiştir (193).

2.3. RSA 'da Nedene Yönelik Tedavi

RSA yönetiminde yüksek kaliteli veriler sınırlıdır. Tedavi genellikle probleme yöneliktir (8).

Partnerlerde mevcut olan kromozomal anomaliler için genetik danışmanlık verilmelidir. Bireyler kendilerinde bulunan kromozomal anomalilerin, fetusta da oluşabileceğini ya da abortusun gerçekleşebileceğini bilmelidirler (194).

Uterin septum, intrauterin adezyonlar veya submukozal myom varsa cerrahi olarak düzeltilmelidir. İntrauterin patolojiler histeroskopik olarak tedavi edilebilmektedir (195).

ASA ve DMAH gibi ilaçlar; RSA'sı olan APAS'lı kadınlarda gebelik sonuçlarını iyileştirmekte iken, APAS olmayan kadınlardaki kullanımının gebelik açısından olumlu bir etkisi henüz gösterilememiştir. Kalıtsal trombofili olan kadınlarda antikoagülasyon tedavisi ile maternal sonuçlar iyileşebilmektedir. Ancak tedavi RSA'yı mutlak önleyememektedir (64).

Her ne kadar alloimmun mekanizmanın RSA'ya neden olduğu kanıtlanmamış olsa da, daha önce açıklanamayan RSA'sı olan kadınlarda canlı doğum oranını artırmak için birçok immunolojik tedavi savunulmuştur. Hiçbiri tam etkili bulunmamıştır ve bazıları zararlı görünmektedir (7, 196-198).

Tiroid hastalığı veya DM olan kadınlar, tıbbi olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. Çünkü bu bozukluklar ciddi fetal sekellere de yol açabilmektedir (199).

PKOS' lu kadınlarda metformin kullanılmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliği tam olarak bilinmemektedir (40).

Prolaktinin normal dolaşımdaki seviyeleri, erken gebeliğin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hiperprolaktinemi ile RSA arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Ancak hiperprolaktinemili kadın üzerinde yapılan bir randomize çalışmada, bromokriptin tedavisi uygulanmış ya da hiç bromokriptin uygulanmayan olgular karşılaştırılmış, tedavi alan grupta canlı gebelik oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (200).

3.MATERYAL ve METOT

Araştırmanın Şekli

Eldeki tez çalışması; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 08/01/2020 tarih ve Etik Kurul Karar No:2012-20 karar sayılı yerel etik kurul onayı alındıktan sonra 177 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Araştırmanın Yeri ve Örneklemi

Kasım 2015-Kasım 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Özel Lara Anadolu Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, PAI-1 gen mutasyonu olan ACOG ve ASRM kriterlerine göre RSA tanısı alan 18-45 yaş arası 2 veya daha fazla abortus öyküsüne sahip hastalar değerlendirilmeye alındı. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından erişildi.

Çalışmanın dışlanma kriterleri;

- <18 yaş ve >45 yaş olgular,
- Herhangi bir sebep ile kayıtlarına ulaşılamayan ve belirlenen tarih aralığı dışında başvurusu olanlar,
- önceki düşüğünde fetusta yapısal ve kromozomal anomali olanlar,
- uterin anomaliye sahip kadınlar,
- servikal yetmezlik öyküsü olanlar,
- malignite öyküsü olanlar,
- emboli öyküsü nedeniyle önceden tedavi alan bireyler,
- PAI-1 gen mutasyonu olmayan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmada RSA öyküsü olup PAI-1 gen mutasyonu tespit edilen hastalarda, DMAH ve ASA tedavisinin perinatal sonuçlar üzerine olan etkisi araştırıldı.

VERİLERİN TOPLANMASI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra veriler toplandı. Hastalara ait hematolojik ve biyokimyasal parametreler, trombofili gen mutasyonları sonuçları, tedavi durumu, tedavi protokolü retrospektif olarak kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri, maternal hastanede yatış süresi, yenidoğan özellikleri (kilo, boy, IUGG, kord kan gazı pH değeri, 5. dk apgar skoru), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, YDYBÜ’nde kalış süresi, kaydedildi. Aynı zamanda feto-maternal komplikasyonların (plasenta dekolmanı, pulmoner emboli, respiratuar distress sendromu (RDS), sepsis, perinatal exitus) gelişip gelişmediği kayıt edildi.

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için SPSS 23.0 (Statistical Pack age for Social Sciences) programı kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin yüzdelерinin farkı “Pearson Chi-Square” testi ile analiz edildi, beklenen sıklıkların %20’den fazlasının 5’ten küçük olması durumunda “Fisher’s Exact Test” kullanıldı.

Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması nedeniyle bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Mann-Whitney U Test” ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için $p < 0,05$ düzeyinde, %95’lik güven aralığında değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma en az 2 veya daha fazla abortus öyküsüne sahip, PAI-1 gen mutasyonu mevcut olan 18-45 yaş arası 177 hastanın arşiv verileri retrospektif taranarak gerçekleştirildi. 118 olgu tedavisiz takipli iken 59 olgu ASA ve/veya DMAH tedavisi almıştı. Bu olgularda antikoagülan/antiagregan tedavinin perinatal sonuçlar üzerine etkisi analiz edildi.

Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde kadınların yaş ortalaması 32,8, min-max değerler gravida için 2-7 iken, parite için 1-4, abortus için 2-7, yaşayan çocuk sayısı için 1-3 bulundu. Ortalama maternal hastanede yatış süresi 2-3 gün olarak tespit edildi. (**Tablo 4**).

Tablo 4: Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

	N	Minimum	Maximum	SD
Yaş	177	19	45	5.4
Gravida	177	2	7	1.2
Parite	97	1	4	0.6
Abortus	177	2	7	0.9
Yaşayan	92	1	3	0.5
Maternal yatış süresi (gün)	43	1,00	10,00	1.4

SD: Standart Deviasyon

Çalışma grubunda tespit edilen mutasyon çeşitlerinin dağılımı **Tablo 5**’te sıklık sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 5: Çalışma Grubunda Tespit Edilen Mutasyon Çeşitlerinin Dağılımı

Mutasyon	N	%*
PAI-1	177	100
MTHFR-A129C	110	62,1
MTHFR-C677T	101	57,1
Protein S	49	27,7

Protein C	14	7,9
FV Leiden	36	20,3
AT III	17	9,6
FII	7	4,0
FXIII	3	1,7
*n=177 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.		

Çalışma grubundaki kadınların % 66.7'si tedavi almamış, % 33.3'ü tedavi almıştı. Tedavi alanların tedavi şekillleri incelendiğinde; % 28.8'i ASA, % 33.9'u DMAH, % 37.3'ü her iki tedaviyi almıştır. (**Tablo 6**)

Tablo 6: Çalışma Grubunun Tedavi Durumu ve Tedavi Alanların Tedavi Çeşitlerinin Dağılımı

	N (%)		
Tedavi almamış	118 (%66,7)		
Tedavi almış	59 (%33,3)	Tedavi çeşidi	N (%)*
		ASA	17 (%28,8)
		DMAH	20 (%33,9)
		Kombine	22 (%37,3)
Total	177 (%100)		

*N=59 üzerinden yüzde sunulmuştur.

ASA: Asetilsalisilik asit

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Çalışma grubundaki kadınların gebeliklerinin % 67.8'i abortus, % 28.8'i canlı doğum, % 3.4'ü intrauterin exitus ile sonuçlanmıştır. (**Tablo 7**)

Tablo 7: Çalışma Grubunda Gebeliğin Sonuçlanma Şekli

	N (%)*
Canlı doğum	51 (% 28,8)
Abortus	120 (%67,8)
IU exitus	6 (% 3,4)

*n=177 üzerinden yüzde hesaplanmıştır.

Çalışma grubunun yenidoğanların doğum haftası ortalaması 36.7, doğum ağırlığı ortalaması 3041 gram, boy ortalaması 47 cm, 5. dk apgar ortalaması 8.75, kord kan gazı pH ortalaması 7.3 olarak saptanmıştır. (**Tablo 8**)

Tablo 8: Yenidoğanların Demografik Özellikleri

	N	Min.	Max.	Ortalama	SD
Doğum haftası	57	22	41	36,72	4,02
Doğum ağırlığı (gr)	57	400	4800	3041,9	869,2
Boy (cm)	42	36	54	47,07	5,23
5.dk apgar skoru	57	0	10	8,75	2,97
Kord kan gazı pH	53	7,00	7,42	7,30	0,08

Çalışma grubundaki abortus haricinde toplam komplikasyon sayısı üzerinden sıklıklar incelendiğinde en sık 3 komplikasyonun; IUGG (% 20.59), oligohidroamniyoz (% 17.6) ve Intrauterin exitus (IUex) (% 17.65) olduğu görülmüştür. Diğer komplikasyon nedenleri sıklık sırasına göre **Tablo 9'da** sunulmuştur.

Tablo 9: Abortus Haricinde Komplikasyon Çeşidinin Sıklığı

	N	%
IUGG	7	20,59
Oligohidroamniyoz	6	17,65
Intrauterin exitus	6	17,65
Preeklampsi	4	11,76
Eklampsi	2	5,88
Pulmoner Emboli	2	5,88
Plasental Dekolman	3	8,82
Vajinal Kanama	4	11,77
Toplam	34	100

Not 1: Yüzdelere n=34 üzerinden hesaplanmıştır. Burada 34 sayısı kişi sayısını değil toplam komplikasyon sayısını ifade etmektedir. Bu sebeple n=34, komplikasyon gelişen 18 hasta sayısından yüksektir. (Bir hastada birden fazla komplikasyon bulunabildiğinden)

Not 2: Tüm çalışma grubu içerisinde 18 hastada komplikasyon tespit edilmiştir.

Gebelerin muayene ve laboratuvar değerlerine ait tanımlayıcı bulgular **Tablo 10'da** sunulmuştur.

Tablo 10: Gebelerin Muayene ve Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bulgular

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
Sistolik basınç (mm/hg)	177	100,00	170,00	122,7	11,39
Diastol basıncı (mm/hg)	177	50,00	100,00	71,2	9,11
Hemoglobin (gr/dl)	177	8,20	16,00	12,2	1,34
Hemotokrit (%)	177	25,00	45,00	37,1	3,90
Platelet (mm ³)	177	109,00	496,00	247,6	62,27
LDH (U/L)	177	12,00	429,00	194,3	56,22
Protrombin zamanı	177	9,90	23,00	11,7	1,61
aPTT	177	17,10	33,30	24,2	3,02
INR	177	0,50	2,00	0,9	0,13
BUN (mg/dl)	177	5,00	20,00	9,8	3,09
Kreatinin (mg/dl)	177	0,20	0,90	0,5	0,12
AST (U/L)	177	7,00	69,00	19,4	8,41
ALT (U/L)	177	6,00	147,00	16,5	14,04

Çalışma grubunda yenidoğan yoğun bakım yatış sayısı 5'dir. Yoğun bakıma yatan beş bebeğe ait ortalama yoğun bakım yatış günü standart sapmayla beraber 17,4±18,1 olarak tespit edildi. (Tablo 11)

Tablo 11: Çalışma Grubundaki Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı ile İlgili Bulgular

	N
Evet	5
YDYBÜ yatış durumu	
Hayır	37
YDYBÜ yatış süresi (gün)	17,4±18,09 (3-43)
ort±sd (min-max)	

Yenidoğanda gelişen komplikasyon sayısı üzerinden sıklıklar incelendiğinde ilk üç komplikasyonun; prematürite (% 42), yenidoğan geçici takipnesi (% 23.8), yenidoğan sarılığı (% 19.04) olduğu görüldü. Diğer komplikasyonlar sıklık sırasına göre **Tablo 12'**de sunuldu.

Tablo 12: Çalışma Grubundaki Yenidoğan Komplikasyonları

	N	%*
Prematurite	9	42,85
Yenidoğan takipnesi	5	23,80
Yenidoğan sarılığı	4	19,04
Respiratuar distres	2	9,52
Prenatal exitus	1	4,76
Toplam	21	100

*Yüzdelere n=21 üzerinden hesaplanmıştır. Burada 21 sayısı kişi sayısını değil toplam komplikasyon sayısını ifade etmektedir. Birim kişi değil komplikasyon olayıdır.

Tedavi alan grup ve almayan gruptaki kadınlar sosyo-demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; annelerin gravide, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 13).

Ortalama yaş değeri tedavi alan grupta $32,83 \pm 5,5$, tedavisiz grupta $32,89 \pm 5,5$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Mann-WhitneyU). (Tablo 13).

Tablo 13: Tedavi Alan ve Almayan Grupların Sosyodemografik Özellikleri

	Tedavi alan Mean $\pm$ SD	Tedavi almayan Mean $\pm$ SD	P
Yaş	32,83 $\pm$ 5,5	32,89 $\pm$ 5,5	0,646
Gravide	4(2-7)	3(2-7)	0,056
Parite	1(0-4)	1(0-2)	0,344
Abortus	3(2-7)	3(2-6)	0,112
Yaşayan çocuk	1(0-2)	1(0-3)	0,791
Sistolik kan basıncı	122,9 $\pm$ 11,0	122,5 $\pm$ 11,7	0,851
Diastolik kan basıncı	71,7 $\pm$ 9,2	70,9 $\pm$ 9,0	0,608

Gravide, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı için min-max değer, diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır.

Hb, Plt, AST, ALT, BUN, kreatinin, PT, aPTT, INR, LDH değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hemotokrit değerleri tedavi alan grupta daha yüksek izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). (**Tablo 14**).

Tablo 14: Tedavi Alan ve Almayan Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Tedavi alan Mean±SD	Tedavi almayan Mean±SD	P*
Hemoglobin (gr/dL)	12,47±1,24	12,02±1,38	0,068
Hematokrit (%)	37,98±3,35	36,44±4,18	0,030*
Platelet (mm ³)	247,24±58,41	247,92±65,59	0,953
AST U/L	18,66±5,00	19,98±10,34	0,360
ALT U/L	15,62±6,21	17,34±17,99	0,507
LDH (U/L)	187,45±46,87	199,76±62,4	0,235
BUN (mg/dl)	9,96±3,05	9,73±3,15	0,687
Kreatinin(mg/dl)	0,49±0,13	0,51±0,11	0,282
Protrombin Zamanı	11,77±1,57	11,68±1,66	0,771
aPTT	24,48±2,95	24,00±3,08	0,391
INR	0,95± 0,11	0,97± 0,15	0,396

* $p<0,05$ fark istatistiksel olarak anlamlı.

Tedavi alan 59 olgunun 25 'inde canlı doğum görülürken, tedavi almayan 118 olgunun 26'sında canlı doğum tespit edildi. Tedavi alan grupta canlı doğum % 42.4, tedavi almayan grupta % 22 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). (**Tablo 15**).

Tedavi alan hasta grubunda abortus oranı % 55,9, tedavi almayan grupta abortus oranı % 73,7 tespit edildi. Gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). (**Tablo 15**).

Tedavi almayan grupta intrauterin exitus sıklığı (% 4.2), tedavi alan gruptan (%1.7) yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).(**Tablo 15**).

Tablo 15: Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçları

Gebelik Durumu		Tedavi Durumu		P
		Tedavi (-)	Tedavi (+)	
Abortus	N	87	33	0.026*
	%	73.7	55.9	
Canlı Doğum	N	26	25	0.008*
	%	22.0	42.4	
IU exitus	N	5	1	0.201
	%	4.2	1.7	

* $p<0,05$ fark istatistiksel olarak anlamlı.

Grupların YDYBÜ yatış sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (**Tablo 16**).

Tedavi alan ve almayan gruplar yenidoğan doğum ağırlığı, doğum haftası, 5.dk apgar skoru, kord kan gazı pH değerleri açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Neonatal boy açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). (**Tablo 16**).

Tablo 16: Tedavi Alan ve Almayan Gruplarda Yenidoğan Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Tedavi (+) Mean±SD	Tedavi (-) Mean±SD	P
YDboy (cm)	44,82± 5,39	49,78± 3,53	0,001
YD doğum ağırlığı (gr)	2931,54± 801	3134 ±925	0,192
Doğum haftası (hafta)	22-40	23-41	0,401
5.dk Apgar skoru	9 (4-10)	8 (0-10)	0,102
Kord kan gazı pH	7,31± 0,07	7,30± 0,09	0,521
YDYBÜ yatış sıklığı	%7,8	%15,8	0,644

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Apgar, doğum haftası için ortanca (min-max), YDYBÜ yatış sıklığı için yüzdelik değer, diğerleri için ortalama ve standart sapma hesaplanmıştır.

Tedavi almayan grupta; ikisinde preeklampsi, birinde eklampsi, birinde pulmoner emboli, üçünde IUGG, ikisinde oligohidroamniyoz, beşinde IU ex, ikisinde plasental dekolman, ikisinde vaginal kanama geliştiği görülmektedir. Tedavi alan grupta; ikisinde preeklampsi, birinde eklampsi, birinde pulmoner emboli, dördünde IUGG, dördünde oligohidroamniyoz, birinde IU ex, birinde plasental dekolman, ikisinde vaginal kanama geliştiği görülmektedir. Tedavi alan ve almayan grupta gelişen komplikasyon sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (**Tablo 17**).

Tedavi alan grupta IUGG sıklığı %14.8, tedavi almayan grupta % 9.7 tespit edildi. Tedavi alan grupta IUGG görülme yüzdesi daha yüksek bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tedavi alan grupta oligohidroamniyoz oranı (% 14.8) tedavi almayan gruptan (% 6.5) yüksek olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). (**Tablo 17**).

Tedavi alan grupta Intrauterin exitus oranı (% 3.7) tedavi almayan gruptan (% 16.1) yaklaşık 4 kat fazla olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). (**Tablo 17**).

Tablo 17: Tedavi Alma Durumuna Göre Abortus Harici Perinatal Komplikasyon Sıklığının Karşılaştırılması

Perinatal Komplikasyon	–	Tedavi N (%)	Tedavi+ N(%)	P
Preeklampsi	Yok Var	29 (93.5) 2 (6.5)	25 (92.6) 2 (7.4)	>0.05
Eklampsi	Yok Var	30 (96.8) 1 (3.2)	26 (96.3) 1 (3.7)	>0.05
IUGG	Yok Var	28 (90.3) 3 (9.7)	23 (85.2) 4 (14.8)	0.694
Plasental dekolman	Yok Var	29 (93.5) 2 (6.5)	26 (96.3) 1 (3.7)	>0.05
Pulmoner emboli	Yok Var	30 (96.8) 1 (3.2)	26 (96.3) 1 (3.7)	>0.05
Intrauterin exitus	Yok Var	26 (83.9) 5 (16.1)	26 (96.3) 1 (3.7)	0.201
Oligohidroamniyoz	Yok Var	29 (93.5) 2 (6.5)	23 (85.2) 4 (14.8)	0.402
Vajinal kanama	Yok Var	29 (93.5) 2 (6.5)	25 (92.6) 2 (7.4)	<0.05

Fisher's exact test

*Sütun yüzdesi verilmiştir.

Tedavi çeşidine göre abortus harici komplikasyon sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). (**Tablo 18**).

Tablo 18: Tedavi Durumuna Göre Abortus Harici Komplikasyon Sıklığının Karşılaştırılması

Abortus Harici Komplikasyon Durumu		var	yok	P
Tedavi Almamış	N	11	22	>0.05
	%	61.1	51.2	
ASA	N	1	3	>0.05
	%	5.6	7.0	
DMAH	N	4	6	>0.05
	%	22.2	14	
DMAH+ASA	N	2	12	>0.05
	%	11.1	27.9	

PAI-1 gen mutasyonu olan 177 olgunun tedavi alıp almaması ve tedavi çeşidine göre gebelik sonuçları incelendiğinde DMAH+ASA kullanan grupta canlı doğum yüzdesi daha yüksek (% 59.1), abortus sıklığı (% 36.4) daha düşük izlendi. Gruplar arasında intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (**Tablo 19**).

Tablo 19: PAI-1 Gen Mutasyonu Olan Olgularda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	p
PAI-1		N/%	N/%	N/%	N/%	
Canlı doğum	var	26/22	3/17.6	9/45	13/59.1	0.001*
	yok	92/78	14/82.4	11/55	9/40.9	
Abortus	var	87/73.7	14/82.4	11/55	8/36.4	0.002*
	yok	31/26.3	3/17.6	9/45	14/63.6	
İu exitus	var	5/16.1	0/0	0/0	1/7.1	0.428
	yok	26/83.9	3/100	10/100	13/92.9	
*Komplikasyon	var	11/33.3	1/25	4/40	2/14.3	0.501
	yok	22/66.7	3/75	6/60	12/85.7	

Ki-kare test

* $p < 0,05$ fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 gen mutasyonu olan 177 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirilmiştir.

PAI-1 gen mutasyonu ile birlikte MHTFR-A1298C mutasyonu olanlarda; tedavi almayan grupta canlı doğum sıklığı % 24.4, tedavi alan grupta ise ASA kullananların % 6.7'sinde, DMAH kullananların % 50'sinde DMAH+ASA kullananların % 57.1'nde canlı doğum tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$). (**Tablo 20**).

PAI-1+MHTFR-A1298C mutasyonu olanlarda; tedavi durumuna göre abortus, intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığı açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). (**Tablo 20**).

Tablo 20: PAI-1 Gen Mutasyonu ve MHTFR-A1298C Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
PAI+ MTHFR-A1298C (N: 110)						
Canlı Doğum	var	19 (24.4)	1 (16.7)	6 (50)	8 (57.1)	0.034*
	yok	59 (75.6)	5 (83.3)	6 (50)	6 (42.9)	
Abortus	var	56 (71.8)	5 (83.39)	6 (50)	6 (42.9)	0.082
	yok	22 (28.2)	1 (16.7)	6 (50)	8 (57.1)	
Iu exitus	var	3 (13.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.499
	yok	19 (86.4)	1 (100)	7 (100)	8 (100)	
Komplikasyon	var	6 (27.3)	0 (0)	4 (57.1)	1 (12.5)	0.241
	yok	16 (72.7)	1 (100)	3 (42.9)	7 (87.5)	

Ki-kare test,

* $p < 0,05$ fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +MTHFR-A1298C gen mutasyonu olan 110 (N:110) olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1+MTHFR-C677T mutasyonu olanlarda; tedavi almayan grupta canlı doğum sıklığı % 20, ASA kullananların % 16.7, DMAH kullananların %41.7, DMAH+ASA kullananların % 58.3'ünde canlı doğum tespit edildi. Gruplar arasında canlı doğum sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0.022). (Tablo 21).

PAI-1 gen mutasyonu ve MTHFR-C677T mutasyonu olanlarda; tedavi almayanlarda abortus sıklığı % 75.4 hesaplanmış olup, en düşük abortus sıklığı DMAH+ASA kullanan grupta (% 33.3) tespit edildi. Abortus sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu (p=0.017). (Tablo 21).

PAI-1+MTHFR-C677T mutasyonu olanlar intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı (p>0,05). (Tablo 21).

Tablo 21: PAI-1 Gen Mutasyonu ve MTHFR-C677T Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
PAI-1+ MTHFR-C677T (N:101)						
Canlı Doğum	var	13 (20)	2 (16.7)	5 (41.7)	7 (58.3)	0.022*
	yok	52 (80)	10 (83.3)	7 (58.3)	5 (41.7)	
Abortus	var	49 (75.4)	10 (83.3)	7 (58.3)	4 (33.3)	0.017*
	yok	16 (24.6)	2 (16.7)	5 (41.7)	8 (66.7)	
İn exitus	var	3 (18.8)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0.634
	yok	13 (81.3)	2 (100)	6 (100)	7 (87.5)	
Komplikasyon	var	4 (22.2)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (12.5)	0.789
	yok	14 (77.8)	2 (66.7)	4 (66.7)	7 (87.5)	

Ki-kare test

* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +MTHFR-C677T gen mutasyonu olan 101 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1 gen mutasyonu ve FV Leiden mutasyonu olanlarda; tedavi durumuna göre; canlı doğum ve abortus, intrauterin exitus, abortus harici komplikasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FV Leiden Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+FV Leiden (N:36)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı Doğum	var	6 (25)	0 (0)	2 (40)	4 (66.7)	0.226
	yok	18 (75)	1 (100)	3 (60)	2 (33.3)	
Abortus	var	18 (75)	1 (100)	3 (60)	2 (33.3)	0.226
	yok	6 (25)	0 (0)	2 (40)	4 (66.7)	
Iu exitus	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	yok	6 (100)	0 (0)	3 (100)	4 (100)	
Komplikasyon	var	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0.459
	yok	6 (85.7)	2 (66.7)	0 (0)	4 (100)	

Ki-kare test

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +FV Leiden gen mutasyonu olan 36 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1+Protein C gen mutasyonu olan tedavi almayan 7 kadının hiçbirinde canlı doğum gerçekleşmedi, tedavi alan grupta ise sadece ASA ve sadece DMAH kullanan olgularda canlı doğum izlenmezken, DMAH+ASA kombinasyonu kullanan olguların her ikisinde de canlı doğum izlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.003). (**Tablo 23**).

PAI-1 gen mutasyonu ve Protein C mutasyonu olan tedavi almayan 7, ASA kullanan 3, DMAH kullanan 2 kadının hepsinde abortus tespit edildi, DMAH+ASA kullanan 2 kadında abortus izlenmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.003). Intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. (**Tablo 23**).

Tablo 23: PAI-1 Gen Mutasyonu ve Protein C Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+Protein C (N: 14)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı Doğum	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0.003*
	yok	7 (100)	3 (100)	2 (100)	0 (0)	
Abortus	var	7 (100)	3 (100)	2 (100)	0 (0)	0.003*
	yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
Iu exitus	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	yok	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2 (100)	
Komplikasyon	var	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0.172
	yok	1(100)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	

Ki-kare test

* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +Protein C gen mutasyonu olan 14 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1+Protein S gen mutasyonu olan tedavi almayan 32 kadının % 18.8 iken; bu oran ASA kullananlarda % 0, DMAH kullananlarda % 50, DMAH+ASA kullananlarda % 60 canlı doğum tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.045). (**Tablo 24**).

PAI-1+Protein S gen mutasyonu olan tedavi almayan 32 olgunun 26'sında abortus izlenirken, ASA kullananların tamamında, DMAH kullanan olguların % 50'sinde, DMAH+ASA kullananların ise % 40'ında abortus izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.045). Intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. (**Tablo 24**).

Tablo 24: PAI-1 Gen Mutasyonu ve Protein S Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+Protein S (N: 49)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı doğum	var	6 (18.8)	0 (0)	3 (50)	3 (60)	0.045*
	yok	26 (81.3)	6 (100)	3 (50)	2 (40)	
Abortus	var	26 (81.3)	6 (100)	3 (50)	2 (40)	0.045*
	yok	6 (18.8)	0 (0)	3 (50)	3 (60)	
Iu exitus	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	yok	6 (100)	0 (0)	4 (100)	3 (100)	
Komplikasyon	var	2 (28.6)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0.709
	yok	5 (71.4)	1 (100)	3 (75)	3 (100)	

Ki-kare test

* p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +Protein S gen mutasyonu olan 49 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1 gen mutasyonu ve AT III gen mutasyonu olanlarda; tedavi almayan 13 olgunun 2'sinde canlı doğum tespit edildi. ASA kullananlarda bu sayı 0, DMAH+ASA kullananımında 1, DMAH kullanımında 2 olarak tespit edildi. Canlı doğum sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu (p=0.040). Abortus, intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Olgu sayısının yetersiz olması analizi kısıtlamıştır. (**Tablo 25**).

Tablo 25: PAI-1 Gen Mutasyonu ve ATIII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+ATIII (N: 17)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı doğum	var	2 (15.4)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	0.040*
	yok	11 (84.6)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	
Abortus	var	10 (76.9)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0.095
	yok	3 (23.1)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	

İu exitus	var	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.549
	yok	2 (66.7)	0 (0)	2 (100)	1 (100)	
Komplikasyon	var	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.223
	yok	1 (33.3)	0 (0)	2 (100)	1 (100)	

Ki-kare test

*p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +ATIII gen mutasyonu olan 17 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1 gen mutasyonu ve Faktör XIII mutasyonu olan olgularda canlı doğum, abortus, intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Olgu sayısının yetersiz olması analizi kısıtlamıştır. (Tablo 26)

Tablo 26: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FXIII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

TEDAVİ-			ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+FXIII (N: 3)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı Doğum	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	yok	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Abortus	var	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.083
	yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
İu exitus	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	—
	yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Komplikasyon	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	

Ki-kare test

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +FXIII gen mutasyonu olan 3 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

PAI-1 gen mutasyonu ve Faktör II mutasyonu olan olgularda canlı doğum, abortus, intrauterin exitus ve abortus harici komplikasyon sıklığının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Olgu sayısının yetersiz olması analizi kısıtlamıştır. (Tablo 27)

Tablo 27: PAI-1 Gen Mutasyonu ve FII Gen Mutasyonu Olanlarda Tedavi Durumuna Göre; Canlı Doğum, Abortus, Intrauterin Exitus ve Abortus Harici Komplikasyon Sıklıklarının Karşılaştırılması

		TEDAVİ-	ASA	DMAH	DMAH+ASA	P
PAI-1+FII (N: 7)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Canlı Doğum	var	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0.088
	yok	5 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	
Abortus	var	5 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0.088
	yok	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	
Iu exitus	var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	yok	0 (0)	0 (0)	1(100)	0 (0)	
Komplikasyon	var	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	—
	yok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Ki-kare test

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

Not: PAI-1 +FII gen mutasyonu olan 7 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirildi

Çalışma grubunda homosistein mutasyonu olan kadın bulunmamaktadır.

PAI-1 gen mutasyonu ve eşlik eden diğer mutasyonlar ayrı ayrı sınıflandırılarak tedavi alan ve almayan gruplarda; doğum haftası, 5.dk apgar skoru, doğum ağırlığı, umbilikal kord kan gazı pH verileri karşılaştırıldı.

PAI-1+MTHFR-A1298C gen mutasyonu 110 olguda pozitif, 67 olguda negatif izlendi. Her iki grupta da doğum haftası, doğum ağırlığı, 5.dk. apgar skoru, umbilikal kord kan gazı pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). **(Tablo 28).**

Tablo 28: PAI-1 ve MTHFR-A1298C Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PAI+ MTHFR- A1298C	N	Ortalama	Standart sapma	P
Doğum haftası	var	37	37,43	3,132	0.068
	yok	20	35,40	5,124	
Doğum ağırlığı (gr)	var	37	3185,4	670,07	0.090
	yok	20	2776,5	1123,33	
5.dk apgar	var	37	9,08	2,753	0.264
	yok	20	8,15	3,345	
Kord kan gazı pH	var	37	7,31	0,068	0.814
	yok	20	7,30	0,121	

Mann-Whitney U Test

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

PAI-1+MTHFR-C677T gen mutasyonu 101 olguda pozitif, 76 olguda negatif izlendi. Her iki grupta da doğum haftası, kilo, 5.dk. apgar skoru, umbilikal kord kan gazı pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). (Tablo 29).

Tablo 29: PAI-1 ve MTHFR-C677T Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PAI-1+ MTHFR- C677T	N	Ortalama	Standart sapma	P
Doğum haftası	Var	31	36,42	4,425	0.543
	Yok	26	37,08	3,532	
Doğum ağırlığı (gr)	Var	31	2861,6	894,34	0.087
	Yok	26	3256,9	802,62	
5.dk apgar	Var	31	8,48	3,213	0.459
	Yok	26	9,08	2,697	
Kord kan gazı pH	Var	29	7,30	0,115	0.618
	Yok	24	7,31	0,039	

Mann-Whitney U Test

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

PAI-1+FV Leiden gen mutasyonu olan ve olmayan olgularda doğum haftası, doğum ağırlığı, 5.dk. apgar skoru, kord kan gazı pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 30).

Tablo 30:PAI-1+FV Leiden Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PAI-1+ FVL*	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	P
Doğum haftası	Var	12	38,00	2,089	38	0.291
	Yok	45	36,38	4,350	38	
Doğum ağırlığı (gr)	Var	12	3347,08	379,06	3350	0.221
	Yok	45	2960,56	945,25	3185	
5.dk apgar	Var	12	9,75	0,622	10	0.399
	Yok	45	8,49	3,293	10	
Kord kan gazı pH	Var	12	7,33	0,043	7.33	0.291
	Yok	41	7,30	0,097	7.32	

FVL*: F V Leiden gen mutasyonu,
Mann-Whitney U Test
p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.

PAI-1+Protein C mutasyonu olanlarda ve olmayanlarda doğum haftası, doğum ağırlığı, 5. dk apgar, kord kan gazı pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmamaktadır. (Tablo 31).

Tablo 31:PAI-1+Protein C Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PAI-1+ Protein C	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	P
Doğum haftası	Var	2	39,00	0	-	0.234
	Yok	55	36,64	4,071	38	
Doğum ağırlığı (gr)	Var	2	3340,00	120,20	3340	0.633
	Yok	55	3031,09	883,08	3250	
5.dk Apgar	Var	2	10,00	0	-	0.421
	Yok	55	8,71	3,02	10	
Kord kan gazı pH	Var	2	7,3500	0,02	7.35	0.386
	Yok	51	7,3075	0,09	7.32	

p<0,05 fark istatistiksel olarak anlamlı.
Mann-Whitney U Test

Protein S mutasyonu olanlarda ve olmayanlarda doğum haftası, doğum ağırlığı, kord kan gazı pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). (**Tablo 32**).

Protein S mutasyonu olanların 5. Dk apgar ortalaması 10, olmayanların 8.42'dir. Protein S mutasyonu olanların olmayanlara göre 5.dk Apgar ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.05$). (**Tablo 32**).

Tablo 32:PAI-1+Protein S Gen Mutasyonu Olan ve Olmayanların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PAI-1+ Protein S	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	P
Doğum haftası	Var	12	38,33	1,497	38.5	0.146
	Yok	45	36,29	4,373	38	
Doğum ağırlığı (gr)	Var	12	3357,50	474,11	3530	0.115
	Yok	45	2957,78	933,27	3185	
5.dk Apgar	Var	12	10,00	0	-	0.029*
	Yok	45	8,42	3,279	10	
pH	Var	12	7,3325	0,04	7.33	0.412
	Yok	41	7,3022	0,09	7.32	

* $p<0,05$ fark istatistiksel olarak anlamlı.
Mann-Whitney U Test

5. TARTIŞMA

Gebelik tek başına, kan koagülasyon sisteminde antikoagülan faktörleri azaltıp, prokoagülan faktör düzeylerini arttırarak hiperkoagülan bir durum oluşturmaktadır (201). Başlıca defektif maternal hemostatik yanıt hipoksiye sekonder uteroplasental damarlardaki trombozisin daha sonra fetal kayba neden olabileceği düşünülmektedir. Bu desidual damarlarda tromboz, trofoblast invazyonda bozulma, villus ve plasental mikrotrombini içerebilir. Plasental perfüzyonun bozukluğu RSA, fetal ölüm, preeklampsi, IUGG, ablasyo plasentaya yol açabilir (48). Açıklanamayan gebelik kayıpları ve RSA sıklıkla uteroplasental trombozis ve klasik trombofili belirteçleri ile ilişkisi olduğu kesin olmakla (202) birlikte PAI-1 ile RSA 'daki etkisi literatürde halen tartışma konusudur.

Ayrıca literatürde genellikle RSA ve tek gen mutasyonu nedeniyle gebelikte tedavi alan bireyler ile yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen, birden fazla gen mutasyonu olan RSA'lı bireylerin tedavi ve perinatal sonuçlarını içeren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır.

Bu çalışmada; kliniğimize RSA öyküsü ile başvuran ve PAI-1 gen mutasyonu ile birlikte birden fazla gen mutasyonu olan gebelerde tedavi almayan yada antikoagülan ve/veya antiagregan tedavinin gebelik ve perinatal sonuçlar üzerine etkileri araştırıldı.

Xuejiao Li ve ark. (2015) tarafından PAI-1 polimorfizmi ve RSA arasındaki ilişkinin araştırıldığı meta-analizde; Kafkas ırkında PAI-1 gen polimorfizminin arttığı ve RSA riski ile ilişkili olduğu ortaya konulurken, Asya ırkında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (203). Huang ve ark. (2017) PAI-1 4G/5G polimorfizmi ile RSA riskinin incelendiği başka bir meta-analizde ise Asyalılar, Kafkasyalılar ve Afrikalılarda RSA riski oluşturabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışma ile PAI-1 gen poliformizminde etnik faktörlerin rol alabileceğini vurgulamışlardır (204). Yao Ye ve ark. (2017) tarafından İran'da yapılan çalışmada yine PAI-1 mutasyonunun ve RSA riskinin arttığı izlenmiştir (205). Salazar ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun RSA ve implantasyon başarısızlığı olan bireylerde daha sık olduğunu tespit etmişlerdir (206). Yapılan çalışmalarda etnik kökene göre farklı

sonuçlar olabildiği görülmektedir. Çalışmamıza alınan tüm vakalarda PAI-1 gen mutasyonu mevcuttu. PAI-1 geni homozigot ile ilişkili hipofibrinoliz, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, abruptio plasenta ve ölü doğum dahil olmak üzere gebelik komplikasyonları için bağımsız önemli bir faktörü olarak görülmektedir. PAI-1, bozulmuş plazmine bağlı proteolizin başlıca fibrinoliz inhibitörü olarak erken plasental dolaşımında fibrin birikimini teşvik ederek veya trofoblast göçünü veya her ikisini sınırlayarak RSA ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Du ve ark. (2019) MTHFR-C677T polimorfizmi ve RSA'yı inceledikleri meta-analizde C677T polimorfizminin özellikle Asya popülasyonunda RSA için bir risk markeri olabileceğini belirtmişlerdir. A1298C ve RSA arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir (207). Bayram ve ark. (2011) Muş ilinde PAI-1 geni 4G/5G ve MTHFR geni A1298C polimorfizmlerinin RSA için bir risk olmadığını belirtmişlerdir (208). Wu ve ark. (2012) tarafından yapılan, 2427 vaka ve 3118 kontrol içeren ve ayrıca etnik kökene göre sınıflandırılan meta-analizde, homozigot MTHFR-C677T genotipinin Kafkasyalılar hariç, RSA için risk oluşturduğu belirtilmiştir (209). Sotiriadis A. ve ark. (2007)'nın yaptığı bir başka çalışmada ise, en az iki gebelik kaybı olan olgularda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C için gebelik sonuçları değerlendirilmiş, MTHFR A1298C mutasyonu ve RSA için anlamlı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (71). Yapılan çalışmalarda; çalışma grubu sayılarının yetersiz oluşu, bazı çalışmaların kontrol gruplarının olmayışı, az sayıda örneklem ile gerçekleşmesi, literatürdeki çalışma sonuçlarının her birinin birbirinden farklı sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir. Çalışmamızda PAI-1 gen mutasyonu ile birlikte % 62.1 MTHFR A1298C ve %57.1 MTHFR C677T mutasyon olduğu görüldü. MTHFR, homosistein metabolizması için gerekli olduğu kadar, gen mutasyonları MTHFR aktivitesinin azalmasına neden olarak plazmada folat konsantrasyonunda düşmeye ve homosistein konsantrasyonunda artmaya ve dolayısıyla da tromboembolizm yatkınlığına sebep olmaktadır. Kanda homosistein düzeyinin yükselmesinin ise nöral tüp defekti, fetal kayıp, plasental abrupsiyon ve plasental enfarkt riskini arttırdığı bildirilmektedir (73, 99).

Bubalo ve ark. (2017), PAI-1 ile MTHFR polimorfizmlerinin RSA arasındaki olası bir ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında PAI-1 ve MTHFR

polimorfizmleri gebelik komplikasyonlarında önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Joksic ve ark. (2019) XIII V34L ve PAI-1 4G / 5G gen polimorfizmalarının birleşik varlığını Sırbistan nüfusunda inceledikleri çalışmalarında düşük riskinin arttığını belirtmişlerdir. FXIII V34L için heterozigot olan kadınlar arasında RSA için rölatif riskin 2,81 kat arttığını bildirmişlerdir. Haplotip analizi, FXIII ve PAI-1 için yüksek riskli genotiplerin birlikte bulunmasının 13,98 kat RSA riskini artırdığını göstermişlerdir (210). Çalışmamızda tedavi almayan ve literatürde yer alan birleşik mutasyonlara sahip vakalarda abortus sıklığının arttığı görülmektedir. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumluluk göstermektedir. Belirli trombofili tipine sahip bazı kadınlar gebelik komplikasyonları yaşarken, aynı trombofili tipine sahip diğer kadınların neden bu tip komplikasyonlar yaşamadığı hala açıklanabilmiş değildir. Ayrıca, aynı kadının neden tekrarlayan ve patolojik gebeliklere sahip olduğu bilinmemektedir. Bu sorular için iki olası açıklama olabilir: (1) sadece trombofililer tarafından artırılan, hastalığın gelişimi için hala tanımlanamayan bir yatkınlığın varlığı ve (2) etkiyi artırabilecek ek, hala tanımlanamayan trombofililerin (bilinen trombofililerle birlikte) birlikte bulunmasıdır. Çoklu trombofiliye sahip kadınlarda gebelik komplikasyonlarının daha erken ve daha yoğun görüldüğü bilinmektedir. Bu sonuçlar, gebelik kayıplarının etyopatogenezinin, gebelik süresine bakılmaksızın, zayıf implantasyon ve plasentasyondan kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir. PAI-1 gen mutasyonu ile birlikte daha fazla trombofili mutasyonlarına sahip hastalarda VTE'ye bağlı gebelik komplikasyonlarının daha da şiddetlenebileceği düşünülmektedir (211,212).

Carolus ve ark. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada; hereditör trombofilisi ve kötü obstetrik öyküsü olan ve DMAH tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki gebelikleri karşılaştırılmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi gebeliklerinde canlı doğum oranı % 23, abortus oranı % 39 iken, tedavi uygulanan son gebeliklerinde ise canlı doğum oranı % 97 düzeyinde saptanırken abortusa rastlanmamıştır (213). Sarto ve ark. (2015) tarafından kalıtsal trombofilisi ve RSA olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastaların DMAH tedavisi öncesi canlı doğum oranı % 15 iken, tedavi sonrası % 85 bulunduğu belirtilmiştir (214). Sokol ve ark. (2016), kalıtsal

trombofilisi olan 70 hastanın 57'sine DMAH tedavisi uygularken, 13 kadına ise herhangi bir tedavi uygulamadıkları çalışmalarında; DMAH ile tedavi edilen kalıtsal trombofilisi kadınlardaki perinatal sonuçların, DMAH ile tedavi edilmeyen kadınlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır (215). Karadağ ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada; kalıtsal trombofilisi ve RSA öyküsü olan 150 kadına DMAH tedavisi verilmiş, açıklanamayan RSA'sı olan 98 kadına ise herhangi bir tedavi verilmemiştir. Tedavi verilen grupta abortus sayısının daha az olduğu ve doğum oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (216). Shen ve ark. (2015) RSA ve Protein S eksikliği olan ve DMAH tedavisi verilen 51 kadının dahil olduğu bir çalışmada, yine başarılı doğum oranını % 94 olarak açıklamışlardır (217). Zhang ve ark (2015) trombofilisi ve olumsuz obstetrik öyküsü olan 204 hasta ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada antikoagülan tedavi almayan hastalarda kötü obstetrik sonuçlar daha sık görülmüş, DMAH + ASA ile tedavinin trombofilisi ve daha önceki olumsuz obstetrik sonuçları olan gebe kadınlarda daha iyi obstetrik sonuçlar sağlayabileceği belirtilmiştir (203). Areia ve ark. (2015) trombofilisi olan hastalarda elde ettikleri meta-analiz sonuçlarına göre; DMAH+ ASA tedavisinin canlı doğumda tek başına ASA'nın etkisine benzer sonuçlar gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca abortus, prematürite, preeklampsi veya SGA gibi diğer ikincil sonuçlar için DMAH ve ASA grupları arasında tek başına ASA grupları arasında önemli bir fark gözlenmediğini ifade etmişlerdir (218). Yapılan çalışmalara bakıldığında yalnızca tek gen mutasyonu olan hastalarda tedavi sonuçlarına bakıldığı görülmektedir. Literatürde PAI-1 gen mutasyonu ve eşlik eden Protein C, AT III gen mutasyonu durumunda tedavinin gebelik sonuçlarına etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PAI-1+Protein C veya Protein S pozitifliği durumunda tedavi alamayanlar ile tedavi alanlar karşılaştırıldı. PAI-1+Protein C mutasyonu olan tedavi almayan 7 kadının hiçbirinde (% 0) canlı doğum gerçekleşmezken, tedavi alan 7 kadının 2 (%28.6)'sinde canlı doğum gerçekleşmiştir. Tedavi sonrasında canlı doğum sıklığının yükselme eğiliminde olduğu ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı gözlenmedi ($p>0,05$). PAI-1+Protein C mutasyonu olan tedavi almayan 7 kadının hepsinde (%100) abortus gerçekleşmiş, tedavi alan 7 kadının 5 (% 71.4)'inde abortus gerçekleşmiştir. Abortus sıklığının % 100 den % 71.4'e düştüğü tespit edildi, tedavi alan grupta abortus sıklığı azalma eğiliminde ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). PAI-

1+Protein S mutasyonu olanlarda tedavi almayan grupta canlı doğum sıklığı %18.8, tedavi alan grupta %35.3 olup yükselme eğiliminde, abortus sıklığı ise tedavi almayan grupta % 81.2, tedavi alan grupta % 64.7 düşme eğiliminde olduğu tespit edildi ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Vaka sayılarının arttırıldığı geniş örneklem grubu ile farklı ırklarda randomize kontrollü çalışmalar planlanarak bu önemli sonucun desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Nahas ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada abortus öyküsü olan 490 vakadan oluşturulan restrospektif kohort çalışmada; trombofili gen mutasyonu olan ve olmayan iki grup oluşturulmuş, her iki gruba da enoxoparin ve ASA tedavisi verilmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda trombofili olan grupta tedavi sonrası canlı doğum oranının daha yüksek olduğu izlenmiş, trombofilisi olmayan grupta ise 4 ve daha fazla abortus öyküsü olan gebelerde tedavinin canlı gebelik üzerine katkısı olduğu düşünülmüştür (219). Brenner ve ark. (2000) trombofilik hastalarda heparin tedavisinin obstetrik sonuçlarıyla ilgili yapmış oldukları bir çalışmada; trombofilik hastalarda heparin kullanımından önce ve sonra canlı doğum oranlarını karşılaştırmışlar. Heparin kullanımından sonra canlı doğum oranını % 95, kullanmadan önceki canlı doğum oranını % 84 bulmuşlardır (220). Trombofili ve RSA olan hastalarda antitrombotik tedavi rejimlerini inceleyen çok az sayıda kohort çalışması ve kontrolsüz vaka serileri bulunmaktadır (221). Pisusch ve arkadaşlarının çalışmasında ASA eklenerek veya eklenmeden DMAH veya unfraksiyone heparinle yapılan antitrombotik tedaviyle preeklampsi, IUUG, ablasyo plasenta gibi komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmişlerdir (222). Çalışmamızda DMAH+ASA kullanan olgularda gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma yüzdesi 59.1, DMAH kullanımında % 45, ASA kullanımında % 17.6, tedavi alamayan grupta % 22 tespit edildi. DMAH+ASA tedavisi alanlarda canlı doğum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0.001$). DMAH+ASA kullanan olgularda gebeliğin abortus ile sonuçlanma yüzdesi 36.4, DMAH'ta % 55, ASA'da % 82.4, tedavi almayanlarda bu oran %73.7 tespit edildi. DMAH+ASA tedavisi alanlarda abortus sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi ($p=0.002$). Çalışma sonuçlarımız bu yönüyle literatürle uyumlu bulunmuştur ve PAI-1 gen mutasyonu

olan gebelerde DMAH+ASA kullanımının gebelik sonuçlarına olumlu katkısı olabileceği kanaatine vardık.

Ogueh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; DMAH alan trombofilik hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı 2882 ± 543 gr olarak saptanırken, DMAH almayan grupta doğum ağırlığı 2548 ± 988 gr olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, en az 3 ardışık gebelikte üst üste heparin kullanımının doğum ağırlığını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (223). Kupfermenc ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında ise; DMAH alan hastalarda ortalama doğum ağırlığı 2719 ± 526 gr, tedavi almayan grupta ise 1175 ± 590 gr olarak tespit edilmiştir (224). Her iki çalışmada da, DMAH tedavisi alan grupta doğum ağırlığı, tedavi almayan gruba göre yüksek olmasına rağmen çalışmamızda bu düşük olarak bulunmuştur. Bu bakımdan, randomize kontrollü ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

DMAH tedavisinin fetal sonuçlara etkisini araştıran birkaç çalışmadan biri olan Ogueh ve arkadaşlarının araştırmasında DMAH alan ve RSA olan hasta grubunda ortalama doğum haftası 37,5, tedavi almayan grupta ise 35,7 olarak rapor edilmiştir (224). Kupfermenc ve arkadaşlarının trombofilik gebelerde DMAH kullanımının kötü obstetrik sonuçları ne derece önlediğine dair oluşturduğu çalışmada, DMAH tedavisi alan grupta ortalama doğum haftasının 37,6; kontrol grubunda ise 32,1 olarak bulunduğu ve her iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir (223). Bizim çalışma sonuçlarımız Kupfermenc ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu değildi. Çalışmamızda tedavi alan grupta ortalama doğum haftası 36.8 iken, tedavi almayan grupta ise 36.6 olarak tespit edilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Yine çalışmamızda tedavi alan grupta doğum ağırlığı, tedavi almayan gruba göre düşük olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Ogueh ve arkadaşları DMAH alan trombofilik hasta grubunda ortalama doğum ağırlığını 2882 ± 543 gr olarak saptarken, DMAH almayan grupta doğum ağırlığının 2548 ± 988 gr olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, en az 3 ardışık gebelikte üst üste DMAH kullanımının doğum ağırlığını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir (223). Yine Kupfermenc ve

arkadaşlarının çalışmasında; DMAH alan hastalarda ortalama doğum ağırlığı 2719 ± 526 gr iken, tedavi almayan grupta ise 1175 ± 590 gr olarak tespit edilmiştir (224). Mutlu ve ark. (2015) trombofilisi olan gebelerde yaptıkları çalışmada; ASA tedavisi alanların ortalama doğum ağırlığını 2997 ± 950 gr, DMAH tedavisi alanların ortalama doğum ağırlığını 3108 ± 591 , DMAH+ASA tedavisi alanların ortalama doğum ağırlığını 3140 ± 555 , tedavi almayanların ortalama doğum ağırlığını ise 2773 ± 1014 olarak bulmuşlardır (225). Çalışmamızda tedavi alan grupta doğum ağırlığının düşük çıkması; vaka sayısının az olması, grupların heterojen olması ve çalışmamızın randomize bir çalışma olmamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Bu bakımdan, randomize kontrollü ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

RSA ve kalıtsal trombofili polimorfizmleri olan kadınlarda fetal kayıpları önlemede antikoagülan ilaçların yararına ilişkin çalışmalar tutarsız veya sonuçsuzdur. Schleussner ve ark. (2015), DMAH dozlarıyla tedavi edilen kadınlarda, tedavi uygulanmayanlara göre 5 (%2.2) kadında artmış iugc, 11 plasental yetmezlik vakasında 3 (% 1.3) intrauterin fetal ölüm vakası bildirmiştir. Ancak heparin tedavisi alan kadınların canlı doğum oranlarında, tedavi almayan hastalara göre bir fark saptanmamıştır (226). Skeith ve ark. (2016) bir meta-analizde, trombofiliye karşı DMAH ile tedavinin, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlarda yararı olmadığını yayınlamışlardır. Ayrıca Skeith ve ark. DMAH + ASA'nın veya sadece ASA tedavisinin, canlı doğum oranlarını arttırmada anlamlı bir sonuç ortaya koyamadığını belirtmişlerdir (227). Çetin ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada MTHFR polimorfizmi olan kadınlarda DMAH tedavisinin rutin kullanımı geç gebelik komplikasyonlarını iyileşmediğini belirtmişlerdir. (228). Merviel ve ark. (2017) DMAH ve ASA kullanımının, tekrarlayan düşüklerle C677T MTHFR için etkili bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, DMAH kullanımı, RSA ve kalıtsal trombofili polimorfizimli ve obstetrik öyküsü zayıf olan kadınlar için potansiyel tedavi olarak bildirilmiştir (229). Literatürde farklı sonuçlar yer almaktadır. Çalışmamızda PAI-1+MTHFR-A1298C gen mutasyonu olanlarda DMAH+ASA kullanan grupta canlı doğum sıklığı daha yüksek (% 57.1) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.034$). PAI-1+MTHFR-C677T gen mutasyonu olanlarda tedavi almayan, sadece ASA, sadece DMAH ve DMAH+ASA kullanan dört grup

karşılaştırıldığında en yüksek canlı doğum (% 58.3) ve en düşük abortus sıklığı (% 33.3) kombine tedavi alan grupta tespit edildi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Çalışma sonuçlarımız PAI-1 ile birlikte MTHFR A ve C mutasyonu olan gebelerde DMAH+ASA tedavisinin canlı doğum sıklığını arttırmada ve abortus sıklığını azaltmada olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

RSA etiyolojisinin yaklaşık yarısı daha henüz bilinemediği için araştırılmaya açık bir konudur. Bazı verilerin oranlarının/sayılarının düşük olması sebebiyle anlamsız olduğu söylenebilir. Çalışmamızın retrospektif olması ve küçük örneklem sayısına sahip olması, çalışmamızın bir sınırlılığı olarak görülebilir. Ayrıca diğer genetik protrombotiklerin potansiyel değiştirici etkileri analiz edilemediğinden özellikle de gen-çevre etkileşimi için büyük popülasyon temelli vaka-kontrol çalışmalar gerekmektedir. Bu konudaki net kararlar için daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1).Gebelik sürecinde tedavi alan/almayan olguların gebelik sonuçları değerlendirildi tedavi alan grupta canlı doğum yüzdelerinin (% 42.3) tedavi almayan gruptan (% 22) daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

2). Abortus sıklığının tedavi alan grupta (% 55.9) tedavi almayan gruba (%73.7) göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

3). Gebelik komplikasyonları (preeklampsi, eklampsi, plesenta dekolmanı, pulmoner emboli, kan ürünü replasmanı) tedavi alan grupta % 11 tedavi almayan grupta % 9.3 olarak tespit edildi. Gruplar arasında % 20 ye yakın fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte PAI-1 gen mutasyonlu bireylerde abortus sıklığının yüksek olduğu tedavinin canlı doğum oranını arttırdığı halde IUGG, oligohidroamniyoz, intrauterin exitus komplikasyonlarının tedavi alan grupta daha yüksek olduğu tespit edildi. Bundan hareketle PAI-1 gen mutasyonun yüksek olasılıkla gebeliği abortusla sonuçlandırdığı, gebeliğin devam etmesi halinde bile komplikasyon riskini arttırdığı sonucuna vardık.

4). Doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı, 5.dk apgar skoru, kord kan gazı pH değeri, YDYBÜ'nde yatış sıklığı değerlendirildi. Tedavi alan ve almayan grupta verilerinin anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p>0.05$).

5). DMAH+ASA kullanan olgularda gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma yüzdesi 59.1, DMAH kullanımında % 45, ASA kullanımında % 17.6, tedavi alamayan grupta % 22 tespit edildi. DMAH+ASA tedavisi alanlarda canlı doğum sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0.001$).

6). DMAH+ASA kullanan olgularda gebeliğin abortus ile sonuçlanma yüzdesi 36.4, DMAH'ta % 55, ASA'da % 82.4, tedavi alamayanlarda bu oran %73.7 tespit edildi. DMAH+ASA tedavisi alanlarda abortus sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi ($p=0.002$).

7). Gebeliğin intrauterin exitus ile sonuçlanma durumu tedavi almayan veya DMAH+ASA, sadece DMAH, sadece ASA tedavisi alanlarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.428$).

8). Çalışma grubunda PAI-1 gen mutasyonuna en sık MTHFR-A1298C (% 62.1) ve MTHFR-C677T (%57.1) gen mutasyonlarının eşlik ettiği izlendi.

9). MTHFR-A1298C gen mutasyonu olanlarda DMAH+ASA kullanan grupta canlı doğum sıklığı daha yüksek (% 57.1) olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.034$). Abortus, intrauterin exitus, abortus harici komplikasyon ve yenidoğan sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p>0.05$).

10). MTHFR-C677T gen mutasyonu olanlarda tedavi almayan, sadece ASA, sadece DMAH ve DMAH+ASA kullanan dört grup karşılaştırıldığında en yüksek canlı doğum (% 58.3) ve en düşük abortus sıklığı (% 33.3) kombine tedavi alan grupta tespit edildi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). İntrauterin exitus, abortus harici komplikasyon ve yenidoğan sonuçlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$).

11). Protein C ve S gen mutasyonu eşlik eden olgularda tedavi almayan veya DMAH+ASA, sadece DMAH, sadece ASA tedavisi alanlar karşılaştırıldığında

DMAH+ASA canlı doğum ve abortus sonuçları daha başarılı bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

12). PAI-1 gen mutasyonuna eşlik eden FV Leiden gen mutasyonunda en yüksek canlı doğum sıklığı (% 66.7), en düşük abortus sıklığı (% 33.3) DMAH+ASA kullanımında tespit edildi ancak tedavi alan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$). F XIII te ve F II gen mutasyonlarında örneklem sayısının yetersiz olmasından dolayı tedavi durumuna göre canlı doğum, abortus, intrauterin exitus, abortus harici komplikasyon ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı istatistiksel sonuç bulunmadı.

Günümüzde PAI-1 gen mutasyonu ve abortus arasındaki ilişki ve mutasyona sahip gebelerde tromboprofilaksinin uygulanımı kanıta dayalı tıp açısından ortaya konabilmiş değildir ve kişisel tercihlere dayanmaktadır. Bu çalışma sonucunda, RSA olan PAI-1 gen mutasyonu mevcut olgularda antitrombotik tedavinin; canlı doğum sıklığını arttırdığı, abortus sıklığını azalttığını tespit ettik, bu sebeple tedavinin perinatal dönemi olumlu yönde etkileyebileceği kanısına vardık.

7. ÖZET

Amaç: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gen mutasyonuna sahip rekürren spontan abortus (RSA) olgularında antikoagülan/antiagregan tedavinin perinatal sonuçlara etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kurgu: Retrospektif çalışma

Çalışmanın yapıldığı yer: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Özel Lara Anadolu Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Materyal ve Metod: Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 08/01/2020 tarih ve Etik Kurul Karar No: 2012-20 karar sayılı yerel etik kurul onayı alındıktan sonra 177 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Kasım 2015-2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Özel Lara Anadolu Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, PAI-1 gen mutasyonu olan, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji

Derneği (ACOG) ve Amerikan Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (ASRM) kriterlerine göre RSA tanısı alan 18-45 yaş arası 2 veya daha fazla abortus öyküsüne sahip hastalar değerlendirmeye alındı. Hasta verilerine hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından erişildi.

Kliniğe RSA öyküsü ile başvuran hastaların; hematokrit (Hct), hemoglobin (HB), trombosit sayısı, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), INR, kan üre azotu (BUN), kreatinin, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) dahil hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, sosyodemografik özellikleri, gebelik haftası, yaş, gravida, parite, abortus sayısı, maternal kan basıncı ve hastanede yatış süresi, preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, pulmoner emboli, yenidoğan özellikleri; kilo, boy, fetal gelişim kısıtlılığı, 5.dk apgar skoru, kord kan gazı pH değeri, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, YDYBÜ' nde kalış süresi, yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu, sepsis, perinatal ex, nekrotizan enterekolit verileri retrospektif olarak kayıt edildi.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. Hasta ve kontrol grupları arasında sürekli değişkenler bakımından yapılan karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için Independentsamples t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann- Whitney U test kullanıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Sprearmanrho korelasyon katsayısı hesaplandı. İstatistik analizler SPSS v.23 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı ($p<0,05$).

Bulgular: Eldeki tez çalışması sonucunda RSA öyküsü olan PAI-1 gen mutasyonu mevcut olgularda tedavi alan/almayan gruplar arasında sosyodemografik özellikler, kan basıncı, hemogram ve biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Gebelik sürecinde Asetil salisilik asit (ASA) tedavisi alan 17 olgu (% 9,6) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi alan 20 olgu (%11,3), DMAH+ASA alan 22 (% 37,3) olgu ile tedavi almayan 118 olgu (% 66,7)

karşılaştırıldı. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı % 42,3, tedavi almayan grupta canlı doğum oranı % 22 olarak tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Tedavi alan hasta grubunda abortus oranı % 55,9 tedavi almayan grupta abortus oranı % 73,7, gruplar karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Neonatal boy açısından veriler incelendiğinde, tedavi alan hastaların bebeklerinin ortalama boyu standart sapmayla beraber $44,8\pm5,3$ cm tespit edilirken, tedavi almayan grupta ortalama neonatal boy standart sapmayla beraber $49,7\pm3,5$ cm olarak tespit edildi. Tedavi almayan grupta tedavi alan gruba göre ortalama neonatal boy değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Gebelik komplikasyonları (preeklamps, eklamps, plesenta dekolmanı, pulmoner emboli, kan ürünü replasmanı), YDYBÜ’nde kalma, yenidoğan doğum ağırlığı, 5.dk. apgar skoru, kord kan gazı pH değeri, doğum haftası verilerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği izlendi ($p>0,05$). Kombine tedavi alan (DMAH+ ASA) 59 olgu ile hiçbir tedavi almadan takip edilen 118 hastanın gebelik sonuçları açısından karşılaştırdığında, tedavi alan 59 olgunun 25 ‘inde canlı doğum görülürken (% 42), tedavi almayan 118 olgunun 26’sında canlı doğum tespit edildi (%22). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). ASA ve DMAH kullanan olgularda diğer tedavi gruplarına kıyasla canlı doğum oranları daha yüksek iken komplikasyon ve abortus oranları daha düşük izlendi.

Sonuçlar: Çalışmanın sonucunda, RSA öyküsü ve PAI-1 gen mutasyonu olup gebelik sürecinde DMAH ve/veya ASA tedavisi alan olgularda canlı doğum oranlarının arttığı (% 42,3) ve abortus oranlarının (% 55,9) azaldığı izlenmiş olup tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p<0,05$).

Yorum: Mevcut tez çalışmasının sonuçları PAI mutasyonuna sahip olgularda antitrombotik tedavinin canlı doğum oranlarını arttırıcı, abortus oranlarını azaltıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Rekürren spontan abortus, Trombofili, PAI-1 gen mutasyonu

8. ABSTRACT

Objective: The aim was to investigate the effects of anticoagulant / antiaggregant treatment on perinatal outcomes in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) with plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene mutation.

Study design: Retrospective study

Place of the study: Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital and Lara Anatolia Private Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic

Material and Method: The study was conducted retrospectively with 177 patients after obtaining local ethics committee approval from Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital Committee Decision No: 2012-20 dated 01/08/2020.

Patients between the ages of 18-45 who were diagnosed with RSA according to the criteria of The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Society of Reproductive Medicine (ASRM), applied to Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital and Lara Anatolia Private Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between November 2015-2019 and had 2 or more abortion history with PAI-1 gene mutation were evaluated. Patient data were accessed from the hospital automation system and patient files.

Hematocrit (Hct), hemoglobin (HB), platelet count, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), INR, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, activated partial thromboplastin time (aPTT), hematological and biochemical parameters including prothrombin time (PT), sociodemographic characteristics, gestational week, age, gravida, parity, abortion number, maternal blood pressure and length of hospital stay, preeclampsia, eclampsia, placental detachment, pulmonary embolism, newborn characteristics; weight, height, fetal growth restriction, apgar score at 5 minutes, cord blood gas pH value, need for neonatal intensive care unit (NICU), duration of stay in NICU, temporary follow-up of newborn, respiratory distress syndrome, sepsis, perinatal ex, necrotizing enterocolitis data of the patients who applied to the clinic with a history of RSA were recorded retrospectively.

Descriptive statistics were presented with frequency, percentage, mean, standard deviation (SD) and median (median), minimum (min), maximum (max) values. In the comparisons between patient and control groups in terms of continuous variables, Independent Samples t-test was used for data showing normal distribution, and Mann-Whitney U test was used for data that did not show normal distribution. In continuous inter-variable correlation analysis, Pearson correlation coefficient was calculated for variables with normal distribution and Spearman's correlation coefficient for variables not showing normal distribution. Statistical analyzes were made with the SPSS v.23 package program and the level of significance was taken as 0.05 ($p < 0.05$).

As a result of the study, there was no statistically significant difference in sociodemographic characteristics, blood pressure, hemogram and biochemical parameters between the groups who received / did not receive treatment in patients with PAI-1 gene mutation with RSA history ($p > 0.05$)

17 patients (9.6%) who received acetylsalicylic acid (ASA) treatment during pregnancy and 20 patients (11.3%) who received low molecular weight heparin (LMWH) treatment, 22 patients (37.3%) who received LMWH + ASA and 118 patients (66.7%) who did not receive treatment were compared. The live birth rate was 42.3% in the treated group and 22% in the untreated group. The difference between the two groups was statistically significantly higher ($p < 0.05$). The abortion rate in the treated patient group was 55.9%, in the untreated group it was 73.7. When the groups were compared, the difference between the two groups was statistically significantly higher ($p < 0.05$). When the data were examined in terms of neonatal height, the mean height of the babies of the treated patients was determined to be 44.8 ± 5.3 cm with standard deviation, while the mean neonatal height in the untreated group was found to be 49.7 ± 3.5 cm with the standard deviation. The mean neonatal height value was found to be statistically significantly higher in the group that did not receive treatment compared to the group that received treatment. Pregnancy complications (preeclampsia, eclampsia, placental detachment, pulmonary embolism, blood product replacement), staying in NICU, newborn birth weight, apgar score at 5 min., cord blood gas pH value, and gestational week data were not found to be statistically significant between the groups ($p > 0.05$). When comparing 59 patients who

received combined therapy (LMWH + ASA) and 118 patients who were followed up without any treatment in terms of pregnancy outcomes, 25 of 59 patients who received treatment had live birth (42%), and 26 of 118 patients who did not receive treatment were found to have live birth (%22). The difference between the two groups was statistically significantly higher ($p < 0.05$). While live birth rates were higher in cases using ASA and LMWH compared to other treatment groups, complication and abortion rates were lower.

Results: At the end of the study, it was observed that live birth rates increased (42.3%) and abortion rates (55.9%) decreased in patients who had a history of RSA and PAI-1 gene mutation and received LMWH and/or ASA treatment during pregnancy and a statistically significant difference was shown in the treatment group ($p < 0.05$).

Comment: There sults of recent study suggests that antithrombotic therapy may have an effect on increasing live birth rates and decreasing abortion rates in pregnants have PAI-I gene mutation.

Keywords: Recurrent spontaneous abortion, Thrombophilia, PAI-1 gene mutation

9. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 99(1), 63.
2. Branch, D.W.Gibson, M,Silver, R.M. 2010. Clinicalpractice. Recurrent miscarriage. *N. Engl. J. Med.* 363, 1740–1747.
3. Moghbeli, M. (2019). Genetics of recurrent pregnancy loss among Iranian population. *Molecular genetics&genomic medicine* e891.Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2017
4. Rai, R. &Regan, L. (2006). Recurrent miscarriage. *The Lancet*, 368(9535), 601-611.
5. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briet E, Berntorp E, ConardJa, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*. 1996;348(9032):913-6.
6. Soltanghoreae H, Memariani T, Aarabi M, Hantoushzadeh S, Arefi S.Association of ACE, PAI-1 and coagulation factor XIII gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Iranian patients. *Journal of Reproduction and Infertility* 2007; 7: 29.
7. Christiansen OB, Andersen A-MN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, et al. Evidence-based investigation sand treatments of recurrent pregnancyloss. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):821-39.
8. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 1997;12(2):387-9.
9. Wilcox, A. J., Weinberg, C. R. O'Connor, J. F., Baird, D. D., Schlatterer, J. P., Canfield, R. E.&Nisula, B. C. (1988). Incidence of earlyloss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 319(4), 189-194.

10. Regan, L., Braude, P. R., & Trembath, P. L. (1989). Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Bmj*, 299(6698), 541-545.
11. Speroff, L. & Fritz, M. A. (Eds.). (2005). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins.
12. Warburton D, Fraser F. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetic unit. *Am J Hum Genet* 1964; 16:1.
13. Stein ZA, A woman's age: child bearing and childrearing, *Am J Epidemiol* 121:327, 1985.
14. Hassold T, Chiu D, Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy, *Hum Genet* 70:11, 1985.
15. Boue J, Boue A, Lazar P, Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions, *Teratology* 12:11, 1975.
16. Simpson JL, Genes, chromosomes, and reproductive failure, *Fertil Steril* 33:107, 1980.
17. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK, Embryo scopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies, *Hum Reprod* 18:1724, 2003.
18. Ward KJ, Genetic factors in recurrent pregnancy loss, *Seminars Reprod Med* 18:425, 2000.
19. Porter T ve Scott J. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:85-101.
20. Stephenson M ve Kutteh W. Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:132-145.

21. Hill JA. Recurrent pregnancy loss. In: Kistner's Gynecology and Women's Health, 7th ed, Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A (Eds), Mosby, St. Louis 1999. p.396.
22. Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. Hum Reprod 2004; 19:2377.
23. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013;28(8):2032- 2044. doi:10.1093/humrep/det098
24. Tulandi, T. (2015). Reproductive issues in women with uterine leiomyomas (fibroids). Beschik baar op <https://www.uptodate.com/contents/reproductive-issues-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroids>.
25. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z, Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment, Hum Reprod 10:2576, 1995.
26. Laughlin-Tommaso, S. K, Hesley, G. K., Hopkins, M. R., Brandt, K. R., Zhu, Y., & Stewart, E. A. (2017). Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 139(2), 143-148.
27. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD, Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study, J Assist Reprod Genet 18:139, 2001.
28. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB, Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome, Fertil Steril 75:405, 2001.
29. Cedars, M. I., & Adeleye, A. Intrauterine adhesions: Clinical manifestation and diagnosis.
30. Drakeley AJ, Roberts D, Afirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. The Cochrane Library 2003;4.

31. Tulandi, T. & Al-Fozan, H. M. (2013). Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. Up To Date Last updated, 16.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103(4), e27-e32.
33. Regan, L.& Rai, R. (2000). Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Best practice&research Clinical obstetrics&gynaecology*, 14(5), 839-854.
34. Stagnaro-Green, A. & Glinioer, D. (2004). Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(2), 167-181.
35. Bellver, J. Soares, S. R., Alvarez, C., Munoz, E., Ramírez, A., Rubio, C., ... & Pellicer, A. (2007). The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Human reproduction*, 23(2), 278-284.
36. Matalon, S. T, Blank, M., Ornoy, A., &Shoenfeld, Y. (2001). The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology*, 45(2), 72-77.
37. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112:85.
38. Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292:691.
39. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331.
40. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcome among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17:2858.

41. Dhont M. Recurrent miscarriage. *Current Womens Health Reports*. 2003;3(5):361-6.
42. Miyakis S, Loekshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
43. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346-56.
44. Kallen CB, Arici A. Immunotesting in fertility practice: truth or deception. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2003;15(3):225-31.
45. Hill J, Choi B. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*. 2000;55:91-7.
46. Boztosun, A, Kumru, S. & Gödekmerdan, A. Investigation of the role of lymphocyte subgroups and cytokines in recurrent spontaneously abortion cases. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 2004, 18(3), 147-155
47. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1991;26(1):23-7.
48. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
49. Cunningham FG, Gant N, Leveno KJ, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. *Williams Obstetrics*. New York: McGraw-Hill. 2001.
50. Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, Moon HS. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2014;57(6):518-25.
51. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and Sterility*. 2003;79(5):1136-40.

52. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. Recurrent Early Pregnancy Losses. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 6th ed. 1999 Lippincott Williams & Wilkins
53. Chatenoud L, Parazzini F, Di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. Annals of Epidemiology. 1998;8(8):520-6.
54. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Brink Henriksen T, Jørgen Secher N. Moderate alcoholin take in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. Alcohol and Alcoholism. 2002;37(1):87-92.
55. Guyton AC, Hall JE. Abortus. Ed. Cavuşoğlu HN. Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı, Nobel tıp kitabevi, İstanbul 1996, s.463-469.
56. Yasar Yildiz, S. Kuru, P., Toksoy Oner, E., & Agirbasli, M. (2014). Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. The scientific world journal, 2014.
57. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. Blood 2004;103:4003-4009.
58. Letsky E, Swiet M. Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy. In: Loscalzo J, Schafer AI eds. Thrombosis and Hemorrhage. Black well Scientific Publications, 1994, pp. 965-998.
59. Penta M, Lukic A, Conte MP, et al. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. New Microbiol. 2003;26(4):329-337.
60. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII Deficiency related to recurrent miscarriage? Semin Thromb Hemost 2001; 27: 115-120.
61. Robertson B ve Greaves M. Antiphospholipid syndrome: An evolving story. Blood Reviews 2006;20:201-212.

62. Galli M ve Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Prac Res Clin Haematol* 2003; 16:211-225.
63. Keeling, D., Mackie, I., Moore, G.W., Greer, I.A., Greaves, M. and (2012), Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*, 157: 47-58. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x
64. Pierangeli S, Chen P, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13:366-375.
65. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1514 –21.
66. Urbanus R, Derksen R, Groot PG. Current in sightin to diagnostic sand pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2008; 22:93-105.
67. Carp HJA. Antiphospholipidsyndrome in pregnancy. *CurrOpinObstetGynecol* 2004;16:129-135.
68. D'Ippolito S, DiSimone N, DiNicuolo F, Castellani R, Caruso A. Antiphospholipid Antibodies: Effects on Trophoblast and Endothelial Cells. *Am J reprod Immunol* 2007;58: 150-158.
69. Berker B, Cengiz L. Gestasyonel trombofili. *Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji MN Medikal-Nobel*, Ankara 2001;715-727.
70. Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2005;83(4):959-63.
71. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(5):1146-55. 78
72. Laude I, Rongieres-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with

unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(01):18-21.

73. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al., A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase, *Nat Genet* 10:111,

74. Dahlback B, Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism, *Blood* 85: 607, 1995.

75. Svensson PJ, Dahlbäck B, Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis, *New Engl J Med* 330:517, 1994.

76. 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 level and an increase in venous thrombosis, *Blood* 88:3698, 1996.

77. Pauer HU, Burfeind P, Kosterling H, Emons G, Hinney B, Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions, *Fertil Steril* 80:590, 2003.

78. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L, Factor V Leiden and recurrent miscarriage—prospective outcome of untreated pregnancies, *Hum Reprod* 17: 442, 2002.

79. 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* 63:126, 2010.

80. Zoller 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.

81. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lowerbirth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A (20210) mutations. *Haematologica*. 2002;87(2):177-81.
82. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulablestate mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 1999;71(6):1048-53.
83. Foka Z, Lambropoulos A, Saravelos H, Karas G, Karavida A, Agorastos T, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylene tetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*. 2000;15(2):458-62.
84. McColl, Walker G. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *B J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 756- 66.
85. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA eds. *Williams Hematology* 2000:1697-1714.
86. Khor B, Van Cott EM. Antitrombin eksikliği için laboratuvar testleri. *Am J Hematol* 2010; 85: 947.
87. Lockshin MD. Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;2:86-89.
88. Ambruso DR, Leonard BD, Bies RD, vd. Antitrombin III eksikliği: biyokimyasal olarak normal bir molekülün sentezinde azalma. *Kan* 1982; 60: 78.
89. Stella C ve Sibai B. Thrombophilia and Adverse Maternal-Perinatal Outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:850-860.
90. Andrew M, Paes B, Milner R, vd. Sağlıklı prematüre bebeklerde insan pıhtılaşma sisteminin gelişimi. *Kan* 1988; 72: 1651.
91. Gader A, Bahakim H, Awadalla S, Malaika S. Hemostatik sistemdeki etnik farklılıklar: Araplar, Batılılar (Avrupalılar ve Amerikalılar), Asyalılar ve Afrikalılar arasındaki karşılaştırma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 537.

92. Al-Mugeiren MM, Abdel Gader AG, El-Meshari AA, vd. Arap çocuklarda doğal antikoagülanların normal seviyeleri (proteinler C & S ve antitrombin III) ve fibrinolitik faktörler (tPA ve PAI). *AnnSaudiMed* 1996; 16: 501.
93. McDonald MM, Hathaway BİZ, Reeve EB, Leonard BD. Yenidoğan bebeklerde antitrombin III'ün biyokimyasal ve fonksiyonel çalışması. *Thromb Haemost* 1982; 47:56.
94. Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In: Bertina RM ed. protein C and related proteins. Edinburgh, UK, Churchill Living stone, 1988;203.
95. Ueland P, Refsum H, Stabler S, et al. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39: 1764-1779.
96. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyper homocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case control studies from the Copenhagen City Heart Study, *Blood* 104:3046-3051, 2004.
97. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann IntMed* 2001; 135: 367–373.
98. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(3):660-4.
99. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1051
100. D'Angelo A, Selhub J: Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 90: 1, 1997.
101. Lock wood C. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and

Treatment paradigm. *ObstetGynecol*2002;1999:333-341.

102. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals: effects of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1967;122(3):583-90.

103. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Ron-El R, Kornberg Y, Sela B. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;45(2):65-71.

104. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 87: 3531, 1996.

105. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA: Inherited thrombophilia: Part-1. *Thromb Haemost* 76: 651, 1996.

106. Rodgers G.M: Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th Edition. Williams and Wilkins Comp. p:1781-1818, 1998.

107. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001;109:369–384.

108. Comp PC: Protein C and protein S. In: Williams Hematology 5th edition, McGraw Hillinc. p.L99, 1995.

109. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA Eds. Williams Hematology, 6th ed. McGraw-Hill, 2000:1435-1449.

110. Dahlback B. The protein C antikoagulant system: Inherited defects as basis for venous Thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77:1.

111. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE: Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J IntMed* 242: 9, 1997.

112. Bauer K.A: The Hypercagulablestate. In: Williams Hematology 5th edition, Mc Graw Hillinc. p: 1531-1549, 1995.
113. Comp PC: Protein C and protein S. In: Williams Hematology 5th edition, McGraw Hillinc. p.L99, 1995.
114. Briet E, Broekmans AW, Engesser L. Hereditary protein S deficiency. In: Bertina RM ed. protein C and related proteins. Edinburgh, UK, Chuchill Living stone,1988;203.
115. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: An update. Semin Thromb Hemost 2013 Jul 12 [Epubahead of print].
116. Beck EA, Charache P, Jackson DP. A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen (fibrinogen Baltimore). Nature 1965;208:143–145.
117. Zorio, E, Gilabert-Estellés, J, Espana, F, Ramon, L. A., Cosin, R., & Estelles, A. (2008). Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. Current medicinal chemistry, 15(9), 923-929.
118. Nordt, T. K.Lohrmann, J., & Bode, C. (2001). Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms: impact on atherogenesis. Thrombosis research, 103, S1-S5.
119. Hellgren, M. (2003). Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In Seminars in thrombosis and hemostasis (Vol. 29, No. 02, pp. 125-130). Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
120. Jørgensen, M., Philips, M., Thorsen, S., Selmer, J., & Zeuthen, J. (1987). Plasminogen activator inhibitor-1 is the primary inhibitor of tissue-type plasminogen activator in pregnancy plasma. Thrombosis and haemostasis, 57(03), 872-878.

121. Cesarman-Maus, G. & Hajjar, K. A. (2005). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British journal of haematology*, 129(3), 307-321.
122. Lijnen, H. R. & Collen, D. (1995). 1 Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillière's clinical haematology*, 8(2), 277-290.
123. Chakraborty C, Gleeson L.M., McKinnon T., Lala P.K. Regulation of human trophoblast migration and invasive ness. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80:116–124. doi: 10.1139/y02-016.
124. 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. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 246-52.
125. Petersen, L. C., Lund, L. R., Nielsen, L. S., Danø, K., & Skriver, L. (1988). One-chain urokinase-type plasminogen activator from human sarcoma cells is a proenzyme with little or no intrinsic activity. *Journal of Biological Chemistry*, 263(23), 11189-11195.
126. Åstedt, B, Lindoff, C, & Lecander, I. (1998, October). Significance of the plasminogen activator inhibitor of placental type (PAI-2) in pregnancy. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 24, No. 05, pp. 431-435). Copyright© 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc.
127. Gils, A. & Declerck, P. J. (2004). The structural basis for the pathophysiological relevance of PAI-1 in cardiovascular diseases and the development of potential PAI-1 inhibitors. *Thrombosis and haemostasis*, 91(03), 425-437.
128. Andreasen P.A., Egelund R., Petersen H.H. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS.* 2000;57:25–40. doi: 10.1007/s000180050497.

129. Gils, A. (2006). The pathophysiological relevance of PAI-1 in cardiovascular diseases and the development of monoclonal antibodies as PAI-1 inhibitors. *Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van Belgie*, 68(3), 179.
130. Koïou, E., Tziomalos, K., Dinas, K., Katsikis, I., Kandaraki, E. A., Tsourdi, E., & Panidis, D. (2011). Plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *Endocrine journal*, 1110110630-1110110630.
131. Gentilini, D., Vigano, P., Castaldi, D., Mari, D., Busacca, M., Vercellini, P. & di Blasio, A. M. (2009). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and susceptibility to endometriosis in the Italian population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 146(2), 219-221.
132. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R. & Boivin, J. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and sterility*, 97(1), 28-38.
133. Liu, Y. X. (2004). Plasminogen activator/plasminogen activator inhibitors in ovarian physiology. *Front Biosci*, 9, 3356-3373.
134. Eriksson, P., Nilsson, L., Karpe, F., & Hamsten, A. (1998). Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18(1), 20-26.
135. Atiomo, W. U., Hilton, D., Fox, R., Lee, D., Shaw, S., Friend, J., ... & Prentice, A. G. (2000). Immunohistochemical detection of plasminogen activator inhibitor-1 in polycystic ovaries. *Gynecological endocrinology*, 14(3), 162-168.
136. Glueck, C. J., Wang, P., Fontaine, R. N., Sieve-Smith, L., Tracy, T., & Moore, S. K. (1999). Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk

factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 48(12), 1589-1595.

137. Saksela, O., & Rifkin, D. B. (1988). Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annual review of cell biology*, 4(1), 93-120.

138. Kruithof, E. K., Tran-Thang, C. H. I. E. N., Gudinchet, A., Hauert, J., Nicoloso, G., Genton, C. & Bachmann, F. (1987). Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors..

139. Stirling Y., Woolf L., North W.R., Seghatchian M.J., Meade T.W. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb. Haemost.* 1984;52:176–182.

140. Tarkun I., Canturk Z., Arslan B.C., Turemen E., Tarkun P. Theplasminogenactivatorsystem in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr. J.* 2004;51:467–472. doi: 10.1507/endocrj.51.467

141. Palomba S.Orio F.Jr., Falbo A., Russo T., Tolino A., Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and mis carriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 2005;84:761–765. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.04.021.

142. Huang, Z., Tang, W., Liang, Z., Chen, Q., Li, M., Li, Y., ... & Hu, X. (2017). Plasminogen Activator Inhibitor-1 Polymorphism Confers a Genetic Contribution to the Risk of Recurrent Spontaneous Abortion: An Updated Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*, 24(11), 1551-1560.

143. Heiman, M., Gupta, S., & Shapiro, A. D. (2014). The obstetric, gynaecological and fertility implications of homozygous PAI-1 deficiency: single-centre experience. *Haemophilia*, 20(3), 407-412.

144. Labied, S., Blacher, S., Carmeliet, P., Noël, A., Frankenne, F., Foidart, J. M., & Munaut, C. (2011). Transient reduction of placental angiogenesis in PAI-1-deficient mice. *Physiological genomics*, 43(4), 188-198.

145. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD. et al. Thrombosis: Risk andEconomicAssessment of ThrombophiliaScreening

(TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2):171-196.

146. Ghosh, A. K., & Vaughan, D. E. (2012). PAI-1 in tissue fibrosis. *Journal of cellular physiology*, 227(2), 493-507.

147. Duffy, M. J., McGowan, P. M., Harbeck, N., Thomssen, C., & Schmitt, M. (2014). uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast cancer research*, 16(4), 428.

148. Lyon, C. J., & Hsueh, W. A. (2003). Effect of plasminogen activator inhibitor-1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *The American journal of medicine*, 115(8), 62-68.

149. Silva, J. F., & Serakides, R. (2016). Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents. *Cell adhesion & migration*, 10(1-2), 88-110.

150. Lash, G. E., Otun, H. A., Innes, B. A., Bulmer, J. N., Searle, R. F., & Robson, S. C. (2006). Low oxygen concentrations inhibit trophoblast cell invasion from early gestation placental explants via alterations in levels of the urokinase plasminogen activator system. *Biology of reproduction*, 74(2), 403-409.

151. Xia, L., Robinson, D., Ma, A. H., Chen, H. C., Wu, F., Qiu, Y., & Kung, H. J. (2002). Identification of human male germ cell-associated kinase, a kinase transcriptionally activated by androgen in prostate cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 277(38), 35422-35433.

152. Floridon, C., Nielsen, O., Hølund, B., Sweep, F., Sunde, L., Thomsen, S. G., & Teisner, B. (2000). Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. *Placenta*, 21(8), 754-762.

153. Estella C. Herrer I., Atkinson S.P., Quinonero A., Martinez S., Pellicer A., Simon C. Inhibition of histone deacetylase activity in human endometrial stromal cells promotes extracellular matrix remodelling and limits embryo invasion

154. Czekay, R. P., Kuemmel, T. A., Orlando, R. A., & Farquhar, M. G. (2001). Direct binding of occupied urokinase receptor (uPAR) to LDL receptor-related protein is required for endocytosis of uPAR and regulation of cell surface urokinase activity. *Molecular biology of the cell*, 12(5), 1467-1479.
155. Degryse, B., Neels, J. G., Czekay, R. P., Aertgeerts, K., Kamikubo, Y. I., & Loskutoff, D. J. (2004). The low density lipoprotein receptor-related protein is a motogenic receptor for plasminogen activator inhibitor-1. *Journal of Biological Chemistry*, 279(21), 22595-22604.
156. Huber, A. V., Saleh, L., Bauer, S., Husslein, P., & Knöfler, M. (2006). TNF α -mediated induction of PAI-1 restricts invasion of HTR-8/SVneo trophoblast cells. *Placenta*, 27(2-3), 127-136.
157. Hofmann, G. E., Glatstein, I., Schatz, F., Heller, D., & Deligdisch, L. (1994). Immunohistochemical localization of urokinase-type plasminogen activator and the plasminogen activator inhibitors 1 and 2 in early human implantation sites. *American journal of obstetrics and gynecology*, 170(2), 671-676.
158. HU, Z. Y., LIU, Y. X., Liu, K., Byrne, S., Ny, T., Feng, Q., & Ockleford, C. D. (1999). Expression of tissue type and urokinase type plasminogen activators as well as plasminogen activator inhibitor type-1 and type-2 in human and rhesus monkey placenta. *Journal of anatomy*, 194(2), 183-195.
159. Feinberg R.F., Kao L.C., Haimowitz J.E., Queenan J.T., Jr., Wun T.C., Strauss J.F., 3rd, Kliman H.J. Plasminogen activator inhibitor types 1 and 2 in human trophoblasts. PAI-1 is an immunocytochemical marker of invading trophoblasts. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 1989;61:20–26.
160. Naruse, K., Lash, G. E., Bulmer, J. N., Innes, B. A., Otun, H. A., Searle, R. F., & Robson, S. C. (2009). The urokinase plasminogen activator (uPA) system in uterine natural killer cells in the placental bed during early pregnancy. *Placenta*, 30(5), 398-404.

161. Lala, P. K., Lee, B. P., Xu, G., & Chakraborty, C. (2002). Human placental trophoblast as an in vitro model for tumor progression. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 80(2), 142-149.
162. Fitzpatrick, T. E., & Graham, C. H. (1998). Stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression in immortalized human trophoblast cells cultured under low levels of oxygen. *Experimental cell research*, 245(1), 155-162.
163. Crippa M.P. Urokinase-type plasminogen activator. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:690–694. doi: 10.1016/j.biocel.2006.10.008.
164. Meigs, J. B., O'Donnell, C. J., Tofler, G. H., Benjamin, E. J., Fox, C. S., Lipinska, I., ... & Wilson, P. W. (2006). Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 55(2), 530-537.
165. Smith A., Patterson C., Yarnell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G. Which hemostatic marker added to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*. 2005;112:3080–3087.
166. Yarmolinsky J., Bordin Barbieri N., Weinmann T., Ziegelmann P.K., Duncan B.B., Ines Schmidt M. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies.
167. Sales, M. F., Soter, M. O., Candido, A. L., Fernandes, A. P., Oliveira, F. R., Ferreira, A. C. S., ... & Gomes, K. B. (2013). Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(10), 936-939.
168. Bodova, K. B., Biringer, K., Dokus, K., Ivankova, J., Stasko, J., & Danko, J. (2011). Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and uterine

artery Doppler velocimetry as markers of preeclampsia. *Disease markers*, 30(4), 191-196.

169. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308:1592–1594.

170. Said, J. M., Tsui, R., Borg, A. J., Higgins, J. R., Moses, E. K., Walker, S. P. & Brennecke, S. P. (2012). The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(5), 881-886.

171. Ciarmela, P. Marziani, D., Islam, M. S., Gray, P. C., Terracciano, L., Lorenzi, T. & Castellucci, M. (2012). Possible role of RKIP in cytotrophoblast migration: immunohistochemical and in vitro studies. *Journal of Cellular Physiology*, 227(5), 1821-1828.

172. Gerhardt, A, Goecke, T. W., Beckmann, M. W., Wagner, K. J., Tutschek, B., Willers, R. & Zotz, R. B. (2005). The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(4), 686-691.

173. Morgan, J. A., Bombell, S., & McGuire, W. (2013). Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: systematic review.

174. Seferovic, M. D., & Gupta, M. B. (2016). Increased umbilical cord PAI-1 levels in placental insufficiency are associated with fetal hypoxia and angiogenesis. *Disease markers*, 2016.

175. Sheppard, B. L., & Bonnar, J. (1999, October). Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 25, No. 05, pp. 443-446). Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc..

176. Estelles, A. Gilabert, J., Keeton, M., Eguchi, Y., Aznar, J., Grancha, S., ... & Schleef, R. R. (1994). Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation.
177. Infante- Rivard, C. Rivard, G. E. Guiguet, M., & Gauthier, R. (2005). Thrombophilic polymorphisms and intrauterine growth restriction. *Epidemiology*, 281-287.
178. Larciprete, Giovanni, et al. "Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Fashion or science?" *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 36.5 (2010): 996-1002.
179. Cesari, M., Pahor, M., & Incalzi, R. A. (2010). Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovascular therapeutics*, 28(5), e72-e91.
180. Salmi, A. A., Zaki, N. M., Zakaria, R., Nor Aliza, A. G., & Rasool, A. H. (2012). Arterial stiffness, inflammatory and pro-atherogenic markers in gestational diabetes mellitus. *Vasa*, 41(2), 96-104.
181. Bugatto, F., Quintero-Prado, R., Visiedo, F. M., Vilar-Sánchez, J. M., Figueroa-Quiñones, A., López-Tinoco, C. & Bartha, J. L. (2018). The influence of lipid and proinflammatory status on maternal uterine blood flow in women with late onset gestational diabetes. *Reproductive Sciences*, 25(6), 837-843.
182. McManus, R., Summers, K., de Vrijer, B., Cohen, N., Thompson, A., & Giroux, I. (2014). Maternal, umbilical arterial and umbilical venous 25-hydroxyvitamin D and adipocytokine concentrations in pregnancies with and without gestational diabetes. *Clinical endocrinology*, 80(5), 635-641.
183. Vrachnis, N., Belitsos, P., Sifakis, S., Dafopoulos, K., Siristatidis, C., Pappa, K. I., & Iliodromiti, Z. (2012). Role of adipokines and other inflammatory

mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*, 2012.

184. Farhan, S. Winzer, C., Tura, A., Quehenberger, P., Bieglmaier, C., Wagner, O. F. & Kautzky-Willer, A. (2006). Fibrinolytic dysfunction in insulin-resistant women with previous gestational diabetes. *European journal of clinical investigation*, 36(5), 345-352.

185. Leipold H., Knoefler M., Gruber C., Klein K., Haslinger P., Worda C. Plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphism and gestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2006;107:651–656.

186. Greene, A. D., Lang, S. A., Kendzierski, J. A., Sroga-Rios, J. M., Herzog, T. J., & Burns, K. A. (2016). Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction (Cambridge, England)*, 152(3), R63.

187. Gilabert-Estelles, J., Estelles, A., Gilabert, J. Castelló, R., Espana, F., Falco, C. & Aznar, J. (2003). Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Human Reproduction*, 18(7), 1516-1522.

188. Ramón, L. A. Gilabert–Estellés, J. Cosín, R., Gilabert, J., España, F., Castelló, R. & Estellés, A. (2008). Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression. *Thrombosis research*, 122(6), 854-860.

189. Bruse, C., Guan, Y., Carlberg, M., Carlström, K., & Bergqvist, A. (2005). Basal release of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and soluble plasminogen activator receptor from separated and cultured endometriotic and endometrial stromal and epithelial cells. *Fertility and sterility*, 83(4), 1155-1160.

190. GONÇALVES-FILHO, R. P., Brandes, A., Christofolini, D. M., Lerner, T. G., Bianco, B., & Barbosa, C. P. (2011). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G

polymorphism in infertile women with and without endometriosis. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 90(5), 473-477.

191. Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*, 7(4), 219-231.

192. Koiou, E., Tziomalos, K., Katsikis, I., Delkos, D., Tsourdi, E. A., & Panidis, D. (2013). Disparate effects of pharmacotherapy on plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in women with the polycystic ovary syndrome. *Hormones*, 12(4), 559-566.

193. Lee, Y. H., & Song, G. G. (2014). Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and the MTHFR 677C/T polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 175, 8-14.

194. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*. 2005;14(3):165-81

195. Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(6):1669-75.

196. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 21(10);CD000112.

197. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Hebert P, Jamieson J, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(2):134-42.

198. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(4):500-8.
199. Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2455-7.
200. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertility and Sterility*. 1998;70(2):246-52.
201. Patil R, Ghosh K, Satoskar P, Shetty S. Elevated Procoagulant Endothelial and Tissue Factor Expressing Microparticles in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *PLoS One*. 2013; 8(11):e81407.
202. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132(2):171-196.
203. Li X, Liu Y, Zhang R, Tan J, Chen L, Liu Y. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:1051.
204. Li, Xuejiao, et al. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2015, 21: 1051.
205. Ye Yao, et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18.8: 1651.

206. Salazar Garcia, M. D., Sung, N., Mullenix, T. M., Dambaeva, S., Beaman, K., Gilman-Sachs, A., & Kwak-Kim, J. (2016). Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism is Associated with Reproductive Failure: Metabolic, Hormonal, and Immune Profiles American journal of Reproductive Immunology, 76(1), 70-81
207. Du, B., Shi, X., Yin, C., & Feng, X. (2019). Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 1-14.
208. Bayram B, KILIÇCI Ç, BOZARI S, Harun ÖN, Şahin F. Association between Recurrent Pregnancy Losses and Mthfr C677t and A1298 and Pai-1 4g/5g Polymorphisms and Allele Frequencies in Muş. Kocatepe Tıp Dergisi. 2015;12(2):61-7.
209. Wu, X., Zhao, L., Zhu, H., He, D., Tang, W., & Luo, Y. (2012). Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Genetic testing and molecular biomarkers, 16(7), 806-811.
210. Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D, Munjas J, Orlic NK, Egic A, Joksic G. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in serbian population. Journal of Medical Biochemistry. 2019 Jul 13;1.
211. Aracic N, Roje D, Jakus IA, Bakotin M, Stefanovic V. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome. Yonsei Medical Journal. 2016 Sep 1;57(5):1230-5

212. Maternal- Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Inherited thrombophilias in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 197. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;132:e18–34.
213. De Carolis, S., Ferrazzani, S., De Stefano, V., Garofalo, S., Fatigante, G., Rossi, E. et al.: Inherited thrombophilia: treatment during pregnancy. FetalDiagn Ther, 21: 281, 2006
214. Sarto, A., Rocha, M., Geller, M., Capmany, C., Martinez, M., Quintans, C. et al.: [Treatment with enoxaparin adapted to the fertility programs in women with recurrent abortion and thrombophilia]. Medicina (B Aires), 61: 406, 2001.
215. Sokol V, Ivanišević M, Herman M, Đelmiš J. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for good perinatal outcome. Acta clinica Croatica. 2016;55(2):309-15.
216. Karadağ C, Yoldemir T, Karadağ S, İnan C, Dolgun Z, Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. Irish Journal of Medical Science 2017;186(3):707-13.
217. Shen M-C, Wu W-J, Cheng P-J, Ma G-C, Li W-C, Liou J-D, et al. Low-molecular-weight-heparin can benefit women with recurrent pregnancy loss and sole protein S deficiency: a historical control cohort study from Taiwan. Thrombosis journal. 2016;14(1):44.
218. Areia, A. L., Fonseca, E., Areia, M., & Moura, P. (2015). Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Gynecology and Obstetrics, 293(1), 81–86.
219. Nahas, R., Saliba, W., Elias, A., & Elias, M. (2018). The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 24(1), 122-128.

220. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83: 693-697.

221. Younis JS, Ohel G, Brenner B et al. Familial thrombophilia –the scientific Rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss *Hum Rep* 1997; 12: 1389-1390. Louise Bowles, Hannah Cohen. Inherited thrombophilia and anti coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:471-489.

222. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P et al. Thrombophilic gene mutation and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46:124-131.

223. Ogueh O, Chen MF, Spurll G et al. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 74:247-253.

224. Kupferminc MJ, Fait G, Ariel M. Low Molecular-Weight Heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertension in pregnancy* 2001;20:35-44.

225. Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, Bulut B, Erdem M, Erdem A. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(3):267-73.

226. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohlmann MK, Fischer T, Brosteanu O. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Annals of internal medicine*. 2015 May 5;162(9):601-9.

227. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent

pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1650-5.

228. Cetin O, Karaman E, Cim N, Dirik D, Sahin HG, Kara E, Esen R. The impact of low molecular weight heparin on obstetric outcomes among unexplained recurrent miscarriages complicated with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism. *Ginekologia polska*. 2017;88(5):260-5.

229. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Lanta S, Amant C, Copin H, Benkhalifa M. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(6):1720-30.

10. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2020

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Selahattin KUMRU	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Rekürren Spontan Abortu Olan Plaminojen Aktivatör İnhibitör-1 Gen Mutasyonuna Sahip Olgularda Antikoagülan Tedavinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: KAEK- 13	Tarih: 08.01.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmaına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TUNÇTARGIL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr. Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Dilek KANAN
Üye

Prof.Dr. Dilan KARSLI
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Prof.Dr. Dilek KANAN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Gülşah Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

