

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Batuhan ÜSTÜN**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLGULARINDA
ETİYOLOJİ, DEMOGRAFİK VERİLER VE TAKİP
EDEN GEBELİKLERDEKİ MATERNAL VE FETAL
SONUÇLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ruhiye Ceren AVCI ÇAVDAR

TEKİRDAĞ-2021

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, başta yanında yetişmiş olmanın en büyük şansım olduğunu düşündüğüm, engin bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, kendime güvenmemde büyük katkıları olan Doç. Dr. Mehmetbaki ŞENTÜRK'e, kısa süre de olsa değerli deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Çetin ÇAM'a, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Batuhan ÜSTÜN'e, kıdemlim ve çiçeği burnunda hocam Dr. Öğr. Üyesi İlke ÖZER ASLAN'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma; ayrıca meslek aşkı ve sonsuz fedakarlığı ile örnek aldığım, hekimliğin meslek değil yaşam tarzı olduğunu bana gösteren sevgili dayım Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ'ye ve hayatımın her anında koşulsuz yanımda olan, güvenen ve bu günlere getiren kıymetli anneme, babama, sevgili eşime ve bu mesleği öğrenirken kendisinden çaldığım zamanlar olsa da anlayışı için biricik oğlum Aren Ata'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ruhiye Ceren AVCI ÇAVDAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TANIMLAR	3
İNSİDANS – PREVALANS	4
TGK SIKLIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	4
ETİYOLOJİDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER.....	6
Genetik Nedenler.....	7
Anatomik Nedenler	9
Enfeksiyöz Nedenler	11
Endokrin Nedenler	11
İmmünolojik Nedenler	13
Hereditör Trombofililer	16
Diğer Nedenler	23
HASTA YÖNETİMİ	23
NEDENE YÖNELİK TEDAVİ.....	25
PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
BULGULAR	35
TARTIŞMA.....	57
SONUÇLAR.....	68
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKÇA	74

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Yaşa bağlı olarak değişen abortus, ektopik gebelik ve ölü doğum oranları.....	5
Tablo 2. TGK nedenleri.....	6
Tablo 3: Erken doğum ile ilişkili risk faktörleri.....	27
Tablo 4: Olguların demografik ve obstetrik özellikleri.....	35
Tablo 5: Karyotip analizi ve herediter trombofili mutasyon analizlerinin dağılımı.....	37
Tablo 6: Tetkik sonuçlarının dağılımı.....	39
Tablo 7: Abort materyallerinin genetik incelenmesi.....	40
Tablo 8: Olguların antikoagülan tedavi kullanımları.....	40
Tablo 9: TGK sonrası doğum yapma durumuna göre demografik ve obstetrik özelliklerin değerlendirilmesi.....	41
Tablo 10: TGK sonrası doğum yapma durumuna göre tetkik sonuçlarının ve antikoagülan tedavi kullanımlarının değerlendirilmesi.....	43
Tablo 11: Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası 1. doğum sonuçlarının dağılımı.....	45
Tablo 12: TGK sonrası 1. doğum için doğum zamanlarına göre mutasyon analizleri ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi.....	46
Tablo 13: TGK sonrası 1. doğum için doğum şekillerinin mutasyon analizleri ve tetkik sonuçları ile karşılaştırılması.....	47
Tablo 14: TGK sonrası 1. doğumda mutasyon analizi sonuçlarına göre acil sezaryen nedenlerinin (perinatal komplikasyonların) değerlendirilmesi.....	48
Tablo 15: TGK sonrası 1. doğum için gebelik sonuçlarının antikoagülan kullanım durumuna göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 16: Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası 2. doğum sonuçlarının dağılımı.....	51
Tablo 17: TGK sonrası 2. doğum için doğum zamanlarına göre mutasyon analizleri ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi.....	52
Tablo 18: TGK sonrası 2. doğum için doğum şekillerinin mutasyon analizleri ve tetkik sonuçları ile karşılaştırılması.....	53
Tablo 19: TGK sonrası 2. doğumda mutasyon analizi sonuçlarına göre acil sezaryen nedenlerinin (perinatal komplikasyonların) değerlendirilmesi.....	54
Tablo 20: TGK sonrası 2. doğum için gebelik sonuçlarının antikoagülan kullanım durumuna göre karşılaştırılması.....	55
Tablo 21: TGK Sonrası doğum üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi	56

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.Uterin anomali sınıflaması (*AFS Müllerian anomali klasifikasyonu)	9
Şekil 2. FIGO myom sınıflaması.....	10
Şekil 3. AFAS patofizyolojisi.....	14
Şekil 4: TGK sonrası doğum oranları.....	41
Şekil 5: TGK sonrası 1. doğum şekli.....	44
Şekil 6: TGK sonrası 2. doğum şekli.....	50



SİMGE VE KISALTMALAR

TGK: Tekrarlayan Gebelik Kaybı

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ESHRE: The European Society of Human Reproduction and Embryology

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

IPI: İnterpregnancy İnterval

AFAS: Antifosfolipit Antikor Sendromu

PCOS: Polikistik Over Sendromu

DM: Diyabetes Mellitus

CMV: Sitomegalo Virüs

HSV: Herpes Simplex Virüs

FİSH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

CGH: Komperatif Genomik Hibridizasyon

AFS: American Fertility Society

HIV: Human İmmundeficiency Virus

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

PCOS: Polikistik Over Sendromu

LH: Luteinizan Hormon

LFY: Luteal Faz Yetmezliği

AFAS: Antifosfolipid Antikor Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

HLA: Human Leukocyte Antigen

MHC: Majör Histocompatibility Complex

vWF: Von Willebrand Faktör

APCR: Aktive Protein C Rezistansı

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

FVL: Faktör V Leiden

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitör

IUFÖ: İnter Uterin Fetal Ölüm
TSRM: Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ASA: Asetil Salisilik Asit
AS: Amniyotik Sıvı
AFI: Amniyotik Sıvı İndeksi
GİS: Gastrointestinal Sistem
SSS: Santral Sinir Sistemi
EMR: Erken Membran Ruptürü
SGA: Small For Gestational Age
BPU: Baş Pelvis Uyumsuzluğu
ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu
PTE: Pulmoner Tromboemboli
TTN: Yenidoğanın Geçici Taşıpnesi

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Düşük veya abort, gebelik devamında başarısızlık, embriyo veya fetusun ölümü veya tahliyesi olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre; spontan abortus veya gebelik kaybı, 20. gestasyonel haftadan önce (son menstrüel döneme göre) veya fetal ağırlığın 500 gr'ın altında olduğu dönemde embriyo veya fetus eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus dışına atılmasıdır. Spontan abortus sık görülen bir durumdur. Klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %12-15'i 4. ve 20. gebelik haftaları arasında spontan olarak kaybedilmektedir. Tüm gebeliklerin ise %30-60'ı ilk 12 haftada düşük ile sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların neredeyse yarısı fark edilmemektedir (1).

Tekrarlayan gebelik kayıpları üreme tıbbının en zorlayıcı alanlarından biridir. Gebelik kaybı sayısı arttıkça çiftler üzerindeki kaygı ve travmatik etkiler de katlanarak artmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) bir diğer deyişle habitüel abortus, The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) tarafından ardışık 3 gebelik kaybı olarak adlandırılır. Bu tanım ultasonografik olarak görüntülenmemiş gebelik kayıplarını da (biyokimyasal gebelik) içerir. Amerikan Üreme Sağlığı Cemiyeti ise TGK'nı ultrasonografik ve /veya histopatolojik olarak doğrulanmış 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlar, bu kayıpların ardışık olması gerekli değildir (2). Yani TGK tanımına ilişkin bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalar tekrarlayan gebelik kaybı olarak 2 kez düşük yapmış kadınları da içermektedir ve bu epidemiyolojik çalışmaların amacına ulaşmasını güçleştirmektedir. Ayrıca primer ve sekonder TGK grupları için verilerin aynı potada değerlendirilmesi de bir diğer problemidir.

Doğurganlık sürecinin başlamasını takiben tüm gebeliklerin 24 hafta öncesinde sonlanması primer TGK, gebeliklerden birinin 24. haftayı geçmesi sekonder TGK ve normal

gebelikler arasında çok sayıda gebelik kaybının yaşanması ise tersiyer TGK olarak adlandırılır (3).

Tekrarlayan gebelik kaybı etiyojisinde genetik, anatomik, endokrinolojik, immünolojik, enfeksiyöz, trombofilik nedenler gibi pek çok faktör suçlansa da çiftlerin yaklaşık %40'ında kesin bir neden saptanamamaktadır (4). Suçlanan faktörler içerisinde tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak kesin kabul edilenler; genetik (parental dengeli translokasyonlar, anne yaşı ile ilişkili anöploid oosit prevalansında artış), anatomik (konjenital ve edinsel uterin anomaliler) ve immünolojik (antifosfolipid antikor sendromunun trombotik komplikasyonları) faktörlerdir (1).

Çalışmamız, kliniğimize başvuran 20 haftadan küçük en az 2 gebelik kaybı yaşamış hastaların taranması; yaş, önceden tanı almış hastalıklar, sigara kullanımı, Rh uygunsuzluğu, akraba evliliği gibi demografik veriler ile kromozom anormalliği, genetik trombofilik bozukluklar ayrıca tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilen otoimmün bozuklukların araştırılması, etiyojinin saptanması ve takip eden gebeliklerdeki maternal-fetal sonuçların incelenmesini amaçlamaktadır. Amacımız kliniğimize TGK nedeniyle başvuran hastalara yaklaşımı tarifleyerek, etiyojileri doğrultusunda sonraki gebeliklerde alınması gereken önlemlerin erken gebelik haftalarında saptanması, gebelikte ve doğum sonrası karşılaşılabileceğimiz maternal ve fetal risklerin belirlenmesi, hastaya gereken danışmanlık hizmetinin verilmesi için bilimsel veri oluşturmaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIMLAR

Gebelik kaybı fetal yapının viabilitesini kazanmadan yani yaşamla bağdaşma sınırına ulaşmadan herhangi bir nedene bağlı olarak 24. haftadan önce müdahale olmaksızın kendiliğinden sonlanmasıdır. Teknolojideki gelişmelerle daha küçük gebelik haftalarındaki fetusların da yaşatılabilmesi ile spontan abortus, 20. gebelik haftasından önce veya 500 gr fetal ağırlığa ulaşmadan fetal dokunun ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının herhangi bir müdahale olmaksızın uterus dışına atılması olarak da tanımlanmaktadır (5,6). 10. gebelik haftasına kadar olan kayıplar, erken gebelik kaybı; sonraki dönemde olan kayıplar ise geç gebelik kaybı olarak adlandırılmaktadır (7).

Spontan abortus ya da spontan gebelik kaybı denildiğinde bu kategori içinde düşük tehdidi, kaçınılmaz düşük, inkomplet ve komplet düşük ile gecikmiş düşük (missed abortus) bulunmaktadır. Spontan abortus patofizyolojisinde desidua basaliste kanamaya bağlı olarak implantasyon alanında inflamasyon ve nekroz gelişimi bulunmaktadır. Bu durum implantasyonun bozulmasına ve fetusun yabancı cisim olarak algılanarak dışarı atılmasına yol açar (8).

Tekrarlayan gebelik kaybının birden fazla tanımı bulunmaktadır. Ultrasonografik veya histopatolojik inceleme ile belgelenen iki veya daha fazla abortus, biyokimyasal gebelik de dahil üç ardışık gebelik kaybı olması en sık kullanılan tanımlardır (9,10). Günümüzde çoğu klinisyen biyokimyasal gebelikler de dahil olmak üzere 2. gebelik kaybından sonra nedene yönelik gerekli araştırmaların yapılması gerektiği düşüncesindedir. Etiyolojide suçlanan pek çok faktör olsa da olguların yaklaşık %40'ında neden tespit edilememektedir. Etiyolojide bir neden saptanırsa nedene yönelik tedavi başarılı bir gebelik için prognozu düzeltilecektir.

Ayrıca doğurganlık sürecinin başlamasını takiben tüm gebeliklerin 24 hafta öncesinde sonlanması primer TGK, gebeliklerden birinin 24. haftayı geçmesi sekonder TGK ve normal gebelikler arasında çok sayıda gebelik kaybının yaşanması ise tersiyer TGK olarak adlandırılır (3).

İNSİDANS – PREVALANS

İnsidans veya prevalans sıklıkla bireylerin hastalık yönünden riskinin hesaplanması olarak tanımlanır (11). İnsidans, her bir yıldaki (veya tanımlanan diğer bazı periyotlarda) TGK tanısı alan yeni kadın sayısıdır. TGK prevalansı ise spesifik bir zaman diliminde TGK tanısı alan kadınların sayısıdır.

Klinik olarak saptanmış gebeliklerin yaklaşık %15'i abortus ile sonuçlanır. Gebe kadınların sadece yüzde %2' si art arda iki gebelik kaybı yaşarken, yalnızca %1 ila 4'ü art arda üç gebelik kaybı yaşamaktadır. Matematiksel hesaplamada gebelik başına abortus riski %15 ise, ardışık iki gebeliğin sonlanma riski $0.15 \times 0.15 = 0.0225$ olacağından (%2); ardışık üç abortus oranı ise $0.15 \times 0.15 \times 0.15 = 0.003375$ (%0,3) olarak sonuçlanmaktadır. Üç ardışık gebelik kaybı gözlenen sıklığı izlendiğinde, gerçek oranın bu hesaplamadaki orandan biraz daha fazla (%0,4-1) olduğu görülmüştür. Bu matematiksel ilişki her zaman geçerli değildir, çünkü anne yaşı veya düşüklerin meydana geldiği gebelik haftası hesaba katılmamaktadır. Abortus oranı, anne yaşı arttıkça artar ve gebeliğin erken dönemlerinde daha yüksektir (12).

TGK insidansı ya da prevalansı çok net bilinmemektedir. Çünkü pek çok ülkede gebelik kaybı yaşayan kadınlar hastanede tedavi edilmemekte veya hastane kaydı bulunmamaktadır. Klinik olarak saptanmadan sonlanan biyokimyasal gebelikler de bu durumun bir başka nedenidir. Yapılan tüm çalışmalar ışığında TGK prevalansı ortalama %0,6- 2.3 arasındadır.

TGK SIKLIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İlk gebelikte abortus riski %11-13'tür. Bir abortustan sonra bu oran gittikçe artmaktadır ve bunu etkileyen pek çok faktör vardır.

- TGK olan hastalarda en önemli prognostik faktör önceki gebelik kaybı sayısıdır. Bir kadının daha önce 3 düşüğü olmuşsa canlı çocuk doğurma ihtimali %42- 86, 4 düşüğü olmuşsa %41-72, 5 veya daha fazla düşüğü olmuşsa %23-51'dir (11). Genellikle ilk gebeliği olan kadınlarda, daha önceki gebeliği isteğe bağlı sonlandırılmış kadınlarda ve daha önceki veya son gebeliği başarılı olarak

tamamlanan kadınlarda spontan gebelik kaybı riski nispeten düşüktür (%4-6) (1).

- Artan anne yaşı ile birlikte abortus riski artmaktadır. İleri anne yaşı, azalmış oosit kalitesi, anormal kromozomlu gebelikler ayrıca uterin fibroidler, otoimmün ve endokrin bozukluklar gibi pek çok durumu da beraberinde getireceğinden artmış abortus riski ile birliktedir. Bu nedenle anne yaşı çalışmalara mutlaka dahil edilmelidir. Özellikle 40 yaş üzerinde anne yaşının önemli bir etken olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Yaşa bağlı olarak değişen abortus, ektopik gebelik ve ölü doğum oranları

Maternal yaş	Spontan abortus (%)	Ektopik gebelik (%)	Ölü doğum (%)
12-19	13,3	2,0	5,0
20-24	11,1	1,5	4,2
25-29	11,9	1,6	4,0
30-34	15,0	2,8	4,4
35-39	24,5	4,0	5,0
40-44	51,0	5,8	6,7
≥45	93,4	7,0	8,2

* Anderson FWJ, Johnson TRB. Maternal mortality at Y2K. Postgraduate Obstetrics and Gynecology 2000; 20:1'den adapte edilmiştir. Toplam spontan abortus oranı, varlığı kanıtlanmış gebeliklerde kürtaj olan kadınların sadece yüzde 80'inin hospitalize edildiği varsayılarak saptanmıştır.

- İki gebelik arasındaki süre (interpregnancy interval-IPI) de TKG riskini etkilemektedir. Gebelik kaybı öyküsü olan 677 kadının dahil edildiği ikincil bir analizde (ortalama gebelik süresi 8.6 ± 2 hafta), ilk trimester kaybindan sonraki IPI, sonraki gebelikteki canlı doğum oranını etkilemediği saptanmıştır (13). Bununla birlikte, 14-19. Gebelik haftaları arasında (anne yaşı standardize edilmiş) olan kadınlarla ilgili bir çalışmada, IPI ≤ 3 ay ve 9-12 ay şeklinde karşılaştırılmış, artmış bir tekrarlayan kayıp oranı ile ilişkilendirilmiştir (22%'ye karşı 11%) (14).
- Artan parite (yaş ile de korele olması nedeniyle) artan düşük riski ile ilişkilidir.

- Hem etiyojolojiyi belirlemede hem de tekrar düşük riskinin saptanmasında gebelik kaybının yaşandığı gebelik haftası büyük önem taşımaktadır. Çünkü hastalar birbirini takip eden gebeliklerde genellikle aynı gebelik haftalarında kayıp yaşarlar. Tekrarlama riski gebelik kaybının gerçekleştiği gestasyonel yaşla birlikte artmaktadır (15,16).

ETİYOLOJİDE ROL OYNAYAN FAKTÖRLER

Gebelik kaybı yaşayan çiftlerin temelde iki büyük endişesi vardır; neden gebelik kaybı yaşadığı ve bir sonraki gebelikte bunun tekrar etme riskinin ne kadar olduğudur. TGK önemli bir kadın sağlığı problemi olmasına rağmen etiyojoloji, değerlendirme ve yönetimi ile ilgili halen çözümlenememiştir. Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan olguların sadece %50' sinde etiyojolojik bir neden belirlenebilmektedir. Genetik, anatomik, endokrinolojik, immünolojik, enfeksiyöz, trombofilik nedenler gibi pek çok faktör suçlansa da içlerinde tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak kesin kabul edilenler; genetik (parental dengeli translokasyonlar, anne yaşı ile ilişkili anöploid oosit prevalansında artış), anatomik (konjenital ve edinsel uterin anomaliler) ve immünolojik (antifosfolipid antikor sendromunun trombotik komplikasyonları) faktörlerdir (1).

Tablo 2. TGK nedenleri

Epidemiyolojik Nedenler	Anne yaşı, üreme öyküsü
Genetik Nedenler	Fetusa ait kromozomal bozukluklar Parental kromozomal bozukluklar
Trombofilik Nedenler	Hereditör trombofililer Edinsel trombofililer (AFAS)
Endokrin Nedenler	Luteal faz yetmezliği Tiroid fonksiyon bozuklukları PCOS, DM, hiperprolaktinemi

Anatomik Nedenler	Konjenital uterin malformasyonlar Uterin leiomyomlar Servikal yetmezlik Asherman sendromu
Enfeksiyöz Nedenler	Gardnerella vajinalis, Listeria monositogenez, Chlamidya trachomatis, Toxoplasma gondii, Rubella, CMV, HSV
İmmünolojik Nedenler	Otoimmün nedenler Alloimmün nedenler
Diğer Faktörler	Beslenme, sigara, vitamin B12 ve folat eksikliği, hiperhomosisteinemi

Genetik Nedenler

Erken gebelik kayıplarının en sık görülen nedeni kromozom sayısı ve yapısındaki genetik anormalliklerdir. Habitüel abortuslarda etiyoloji ile hem parental hem de fetüse ait kromozomal anomaliler ilişkili bulunmuştur.

Fetusa Ait Kromozomal Anormallikler

Spontan gebelik kayıplarının çoğu embriyo veya fetüsteki anormal kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Kromozomal anormallik sayısal ya da yapısal olabilmektedir. Abort materyallerine ait genetik incelemeler, ilk trimester gebelik kayıplarının yaklaşık %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının %30'unda ve ölü doğumların %3'ünde kromozomal anomalilerin görüldüğünü göstermektedir (Hassold 1985, Warburton 1987, Boue 1975, Gueneri 1987, Simpson 1980) (17). Ayrıca pek çok kromozomal anomalili embriyo genetik açıdan incelenebilecek seviyeye ulaşmadan abortus olarak kaybedilmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve komperatif genomik hibridizasyon (CGH) gibi yeni analiz yöntemlerinin de gelişmesi ile spontan düşüklerin %50-70'inde kromozomal anomali tespit edilmektedir (18).

Abort materyallerinde saptanan kromozomal anomalilerin %90'ından fazlası sayısal anomalilerdir ve anöploid gebelik kayıpları olarak adlandırılırlar. Geri kalanı ise translokasyonlar, inversiyonlar gibi yapısal anormallikler ve mozaisizm oluşturmaktadır. Anöploidiler arasında en sık görülen otozomal trizomilerdir (tüm anöploidilerin %52'si). Trizomiler ise çoğunlukla ileri anne yaşı ile ilişkili olup non-dysjunction ve artmış

translokasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Abortus ile sonlanan gebeliklerde en sık rastlanan trizomiler sırasıyla, trizomi 16,13,18 ve 21'dir. Monozomiler ise tüm anöploidilerin % 18'ini oluşturur ve en sık monozomi X (Turner Sendromu 45,XO) görülür. Triploidiler %17, mozaizm ise %13 oranında görülmektedir.

35 yaş ve üzerindeki TGK olgularında fetal kromozom anomalileri daha sık görülmektedir. Anne yaşının 35'in altında olması, çok sayıda erken gebelik kaybı ve daha önce normal karyotipe sahip bir fetüs kaybı hikayesi, kromozom anomalisine bağlı kayıp olasılığını azaltmaktadır (17).

Parental Kromozomal Bozukluklar

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %4-8' inde fetüste kromozomal dengesizliğe sebep olabilecek kromozomal anormallikler mevcuttur. En sık görülen anormallikler dengeli translokasyonlardır. Bunların üçte ikisi resiprokal, üçte biri Robertsonian translokasyonlardır. Daha nadir olarak seks kromozom mozaizmi, inversiyonlar ve diğer yapısal anormallikler de gözlenebilir. Yapısal kromozom anormalliklerinin daha çok anneden bebeğe geçtiği düşünülmektedir. Erkeklerdeki anormalliklerin daha çok düşük sperm sayısı ve kalitesine neden olduğu, bu sebeple de daha düşük oranda gebelik oluşturma ve artmış abortus riski ile birlikte olduğu düşünülmektedir.

Dengeli translokasyonlar kadınlarda erkeklerden daha sık olarak gözlenmektedir ve translokasyon maternal kaynaklıysa gebelik kaybına neden olma olasılığı daha yüksektir. Erkeğin translokasyon taşıyıcısı olması, kadının taşıyıcı olmasına kıyasla daha iyi prognoz göstermektedir (17). Ayrıca translokasyon sıklığı düşük sayısı ile birlikte artmaktadır. Eğer bir anne ikinci düşüğünde genç anne yaşına sahipse, 3 veya daha fazla düşük öyküsü varsa, kardeşlerde ya da eşlerden birinin ebeveynlerinde 2 veya daha fazla düşük öyküsü varsa, ailede ölü ya da anomalili bir canlı doğum öyküsü varsa TGK' nın parental genetik anormallikle ilişkili olma olasılığı artar (19,20).

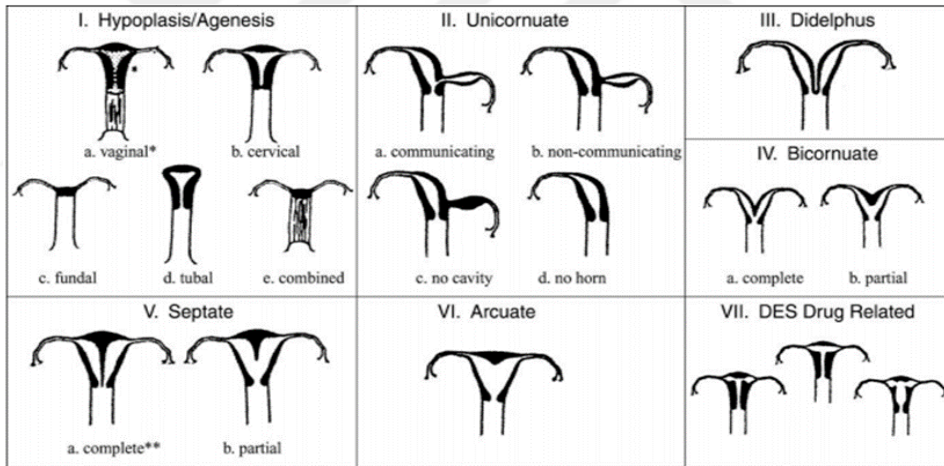
Özetle çiftlerden birinde ya da her ikisinde dengeli kromozomal translokasyonlar bulunabilir. Dengeli translokasyonlar de novo oluşabilir veya taşıyıcılardan birine anne veya babasından kalıtılmış olabilir. Doğacak fetüste de anne babada taşıyıcılık olsa bile herhangi bir kromozomal anormallik gözlenmeyebilir ve aksi şekilde anne babada taşıyıcılık olmasa da fetüste anormallik gözlenebilir. Bu sebeple etkilenen çiftleri değerlendirirken taşıyıcıların anne babası hatta kardeşleri gibi etkilenebilecek akrabalar da göz önüne alınmalı, tam bir değerlendirme yapılmalıdır.

Kromozomal inversiyonlar daha nadir görülmekte olup, yerleşim yeri ve büyüklüğü ile bağlantılı olarak üreme üzerinde etkili olabilir. Sentromeri içine alan perisentrik inversiyonlar genellikle klinik bir etki yaratmazlar. Örneğin inv(9)(p11q13) popülasyonda sık görülür ve klinik önemi olmayan bir varyasyon olarak kabul edilir. Ancak sentromer dışında oluşan parasentrik inversiyonlar gebelik kayıpları ve anomalili fetüs ile ilişkili olabilir (17).

Anatomik Nedenler

Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler konjenital uterin anomaliler, intrauterin adezyonlar, leiomyomlar, endometrial polipler ve servikal yetmezliktir. Anatomik uterin bozukluklar, tekrarlayan düşük sebebiyle incelenen olguların yaklaşık %15' inde saptanmaktadır. Bunlar tekrarlayan gebelik kayıpları yanında infertilite, erken doğum, anormal prezentasyon gibi kötü reproduktif sonuçlar da doğurmaktadır.

Müllerian anomaliler TGK olgularında %10 oranında görülmektedir ve normal popülasyona göre 2-3 kat artmıştır.

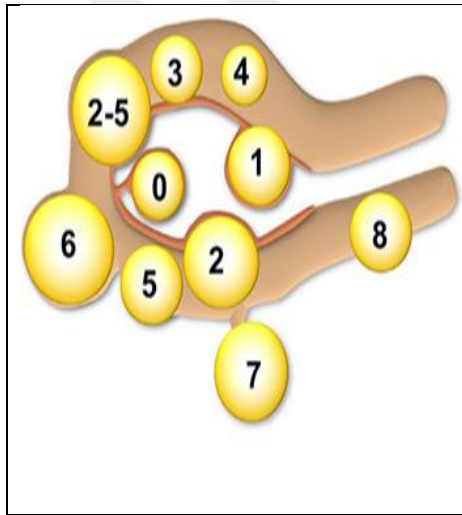


Şekil 1. Uterin anormali sınıflaması (*AFS Müllerian anormali klasifikasyonu)

Septat uterus, uterusun en sık görülen konjenital anomalisi olup, reproduktif açıdan en kötü prognoza sahip olanıdır (22). Uterusun birleşmesini takiben kaybolması gereken orta hat septumun rezorbsiyon defektidir. Uterin septum varlığında spontan abortus oranı yaklaşık olarak %65 olarak bildirilmiştir (23). Septumun gebelik kayıplarını arttırma sebebi tam olarak bilinmemektedir. Endometrial kapasite ve myometrium genişleyebilme kapasitesi azalmaktadır. Ayrıca Fedele ve arkadaşları preovulatuvar dönemde septal ve yan uterin duvar endometriumunu elektron mikroskobu ile incelemişler; septum endometriumunun steroid

hormonlara daha az duyarlı olduğunu ve daha az gelişim gösterdiğini saptamışlardır (24). Uterin kavite geneline göre daha avasküler olan septumun decidua ve plasenta gelişimini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Tedavisinde metroplasti uygulanır ve kavite optimal hale getirilir.

Uterin leiomyomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizma tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır (25). Genellikle tip 0, 1, 2 myomlar anormal implantasyona neden olabildikleri için gebelik sonuçlarının daha kötüdür (26). Myomlar, uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece eğer myoma bağlı tedavi gerektiren diğer spesifik semptomlar yoksa cerrahi eksizyon gereksizdir (1).



Submüköz	0	İntrakaviter 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 boşlukta

Şekil 2. FIGO myom sınıflaması

*FIGO classification of uterine fibroids 2017'den uyarlanmıştır.

Endometrial polipler, gebelik kayıpları ile ilişkisi net olarak ortaya konamamış olsa da TGK olan kadınlarda %2-3 oranında görülmektedir ve histeroskopik rezeksiyon gereklidir.

İntrauterin adezyonlar, bir diğer adıyla sineşiler endometriumda hasar oluşturacak herhangi bir travma sonrası oluşabilir. En sık nedeni gebelik kayıpları sonrası yapılan küretajlardır. Adezyonlardaki gebelik kaybının mekanizması fonksiyonel uterin kavite hacminin azalması, fibrozis ve buna bağlı plasental yetersizliğe bağlı inflamasyondur (27).

Servikal yetmezlik genellikle 2. trimester kayıpları ile ilişkilidir. Tüm TGK' ların %8-15' inden sorumludur. Ağrısız servikal dilatasyon ve membran prolapsusu ile karakterizedir.

Enfeksiyöz Nedenler

TGK etiyojisinde enfeksiyonların yeri sınırlıdır. Listeria monositogenez, Chlamidya trachomatis, Ureoplasma urealiticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, CMV, HIV, HSV, Toxoplasma gondii gibi bazı ajanlar suçlansa da tekrarlayan gebelik kayıplarında rol oynadığı kesin olarak gösterilmiş hiçbir ajan yoktur.

Enfeksiyöz ajanların abortusa yol açma mekanizmaları ile ilgili endotoksin, egzotoksin ya da sitokinlerin uterus ve fetoplasental yapıyı etkileyebileceği, plasental yetmezlik, fetal enfeksiyon ve fetal ölüme neden olabileceği düşünülmektedir.

Akut enfeksiyonlar dışında TGK araştırılmasında TORCH gibi testlerin yapılmasının kısıtlı değeri olduğu gösterilmiştir (28). Rutin olarak enfeksiyon araştırmasına yönelik testlerin yapılması ve ampirik antibiyoterapi uygulanması önerilmemektedir (9,29).

Endokrin Nedenler

İmplantasyon sonrası fetüsün sağlıklı bir şekilde gelişebilmesi ve terme ulaşabilmesinde birçok endokrinolojik faktör rol oynar. Tüm gebelik kayıplarının %8-12'sinde endokrinolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Tiroid fonksiyon bozuklukları ve otoimmünitesinin erken gebelik kayıpları ve olumsuz gebelik sonuçlarına yol açtığından uzun yıllardır şüphe edilmektedir. Hipertiroidinin TGK ya da infertilite ile ilişkisi genel olarak kabul edilmemektedir. Daha çok preterm doğum, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğum, maternal kalp yetmezliği gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir. Hipotiroidizmin TGK ile ilişkisini tiroid otoimmünitesinden bağımsız incelemek güçtür. Çünkü üreme çağındaki kadınlarda en sık neden otoimmün tiroidittir. Aşikâr ya da subklinik hipotiroidi şeklinde görülebilir. Aşikâr tablo gebelikte sık olmasa da subklinik hipotiroidizmin sıklığı %2-3 kadardır. Tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmde bile gebelik kayıp riski artmaktadır. Gebelik kayıp insidansı normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroid kadınlarda çok düşük iken, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan aşikâr hastalarda TSH düzeyiyle birlikte belirgin şekilde artmaktadır (31). Tüm çalışmalar subklinik hipotiroidizmin masum olarak düşünülmemesi ve TGK olan kadınlarda TSH taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini göstermektedir (31,32).

Günümüzde mekanizması halen tam olarak belirlenemese de tiroid otoimmünitesi ve abortus ilişkisi net olarak bilinmektedir. 2004 yılında yapılan 8 olgu kontrollü ve 10 prospektif

çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizle bu ilişki net olarak ortaya konmuştur (33). Hasta ötiroid bile olsa otoantikör pozitifliği TGK ile ilişkilidir. Ancak bu ilişkide antikör titreleri ile TGK arası bağlantıyı göstermek için literatürde yeterli veri bulunmaktadır.

PCOS'lu kadınlarda abortus oranı %20 ila 40 kadar yüksek olabilir, bu da genel obstetrik popülasyondan (%10-20) daha yüksektir. PCOS- TGK ilişkisini açıklamaya yönelik teorilerin başında LH hipersekresyonu gelmektedir. Bu da artmış LH ile oositin erken yaşlanması ya da endometrium üzerine olan olası kötü etkilerinden kaynaklıdır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda gebelik kayıplarından artmış LH sekresyonlarının sorumlu olmadığı gösterilmiştir (34,35,36). Diğer teoriler ise hiperandrojenemi, insülin direnci ve obesitedir. TGK olan hastalarda hiperandrojenemi prevalansı %15-20 arasında bulunmuştur. Her biri ile ilgili yapılan çalışmalar yine TGK ile ilişkilerini net olarak ortaya koyamamıştır ve bu üreme endokrinolojisinin güncelliğini yitirmeyecek tartışmalı konularından biridir.

İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda glisemik kontrol sağlandığında abortus oranlarının artmadığı genel kabul edilen görüştür. Birçok çalışmada erken gebelik kayıplarının kötü glisemik kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Prekonsepsiyonel HbA1c seviyeleri ile abortus ve anomali oranları arasında korelasyon mevcuttur (37). Kontrolsüz diyabetin abortus oranlarını artırma mekanizması yol açtığı vasküler değişikliklerin uteroplental yetmezliğe yol açması ya da mevcut immünolojik bozukluklar nedeniyledir. Diyabetik annelerin gebeliklerinde gebelikten önce uygun medikal bakım ve eğitim önerilmektedir.

Prolaktin kadınlarda ovarian steroidogenezisi regüle eder ve patolojik durumlarda korpus luteum fonksiyonlarını etkileyebilir. Yapılmış in vitro çalışmalarda yüksek prolaktin seviyelerinin progesteron salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da erken foliküler fazda aşırı prolaktin salınımının luteal faz yetmezliği (LFY) oluşturabileceğini göstermektedir. TGK ve hiperprolaktinemi olan hastalarla yapılan prospektif randomize bir çalışmada bromokriptin ve plasebo karşılaştırılmış ve bromokriptin verilen hastalarda daha yüksek oranda canlı doğum gözlemlenmiştir (38). Yine de bu kapsamda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Luteal faz yetmezliği veya korpus luteumdan yetersiz progesteron üretimi infertilitenin ve TGK'nın tartışmalı nedenlerinden biridir. Sağlıklı bir implantasyon ve gebeliğin devamı için progesteron gereklidir. Luteal faz yetmezliği ile ilgili en önemli problem evrensel tanı kriterlerinin olmamasıdır. Histolojik günleme ile siklus günü arasında en az 3 gün fark bulunması ve bunun en az 2 siklusta gösterilmesi gerekmektedir. Endometrial biyopsinin invaziv, ağrılı ve pahalı bir işlem olması ayrıca preparat incelenmesinin patolojik bağımlı olması,

kişiden kişiye farklılık göstermesi nedeniyle endometrial biyopsi sadece özellikli hastalarda önerilmektedir. Bunun yerine serum progesteron düzeylerinin ölçümü alternatif bir tanı metodu olarak önerilmiştir. Ancak TGK olan hastalarla yapılmış bir çalışmada endometriyal biopsi sonuçlarına göre %17 LFY tespit edilirken serum progesteron seviyeleri tüm hastalarda normal bulunmuştur (39). Sonuç olarak luteal faz yetmezliği tanısı koymak için standart kriterlerin olmaması, çalışmalarla TGK'da rolünün ispatlanamaması, serum progesteron düzeylerinin gebelik sonucunu öngörmedeki başarısının düşük olması nedeniyle LFY'nin gebelik üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Ampirik progesteron desteği günümüzde sıkça kullanılmasına rağmen yararı tartışmalıdır.

İmmünolojik Nedenler

Otoimmün Nedenler

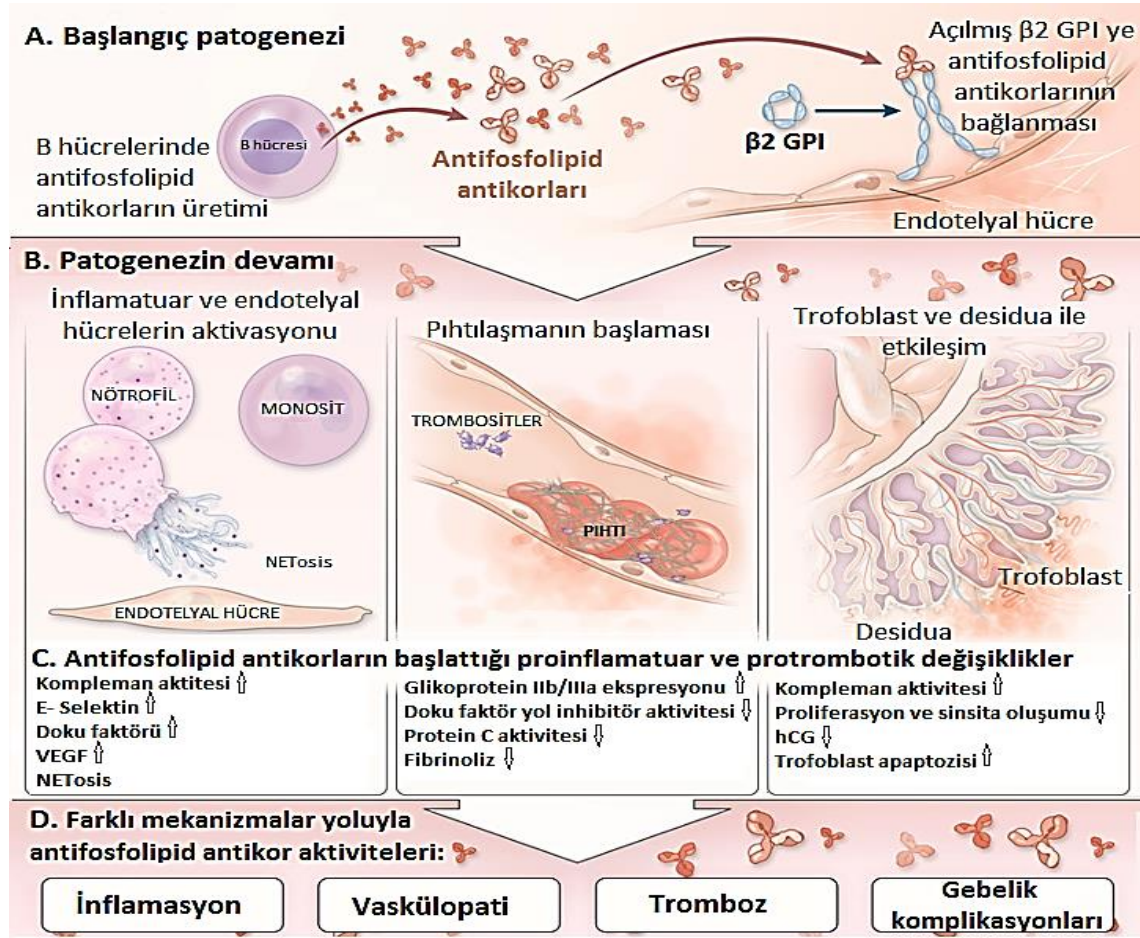
Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) gibi pek çok otoimmün hastalık kötü obstetrik sonuçlar ve gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Fakat tekrarlayan gebelik kaybının bir tanı kriteri olduğu tek otoimmün hastalık AFAS' tır. Çeşitli çalışmalar lupuslu kadınların gebelik kaybı riskinin yaklaşık %20 olduğunu belirtmektedir ve kayıpların hemen hepsi antifosfolipid antikorlarla ilişkilidir (1).

Antifosfolipid Antikor Sendromu: İlk defa arter ve venlerinde pıhtılaşması olan, antikardiyolipin antikorları pozitif, sistemik lupus eritematozuslu bir hastada tanımlanmıştır. AFAS en sık görülen kazanılmış trombofilidir ve genel popülasyonda %3-5 oranında görülmektedir. TGK olan kadınların da %10-15'ine AFAS tanısı konulmaktadır (40). AFAS'ın 2. ve 3. trimesterdeki gebelik komplikasyonları ve fetal kayıplarla ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır ve %7-25 oranında TGK' ya yol açtığı bulunmuştur (41).

Lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorlar ve anti- β 2 glikoprotein-I antifosfolipid antikorlardır ve edinseldirler. Klorpromazin, prokainamid gibi bazı ilaçlardan, HIV, hepatit, CMV gibi bazı enfeksiyonlardan sonra ya da bazı kanserlerden sonra antifosfolipid antikorlar oluşabilir (42). Etiyolojik nedeni bilinmiyorsa primer, diğer nedenlere bağlı geliştiği saptanırsa sekonder AFAS adını alır.

aPL (antifosfolipid antikor)' lar fosfolipid bağlayan proteinlere karşı oluşan otoantikorlar olup invitro olarak fosfolipide bağlı koagülasyon testlerinde uzamaya yol açarken invivo ise tam tersi tromboza yol açar. Desidual ve spiral arterleri etkileyerek intima kalınlaşması ve fibrinoid nekroza yol açtığı, böylece plasental infarktlerin oluştuğu kabul edilmektedir (42). Trombozun yanında erken trofoblastik invazyon anormallikleri, maternal-

fetal ara yüzde kompleman aktivasyonu ve inflamasyonun da bir diğer mekanizma olduğu düşünülmektedir. 10. gebelik haftası öncesi kayıplar bu şekilde açıklanmaktadır. Ayrıca aPL'li gebelik kayıplarında en yaygın histolojik bulgu desiduada trofoblast invazyonunun defektif olmasıdır. Bu zayıf trofoblast invazyonu aPL'li gebelerdeki 2. trimester ve 3. trimesterde artmış preeklampsi ve IUGR riskini açıklayabilir (42,43). AFAS'un gebelik kayıpları ve komplikasyonları ile ilgili patofizyolojisi şekil 3' te özetlenmiştir.



Şekil 3. AFAS patofizyolojisi *David Garcia, M.D. Doruk Erkan, M.D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome, N Engl J Med 2018; 378:2010-2021'den adapte edilmiştir.

AFAS'ın tanı için ilk sınıflaması 1998 yılında Japon araştırmacı Sapporo tarafından yapılmış ve Sapporo kriterleri belirlenmiştir (44) ve 2006 yılında yapılan bir panelle de güncellenmiştir. Tanı için hastanın aşağıdaki klinik bulgulardan en az birini ve laboratuvar bulgularından en az birini taşıması gerekmektedir (45).

Klinik Kriterler:

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

2. Gebelik morbiditesi:

a) 1 veya daha fazla açıklanamayan, morfolojik olarak normal, ≥ 10 hafta fetüsün kaybı

b) 1 veya daha fazla açıklanamayan, morfolojik olarak normal, ≤ 34 hafta fetüsün preeklampsi, eklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle erken doğumu

c) Açıklanamayan ardışık 3 veya daha fazla ≤ 10 hafta fetüsün kaybı

Laboratuvar Kriterleri: Klinik görünümlerin ortaya çıkışından 5 yıldan daha önce olmayan ve en az 12 hafta aralıklarla ve en az 2 kez aşağıdaki aPL'lerden en az birinin varlığı

1. Plazmada lupus antikoagülanı varlığı

2. Orta ve yüksek titrede antikardiolipin IgG veya IgM antikorların varlığı

3. Plazmada anti- $\beta 2$ glikoprotein IgG veya IgM varlığı

Gebelikte AFAS'ın yönetimi gebelik öncesi danışma ile başlamalıdır. Hastaya gebelik kaybı, komplikasyonları; preeklampsi, arteriyel venöz trombozlar, erken doğum, IUGR, antikoagülan tedavi konularından söz edilmelidir. Tedavi hedefleri ise maternal ve fetal-neonatal sonuçları iyileştirmektir. Trombotik hikayesi olan AFAS'lı kadınlara gebelik süresince ve postpartum minimum 6 hafta boyunca heparin ile antikoagülan tedavi önerilmektedir (46). Çoğu çalışmada kaydedilen çoğu hasta düşük doz ASA da almışlardır, ancak bu endikasyon için ASA eklenmesinin yararı bilinmemektedir.

Daha önce trombotik hikayesi olmayan kadınlarda optimal bir tedavi yöntemi ortaya konmamıştır. Günümüzde çoğu klinisyen bu hastalara antepartum ve postpartum 6 hafta profilaktik heparin önermektedir. Bir meta-analiz, TGK olan ve aPL pozitif olan kadınlarda, heparin ve düşük doz ASA'nın profilaktik kullanımının, gebelik kaybını %50 oranında azaltabileceğini göstermiştir (47).

Alloimmün Nedenler

Allojenik faktörler transplant alıcılarındaki greft reddine benzer bir mekanizma ile TGK'ya sebep olabilmektedir. Gebelikte fetal yapının yarısı paternal kökenli olmasına rağmen sağlıklı gebeliklerde immünolojik rejeksiyon olayı görülmemektedir. Bunun temel nedeni

spermatozoa, oosit, morula ile blastokist evresindeki erken embriyo üzerinde human leukocyte antigen (HLA) bulunmamasıdır. HLA antijenleri, 6. kromozom üzerinde bulunan ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri olan klas I ve klas II MHC genleri tarafından kodlanmaktadır. Bu genler immun cevabı kontrol eder ve kişinin immunolojik kimliğini gösterir. Blastokist gelişimsel olarak normale, embriyo trofoblast hücreleri tarafından tamamen korunmalıdır. Ancak bazı gebeliklerde blastokist genetik olarak deforme olur ve tam olarak intakt değildir. Sonuç olarak, paternal antijenler, greft rejeksiyonuna benzer bir mekanizma ile annenin bağışıklık sistemine maruz kalır. Tekrarlayan spontan abortus olgularında sekonder immün yanıtın erken redde neden olması beklenmektedir (48). Ayrıca TGK olan bazı anneler tamamlayıcı düzenleyici proteinlerin uygun ekspresyonu gibi embriyolara immünolojik koruma sağlayan ağların temel bileşenlerinden yoksun olabilir (48,49). Maternal fetal yüzeydeki bozulmuş immün mekanizma ve sitokin düzeni günümüzde en çok kabul gören patofizyolojik mekanizmadır.

Hereditör Trombofililer

Normal gebelik sürecinde kazanılmış bir hiperkoagülabilité durumu söz konusudur. Bu durumu meydana getirecek pek çok fizyolojik değişiklik olmaktadır. Faktör II (Protrombin), faktör VII, VIII, IX, X, vWF ve fibrinojen artmaktadır. Protein C düzeyi değişmezken protein S seviyesinde düşüş ve buna bağlı olarak APCR'da artış olur. Bu değişikliklerin büyük çoğunluğuna gebelikte yüksek oranda salgılanan plazminojen aktivite inhibitör faktör tip 2 neden olmaktadır ve fibrinolitik aktivite bozulmuştur. Gebeliğin oluşturduğu bu hiperkoagülabl ortama trombofilili varlığının eklenmesi DVT, pulmoner emboli, preeklampsi, TGK, ablasyo plasenta, İUGR gibi gebelik komplikasyonlarını arttırmaktadır (50,51). Beyaz ırkta yaklaşık %15 oranında kalıtsal trombofilik mutasyonlara rastlanmaktadır (52).

Patofizyolojik mekanizma edinsel trombofililer ile benzerdir. Spiral arterlerin trombozu ve plasenta maternal-fetal ara yüzde meydana gelen trombozlar plasental perfüzyonun bozulmasına, sonuç olarak da gebelik kaybı ya da kötü obstetrik sonuçlara neden olmaktadır. Trombofilisi olan gebelerde plasentada multipl infarktlar ve desidual damarlarda fibrinoid nekroz oranı normal gebelerden daha fazla saptanmıştır (53).

En sık rastlanılan konjenital trombofilili nedenleri faktör V leiden, protrombin G20210A (Faktör II), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları ve antitrombin III (AT III), protein C, protein S eksiklikleridir. Kalıtsal olarak geçen en sık tromboz nedeni ise APC rezistansına yol açan yolaktaki meydana gelen Faktör V Leiden (FVL) nokta mutasyonlardır.

Aktive Protein C Direnci ve Faktör V Leiden Mutasyonu

Aktive protein C rezistansı bir plazma örneğinin APC' ye karşı azalmış antikoagülasyon cevap göstermesidir ve protein C yolundaki pek çok anomaliye bağlı olabilir.

Faktör V leiden mutasyonu en sık görülen kalıtsal trombofilidir. Mutasyona uğramış faktör V'e "Faktör V Leiden" adı verilmiştir. Otozomal dominant geçişlidir. FVL mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasit dizisinin 506. pozisyonundaki glutamin yerine arginin geçmesi sonucu oluşur. Normal pıhtılaşmada aktive protein C, faktör Va ve faktör VIII a' yı spesifik bölgelerde ayrılma ile inaktive eder. Bu değişiklik sonucu faktör Va APC'nin inhibe edici etkisine dirençli hale gelmekte, trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artmaktadır. Bu mutasyon, gebe olmayan bireylerde APCR'nin yaklaşık %95'inden sorumludur ve bilinen en sık kalıtsal tromboza eğilim durumudur. Kalıtımı otozomal dominant olup, genel insidans toplumda heterozigotlar için %3.6-8, homozigotlar için %0.02-0.1 arasında değişmektedir (54). En sık klinik manifestasyonu venöz tromboembolidir, nadiren arterial emboliler ve gebelik kayıpları ile ortaya çıkabilmektedir. FVL mutasyonu 1. ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok dikkat çekmektedir, TKG ile de ilişkilidir. Ancak tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir.

Gebelik kayıplarının yanında kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkisi de literatürde çokça yer almaktadır. Faktör V Leiden mutasyonlu hastaların %20'sinde şiddetli preeklampsi, İUGR ve ablasyo plasenta gibi obstetrik komplikasyonların varlığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda preeklampitik gebelerde FVL mutasyonu sıklığı %8,9 ve rölatif risk 4,5 olarak saptanmıştır (54). FVL mutasyonlu gebelerde plasental infarkt 10 kat daha sık ortaya çıkmakta bu da dekolmana neden olmaktadır. FVL mutasyonlu gebelerin %15-30'unda ablasyo plasenta görülmektedir (55). Tekrarlayan gebelik kaybı olan anne adaylarında FVL mutasyonu sıklığı %8-32 ve rölatif risk 2-7 saptanmıştır. Bir çalışmada FVL mutasyonlu tekrarlayan gebelik kaybı olan 16 hastanın takibinde canlı doğum oranı %37,5 bulunmuştur. FVL mutasyonu ile İUGR arasındaki ilişki tam açık değildir. İki metaanalizde risk oluşturduğu ileri sürülmekte ise de bazı çalışmalarda kontrollere göre fark olmadığı saptanmıştır (56). Preeklampsisi ve İUGR olanlarda FVL mutasyonu sıklığı kontrol gurubundan 4 kat fazla olarak %26 bulunmuştur (51).

FVL'li bir bireyde gebelikle ilgili olarak ortaya çıkan iki önemli konu, gebelik komplikasyonları (düşük, preeklampsi) riskini ve VTE (venöz tromboemboli) riskini azaltmak için müdahale edilip edilmemesidir. Genel popülasyonda nispeten yüksek FVL sıklığına

rağmen, FVL'li kadınların gebelik öncesi, sırası ve sonrasında yönetimine rehberlik edecek hiçbir randomize çalışma veya diğer yüksek kaliteli kanıt yoktur (57).

Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin, 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir. Protrombin, FXa/Va kompleksi aracılığıyla trombine dönüşür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eder, FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ek olarak trombomoduline bağlanmak suretiyle, protein C'yi aktive eder. Protrombin geni 11. kromozom uzun kolunda yer almaktadır. PT gen mutasyonu guanin ile adenin arasındaki kompleksteki nükleotidin 20210 pozisyonunda bir nokta mutasyonu olması ile ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon beyaz ırk polülasyonunda %2-3 oranında görülmektedir. Mutasyon protrombin (Faktör II) inaktivasyonuna neden olmakta ve kişide protrombin düzeyleri artmaktadır.

Protrombin G20210A mutasyonu, faktör V leiden'den sonra ikinci en yaygın kalıtsal trombofilidir. Bu varyanta sahip bireylerin çoğu heterozigottur, ancak küçük bir yüzdede homozigotluk rapor edilmiştir (58). Otozomal dominant kalıtılır ve heterozigotlarda VTE riski yaklaşık üç ila dört kat artar. Obstetrik komplikasyonlara ilişkin veriler çelişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda tek başına nedensel bir ilişki gösterilememiştir (56). Ancak bazı çalışmalarda gebelerde bu mutasyonun tekrarlayan gebelik kaybı için 3.2 relatif risk taşıdığı ve FVL mutasyonu ile birlikte görüldüğünde ise bu riskin 3 kat arttığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybında protrombin G20210A gen mutasyonu sıklığının %4-13 oranında olduğu bildirilmiştir (56,59). İUGR olan gebelerde normalden 5,5 kat, dekolman gelişenlerde ise yaklaşık 6 kat daha fazla protrombin G20210A gen mutasyonu görülürken preeklampsi ile bir bağlantı kurulamamıştır (56).

Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Mutasyonları

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metioninden türer ve normal dolaşımında 5-16 mikromol/litre düzeyinde bulunur. Aslında bir aminoasittir ancak protein sentezinde kullanılmaz. 2 önemli fizyolojik yolakta görev almaktadır. Bunlardan ilki hücre içinde homosisteinin sistatyonin B sentetaz ile sistatyonine ve sisteine dönüştüğü yolak diğeri ise MTHFR ve metilen sentetazın yer aldığı metionine dönüştüğü yolaktır. Bu yollarda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir. Homosisteinemi en sık MTHFR gen mutasyonu varlığında olmak üzere metionin sentezinde rol alan enzim eksiklikleri ile vitamin B6, B12, folik asit eksikliklerinde görülmektedir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu, genin 677. pozisyonunda sitozin ile timinin yer değiştirmesi sonucu oluşur (C677T). Bu mutasyon sonucu 222.aminoasitte alanin yerine valin geçer. Bir diğer mutasyon ise 1298.pozisyonadaki adenin yerine sitozin geçmesi sonucu aminoasit yapısında glutamat yerine alanin geçmesine neden olur (A1298C). Otozomal resesif kalıtılır. Bu mutasyonlar sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye yol açmakta ve tromboz riski artmaktadır. Hiperhomosisteinemi gerek ateroskleroz gerekse VTE için bağımsız bir risk faktörüdür (60). Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş tek kalıtsal trombofili nedenidir.

Hiperhomosisteinemi çeşitli mekanizmalar ile tromboza yol açmaktadır. Bu mekanizmalar endotel hasarı, intima kalınlaşması, düz kas hipertrofisi, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu, lipoprotein a artışı, faktör V ve TF aktivasyonu, trombin oluşumu, trombosit adezyon ve agregasyon artışı ile nitrik oksit, prostasiklin, doku plazminojen aktivatörü, trombomodulin, heparin sülfat azalması ve protein C aktivasyonunun inhibisyonudur (61). Tanısı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur. Normal şartlarda gebelik döneminde, homosistein kan düzeyleri genellikle %30-50 oranında azalır (61,62). TGK ile yüksek homosistein düzeyleri arasında literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Razieli ve ark. normal popülasyona göre TGK' da hiperhomosisteinemi ve MTHFR mutasyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir (60). Ayrıca TGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon sıklığı, anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TGK' da anormal uteroplasental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları güçlendirmektedir (61,62). Bu sebeple kötü obstetrik sonuçlarla da ilişkili olduğunu gösteren birtakım çalışmalar yapılmıştır. Robertson ve ark. yaptıkları metaanalizde hiperhomosisteinemi varlığında erken gebelik kaybı için risk artışının 6 kat olduğunu, MTHFR homozigot mutasyon taşıyıcılığı ile preeklampsi gelişme riski arasında da anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir (56). Preeklampsi gelişen gebelerde MTHFR gen mutasyonu yaklaşık 1.5-2.5 kat daha sıktır (63,64). Hiperhomosisteinemi ablasyo plasentada %26, intrauterin fetal ölümden %11, İUGR'de %38, tekrarlayan gebelik kayıplarında %18 oranında saptanmıştır (65). Ayrıca MTHFR gen mutasyonlarından tek başına birinin homozigot olması veya kombine heterozigot olmasının da ablasyo plasenta riskini anlamlı olarak artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (66,67).

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. Daha önce de belirttiğimiz gibi gebelik fibrinolitik aktivitenin azaldığı bir hiperkoagülabilitate durumudur. Bu

durumun fibrinolitik sistemin ana inhibitörü olan PAİ-1 artışından kaynaklı olduğu ve gebelikte oluşabilecek TKG, preeklampsi gibi tromboembolik komplikasyonların patofizyolojisini kısmen açıklayabileceği düşünülmektedir (68).

Fibrinolitik sistemin ana proteaz proteini, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından aktive edilen, plazminojendir. Plazminojen aktivasyonunun esas inhibitörü de PAİ-1' dir. Plazminojen aktivatör inhibitörleri serin proteaz inhibitörleri (serpinler) süperailisine ait dört farklı proteindir (PAİ-1, PAİ-2, PAİ-3, PAİ-4). PAİ-1 molekülü fibrinolitik aktivitenin inhibe edilmesinin %60'ından sorumludur.

45 kDA moleküler ağırlığa sahip olan PAI-1 proteini, 379 veya 381 aminoasitten oluşan serpin ailesine ait tek zincirli glikoprotein yapıda bir proteaz inhibitörüdür. Dolaşımdaki PAİ-1 düzeyleri çoğunlukla platelet kaynaklı olmasına rağmen fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotelial hücreler, hepatositler, inflamasyon hücreleri ve plasental hücreler PAİ-1 sentezleyebilirler (69). PAİ-1 plazma seviyeleri pek çok faktörden etkilenebilir. Yaş, ırk, cinsiyet, östrojen seviyesi, genetik faktörler, insülin direnci, total kolesterol ve plazma fibrinojen seviyeleri, alkol tüketimi, sigara içimi, diyet ve fiziksel aktivite PAİ-1 düzeyini etkileyen faktörlerdir (70). Hastalıkların akut fazlarında PAİ-1 düzeyleri hızla birkaç kat artmaktadır. Sağlıklı bir gebelikte PAİ-1 plazma seviyeleri kademeli olarak artmakta ve 32- 40. haftalarda en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Doğumdan sonraki 5-8 hafta içinde doğumdan önceki seviyelere inmektedir (68). Plazma düzeylerinin esas belirleyicisi aslında genetik faktörlerdir (71).

PAİ-1 geni 7.kromozomda lokalizedir (7q21,3-q22). PAİ-1 geninde birçok polimorfizm tanımlanmış olup bu polimorfizmlerin varlığı PAİ-1 üretiminde ve dolayısıyla plazma seviyelerinde farklılıklara yol açmaktadır. En sık çalışılmış PAİ-1 genetik varyantı 4G/5G polimorfizmidir (72). Bu polimorfizmi iki farklı allelin (4G ve 5G) oluşumuna neden olan tek guanozin insersiyon/delesyonu sonucu meydana gelmektedir. 4G aleli 5G'ye oranla transkripsiyonel olarak daha aktiftir. Bunun sebebi 5G allel hem transkripsiyon faktörüne hem baskılayıcı proteine bağlanırken, 4G allelin sadece transkripsiyon faktörüne bağlanmasıdır (73,74,75). Eriksson ve arkadaşları, 4G alleli için homozigot bireylerin 5G için homozigot olan bireylere göre belirgin olarak daha yüksek plazma PAİ-1 seviyeleri sergilediğini göstermiştir (76).

Ülkemizde Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre homozigot 4G alleli ile birlikte FVL mutasyonu da olduğunda tromboz riski daha da artmaktadır. Yine aynı çalışmada

tek başına PAİ-1 4G/5G genotipinin de trombotik risk üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu heterozigot 4G alleli (4G/5G) özellikle Protrombin G20210A taşıyıcılığı ile birlikte ise tromboz riski artmaktadır. Bundan dolayı, PAI-1 4G/5G polimorfizminin, tromboz semptomları olsun ya da olmasın, FVL ve PT G20210A taşıyıcılarında taranması önerilmiştir (77).

PAI-1 aktivitesinin trombozla bağlantısı olması nedeniyle gebelikte maternal dolaşımı, dolayısıyla plasental dolaşımı da etkileyebileceğini, TKG ya da kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşünebiliriz. Yıldırım ve arkadaşları 2014'te yaptıkları bir çalışmada 4G/4G mutasyonunun düşük hikâyesi olan bayanlarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu, ancak; 5G/5G ile 4G/5G polimorfizmlerinin düşük riskine anlamlı katkısının olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle, 4G homozigot olan gebelerde profilaktik olarak antitrombotik tedavi planlanmasını önermişlerdir (78).

Gerhardt ve arkadaşları, PAİ-1 5G/5G mutasyonunun, erken başlangıçlı preeklampsi için risk faktörü olduğunu öne sürmüşlerdir (79). Morgan ve arkadaşlarının, 2013 yılında yaptıkları 5003 kadını içeren meta analizlerde PAİ-1 4G/5G mutasyonunun preeklampsi ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (80). Yine aynı şekilde IUGR için de PAİ-1 ile ilişkisi halen tartışılmaktadır. Birtakım çalışmalarda PAİ-1 seviyesi plasental yetmezlik ile ilişkilendirilmiş, bir kısmında da IUGR ile ilişkisi saptanmamıştır (81,82).

Kısacası bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalar ışığında özellikle 4G/4G homozigot polimorfizmin tromboemboli, fetal kayıp, myokardiyal enfarktüs ve inme için artmış bir risk oluşturduğu düşünülmektedir. Ancak PAİ-1 gen mutasyonlarının preeklampsi, izole IUGR, gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonları ile korelasyonu literatürde halen tartışma konusudur.

Protein C Eksikliği

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak karaciğerden sentezlenen bir proteaz inhibitörü olup plazmada faktör Va ve VIIIa üzerinde proteolitik rol oynayarak antikoagülasyon yapan bir moleküldür. Zimojen olarak dolaşımda bulunan protein C serin proteaz ile aktivasyonundan (APC) sonra fonksiyon görmektedir. Primer etkisi trombin oluşumunda ve faktör X aktivasyonunda etkili bir rol oynayan faktör Va ve VIIIa'nın inaktivasyonudur.

Protein C geni kromozom 2 (2q13-14) lokusunda bulunmaktadır. Protein C seviyesini veya aktivitesini azaltarak tromboza eğilimi arttıran 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.

Otozomal dominant kalıtılmakta ve toplumda yaklaşık %0,2-0,5 oranında görülmektedir. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip protein C eksikliği vardır. Mutasyonların çoğu hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Heterozigot formu daha hafif seyirli olup genel olarak asemptomatiktir, homozigot formda ise protein C seviyesi saptanamayacak kadar azdır. Tip 2 protein C eksikliğinde ise miktarı normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur (disfonksiyonel protein C).

Gebelikte protein C düzeyleri değişmez (83). Protein C eksikliğinde artmış koagülasyondan dolayı TKG, IUGR, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları görülebilir (84). Preston ve ark. protein C eksikliği olan kadınlarda İUFÖ (intrauterin fetal ölüm) riskinde ılımlı artış saptarken (OR:2,3), abortus riskinde minimal artış saptamıştır (OR:1,4)(83). Alfirevic ve ark. preeklampsili hastaları kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada, protein C eksikliğinin preeklampsili grupta daha sık olduğu (OR:21,5) sonucuna varmıştır (65).

Protein S Eksikliği

Protein S, karaciğerde vitamin K bağımlı olarak sentezlenen bir glikoproteindir. APC'nin faktör Va ve VIIa'yı inaktifleştirmesinde nonenzimatik kofaktör olarak görev alır. Protein S eksikliğine sebep olan pek çok mutasyon tanımlanmıştır. Eksikliğinin 3 tipi vardır. Hastalığın en sık şekli olan Tip 1 protein S eksikliğinde total protein S antijeni, serbest protein S antijeni ve protein S aktivitesi birlikte azalmıştır. Toplumda %0,03-0,13 oranında görülmekte ve tromboza eğilim yaratmaktadır.

Preston ve ark. protein S eksikliği olan gebelerde yaptıkları çalışmada İUFÖ riskinde ılımlı artış (OR:3,3) olduğunu göstermiş, ancak abort riskinde anlamlı bir artış tespit etmemişlerdir (83). Gris ve ark. ile Robertson ve ark. ayrı ayrı çalışmalarda protein S eksikliği ile geç fetal kayıp arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (85,56). Alfirevic ve ark. ise İUGR ve preeklampsi ile de ilişkisini ortaya koymuştur (86).

Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III (AT), trombin ve faktör Xa'nın güçlü bir inaktivatörü ve kan pıhtılaşmasının ana inhibitörüdür. Fizyolojik bir inhibitördür ve natural antikoagülan olarak bilinir. Eksikliğinde koagülasyon sistemi protrombin duruma doğru kayar ve trombin yapımında artmaya neden olur. Kalıtsal AT eksiklikleri yaygın değildir ve genel popülasyondaki prevalanslar 500'de 1 ile 5000'de 1 arasındadır. Düşük prevalansına rağmen en trombojenik herediter trombofilidir. Otozomal dominant geçiş gösterir ve yaşam boyu tromboz riski en az %50'dir.

AT III eksikliğinin 2 tipi vardır. Tip 1 en sık rastlanan tip olup hem antijen seviyesi hemde fonksiyonu azalmıştır. Tip 2’de ise antijen seviyesi normal ancak fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan düşük aktivite görölmektedir.

AT III eksikliğinde TGK, İUGR, preeklampsi gibi risklerde artış olabilir. Avrupa prospektif kohort çalışmasında AT III eksikliği olan 105 hastada 250 gebelik oluşmuş, bu gebeliklerin %1,7’de TGK ve %5,2’de İUFÖ görölmüştür. Yine Preston ve arkadaşlarının çalışması da bunu destekler niteliktedir (83).

Diğer Nedenler

Düşüğe yol açabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar, inhalasyon anesteziikleri gibi bazı ilaçlar, anilin boyaarı, kurşun, cıva, sigara, alkol ve kafein tüketimi diğer çevresel ve mesleki faktörler olarak sayılabilir. TGK ile obezite, sigara, alkol ve kafein tüketimi arasındaki ilişki belirsizdir. Bazı çalışmalar tüketimlerinin abortusa yol açabildiğini belirtse de miktar olarak bir sınır koyulamamıştır.

HASTA YÖNETİMİ

Tekrarlayan gebelik kayıpları çocuk istemi olan çiftlerin %1-3’ünü oluşturmaktadır. Hastaların yarısından fazlasında doğru bir değerlendirmeden sonra bile TGK’ ya neden olabilecek bir patoloji saptanamamaktadır. Çiftlerin aklında hep aynı iki soru vardır; neden gebelik kaybı yaşadığı ve tekrar yaşayıp yaşamayacağı. Bu gibi durumlarda başarılı bir gebelik için uzun dönem prognoz iyidir. Ancak hastalar için bu dönem ruhsal açıdan zordur ve gebelik kaybı sayısı arttıkça çiftlerdeki travmatik etkileri de artmaktadır.

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan olguların değerlendirme sürecine öncelikle ayrıntılı hikâye ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Hastanın yaşadığı tüm gebelik kayıplarının hangi dönemde (preembriyonik, embriyonik) olduğu, düşük öncesi fetal kalp atımının görölüp görölmediği ve abortus şekli ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Gestasyonel yaş önemlidir. Çünkü TGK tipik olarak benzer gebelik yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Erken dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında daha sıklıkla genetik problemler düşünülrken, geç dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında ise özellikle anatomik sebepler, immünolojik nedenler daha olasıdır. Önceki gebeliklerin yanısıra hastanın menstrüasyon döngüsü, sıklığı, süresi, endokrin

disfonksiyon düşündürebilecek bir bulgusu var mı, yaşadığı gebelik kayıpları sonrası adezyonlara sebep olabilecek uterin girişim yapılmış mı sorgulanmalıdır. Eşler arası akrabalı durumu ya da ailelerde genetik bozukluk olup olmadığı irdelenmelidir. Antifosfolipid sendromunu ya da diğer trombofilileri düşündüren venöz veya arteriyel tromboz öyküsü sorgulanmalıdır. Hastanın önceki değerlendirmeleri laboratuvar, patoloji ve görüntüleme sonuçları istenmeli gereklilik halinde tekrarları yapılmalıdır.

Hastalara detaylı fizik ve pelvik muayene yapılmalıdır. Muayenede fenotipik olarak gözlemlenebilecek hirsütizm, galaktore ve pelvik organ anomalilerine dikkat edilmelidir. Transvajinal (TVUSG) ya da pelvik USG uterin anomaliler, leiomyomlar, endometrial polipler hakkında bilgi verebilir ancak uterin anomalilerin tanısında üç boyutlu ultrason kullanılmaktadır. Hem uterin kavitenin hem de dış yüzeyinin görüntülenmesini sağlamaktadır. Uterin kavitenin değerlendirilmesinde HSG, sonohisterografi ve histeroskopi kullanılmaktadır. HSG daha çok tubal açıklığın değerlendirilmesi için istenmekle birlikte kavitenin değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak serozal yüzeyin dış konturunu değerlendiremeyeceği için septat ya da bicornuat uterus ayırımı yapamaz. Sonohisterografi ise hem kavitenin hem de dış serozal yüzeyin eş zamanlı sonografik görüntülenmesini sağlar. Bu nedenle uterin anomalileri ayırt etmede daha yardımcıdır. Histeroskopi, intrauterin anormalliklerin tanısında standart olarak uygulanmaktadır. Çünkü pek çok intrauterin lezyon aynı anda histeroskopik yöntemle tedavi de edilebilmektedir. İşlemin ucuz olması, hasta uyumunun daha kolay olması ve hastaneye yatış gerektirmediği için daha sık kullanılan bir yöntem haline almıştır. Ancak yine de eş zamanlı laparoskopi yapılmadığı sürece bu yöntem de septat ve bicornuat uterus ayırımı için yeterli değildir.

Klinisyenler arasında TGK tanımı, tanısal testler ve yönetimi konusunda halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu da gereksiz ve pahalı testlerin istenmesine yol açmaktadır. Bu yüzden standart bir yaklaşım belirlenmelidir.

- ACOG ve RCOG, TGK olgularında parental kromozom analizi yapılmasını önermektedir. Düşük materyallerinin sitogenetik incelenmesi yarar sağlamakla birlikte, rutin olarak önerilmemektedir (87,88). TSRM ise sonucun tanı ve tedavi üzerinde etkisinin sınırlı olduğu ve fetal karyotiplenmenin yerini tutamayacağı görüşündedir (89).
- Antifosfolipid antikörlere bakılması önerilmektedir. 3 veya daha fazla 10 hafta altı gebelik kaybı, 1 veya daha fazla morfolojik olarak normal olan 10 hafta üzeri

gebelik kaybı veya 1 ya da daha fazla ≤ 34 hafta preeklampsi, plasental yetersizlik nedeniyle prematür doğum öyküsü olan bütün gebeler APS açısından araştırılmalıdır (90).

- Faktör V Leiden, aktive protein C resistansı, açlık homosistein ve protrombin gen mutasyonu bakılması bazı kılavuzlarda önerilmekle birlikte (91) birtakım otörler de trombofilik taramasının sadece yüksek riskli kadınlarda (VTE öyküsü olan veya birinci derece akrabalarda antitrombin III, protrombin gen mutasyonu, Faktör V Leiden homozigot mutasyonu var ise) bakılması görüşündedir (92).
- TGK öyküsü olup sekonder ya da tersiyer habituel abortusu olan hastalarda, önceki gebeliklerinde IUGR, preeklampsi, ikinci ve üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm ve plasenta dekolmanı öyküsü varlığında antifosfolipid sendromu ve herediter trombofililer araştırılmalıdır (92).
- Mevcut verilerle TGK olgularında ANA bakılması önerilmemektedir (93).
- Tiroid hormonları, tiroid otoantikörleri ve diyabet taraması önerilmemektedir. Tiroid fonksiyon testleri klinik belirtileri olan ya da tiroid hastalığı öyküsü olan kadınlarla sınırlı tutulmalıdır (87,88). Ancak subklinik hipotiroidili ve tiroid peroksidaz (TPO) antikörleri pozitif ötiroid kadınlarda artmış bir düşük riski olduğuna dair kanıtlar olduğu ve bu testlerin yapımı kolay ve ucuz olduğu için tarama yapılabilmektedir (94,95). HbA1c için de aynı durum söz konusudur.
- HSG ve histeroskopinin gerekli durumlarda yapılması önerilmektedir.

NEDENE YÖNELİK TEDAVİ

TGK' da tedavi genellikle nedene yöneliktir ve daha çok klinik tecrübe ve gözlemlere dayanmaktadır. Nedeni açıklanamayan TGK'da psikolojik destek, çiftlerde saptanan kromozal anormallikler için genetik danışmanlık, anatomik nedenlere bağlı kayıplarda cerrahi seçenekler mutlaka hastalara önerilmelidir. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve diyabet için tedaviler verilmelidir.

Aspirin ve/veya heparin, TGK nedeni olarak AFAS ve herediter trombofilik saptanan hastalarda rutin olarak kullanılmaktadır. TGK olan AFAS olgularında aspirin ve heparin kullanımının irdelendiği bir meta-analizde tedavinin gebelik kayıplarını %54 oranında azalttığı belirlenmiştir (96) ancak aspirin ve/veya heparin kullanımının TGK açısından etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (97). ACOG ve RCOG, AFAS ve TGK olan olgularda aspirin

+ heparin tedavisini önermektedir. Birçok çalışma heparinin aspirinden daha etkili, aspirin ve heparinle kombine tedavinin de ayrı ayrı uygulamalardan daha etkili olduğunu göstermiştir (98,99,100). Aspirine (75mg/gün) gebelik testi pozitif olunca başlanmalı, tedaviye fetal kalp atımları gözlenince DMAH eklenmeli ve 34. gebelik haftasına kadar devam edilmelidir. Tromboz öyküsü olan olgularda gebelik süresince ve postpartum dönemde de heparine devam edilmelidir (87,88,101). Kalıtsal trombofili olan kadınlarda antikoagülasyon tedavisi ile maternal sonuçlar iyileşebilmektedir. Hastada kalıtsal bir trombofili saptandığında hemen bir antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Ancak tedavi TGK' yı önleyemeyebilmektedir.

PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR

Preterm Doğum: Erken doğum, fetal viabilite ile 37 tamamlanmış gebelik haftası arasında olan doğumlar olarak tanımlanmaktadır (102). Sıklığı %6-15 arasında olarak bildirilmektedir (103). Erken doğum ile sonuçlanmış olguların genel bir değerlendirmesi yapıldığında; yaklaşık %30' unun prematür kontraksiyonlar ile başlayan, pür erken doğum eylemi, %20' sinin dekolman gibi diğer patolojilere sekonder, %30'unun erken membran rüptürü ile beraberlik gösterdiği ve %20 oranında da değişik enfeksiyonlara bağlı geliştiği bilinmektedir (104). Erken doğumların büyük çoğunluğu, yaklaşık %85'i 32. gebelik haftasından sonra gerçekleşir ve 32. Gebelik haftası altındaki doğum oranları %1-2' dir (105).

Erken doğum, neonatal mortalite ve morbiditenin en başta gelen, 5 yaşın altındaki çocuk ölümlerinin de 2. sıradaki nedenidir (106, 107). Mortalite dışında erken doğan bebeklerde respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit, sepsis, apne, retinopati riskleri de artmaktadır. Yaşayan çocuklarda da ciddi sekeller görülebilmektedir (WHO, 2015).

Erken doğum, doğum eyleminin (myometrial kontraksiyonlar, servikal değişiklikler ve desidial membranlarda aktivasyon) erken başladığı ve pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir sendrom olarak değerlendirilebilir. Erken doğum ile ilişkili risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Erken doğum öyküsü en önemli risk faktörüdür ve riski yaklaşık 5-8 kat artırır. Ayrıca erken doğum olgularının %50' sinde herhangi bir risk faktörü belirlenemez (108, 109).

Tablo 3: Erken doğum ile ilişkili risk faktörleri (110)

Demografik faktörler	
Yaş <20, >35	Siyah ırk
Sosyoekonomik düzey	
Davranış özellikleri	
Sigara (>10 tane/ gün)	Ayakta kalmak (>6 saat/ gün)
Alkol (>10 bardak/ hafta)	Yetersiz beslenme
Anneye ait medikal durumlar	
Erken doğum öyküsü	DM, HT gibi hastalıkları
TGK öyküsü	Myom, uterin anomaliler
Servikal operasyon	Depresyon, stres
Gebeliğe ait özellikler	
Çoğul gebelik	Kısa serviks
Polihidramnios	Vajinal kanama
Enfeksiyonlar	Plasenta previa

Amniyon Sıvı Anormallikleri: Amniyotik sıvı fetüsün ve eklerinin sağlığının bir yansımasıdır. Fetüsün büyüme gelişmesi için uygun bir çevre sağlamakta ayrıca basınç değişiklikleri, travma gibi dış etkenlere karşı bir yastık görevi görerek korunmasını sağlamaktadır. Bebeğin kas, kemik ve akciğer gelişimi açısından desteklenmesi gibi hayati işlevlere sahiptir.

Amniyon sıvısı (AS) değerlendirmesi antenatal fetal değerlendirmenin bir parçasıdır. AS patolojileri kötü perinatal sonuçlar (IUGR, makrozomi, perinatal mortalite) ile ilişkilidir. Artmış ya da azalmış AS' nin teşhisi ultrasonla yapılmaktadır. Semikantitatif olarak en derin vertikal cep uzunluğu ya da AFİ ölçülmektedir.

Oligohidramnios, gebelik yaşına göre beklenenden daha az (5 persentilin altında) olan amniyotik sıvı hacmini ifade eder. AFİ ≤ 5 cm ya da umbilikal damar ve ekstremitelerin bulunmadığı en derin tek cep < 2 cm ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Oligohidramnios nedeni fetal veya maternal kaynaklı olabilir. Fetal nedenler renal agenezi, obstrüktif üropati, IUGR, bilateral polikistik/ multikistik böbrek, konjenital viral enfeksiyonlar olarak sıralanabilir. Maternal nedenler ise erken membran rüptürü, maternal dehidratasyon, hipertansif hastalıklar, uteroplantal yetmezlik, AFAS ve idiopattir. Postterm gebelikler de oligohidramnios nedenidir (104). İlk trimester oligohidramnios nadirdir ve kötü prognozludur. 2. trimesterde

uzun süreli oligohidramnios, pulmoner hipoplazi ve kontraktür anomalileri ile ilişkilidir. Termde oligohidramnios ise doğum indüksiyon sıklığında artış, intrapartum fetal distres oranlarında artış ve sezaryen doğum sıklığında artış ile ilişkilidir.

Polihidramnios, en derin vertikal cep ölçümünün 8 cm veya daha fazla ya da AFI' nin gestasyonel yaşa göre 95 percentilin üzerinde bulunması olarak tanımlanır. Hafif, orta ya da ağır olabilir. Derecesi kötü fetal prognoz ile ilişkilidir. Polihidramnios sebepleri de maternal ya da fetal kaynaklı olabilir. Maternal nedenler; diyabetes mellitus, bağımlılık yapan ilaçlar, annenin lityum kullanımı olarak sayılabilir. Fetal nedenler ise GIS sıvı geçişinde obstrüksiyonlar (intestinal atrezi, özefageal kompresyon, diafragma hernisi dahil), SSS lezyonları, yutmada nörolojik defisit, kromozomal anomaliler, kas distrofileri, fetal poliüri, ikizden ikize transfüzyon sendromu, kalp yetmezliği, anemi,

Polihidramnios pek çok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Bunlar maternal solunum sorunları, preeklampsi (Mirror sendromu), preterm doğum, preterm EMR, malprezentasyon, makrozomi, kord prolapsusu, plasenta dekolmanı ve atonidir (111, 112).

İntrauterin Gelişme Geriliği: Fetal gelişim kısıtlılığı (IUGR) gebeliklerin %5-7' sinde gözlenen, perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu önemli bir obstetrik sorundur (113). İUGR gebelik haftasına göre tahmini ağırlığı ve /veya biyometrik parametreleri 10. persentilin altında olan fetusları ifade eder ve patolojik nedenlere bağlıdır. Erken/ geç başlangıçlı ya da simetrik/asimetrik İUGR olarak sınıflandırılabilir.

Etiyolojisinde annenin sigara, alkol, kokain kullanımı, gebelikte yetersiz kilo alımı, konstitüsyonel olarak küçük anne, fetal enfeksiyonlar, konjenital malformasyonlar, kromozomal bozukluklar, çoğul gebelik, maternal hipertansiyon, maternal vasküler ve renal hastalıklar, trombofilik hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, plasenta ve kord anomalileri sayılabilir. Maternal vasküler hastalıklar ve uteroplasental yetmezlik IUGR' ın %25-30' undan sorumludur. Özellikle erken başlayan şiddetli preeklampsi önemli bir rol oynamaktadır.

İdiyopatik İUGR'nin temelinde kalıtsal trombofililerin olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Rivard, Kupferminc ve Agorastos ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda trombofilili gebelerde İUGR riskinin arttığı gösterilmiştir (56). Bir başka çalışmada ise MTHFR mutasyonu varlığında T allel sayısı arttıkça İUGR riskinin arttığı belirtilmiştir (66). Alfrevic ve ark. da İUGR risk artışının PT heterozigot, MTHFR C677T homozigot mutasyonu, PS eksikliği ve antikardiyolipin antikor varlığı ile ilişkili olduğunu saptamıştır (86).

Ablasyo Plasenta: Tüm antepartum kanamaların 1/3'ünde neden plasenta dekolmanıdır. Bebek doğmadan plasentanın uterus duvarında yapıştığı yerden ayrılması olarak tanımlanır. Klinik triad; fetal distress, tetanik uterus ve aşikâr ya da gizli retroplasental kanamadır. Hastalar genellikle ani başlangıçlı karın ağrısı, vajinal kanama ve uterin hassasiyet ile başvurmaktadır. Erken doğum eylemi, İUFÖ ya da maternal şok tablosuyla da karşımıza çıkabilmektedir. İnsidans yaklaşık 200 doğumda 1'dir. Perinatal mortalite ise %20-40 arasında değişmektedir. Maternal mortalite ve morbidite genellikle şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve hipovolemiye bağlı renal yetmezlik nedeniyle olmaktadır.

Ablasyo için risk faktörleri; travma/mekanik nedenler, annede kronik hipertansiyon ya da preeklampsi, artmış yaş ve parite, EMR, ablasyo öyküsü, çoğul gebelik, edinsel ve herediter trombofililer, sigara, kokain kullanımı olarak sıralanabilir.

Trombofililer dekolmanla ilişkisi konusunda halen araştırılmaya devam edilen bir konudur. Robertson ve ark. yaptıkları çalışmada dekolman gelişen hastalarda FVL ve protrombin gen mutasyonunun kontrol grubuna göre daha sık olduğunu saptanmıştır (OR sırasıyla 4,7 ve 7,7) (56). De Vries ve ark. ablasyolu hastalarda protein S eksikliğini %29 oranında bulmuştur (51). Ayrıca ablasyolu hastalarda homosisteinemi (OR:3,5) ve antikardiyolipin antikor varlığına (OR:20,8) daha sık rastlanmıştır (86). Bir diğer çalışmada ise MTHFR homozigot mutasyonu olanlarda dekolman riskinin 2 kat arttığı belirtilmiştir (66). Gebhardt ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kombine heterozigozite varlığında ablasyo riskinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı sonucuna varmıştır (67).

Gebelikte Hipertansif Bozukluklar: Hipertansif hastalıklar tüm dünyada maternal-fetal mortalite ve morbidite nedeni olup maternal mortalite için emboliden sonra en sık nedendir. Tüm gebelikler içinde hipertansif hastalık sıklığı %12-22 arasında değişmektedir. Kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsiyi kapsar. Olguların %70 kadarı preeklampsi-eklampsi şeklinde görülmekteyken %30'unda zeminde bir kronik hipertansif hastalık vardır (114).

Preeklampsi; önceden kan basınçları normal olan bir olguda 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon, proteinüri (24 saatte 300 mg'dan fazla) veya her ikisinin birlikte görülmesiyle karakterize bir durumdur. Aslında HT ve proteinüriden çok daha fazla olan, tüm organ sistemlerini etkileyen sistemik ve kompleks bir sendromdur. Hastalarda ödem, baş ağrısı, görme bozukluğu, epigastrik ağrı gibi çeşitli semptomlar da görülebilmektedir.

Sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda daha da artmıştır. Daha çok genç primigravidlerde görülmektedir. Diğer risk faktörleri ise ileri anne yaşı, çoğul gebelik, preeklampsi öyküsü, AFAS, bağ doku hastalıkları, vasküler hastalıklar, obezite, aile öyküsü olarak sıralanabilir. Genetik etkenler içinde trombofililer de halen araştırılmaktadır.

Son yıllarda proteinüri tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır. Proteinürisi olmayan hastalarda trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, yeni gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, yeni başlayan serebral ve vizüel bozukluklar gibi durumlardan biri mevcutsa proteinüri olsun veya olmasın klinik tablo preeklampsi olarak tanımlanmıştır. Şiddetli preeklampsi tanısı için de aşağıdaki durumlardan herhangi birinin olması yeterlidir.

-İstirahat halindeki bir hastada 4 saat ara ile iki kez ölçülen kan basıncı, sistolik 160 mmHg veya daha yüksek ya da diyastolik 110 mmHg veya daha yüksek

-Trombositopeni (<100.000/mikrolitre)

-Karaciğer enzimlerinde anormal yükseklik ile kendini belli eden karaciğer fonksiyonlarında bozulma, sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede medikal tedaviye cevap vermeyen ve/veya başka bir nedene bağlanamayan şiddetli persistan ağrı

-İlerleyici böbrek yetmezliği (serum kreatin>1,1 mg/dL ya da renal yetmezlik olmaksızın serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması)

-Pulmoner ödem

-Yeni başlayan serebral ya da vizüel bozukluklar

-IUGR

*Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013.

Preeklampsi etiyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte iki temel patoloji söz konusudur. Bunlardan ilki yetersiz trofoblastik invazyon veya plasentasyon sorunu diğeri ise yaygın endotel hasarıdır. Genetik ve immünolojik faktörler veya primer trofoblast defekti plasentasyon sorununa yol açmaktadır. İkinci aşamada ise bu plaseenta oluşum sorunu plasentadan anormal sitokin salınımı, oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkması, lökosit ve makrofajların uyarılması, kompleman aktivasyonu ve apoptozis ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına yol açmaktadır

(Madazlı, 2008). Endotel hasarı da vazospazm, kapiller sızıntı ve koagülasyon aktivasyonu ile maternal preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açar.

Eklampsi; preeklampsi bulgularına ek olarak daha önce epilepsi gibi konvülsiyonlara yol açan bir nörolojik hastalığı olmayan hastada grand mal tipi konvülsiyonların ortaya çıkmasıdır. Eklamptik olguların yaklaşık %50'si doğum öncesi dönemde görülmektedir. Diğer yarısı ise eşit olarak eşit olarak intrapartum ve postpartum dönemlerde görülür. Eklampsi, konvülsiyon ve komaya neden olabilecek epilepsi, intrakranial kanama, tromboemboli, anevrizma rüptürü gibi durumlardan ayırt edilmelidir. Özellikle ilk konvülsiyon doğumdan 48 saat sonra görülürse mutlaka eklampsi dışı durumlar irdelenmelidir (116).

HELLP Sendromu ise; preeklampsi ve eklampsinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterizedir. Preeklampsi eklampsi olanlarda yaklaşık %20'sinde görülür ve %70'i antepartum dönemdedir. Şiddetli preeklampside olduğu gibi plasenta dekolmanı (%10), akut böbrek hasarı (%5), akciğer ödemi (%6), karaciğerde subkapsüler hematoma (%1,6), inme, koagülopati, akut respiratuar distres sendromu gelişebilmektedir (8). Olguların neredeyse yarısı kötü seyirlidir ve maternal-fetal mortalitenin önemli bir sebebidir.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları daha önce de belirttiğimiz gibi IUGR, ablasyo plasenta, geç fetal kayıp ve TGK da olduğu gibi plasenta kaynaklı ortaya çıkan patolojilerdir. Plasentasyonun sağlıklı olması gebeliğin de sağlıklı olması ve devamı için şarttır. Kalıtsal ve edinsel trombofililer de mikro ve/veya makrovasküler tromboza ve direk olarak trofoblastlara etki ederek plasentasyon sorunu oluşturur ve kötü obstetrik sonuçlara yol açabilir (117, 118). Rodgers ve ark.,10 prospektif kohort çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde FVL ve protrombin gen mutasyonları ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını (OR sırasıyla 1,23 ve 1,25) ve dekolman için de yetersiz kanıt bulunduğunu saptamışlardır (118). 2012 yılında ise Lykke ve arkadaşları beş yılda 100 bin gebeliği değerlendirdikleri ulusal kohort çalışmalarında FVL mutasyonu ile ağır preeklampsi, IUGR ve plasenta dekolmanı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu, protrombin gen mutasyonu ile ise ilişkili olmadığını belirtmiştir (119). Yapılan tüm meta- analizler ışığında herediter trombofililerin preeklampsi riskini arttırdığı söylenebilir. Özellikle bazı çalışmalarda erken başlangıçlı ağır preeklampsi de bu ilişki daha da göze çarpmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 26.01.2021 tarih ve 2021.06.01.06 numaralı olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu kuralları gözetilerek yapılmıştır. Temmuz 2016 - Aralık 2017 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle başvuran 205 hasta arasından TGK tanısı konan, 20 - 45 yaş arası, etiyojolojiye yönelik yapılmış olan parental kromozom analizi, trombofili paneli (Faktör V Leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI), protein C, protein S, antitrombin III, Lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor IgM ve IgG, antifosfolipid antikor IgM ve IgG, anti β 2 glikoprotein 1 IgM ve IgG tetkikleri tam olan 107 hastanın seçilerek incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Ultrasonografi veya histopatolojik inceleme ile belgelenen iki veya daha fazla başarısız klinik gebelik veya biyokimyasal gebelik kayıpları dahil ardışık üç gebelik kaybı öyküsü olan hastalar TGK olarak kabul edilmiştir.

Bu 107 hastadan 3 tanesi servikal yetmezlik tanısı olup gebeliğinde serklaj yapılmış olması, 2 tanesi submüköz myomu olup myomektomi yapılmış olması, 1 tanesi bikornuat uterus saptanması ve 1 tanesi de uterin septum saptanıp septum rezeksiyonu yapılmış olması nedeniyle araştırma dışında bırakıldı. Geriye kalan TGK' na sebep olabilecek anatomik bozukluğu olmadığı bilinen 100 hasta araştırma grubunu oluşturdu.

Hasta verileri ve tetkik sonuçlarına hastane otomasyon sistemi, poliklinik takip formları ve telefon görüşmeleri ile ulaşıldı. Hastaların bir kısmında daha önce başvurdukları sağlık merkezlerinde yapılan tetkik sonuçları da değerlendirilerek kayıt altına alındı. Hastaların adı,

soyadı, yaşı, ek hastalıkları, sigara kullanımları, gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı, küretaj sayısı ve ektopik gebelik öyküleri, kendisi ve eşinin kan grupları ile akrabalık durumları sorgulandı. Ayrıca kromozom analizi (eğer varsa eşin de kromozom analizi ile birlikte), herediter trombofili mutasyon analizleri (FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonları), protein C, protein S, antitrombin III, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor IgM ve IgG, antifosfolipid antikor IgM ve IgG, anti β 2 glikoprotein 1 IgM ve IgG ve varsa homosistein ve ANA tetkik sonuçları kaydedildi. Daha önceki abortuslarda kromozom analizi yapıp yapılmadığı ve gebeliklerde antikoagülan tedavi kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrasında 20 hafta üzerine ulaşan ölü ya da canlı doğumla sonuçlanan gebelikleri olup olmadığı irdelendi. 76 hastanın TGK sonrası doğum öyküsü mevcuttu. Başlangıçta 100 hasta demografik veriler, laboratuvar sonuçları ve antikoagülan kullanımları da dahil edilerek etiyolojiye yönelik detaylı incelendikten sonra TGK sonrası doğum yapanlarla yapmayanlar etiyoloji ve demografik açılarından ve doğum yapmada etkili olan faktörler açısından karşılaştırıldı. Ardından TGK sonrası doğum yapmış olan 76 hastanın detaylı obstetrik öyküsü alındı. Hastaların gebelik kayıpları sonrası bir veya iki doğum öyküsü mevcuttu. TGK sonrası birinci ve ikinci doğum için doğum şekli (normal doğum, sezaryen, acil sezaryen şeklinde), sezaryen ya da acil sezaryen ise nedeni, doğum haftası, maternal ve fetal sonuçları, yenidoğan yoğun bakım yatışının olup olmaması sorgulandı. TGK sonrası gebeliklerin maternal ve fetal sonuçlarının tespit edilen etiyolojik faktörler, herediter trombofili mutasyonları, antikoagülan tedavi kullanım durumlarına göre analizleri ise çalışmamızın son bölümünü oluşturdu.

Hastalar ve eşlerinin kromozom analizleri için tıbbi genetik laboratuvarında periferik kan materyallerine periferik kan kültürü yöntemi uygulanmıştır. Her kültürden optimum hücre ve metafaz yoğunluğu olan 3 preparat yayılması yeterli görülüp sonrasında hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama yöntemi uygulanıp kuruduktan sonra ışık mikroskopunda bantlama düzeyi kontrol edilmiştir. Sonrasında preparatlar mikroskopta taranarak dijital ortama gönderilip analiz edilmiştir. Karyotip analizinde her hasta için toplam 20 hücreye bakılmış ve bu hücrelerin 10 tanesi sayı diğer 10 tanesi ise yapısal anomali açısından incelenmiştir.

Trombofili paneli tetkikleri, steril EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneklerinden Real Time PCR yöntemi ile Biorad CFX96 cihazında çalışılmıştır.

Antifosfolipid Ig G-M ve anti β 2 glikoprotein 1 Ig G-M EİA (enzim immunoassay), antikardiyolipin Ig G-M ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile Roche

Cobas 6000 otoanalizörü ve kiti ile çalışılmıştır. Homosistein ise ECLIA (elektrokemiluminesans immunoassay) yöntemi ile İmmulite 2000’de analiz edilmiştir.

Antitrombin 3, protein C, protein S, lupus antikoagülanı Na-sitratlı tüplere alınan periferik kandan Siemens otomatik koagülasyon analizörü ile çalışılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Tekrarlayan gebelik kaybı sonrası doğum üzerine etkilerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon (Backward) analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Temmuz 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle başvuran ve etiyolojiye yönelik detaylı araştırmaları yapılan yaşları 21 ile 44 arasında değişmekte olup, ortalaması $34,02 \pm 5,62$ yaş olan 100 olguyla yapılmıştır.

Tablo 4: Olguların demografik ve obstetrik özellikleri

Yaş	<i>Ort±Ss</i>	34,02±5,62
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	34 (21-44)
Ek hastalık; n (%)	Yok	66 (66)
	Var	34 (34)
	HT	5 (14,7)
	DM	5 (14,7)
	Hipotiroidi	11 (32,4)
	Diğer	18 (52,9)
Sigara kullanımı; n (%)	Yok	75 (75)
	Var	25 (25)
Gravida	<i>Ort±Ss</i>	4,63±2,06
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4 (2-14)
Parite	<i>Ort±Ss</i>	1,26±0,85
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-4)
Abort	<i>Ort±Ss</i>	1,73±1,84
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-12)
Yaşayan sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,20±0,84
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-4)
Küretaj	<i>Ort±Ss</i>	1,49±1,30
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-6)
Ektopik gebelik	<i>Ort±Ss</i>	0,10±0,36
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-2)

Kan grubu; n (%)	0-	5 (5)
	0+	25 (25)
	A-	7 (7)
	A+	43 (43)
	AB+	9 (9)
	B+	11 (11)
Rh uygunsuzluğu; n (%)	Yok	2 (16,7)
	Var	10 (83,3)
Akraba evliliği; n (%)	Yok	91 (91)
	Var	9 (9)

Olguların %34'ünün (n=34) ek hastalıkları bulunmaktadır. Bu ek hastalıklar olguların %14,7'sinde (n=5) HT, %14,7'sinde (n=5) DM, %32,4'ünde (n=11) hipotiroidi, %52,9'unda (n=18) diğer hastalıklar şeklindedir. Diğer hastalıklar içerisinde astım, PCOS, kronik böbrek yetmezliği, ankilozan spondilit ve epilepsi gibi çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Sigara kullanımı ise olguların %25'inde (n=25) mevcuttur.

Olguların gravidaları 2 ile 14 arasında değişmekte olup, ortalaması $4,63 \pm 2,06$ olarak belirlenmiş, medyan değeri 4'tür. Pariteleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup, ortalama $1,26 \pm 0,85$ medyanı 1'dir. Abort sayıları 0 ile 12 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,73 \pm 1,84$ medyanı 2'dir. Küretaj sayısı 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,49 \pm 1,30$ 'dur. (Abort ve teröpatik küretaj toplamı 2 ve üzeri olan hastalar dahil edilmiştir.) Hastaların 8 tanesinin ektopik gebelik öyküsü olup sayıları 0 ile 2 arasında değişmektedir ve ortalaması $0,10 \pm 0,36$ 'dır.

Kan grupları incelendiğinde; olguların %43'ü A Rh(+), %25'i 0 Rh(+), %11'i B Rh(+), %9'u AB Rh(+), %7'si A Rh(-), en düşük oranda ise %5 0 Rh(-) saptanmıştır. Toplam 12 hastanın Rh antijeni negatiftir. Bu 12 hastanın 10'unda Rh uygunsuzluğu mevcuttur. Rh(-) hastaların %83,3'ünde, bir diğer deyişle tüm olguların %10'unda Rh uygunsuzluğu görülmektedir. Akraba evliliği ise %9 olguda vardır ve hepsi 1. derece akrabalar ile yapılmıştır.

Tablo 5: Karyotip analizi ve herediter trombofili mutasyon analizlerinin dağılımı

			n (%)
Karyotip analizi	Anne	46,XX	95 (95)
		46,XX 9qh+	2 (2)
		46,XX 16qh+	1 (1)
		46,XX,inv(9)(p11q13)21 cenh+	1 (1)
		46,XX,inv(9)	1 (1)
	Baba	46,XY	91 (97,8)
	46,XY Yqh-	1 (1,1)	
	46,XY,t(7;20)(q11.21;q13.13)	1 (1,1)	
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	87 (87,0)	
	Heterozigot	13 (13,0)	
	Homozigot	0 (0)	
Protrombin G20210A (Faktör II)	Mutasyon Yok	97 (97,0)	
	Heterozigot	3 (3,0)	
	Homozigot	0 (0)	
PAI (n=71)	5G/5G	30 (42,3)	
	4G/4G	16 (22,5)	
	4G/5G	25 (35,2)	
MTHFR C677T (n=97)	Yok	46 (47,4)	
	Heterozigot	41 (42,3)	
	Homozigot	10 (10,3)	
MTHFR A1298C (n=97)	Yok	44 (45,4)	
	Heterozigot	40 (41,2)	
	Homozigot	13 (13,4)	
MTHFR C677T + MTHFR A1298C	Yok	73 (75,3)	
	Heterozigot	23 (23,7)	
	Homozigot	1 (1,0)	
Faktör V Leiden + PAI	Kombin yok	68 (95,8)	
	Heterozigot	3 (4,2)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon yok	16 (16,0)	
	Homozigot	15 (15,0)	
	Heterozigot	69 (69,0)	

Olguların %95'inin (n=95) kromozom analizi sonuçları normaldi (46,XX); %5 olguda ise anormallik saptandı. Olgulardan iki tanesi 46,XX 9qh+, bir tanesi 46,XX 16qh+, bir tanesi 46,XX,inv(9), bir tanesi de 46,XX,inv(9)(p11q13)21 cenh+ saptandı. Anormal olarak izlenen bu karyotipler polimorfizm olarak yorumlanmıştır. TKG ile ilişki düşünülmemiştir ve hastalar genetik danışmanlık hizmeti almıştır. Paternal kromozom analizi sonuçları incelendiğinde, %97,8'inin (n=91) 46,XY, %1,1'inin (n=1) 46,XY Yqh- ve %1,1'inin (n=1) 46,XY,t(7;20)(q11.21;q13.13) olduğu görülmektedir. Olguların eşlerinin %7'si (n=7) karyotip analizi yaptırmamıştır. Karyotip analizi 46,XY,t(7;20)(q11.21;q13.13) olan olguda 7 ve 20 no'lu kromozomların q11.21 ile q13.13 bölgelerine ilişkin dengeli resiprokal translokasyon

tespit edilmiştir. Gözlenen değişikliğin de novo olup olmadığı ya da olası parental orjininin tespiti amacıyla hastanın anne ve babasından kromozom analizi yapılması endike görülmüştür. Tespit edilen değişikliğin ölü doğum, anomalili doğum ya da düşük riskini artırması nedeniyle ailenin gelecekteki olası gebelikleri için prenatal tanı programına alınması ve ailenin genetik danışma alması uygun görülmüştür.

Herediter trombofili mutasyon analizleri toplamına bakıldığında hastaların %16'sında (n=16) mutasyon saptanmamış olup, %69'unda (n=69) heterozigot mutasyon, %15' inde ise (n=15) homozigot mutasyon izlenmiştir.

Faktör V Leiden gen mutasyonu olguların %13'ünde (n=13) heterozigot izlenirken, homozigot mutasyona rastlanmamıştır. Hastaların %87'si (n=87) Faktör V Leiden gen mutasyonu taşımamaktadır. Olguların %3'ünün (n=3) faktör II protrombin mutasyonunun heterozigot olduğu gözlenmiş, geri kalanında mutasyon saptanmamıştır. PAI gen mutasyonu 71 hastada çalışılmış olup 30 kişide (%42,3) genotip 5G/5G izlenmiştir. 25 hastada (%35,2) 4G/5G heterozigot, 16 hastada (%22,5) 4G/4G homozigot görülmüştür. Olguların %42,3'ünün (n=41) heterozigot, %10,3'ünün (n=10) homozigot MTHFR C677T mutasyonu taşıdığı gözlenmiştir. 46 hastada ise (%47,4) mutasyon görülmemiştir. Olguların %41,2'sinin (n=40) MTHFR A1298C mutasyonunun heterozigot, %13,4'ünün (n=13) homozigot olduğu gözlenmiştir. Hiçbir olguda kombine Faktör V Leiden + protrombin G20210A gen mutasyonu saptanmamıştır. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C olguların %23,7'sinde (n=23) kombine heterozigot saptanmıştır. %1 hastada ise kombine homozigotluk mevcuttur. 3 olguda da Faktör V Leiden ve PAI gen mutasyonlarının kombine heterozigot olduğu gözlenmiştir.

Olguların protein C (70-130) değerleri 49 ile 217 değerleri arasında değişmekte olup, ortalaması $117,58 \pm 37,27$ 'dir. Olguların %4'ünün (n=4) protein C değeri düşük, %61'inin (n=61) normal, %35'inin (n=35) yüksektir.

Olguların protein S (55-160) değerleri 5 ile 139 değerleri arasında değişmekte olup, ortalaması $76,69 \pm 19,40$ 'dır. Olguların %8'inin (n=8) protein S değeri düşük, %92'sinin (n=92) normaldir.

Olguların antitrombin III (80-120) değerleri 75 ile 135 değerleri arasında değişmekte olup ortalama $102,81 \pm 10,22$ 'dir. Olguların %3'ünün (n=3) antitrombin III değeri düşük, %94'ünün (n=94) normal, %3'ünün (n=3) yüksektir.

Bu sonuçlar sonrası protein C, protein S ve antitrombin III düşük saptanan hastalar detaylı araştırma için Hematoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilmiş ancak tekrar bakılan kontrol tetkiklerinde protein C, protein S veya antitrombin III eksikliği saptanmamıştır.

Tablo 6: Tetkik sonuçlarının dağılımı

Protein C	<i>Ort±Ss</i>	117,58±37,27
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	113 (49-217)
	Düşük	4 (4)
	Normal	61 (61)
Protein S	<i>Ort±Ss</i>	76,69±19,40
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	75 (5-139)
	Düşük	8 (8)
	Normal	92 (92)
Antitrombin III	<i>Ort±Ss</i>	102,81±10,22
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	101,9 (75-135)
	Düşük	3 (3)
	Normal	94 (94)
Lupus Antikoagülanı (n=57); n (%)	Negatif	46 (80,7)
	Pozitif	8 (14)
	Zayıf Pozitif	3 (5,3)
	Anti Fosfolipit IGM; n (%)	Negatif
Anti Fosfolipit IGG; n (%)	Negatif	99 (99)
	Pozitif	1 (1)
Anti Kardiyolipin IGM; n (%)	Negatif	100 (100)
	Anti Kardiyolipin IGG; n (%)	Negatif
Pozitif		1 (1)
Zayıf Pozitif		1 (1)
Anti B2 Glikoprotein 1 IGM; n (%)	Negatif	100 (100)
Anti β2 Glikoprotein 1 IGG; n (%)	Negatif	100 (100)
Homosistein (n=10); n (%)	<i>Ort±Ss</i>	11,06±3,15
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,1 (8,3-18,9)
ANA (n=9); n (%)	Negatif	7 (77,8)
	Pozitif	2 (22,2)

Olguların 57 tanesinin lupus antikoagülanı sonuçlarına ulaşılabilmiş olup bunların %80,7'sinin (n=46) lupus antikoagülanı negatif, %14'ünün (n=8) pozitif ve %5,3'ünün (n=3) zayıf pozitifdir.

Olguların hepsinin Antifosfolipit IGM sonuçları negatiftir.

Olguların %99'unun (n=99) Anti fosfolipit IGG sonuçları negatiftir. %1'inin (n=1) pozitifdir.

Olguların hepsinin Anti kardiyolipin IGM sonuçları negatiftir.

Olguların %98'inin Anti kardiyolipin IGG sonuçları negatif, %1'inin (n=1) pozitif ve %1'inin (n=1) zayıf pozitifdir.

Araştırmaya katılan tüm olguların Anti β2 Glikoprotein 1 IGM ve IGG sonuçları negatiftir.

Sadece 10 hastanın homosistein değerlerine ulaşılabilmektedir. Homosistein değerleri 8,3 ile 18,9 arasında değişmekte olup, ortalaması $11,06 \pm 3,15$ 'dir. Homosistein 10 hastanın 2' sinde yüksek saptanmıştır. Bunlardan biri MTHFR kombine heterozigotluğu ile diğeri ise MTHFR C677T ve PAI homozigotluğu ile birlikte dir.

Olguların 9 tanesinde ek olarak ANA tetkik edilmiş ve sadece 2'sinde pozitif saptanmıştır.

TGK etiyojisine yönelik yapılan detaylı incelemeler sonrası olguların %32,4'ünde (n=11) hipotiroidi öyküsü, %5'inde kromozomal anormallik (eşlerin de %2,2'sinde kromozomal anormallik mevcuttur ve sadece bir eşte TGK ile ilişkili olabilecek dengeli resiprokal translokasyon saptanmıştır.), %84'ünde (n=84) herediter trombofili (mutasyonlardan en az birini taşıyor), %1'inde SLE (n=1), %1'inde (n=1) AFAS saptanmıştır. Hiçbir hastaya protein C, protein S ya da antitrombin III eksikliği tanısı konmamıştır.

Tablo 7: Abort materyallerinin genetik incelenmesi

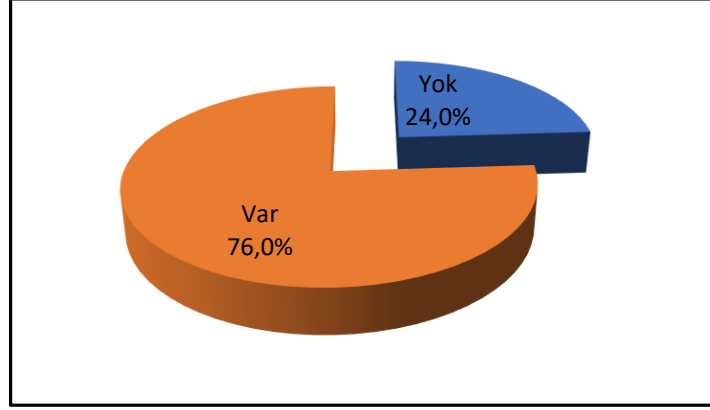
Abort materyali genetiği; n (%)	Tetraplöidi	
(n=8)	46,--	1 (12,5)
	47,XY+14 (Trizomi 14)	4 (50)
	47,XY+16 (Trizomi 16)	1 (12,5)
	46,--,9qh+,Yqh-	1 (12,5)

Sadece 8 olguda abort materyallerinde genetik inceleme yapılmıştır. Olguların abort materyali genetikleri incelendiğinde, 4 olguda (karyotip analizi yapılanların %50'si) 46,-- normal karyotip, %12,5'inde (n=1) tetraplöidi, %12,5'inde (n=1) 47,XY+14 (Trizomi 14), %12,5'inde (n=1) 47,XY+16 (Trizomi 16) ve %12,5'inde (n=1) 46,--,9qh+,Yqh- saptanmıştır. Bunlara ek olarak 1 olguda hidrops ve 1 olguda da akrani izlenmiştir.

Tablo 8: Olguların antikoagülan tedavi kullanımları

Antikoagülan tedavi; n (%)	Kullanımı yok	
	ASA	32 (32)
	DMAH	7 (7)
	ASA+ DMAH	27 (27)
		34 (34)

Olguların %68'inin (n=68) TGK sonrasında antikoagülan kullanım öyküsü bulunmaktadır. %32' si ise hiç antikoagülan tedavi almamıştır. Tüm olguların %7'si (n=7) ASA, %27'si (n=27) DMAH, %34'ü (n=34) ASA+DMAH kullanmıştır.



Şekil 4: TKG sonrası doğum oranları

Olguların %76'sında (n=76) tekrarlayan gebelik kayıpları sonrasında 20 hafta ve üzerine ulaşan doğum görülmektedir.

Tablo 9: TKG sonrası doğum yapma durumuna göre demografik ve obstetrik özelliklerin değerlendirilmesi

		TKG Sonrası Doğum		p
		Yok (n=24)	Var (n=76)	
Yaş	Ort±Ss	34,96±6,68	33,72±5,27	^a 0,351
	Medyan (Min-Maks)	35,5 (23-44)	34 (21-43)	
Ek hastalık	Yok	14 (21,2)	52 (78,8)	^c 0,363
	Var	10 (29,4)	24 (70,6)	
Sigara kullanımı	Yok	17 (22,7)	58 (77,3)	^c 0,589
	Var	7 (28,0)	18 (72,0)	
Gravida	Ort±Ss	3,29±1,55	5,05±2,03	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	3 (2-9)	5 (3-14)	
Parite	Ort±Ss	0,25±0,44	1,58±0,68	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-1)	1 (1-4)	
Abort	Ort±Ss	1,42±1,53	1,83±1,93	^b 0,322
	Medyan (Min-Maks)	1 (0-6)	2 (0-12)	
Yaşayan sayısı	Ort±Ss	0,25±0,44	1,5±0,7	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-1)	1 (0-4)	
Küretaj	Ort±Ss	1,5±1,59	1,49±1,21	^b 0,668
	Medyan (Min-Maks)	1 (0-6)	1 (0-5)	
Ektopik gebelik	Ort±Ss	0,08±0,41	0,11±0,35	^b 0,452
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-2)	0 (0-2)	
Kan grubu	0-	1 (20)	4 (80)	^d 0,853
	0+	5 (20)	20 (80)	
	A-	2 (28,6)	5 (71,4)	
	A+	11 (25,6)	32 (74,4)	
	AB+	1 (11,1)	8 (88,9)	
	B+	4 (36,4)	7 (63,6)	
Rh uygunsuzluğu	Yok	0 (0)	2 (100)	^c 0,371
	Var	3 (30)	7 (70)	
Akraba evliliği	Yok	22 (24,2)	69 (75,8)	^c 0,896
	Var	2 (22,2)	7 (77,8)	

^aStudent t Test ^bMann Whitney U Test ^cChi-Square Test ^dFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların yaşları, ek hastalık durumları ve sigara kullanımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapan olguların gravidaları doğum yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

TGK sonrası doğum yapan olguların pariteleri, doğum yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların abort sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapan olguların yaşayan sayıları, doğum yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların küretaj sayıları, ektopik gebelik sayıları, kan grupları, Rh uygunsuzluk durumları ve akraba evliliği olma durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların kromozom analizi sonuçları ve genel trombofili mutasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların Faktör V Leiden, Faktör II Protrombin, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonu analizleri ile Faktör V Leiden + PAI ve MTHFR kombine pozitifliği durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların protein C (70-130), protein S (55-160), antitrombin III (80-120) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların antifosfolipit IGG ve antikardiyolipin IGG sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların lupus antikoagülanı sonuçları ve homosistein değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TGK sonrası doğum yapan olgularla yapmayan olguların antikoagülan tedavi kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). TGK sonrası doğum yapan olgularda ASA, DMAH ya da ikisinin birlikte kullanımını doğum yapmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

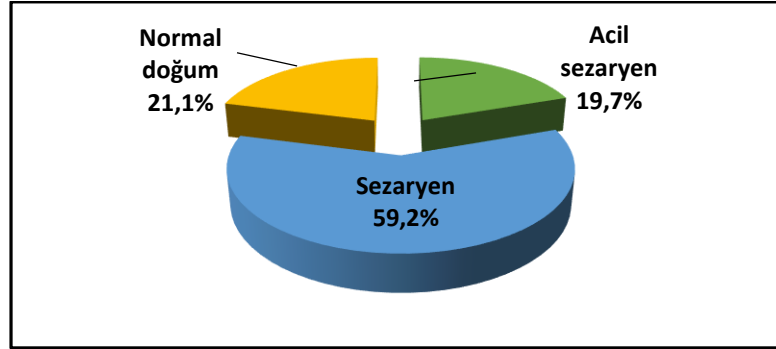
Tablo 10: TGK sonrası doğum yapma durumuna göre tetkik sonuçlarının ve antikoagülan tedavi kullanımlarının değerlendirilmesi

		TGK Sonrası Doğum		p
		Yok (n=24)	Var (n=76)	
Karyotip analizi	46,XX	23 (95,8)	74 (97,4)	^e 0,565
	46,XX qh+	1 (4,2)	2 (2,6)	^e 0,565
	Diğer	0 (0,0)	2 (2,6)	^e 1,000
Faktör V Leiden	Mutasyon yok	21 (24,1)	66 (75,9)	^e 1,000
	Heterozigot	3 (23,1)	10 (76,9)	
Protrombin G20210A (Faktör II)	Mutasyon yok	23 (23,7)	74 (76,3)	^e 0,565
	Heterozigot	1 (33,3)	2 (66,7)	
MTHFR C677T	Mutasyon yok	8 (17,4)	38 (82,6)	^e 0,259
	Homozigot	4 (17,4)	6 (8,1)	
	Heterozigot	11 (47,8)	30 (40,5)	
MTHFR A1298C	Mutasyon yok	12 (27,3)	32 (72,7)	^e 0,097
	Homozigot	0 (0,0)	13 (17,6)	
	Heterozigot	11 (47,8)	29 (39,2)	
PAI	5G/5G	3 (10)	27 (90)	^d 0,280
	4G/4G	4 (30,8)	12 (20,7)	
	4G/5G	6 (46,2)	19 (32,8)	
Kombine MTHFR	Mutasyon yok	16 (69,6)	57 (77,0)	^d 0,553
	Homozigot	0 (0,0)	1 (1,4)	
	Heterozigot	7 (30,4)	16 (21,6)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	23 (95,8)	74 (97,4)	^e 0,565
	Heterozigot	1 (4,2)	2 (2,6)	
Trombofili mutasyon analizi	Mutasyon yok	4 (16,7)	12 (15,8)	^d 1,000
	Homozigot	3 (12,5)	12 (15,8)	
	Heterozigot	17 (70,8)	52 (68,4)	
Protein C (70-130)	Ort±Ss	114,18±38,85	118,65±36,96	^a 0,611
	Medyan (Min-Maks)	113,2 (49-200)	113 (67-217)	
	Düşük	1 (25)	3 (75)	^d 0,404
	Normal	12 (19,7)	49 (80,3)	
	Yüksek	11 (31,4)	24 (68,6)	
Protein S (55-160)	Ort±Ss	74,99±18,04	77,23±19,9	^b 0,531
	Medyan (Min-Maks)	73,5 (35-110)	75,5 (5-139)	
	Düşük	3 (37,5)	5 (62,5)	^e 0,394
	Normal	21 (22,8)	71 (77,2)	
	Yüksek	0 (0)	3 (100)	
Antitrombin III (80-120)	Ort±Ss	101,23±10,17	103,31±10,25	^a 0,387
	Medyan (Min-Maks)	101,5 (75-114)	101,9 (76-135)	
	Düşük	1 (33,3)	2 (66,7)	^d 1,000
	Normal	23 (24,5)	71 (75,5)	
	Yüksek	0 (0)	3 (100)	
Lupus antikoagülanı	Negatif	9 (19,6)	37 (80,4)	^d 0,350
	Pozitif	3 (37,5)	5 (62,5)	
	Zayıf Pozitif	1 (33,3)	2 (66,7)	
Antifosfolipit IGG	Negatif	24 (100,0)	75 (98,7)	^e 1,000
	Pozitif	0 (0,0)	1 (1,3)	
Antikardiyolipin IGG	Negatif	23 (95,8)	75 (98,7)	^d 0,431
	Pozitif	0 (0,0)	1 (1,3)	
	Zayıf Pozitif	1 (4,2)	0 (0,0)	
Homosistein	Ort±Ss	12,28±4,61	10,9 (8,5-18,9)	^b 0,610
	Medyan (Min-Maks)	10,25±25	10 (8,3-13,4)	
Antikoagülan tedavi	Yok	20 (62,5)	12 (37,5)	^e 0,001**
	ASA	0 (0,0)	7 (9,2)	
	DMAH	4 (16,7)	23 (30,3)	
	ASA + DMAH	0 (0,0)	34 (44,7)	

^aStudent t Test ^bMann Whitney U Test ^cChi-Square Test ^dFisher Freeman Halton Test

^eFisher's Exact Test **p<0,01

TGK sonrası doğum yapanlarla yapmayanlar demografik ve obstetrik özellikleri, mutasyon analizleri, tetkik sonuçları ve antikoagülan kullanımları yönünden karşılaştırıldıktan sonra doğum yapanların TGK sonrası obstetrik öyküleri detaylandırılmıştır.



Şekil 5: TGK sonrası 1. doğum şekli

TGK sonrası 1. doğumunu yapan olguların %59,2'si (n=45) sezaryenle, %19,7'si (n=15) acil sezaryenle ve %21,1'i (n=16) normal spontan vajinal yolla doğum yapmıştır.

TGK sonrası ilk doğumda sezaryen olan olguların %40'ı (n=18) anne isteği ile sezaryen olmuştur. Bunu da %15,5 ile (n=7) ilerlemeyen eylem ve %13,3 (n=6) ile eski sezaryen izlemektedir. Acil sezaryen olan olguların %26,7'si (n=4) preeklampsi, %20'si (n=3) dekolman nedeniyledir. TGK sonrası 1. doğumda olguların %14,5'i (n=11) erken doğum yapmıştır. Erken doğum yapan olguların doğum zamanları 21 ile 36 hafta arasında değişmekte olup, ortalama $30,82 \pm 4,51$ haftadır.

TGK sonrası 1. doğum için olguların maternal sonuçları incelendiğinde, %94,8'inde (n=72) maternal sonuç yoktur. Olguların %1,3'ünde (n=1) ikiz eşi intrauterin ex, %1,3'ünde (n=1) perop kanama, %1,3'ünde (n=1) postpartum ARDS, PTE, sepsis, %1,3'ünde (n=1) postpartum atoni gelişmiştir.

TGK sonrası 1. doğum için olguların fetal sonuçları incelendiğinde %84,2'sinde (n=64) doğum sonrası herhangi bir patoloji izlenmemiştir. Olguların %5,3'ünde (n=4) prematürite, %2,6'sında (n=2) hiperbilirubinemi görülmüştür. %7,9'u (n=6) ise doğum sonrası exitus ile sonuçlanmıştır. Yenidoğanların %11,8'inin (n=9) prematürite, solunum sıkıntısı, hiperbilirubinemi gibi nedenlerle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı mevcuttur. %88,2 si ise doğum sonrası anne yanına verilmiştir (n=67).

Tablo 11: Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası 1. doğum sonuçlarının dağılımı

		n (%)
TGK sonrası doğum	Yok	24 (24)
	Var	76 (76)
Doğum şekli (n=76)	Acil sezaryen	15 (19,7)
	Sezaryen	45 (59,2)
	Normal doğum	16 (21,1)
Sezaryen nedeni (n=45)	Anksiyete	1 (2,2)
	Anne isteği	18 (40)
	İlerlemeyen eylem	7 (15,5)
	BPU	3 (6,7)
	Eski CS	6 (13,3)
	İkiz	2 (4,4)
	İri bebek	1 (2,2)
	Makat geliş	5 (11,1)
	Proteinüri	1 (2,2)
	Romatizmal kalp hastalığı	1 (2,2)
Acil sezaryen nedeni (n=15)	Dekolman	3 (20)
	EMR	2 (13,3)
	Fetal distress	1 (6,7)
	HELLP sendromu	1 (6,7)
	İntrauterin ex	2 (13,3)
	Plasenta previa	2 (13,3)
	Preeklampsi	4 (26,7)
Doğum haftası (n=76)	Erken doğum	11 (14,5)
	Zamanında doğum	65 (85,5)
Erken doğum (hafta) (n=76)	<i>Ort±Ss</i>	30,82±4,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	32 (21-36)
Maternal sonuç (n=76)	Maternal sonuç yok	72 (94,8)
	İkiz eşi intrauterin ex	1 (1,3)
	Perop kanama	1 (1,3)
	Postpartum ARDS PTE sepsis	1 (1,3)
	Postpartum atoni	1 (1,3)
Fetal sonuç (n=76)	Fetal sonuç yok	64 (84,2)
	Ex	6 (7,9)
	Hiperbilirubinemi	2 (2,6)
	Prematürite	4 (5,3)
Yoğun bakım yatış (n=76)	Yok	67 (88,2)
	Var	9 (11,8)

Tablo 12: TGK sonrası 1. doğum için doğum zamanlarına göre mutasyon analizleri ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi

		Doğum Zamanı		p
		Erken	Miad	
		n (%)	n (%)	
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	9 (81,8)	57 (87,7)	^e 0,632
	Heterozigot	2 (18,2)	8 (12,3)	
Protrombin G20210A	Mutasyon Yok	10 (90,9)	64 (98,5)	^e 0,270
	Heterozigot	1 (9,1)	1 (1,5)	
MTHFR C677T	Mutasyon Yok	6 (54,5)	32 (50,8)	^d 1,000
	Homozigot	1 (9,1)	5 (7,9)	
	Heterozigot	4 (36,4)	26 (41,3)	
MTHFR A1298C	Mutasyon Yok	4 (36,4)	28 (44,4)	^d 0,572
	Homozigot	1 (9,1)	12 (19,0)	
	Heterozigot	6 (54,5)	23 (36,5)	
PAI	5G/5G	5 (50,0)	22 (45,8)	^d 1,000
	4G/4G	2 (20,0)	10 (20,8)	
	4G/5G	3 (30,0)	16 (33,3)	
Kombine MTHFR	Mutasyon Yok	7 (63,6)	50 (79,4)	^d 0,355
	Homozigot	0 (0,0)	1 (1,6)	
	Heterozigot	4 (36,4)	12 (19,0)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	9 (81,8)	65 (100,0)	^e 0,019*
	Heterozigot	2 (18,2)	0 (0,0)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon Yok	3 (27,3)	9 (13,8)	^d 0,472
	Homozigot	2 (18,2)	10 (15,4)	
	Heterozigot	6 (54,5)	46 (70,8)	
Protein C	Düşük	0 (0,0)	3 (4,6)	^d 1,000
	Normal	7 (63,6)	42 (64,6)	
	Yüksek	4 (36,4)	20 (30,8)	
Protein S	Düşük	1 (9,1)	4 (6,2)	^e 0,553
	Normal	10 (90,9)	61 (93,8)	
Antitrombin III	Düşük	0 (0,0)	2 (3,1)	^d 0,549
	Normal	10 (90,9)	61 (93,8)	
	Yüksek	1 (9,1)	2 (3,1)	

^dFisher Freeman Halton Test

^eFisher's Exact Test

*p<0,05

Doğum zamanına göre olguların faktör V leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonu, MTHFR kombine pozitifliği ya da genel trombofili mutasyon analizi sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Erken doğum yapan olgularda faktör V leiden + PAI gen mutasyonlarının kombine heterozigot olması oranı, zamanında doğum yapan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,019; p<0,05).

Doğum zamanına göre olguların protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 13: TGK sonrası 1. doğum için doğum şekillerinin mutasyon analizleri ve tetkik sonuçları ile karşılaştırılması

		Doğum Şekli			p
		Acil sezaryen	Sezaryen	Normal Doğum	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Faktör V Leiden	Mutasyon yok	14 (93,3)	38 (84,4)	14 (87,5)	^d 0,814
	Heterozigot	1 (6,7)	7 (15,6)	2 (12,5)	
Protrombin G20210A	Mutasyon yok	14 (93,3)	45 (100,0)	15 (93,8)	^d 0,167
	Heterozigot	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	
MTHFR C677T	Mutasyon yok	8 (57,1)	20 (44,4)	10 (66,7)	^d 0,298
	Homozigot	1 (7,1)	3 (6,7)	2 (13,3)	
	Heterozigot	5 (35,7)	22 (48,9)	3 (20,0)	
MTHFR A1298C	Mutasyon yok	5 (35,7)	19 (42,2)	8 (53,3)	^d 0,822
	Homozigot	2 (14,3)	8 (17,8)	3 (20,0)	
	Heterozigot	7 (50,0)	18 (40,0)	4 (26,7)	
PAI	5G/5G	6 (46,2)	14 (41,2)	7 (63,6)	^d 0,749
	4G/4G	2 (15,4)	8 (23,5)	2 (18,2)	
	4G/5G	5 (38,5)	12 (35,3)	2 (18,2)	
Kombine MTHFR	Mutasyon yok	10 (71,4)	33 (73,3)	14 (93,3)	^d 0,032*
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	
	Heterozigot	4 (28,6)	12 (26,7)	0 (0,0)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	14 (93,3)	44 (97,8)	16 (100,0)	^d 0,410
	Heterozigot	1 (6,7)	1 (2,2)	0 (0,0)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon yok	4 (26,7)	4 (8,9)	4 (25,0)	^d 0,326
	Homozigot	2 (13,3)	7 (15,6)	3 (18,8)	
	Heterozigot	9 (60,0)	34 (75,6)	9 (56,3)	
Protein C	Düşük	1 (6,7)	1 (2,2)	1 (6,3)	^d 0,070
	Normal	6 (40,0)	30 (66,7)	13 (81,3)	
	Yüksek	8 (53,3)	14 (31,1)	2 (12,5)	
Protein S	Düşük	1 (6,7)	4 (8,9)	0 (0,0)	^d 0,687
	Normal	14 (93,3)	41 (91,1)	16 (100,0)	
Antitrombin III	Düşük	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	^d 0,785
	Normal	14 (93,3)	42 (93,3)	15 (93,8)	
	Yüksek	1 (6,7)	2 (4,4)	0 (0,0)	

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

TGK sonrası 1. doğum için olguların doğum şekillerine göre faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonu sonuçları ve faktör V leiden + PAI birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gen mutasyonlarından herhangi birinin pozitif olması veya FVL+PAI birlikteliği doğum şeklini etkilememektedir.

Doğum şekillerine göre olguların MTHFR kombine birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,032; p<0,05). Doğum şekli normal olan olgularda heterozigot mutasyon görülme oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Başka bir deyişle MTHFR kombine heterozigot olgularda sezaryen doğum (acil ya da normal) oranı anlamlı derecede yüksektir.

Doğum şekillerine göre olguların protein C, protein S ve antitrombin III sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 14: TGK sonrası 1. doğumda mutasyon analizi sonuçlarına göre acil sezaryen nedenlerinin (perinatal komplikasyonların) değerlendirilmesi

		Acil sezaryen nedeni							
		Dekolman	EMR	Fetal distress	Hellp sendromu	intrauterin ex	Plasenta previa	Preeklampsi	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	3 (100)	1 (50,0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	4 (100)	^a 0,532
	Heterozigot	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Protrombin G20210A	Mutasyon Yok	3 (100)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (75,0)	^a 1,000
	Heterozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
MTHFR C677T	Mutasyon Yok	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (100)	1 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (33,3)	^a 0,984
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Heterozigot	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (66,7)	
MTHFR A1298C	Mutasyon Yok	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (66,7)	^a 0,362
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Heterozigot	3 (100)	1 (50,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (33,3)	
PAI	5G/5G	1 (33,3)	1 (50,0)	1 (100)	-	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (33,3)	^a 0,894
	4G/4G	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	4G/5G	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	-	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (66,7)	
Kombine MTHFR	Mutasyon Yok	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (50,0)	2 (66,7)	^a 1,000
	Heterozigot	1 (33,3)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (33,3)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	3 (100)	1 (50,0)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	4 (100)	^a 0,532
	Heterozigot	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon Yok	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (50,0)	^a 0,552
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Heterozigot	3 (100)	1 (50,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (50,0)	
Protein C	Düşük	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^a 0,380
	Normal	1 (33,3)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
	Yüksek	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100)	2 (50,0)	
Protein S	Düşük	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^a 0,733
	Normal	2 (66,7)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	4 (100)	
Antitrombin III	Normal	3 (100)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (50,0)	4 (100)	^a 0,532
	Yüksek	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	

^aFisher Freeman Halton Test

Acil sezaryen nedenlerine göre olguların faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI, MTHFR kombine pozitifliği, faktör V leiden + PAI birlikteliği ve genel trombofili mutasyon analizi sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Dekolman nedeniyle acil sezaryene alınan 3 olgunun 3'ü de MTHFR A1298C heterozigot mutasyon taşımaktadır ve bunlardan 1 tanesi aynı zamanda faktör 13 heterozigot, 1 tanesi aynı zamanda PAI homozigot (4G/4G), 1 tanesi de hem PAI homozigot (4G/4G) hem de

MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile birlikte. MTHFR A1298C heterozigot ve PAI homozigot (4G/4G) mutasyonlarını birlikte taşıyan olguda 2 defa dekolman gelişmiştir.

EMR gelişip acil sezaryen olan olgulardan bir tanesi FVL heterozigot, MTHFR C677T ve A1298C kombine heterozigot ve PAI heterozigot (4G/5G) mutasyon taşımaktadır.

HELLP sendromu gelişen olgu MTHFR A1298C homozigot olup aynı zamanda primidin 5' nükleotidaz enzim eksikliği, portal HT, hemolitik anemi, hepatosplenomegali tanıları bulunmaktadır. Postpartum dönemde hastada ARDS, PTE ve sepsis gelişmiştir.

Acil sezaryen nedeni intrauterin ex fetüs olan olgulardan bir tanesi MTHFR A1298C homozigot ve PAI heterozigot mutasyon taşımaktadır. Diğer olgu ise MTHFR C677T homozigot olup 2 defa intrauterin ex ile sonuçlanmış gebeliği bulunmaktadır ve nedeni preeklampsidir.

Preeklampsisi nedeniyle acil sezaryen olan olgulardan bir tanesinde protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI gen mutasyonlarının hepsi heterozigot mutant saptanmıştır. Hastada TGK sonrası iki gebeliğinde de preeklampsisi gelişmiştir.

Acil sezaryen nedenlerine göre olguların protein C, protein S ve antitrombin III sonuçlarının dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Antikoagülan tedavi kullanan olguların TGK sonrası doğum yapma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Özellikle DMAH ve ASA+DMAH kullanan olgularda doğum yapma oranı, antikoagülan tedavi kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Antikoagülan tedavi kullanım durumuna göre olguların 1. doğum için doğum şekli, maternal sonuçları ve fetal sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

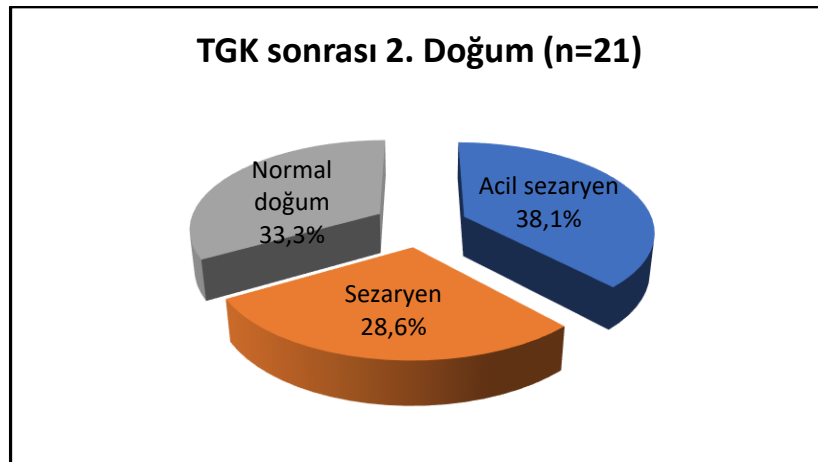
Tablo 15: TGK sonrası 1. doğum için gebelik sonuçlarının antikoagülan kullanım durumuna göre karşılaştırılması

		Antikoagülan Kullanımı				p
		Yok	ASA	DMAH	ASA+DMAH	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum yapma	Yok	20 (62,5)	0 (0,0)	4 (14,8)	0 (0,0)	^c 0,001**
	Var	12 (37,5)	7 (100,0)	23 (85,2)	34 (100,0)	
Doğum şekli	Acil sezaryen	2 (16,7)	0 (0,0)	5 (21,7)	8 (23,5)	^d 0,294
	Sezaryen	5 (41,7)	7 (100,0)	14 (60,9)	19 (55,9)	
	Normal Doğum	5 (41,7)	0 (0,0)	4 (17,4)	7 (20,6)	
Maternal sonuçlar	Yok	12 (100)	7 (100,0)	20 (95,2)	28 (90,3)	^d 0,968
	İkiz eşi intrauterin ex	0 (0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	
	Perop kanama	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	
	ARDS, PTE, sepsis	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	
	Postpartum atoni	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)	
Fetal sonuçlar	Yok	9 (75,0)	7 (100,0)	23 (87,0)	28 (82,4)	^d 0,957
	Ex	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (8,7)	3 (8,8)	
	Hiperbilirubinemi	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
	Prematürite	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (4,3)	2 (5,9)	

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

Olguların %21'inin TGK sonrası ikinci doğumu olmuştur. TGK sonrası 2. doğumda olguların %38,1'i (n=8) acil sezaryenle, %28,6'sı (n=6) sezaryenle ve %33,3'ü (n=7) normal spontan vajinal yolla doğum yapmıştır.



Şekil 6: TGK sonrası 2. doğum şekli

Tablo 16: Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası 2. doğum sonuçlarının dağılımı

		n (%)
Doğum şekli (n=21)	Acil sezaryen	8 (38,1)
	Sezaryen	6 (28,6)
	Normal doğum	7 (33,3)
Sezaryen nedeni (n=6)	Eski CS	6 (100)
Acil sezaryen nedeni (n=8)	Dekolman	3 (37,5)
	Fetal distress	2 (25)
	İnrauterin Ex	1 (12,5)
	Preeklampsi	2 (25)
Doğum haftası (n=21)	Erken doğum	7 (33,3)
	Miad doğum	14 (66,7)
Erken doğum (hafta) (n=7)	<i>Ort±Ss</i>	31,14±4,88
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	31 (22-36)
Maternal sonuç	Maternal sonuç yok	20 (95,2)
	Koryoamniyonit	1 (4,8)
Fetal sonuç	Fetal sonuç yok	15 (71,4)
	Ex	3 (14,3)
	IUGR	1 (4,8)
	Prematürite	1 (4,8)
	TTN	1 (4,8)
Yoğun bakım yatışı	Yok	17 (81)
	Var	4 (19)

TGK sonrası 2. doğumda sezaryen olan olguların hepsi eski sezaryen öyküsü olmasından dolayı sezaryen olmuştur. 8 olguda acil sezaryen endikasyonu gelişmiştir. Acil sezaryen olan olguların %37,5'inin (n=3) nedeni dekolman, %25'inin (n=2) fetal distress, %12,5'inin (n=1) intrauterin exitus ve %25'inin (n=2) preeklampsi olduğu görülmektedir.

TGK sonrası 2. doğumda olguların %33,3'ü (n=7) erken doğum yapmıştır. TGK sonrası 2. doğumda olguların erken doğum haftaları 22 ile 36 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 31,14±4,88 haftadır.

TGK sonrası 2. doğum için olguların maternal sonuçları incelendiğinde, sadece 1 (%4,8) olguda koryoamniyonit gelişmiştir. Geri kalan 20 olguda (%95,2) postpartum dönemde herhangi bir komplikasyon ya da patolojik bulgu izlenmemiştir.

Doğum sonrası fetal sonuçlara bakıldığında hastaların %71,4'ünde (n=15) herhangi bir patoloji görülmemekte olup %4,8'inde (n=1) IUGR, %4,8'inde (n=1) prematürite, %4,8'inde (n=1) TTN görülmektedir. %14,3'ü ise (n=3) doğum sonrası exitus ile sonuçlanmıştır. Doğum sonrası yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı %19 (n=4) olarak saptanmıştır. %81'ine ise (n=17) anne yanında izlem kararı verilmiştir.

Tablo 17: TKG sonrası 2. doğum için doğum zamanlarına göre mutasyon analizleri ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi

		Doğum Zamanı		<i>p</i>
		Erken n (%)	Miad n (%)	
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	5 (71,4)	11 (78,6)	^e <i>1,000</i>
	Heterozigot	2 (28,6)	3 (21,4)	
Protrombin G20210A	Mutasyon Yok	6 (85,7)	13 (92,9)	^e <i>1,000</i>
	Heterozigot	1 (14,3)	1 (7,1)	
MTHFR C677T	Mutasyon Yok	4 (57,1)	7 (53,8)	^d <i>1,000</i>
	Homozigot	1 (14,3)	2 (15,4)	
	Heterozigot	2 (28,6)	4 (30,8)	
MTHFR A1298C	Mutasyon Yok	4 (57,1)	5 (38,5)	^d <i>0,845</i>
	Homozigot	1 (14,3)	3 (23,1)	
	Heterozigot	2 (28,6)	5 (38,5)	
PAI	5G/5G	4 (80,0)	5 (45,5)	^d <i>0,061</i>
	4G/4G	1 (20,0)	0 (0,0)	
	4G/5G	0 (0,0)	6 (54,5)	
Kombine MTHFR	Mutasyon Yok	6 (85,7)	9 (69,2)	^d <i>1,000</i>
	Homozigot	0 (0,0)	1 (7,7)	
	Heterozigot	1 (14,3)	3 (23,1)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	7 (100,0)	13 (92,9)	^e <i>1,000</i>
	Heterozigot	0 (0,0)	1 (7,1)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon Yok	1 (14,3)	4 (28,6)	^d <i>0,149</i>
	Homozigot	2 (28,6)	0 (0,0)	
	Heterozigot	4 (57,1)	10 (71,4)	
Protein C	Düşük	0 (0,0)	1 (7,1)	^d <i>0,414</i>
	Normal	6 (85,7)	7 (50,0)	
	Yüksek	1 (14,3)	6 (42,9)	
Protein S	Düşük	1 (14,3)	1 (7,1)	^e <i>1,000</i>
	Normal	6 (85,7)	13 (92,9)	
Antitrombin III	Düşük	1 (14,3)	1 (7,1)	^d <i>0,250</i>
	Normal	5 (71,4)	13 (92,9)	
	Yüksek	1 (14,3)	0 (0,0)	

^dFisher Freeman Halton Test

^eFisher's Exact Test

**p*<0,05

Doğum zamanına göre olguların faktör V leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonları, kombine MTHFR pozitifliği, faktör V leiden + PAI birlikteliği ve genel trombofili mutasyon analizi sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

Doğum zamanına göre olguların protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

Tablo 18: TGK sonrası 2. doğum için doğum şekillerinin mutasyon analizleri ve tetkik sonuçları ile karşılaştırılması

		Doğum Şekli			p
		Acil sezaryen	Sezaryen	Normal Doğum	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	6 (75,0)	4 (66,7)	6 (85,7)	^d 0,824
	Heterozigot	2 (25,0)	2 (33,3)	1 (14,3)	
Protrombin G20210A	Mutasyon Yok	6 (75,0)	6 (100,0)	7 (100,0)	^d 0,308
	Heterozigot	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
MTHFR C677T	Mutasyon Yok	3 (37,5)	3 (50,0)	5 (83,3)	^d 0,239
	Homozigot	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	
	Heterozigot	3 (37,5)	3 (50,0)	0 (0,0)	
MTHFR A1298C	Mutasyon Yok	5 (62,5)	2 (33,3)	2 (33,3)	^d 0,465
	Homozigot	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	
	Heterozigot	3 (37,5)	2 (33,3)	2 (33,3)	
PAI	5G/5G	4 (57,1)	2 (40,0)	3 (75,0)	^d 0,851
	4G/4G	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	4G/5G	2 (28,6)	3 (60,0)	1 (25,0)	
Kombine MTHFR	Mutasyon Yok	6 (75,0)	4 (66,7)	5 (83,3)	^d 0,500
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	
	Heterozigot	2 (25,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	8 (100,0)	5 (83,3)	7 (100,0)	^d 0,287
	Heterozigot	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
Trombofilili Mutasyon Analizi	Mutasyon Yok	1 (12,5)	1 (16,7)	3 (42,9)	^d 0,542
	Homozigot	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (14,3)	
	Heterozigot	6 (75,0)	5 (83,3)	3 (42,9)	
Protein C	Düşük	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	^d 0,071
	Normal	5 (62,5)	2 (33,3)	6 (85,7)	
	Yüksek	3 (37,5)	4 (66,7)	0 (0,0)	
Protein S	Düşük	1 (12,5)	1 (16,7)	0 (0,0)	^d 0,731
	Normal	7 (87,5)	5 (83,3)	7 (100,0)	
Antitrombin III	Düşük	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (14,3)	^d 1,000
	Normal	6 (75,0)	6 (100,0)	6 (85,7)	
	Yüksek	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	

^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

TGK sonrası 2. doğum için olguların doğum şekillerine göre faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonları, kombine MTHFR pozitifliği ve faktör V leiden + PAI birlikteliği sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Doğum şekillerine göre olguların protein C, protein S ve antitrombin III sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 19: TGK sonrası 2. doğumda mutasyon analizi sonuçlarına göre acil sezaryen nedenlerinin (perinatal komplikasyonların) değerlendirilmesi

		Acil sezaryen nedeni				p
		Dekolman	Fetal distress	İntrauterin ex	Preeklampsi	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Faktör V Leiden	Mutasyon Yok	3 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (100)	^d 0,213
	Heterozigot	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (100)	0 (0,0)	
Protrombin G20210A	Mutasyon Yok	2 (66,7)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	^d 1,000
	Heterozigot	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
MTHFR C677T	Mutasyon Yok	1 (33,3)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^d 0,784
	Homozigot	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
	Heterozigot	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	
MTHFR A1298C	Mutasyon Yok	2 (66,7)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	^d 0,778
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Heterozigot	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	
PAI	5G/5G	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	1 (50,0)	^d 0,767
	4G/4G	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	4G/5G	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
Kombine MTHFR	Mutasyon Yok	3 (100)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	^d 0,213
	Heterozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	
Faktör V Leiden + PAI	Yok	3 (100)	2 (100,0)	1 (100)	2 (100)	-
	Heterozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trombofili Mutasyon Analizi	Mutasyon Yok	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^d 0,465
	Homozigot	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
	Heterozigot	3 (100)	1 (50,0)	1 (100)	1 (50,0)	
Protein C	Normal	2 (66,7)	2 (100)	0 (0,0)	1 (50,0)	^d 0,778
	Yüksek	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (100)	1 (50,0)	
Protein S	Düşük	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^d 1,000
	Normal	2 (66,7)	2 (100,0)	1 (100)	2 (100,0)	
Antitrombin III	Düşük	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	^d 0,218
	Normal	3 (100)	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	

^dFisher Freeman Halton Test

TGK sonrası 2. doğum için acil sezaryen olma nedenlerine göre olguların faktör V leiden, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonları ile MTHFR kombine pozitifliği ve genel trombofili mutasyon analizleri, protein C, protein S ve antitrombin III sonuçlarının dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Dekolman nedeniyle acil sezaryene alınan 3 olgudan 1'i MTHFR C677T homozigot ve PAI heterozigot (4G/5G) mutasyon taşımaktadır. Bir tanesi protrombin G20210A ve MTHFR C677T heterozigot mutanttır. Son olgu ise MTHFR A1298C heterozigot ve PAI homozigot (4G/4G) mutasyon taşımaktadır. Hastada iki gebeliğinde de 27 ve 35. gebelik haftalarında dekolman gelişmiştir.

İntrauterin exitus gelişen olgu yapılan tetkikler sonrası AFAS tanısı konan olgu olup FVL heterozigot, MTHFR C677T ve A1298C kombine heterozigot mutanttır.

Preeklampsi nedeniyle acil sezaryene alınan olgu ise MTHFR C677T homozigot mutasyon taşımakta olup bu olguda da TGK sonrası 2 gebelikte de 28 ve 30. gebelik haftalarında olmak üzere erken başlangıçlı ağır preeklampsi gelişmiştir.

Tablo 20: TGK sonrası 2. doğum için gebelik sonuçlarının antikoagülan kullanım durumuna göre karşılaştırılması

		Antikoagülan Kullanımı				<i>p</i>
		Yok	ASA	DMAH	ASA+DMAH	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Doğum yapma	Yok	30 (93,8)	6 (85,7)	21 (77,8)	22 (64,7)	^c <i>0,035*</i>
	Var	2 (6,3)	1 (14,3)	6 (22,2)	12 (35,3)	
Doğum şekli	Acil sezaryen	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	6 (50,0)	^d <i>0,598</i>
	Sezaryen	0 (0,0)	1 (100,0)	2 (33,3)	3 (25,0)	
	Normal Doğum	1 (50,0)	0 (0,0)	3 (50,0)	3 (25,0)	
Maternal sonuçlar	Yok	2 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)	9 (90,0)	^d <i>1,000</i>
	Karyoamniyonit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	
Fetal sonuçlar	Yok	1 (50,0)	1 (100,0)	6 (100,0)	7 (58,3)	^d <i>0,808</i>
	Ex	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,6)	
	IUGR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	
	Prematürite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	
	TTN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	

^cChi-Square Test

^dFisher Freeman Halton Test

**p*<0,05

Antikoagülan tedavi kullanma durumuna göre olgularda 2. doğum yapma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0,035; *p*<0,05). Antikoagülan tedavi alan özellikle ASA+DMAH kullanan olguların 2. doğum yapma oranı, ilaç kullanmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Antikoagülan kullanım durumuna göre 2. doğum için olguların doğum şekli, maternal ve fetal sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

Lojistik Regresyon Analizi

Tekrarlayan gebelik kayıpları sonrası doğum yapma üzerine etki eden risk faktörlerinden Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI gen mutasyonları ve antikoagülan tedavi kullanımı değişkenlerinin etkilerini lojistik regresyon analizi (Backward Stepwise) ile değerlendirmeye tabii tuttuk. Yapılan analiz

sonucunda çalışma 4. adımda sonlanmış olup, anlamlılığını koruyan ve modelde yer alan değişkenler Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: TGK Sonrası doğum üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

	<i>p</i>	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Antikoagülan kullanımı (+)	0,001**	40,071	7,312	219,611
Constant	0,001**	4,028		

TGK sonrası doğum üzerine değişkenlerin etkisini Backward Stepwise: (Conditional) Lojistik Regresyon ile incelediğimizde, modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (TGK sonrası doğum yapmayan olguları doğru tahmin etme oranı %84,6; doğum yapan olguları doğru tahmin etme oranı %87,9; genel tahmin oranı %87,3) iyi düzeyde olduğu görüldü. Antikoagülan tedavi kullanımının TGK sonrası doğum üzerine etkisinin ODDS oranı 40,071 (%95 CI:7,312-219,611) kat fazla olarak saptanmıştır. Yani tekrarlayan gebelik kayıpları sonrasında canlı doğum yapmaya en fazla etki eden faktör antikoagülan tedavi kullanımımızdır.

TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları günümüzde halen hem klinisyenleri hem de gebelik kaybı yaşayan aileleri zorlayan, sonuca ulaşılması güç ve psikolojik açıdan da destek gerektiren en önemli konulardan biridir. Gebelik kaybı yaşayan her hastanın hastaneye başvurmaması ya da bazı gebeliklerin klinik olarak tespit edilmeden sonlanması nedeniyle insidansı çok net olarak bilinemesi de TGK dünya çapında halen sık görülmektedir. Gebeliklerin yaklaşık %15'i spontan düşükle sonuçlanırken tüm çalışmalar sonucunda TGK prevalansı %0,6 ile 2,3 arasında değişmektedir.

Etiyolojisinde suçlanan pek çok faktör olsa da hastaların neredeyse yarısında kesin neden bulunamamaktadır. Bulunan nedenlerin çoğunda da tartışmalar halen devam etmektedir. Kabul edilen ya da edilmeyen bütün etiyolojik faktörlerin TGK'lar sonrasında oluşan yeni bir gebelik sürecinde nelere sebep olabileceği, ne tür önlemler alınması gerektiği ve perinatal döneme girildiğinde hastaları ve fetüsleri hangi sonuçların beklediği halen tam olarak kanıtlanabilmiş değildir.

Çalışmamızın çıkış noktası ve amacı da TGK nedeniyle araştırılan hastaların ileriki gebeliklerinde biz kadın doğum hekimlerinin nasıl bir yol izlemesi gerektiği, gebelik sürecinde hangi önlemleri alması gerektiği ve doğum öncesi ve sonrasında hastayı ve hekimi nelerin beklediğinin tahmin edilebilmesi açısından yol gösterici olmak ve fikir vermektir.

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda TGK etiyolojisinde hastaların %3-8'inde genetik (kromozomal); %15-25'inde anatomik; %10-20'sinde endokrinolojik; %7-42'sinde trombofilik; %5-20'sinde immunolojik bir faktör saptanmakta ve bu oranlar çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir (120). Bizim çalışmamızda ise olguların %84'ünde herediter trombofili, %16'sında endokrin anormallik, %5 maternal ve %2,2 paternal

kromozomal anormallik, %2'sinde immünolojik anormallik saptanmıştır. Olguların %6,5'inde anatomik anormallik saptanmış ancak bunlar çalışma dışı bırakılmıştır. Verilerimiz herediter trombofililer dışında genel olarak literatürle uyumludur. Çalışmamızda herediter trombofili mutasyonları sıklığının literatüre göre bu kadar yüksek çıkmasının 2 ve daha fazla gebelik kaybı yaşamış olguların dahil edilmesinden kaynaklandığı görüşündeyiz. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle TGK nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Yapılan çalışmalarda artan maternal yaş ile abortus riskinin arttığı bildirilmiştir. Abortus hızı 30 yaşından sonra artmaktadır. Ancak rekürrens riskinin yaşa bağlı değişmediği belirtilmiştir. Bu durum da yaştan bağımsız olarak başka faktörlerin de gebelik kayıpları üzerinde rol oynayabileceğine bağlanmıştır (8). Yapılan başka çalışmalarda da abortus riskinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. 30 yaşından önce oran %12'lerde iken 30-34 yaş arasında %15, 35-39 yaş arasında %24, 40-44 yaş arasında %51'e yükselmektedir. 45 yaş sonrası ise neredeyse %93'lere ulaşmaktadır (121). Obut ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların ortalama yaşını 29.71 ± 6.61 olarak belirlemiş ve yaşın primer/sekonder TGK ayırımında anlamlı bir parametre olmadığını ifade etmiştir (122). Seyhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise TGK olan olguların yaş ortalamasının 28 olduğunu ve TGK ile yaş arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (123). Bizim çalışmamızda olguların ortalama yaşı $34,02 \pm 5,62$ olarak belirlenmiş olup literatürdeki yaşla birlikte TGK sıklığının artması görüşünü destekler niteliktedir. Artan anne yaşı ile birlikte komorbid hastalıkların artması, fetal anöploidi riskinin artması da yaşla TGK sıklığını artıran diğer sebepler olarak düşünülebilir.

Olguların %11'inde hipotiroidi, %5'inde DM öyküsü bulunmaktadır. Kötü glisemik kontrol TGK ile ilişkilidir. Literatürdeki çalışmalardan bazıları TGK' nı hipotiroidi bazıları ise hipertiroidi ile ilişkilendirmiştir. Obut ve arkadaşları çalışmalarında hastaların %3,5'inde subklinik hipotiroidi, %4,4'ünde de hipotiroidi, %1.8'inde hipertiroidi olduğunu ve hipertiroidin normal popülasyona kıyasla yüksek olduğunu saptamıştır (122). Bazı çalışmalarda da TGK özellikle hipotiroidi ile artış göstermektedir. Olgularımızdan hiçbirinde hipertiroidi öyküsü bulunmamaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastaların gebelik kaybı yaşadıkları dönemdeki tiroit fonksiyon testleri ve glisemik kontrol durumları bilinmemektedir. Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin kişinin yaşadığı çevre ve beslenme alışkanlıkları ile farklılık gösterebilmesi çalışmaların farklı şekilde sonuçlanmalarına sebep olmuş olabilir.

Yapılan bir çalışmada sigara kullanımının doza bağımlı olarak abortus riskini arttırdığı belirtilmiştir. İçeriğindeki maddelerin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileriyle plasental yetmezliğe yol açtığı ancak mekanizmasının tam olarak bilinemediği belirtilmiştir (124). Speroff ve arkadaşları da yine aynı şekilde sigara alkol ve aşırı kafein tüketiminin artmış gebelik kaybı riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada TGK grubu ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (125). Çalışmamızda olguların sadece %25'inin sigara kullanımı mevcuttur ve TGK sonrası doğum yapan ve yapmayan olgular arasında da sigara kullanımı yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki yayınlar da bu konuda birbiriyle tamamen örtüşmemektedir. Sigara ve muhteviyatındaki maddelerin plasental yetmezliğe yol açarak abortus riskini arttırdığı ve hatta perinatal komplikasyonlarla da ilişkili olduğu düşünülebilir. TGK sebepleri tam olarak aydınlatılamamış ve multifaktöriyel olduğundan sigara kullanımıyla ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özdemir ve arkadaşlarının TGK olan hastalarla yaptıkları çalışmada olguların ortanca gravida sayısını 4, ortanca parite sayısını 2 olarak saptamış ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu ifade etmişlerdir (126). Seyhan ve ark. ise hastaların gravida ortancasını 3, parite ortancasını 0 ve abort ortancasını 2 olarak saptamışlardır (123). Çalışmamızda hastaların ortanca gravida değeri 4, parite ortancası 1, abort ortanca değeri ise 2 saptanmıştır. Ortanca sayılara baktığımızda genel olarak yapılan çalışmalarla uyumludur. Hastaların dağılımlarına baktığımızda bazılarının TGK öncesi yaşayan çocuğu olmasının gravida parite sayılarını arttırmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Parenteral kromozomal anomaliler TGK etiolojisinde kabul gören nedenlerden biridir ve erken gebelik kayıplarının neredeyse %50-60'lık kısmını oluşturmaktadır. Ebeveynlerde görülen karyotipik anormallikler ya da dengeli translokasyonlar fetüste kromozomal dengesizliklere sebep olabilir. Frikha ve ark.'nın 104 TGK öyküsü olan çifti değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %11,5'inde kromozomal anormallik tespit etmiş, %88,5'ini ise normal karyotip olarak saptamışlardır (127). Düşük sayısı arttıkça kromozomal anomali prevalansının arttığını ve kromozomal yeniden düzenlemelerin erkeklerde kadınlardan üç kat daha yaygın görüldüğünü ve bu anomali taşıyıcılarında belirli bir ailesel olumsuz üreme geçmişi bulunduğunu saptamışlardır (%75). Olguların %2,8'inde 9. kromozomun perisentrik inversiyonuna rastlamışlardır. Seyhan ve ark. ise yaptıkları çalışmada maternal grupta %3.6 ve paternal grupta %3 hastada karyotip bozukluğu saptamışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da oranlar benzerdir ve Frikha'nın aksine hepsinde karyotipik bozukluğun kadınlarda daha yüksek

oranda görülmesi dikkat çekmektedir. Çalışmamızda olguların %95'si karyotipik olarak normalken %5 olguda anormallik tespit edilmiştir. Olguların 2 tanesinde 46,XX 9qh+ polimorfizmi, 2 tanesinde de (%2) 9. kromozomda inversiyon saptanmıştır. Paternal karyotip sonucu her hasta için elde edilememiştir. Eşlerin karyotip analizi sonucunda %2,2'sinde genotip 46,XY' den farklı saptanmıştır. Bunlardan bir tanesi 46,XY,t(7;20)(q11.21;q13.13) dengeli resiprokal translokasyonu olup değişikliğin de novo olup olmadığı ya da olası parental orjininin tespiti amacıyla hastanın anne ve babasından kromozom analizi yapılması endike görülmüştür. Oranlar literatür ile benzerlik göstermektedir. Bu haliyle bizim çalışmamızda da kromozomal anomali sıklığı kadınlarda daha yüksek görünmektedir. Obut ve ark.'nın çalışmasında olguların %23,7'sinde normal varyant olarak değerlendirilen kromozom kuruluşlarından 46,XX 9qh+ saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu varyant %2 oranında görülmüş olup uyumluluk göstermemektedir. Yine bir babada görülen dengeli resiprokal translokasyonun ailesel geçiş gösterebilir olması, ölü doğum, anomalili doğum ya da düşük riskini artırması nedeniyle Frikha'nın çalışmasında olduğu gibi bazı olgularda ailesel olumsuz üreme geçmişi olduğunu düşündürebilir ancak olgu sayısı bu konuya yetersiz kalmıştır.

Spontan abortusların birçoğu da fetüsteki sayısal ya da yapısal kromozomal anormalliklerden kaynaklanmaktadır. İlk trimester gebelik kayıplarının neredeyse %50'sinde fetüste genetik anormallikler gözlenmektedir (17). Yatsenko ve ark. tek spontan abortu olan hastalar ile TGK olan hastaların abort materyallerindeki genetik anormallikleri karşılaştırdığı çalışmalarında TGK olan hastalarda tek spontan gebelik kaybı yaşayanlara göre yapısal kromozomal anomalilerin sıklığının artmış olduğu saptamışlardır (sırasıyla sıklığı %12,1-6,6). Anöploidi sıklığı her 2 grupta benzer görülmüştür (128). Çalışmamızda sadece 8 hastada abort materyali genetik incelemesi mevcuttur. Bunların 4 tanesi normal karyotipe sahiptir. Bunun dışında bir tetraploidi, iki tane de trizomi izlenmiştir. Yapısal olarak bir hastada akrani bir hastada ise hidrops izlenmiş ancak sitogenetik inceleme aile rızası olmaması nedeniyle yapılamamıştır. Hasta sayımızın yetersiz olması ve fetüslerde karyotip analizinin çok az hastada yapılmış olması bu konu hakkında bir sonuca ulaşamamamıza neden olmuştur. Genetik anormallik taşıyan fetüslerin erken gebelik haftalarında, genetik inceleme yapılabilecek boyutlara ulaşmadan spontan abortus ile kaybedilmeleri de bu durumun nedeni olabilir.

Gebeliğin getirdiği hiperkoagülabilité durumuna herhangi bir trombofili durumunun eklenmesi TGK, DVT, pulmoner emboli ya da preeklampsi, plasenta dekolmanı, IUGR gibi perinatal komplikasyonların sıklığını arttırmaktadır. Etiyopatogenezinde maternal fetal arayüzde oluşan trombüsler ve yetersiz plasental perfüzyon rol almaktadır. Herediter

trombofililer ile fetal kayıplar ve kötü obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkinin irdelenmesi günümüzde hala sıkça tartışılan konulardan biridir. Preston ve ark. kalıtsal trombofililer ile fetal kayıp ilişkisini araştırdıkları prospektif kohort çalışmasında trombofilisi olan kadınlarda fetal kayıp riskinin arttığını gözlemlemişlerdir (odds oranı 1,35). Kombine trombofilisi olan olgularda ise ölü doğumun odds oranının en yüksek olduğunu saptamışlardır (83). Trombofilisi olan mutasyonları içinde en sık araştırılanlar FVL, protrombin 20210A ve MTHFR C677T ile MTHFR A1298C mutasyonlarıdır. Morales-Machin ve ark. 80 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, MTHFR C677T homozigot olan 30 hastanın, bu enzim mutasyonu olmayan 50 hastayla karşılaştırıldığında, TGK açısından aralarında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (129). Xu L. ve ark. ise MTHFR C677T homozigot olan 112 hastanın, bu mutasyonu olmayan ve bir adet sağlıklı doğumu olan 100 hasta ile karşılaştırıldığı çalışmalarında TGK açısından anlamlı farkın olduğu; buna karşın aynı hasta grubunda FVL ve Protrombin G20210A gen mutasyonu açısından anlamlı farklılığın olmadığını bildirmişlerdir (130). Sotiriadis ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada ise, en az iki gebelik kaybı olan olgularda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, FVL ve Protrombin G20210A gen mutasyonları homozigot olanlar incelenmiş ve sadece MTHFR A1298C homozigot olanlar için anlamlı bir sonuç elde edilmiştir (131). Son olarak Liu ve ark. 'nın 2021'de yayınladıkları 1998 ile 2020 yılları arasında yapılmış 89 çalışmayı (30254 olgu) inceledikleri metaanalizlerinde FVL mutasyonu, protrombin G20210A gen mutasyonu ve protein S eksikliğinin TGK riskini sırasıyla 2,44, 2,08 ve 3,45 kat arttırdığını bildirmişlerdir. TGK ile antitrombin III ve protein C eksikliği arasında pozitif bir ilişki tespit edilmemiştir (132).

Seyhan ark.'nın TGK etiyolojisine yönelik 302 hasta ile retrospektif olarak yaptıkları çalışmada %0.3 hastada homozigot ve %11.9 heterozigot FVL mutasyonu, %1 hastada homozigot ve %4 hastada heterozigot protrombin 20210A mutasyonu, %12.3 hastada homozigot ve %43 heterozigot MTHFR-677 mutasyonu, %11.9 hastada homozigot ve %41.7 hastada heterozigot MTHFR-1298 mutasyonu ve %17.9 hastada 4G/4G ve %3.3 hastada 5G/5G PAI mutasyonu saptamışlardır (123). Çalışmamızda %13 hastada heterozigot FVL mutasyonu saptanmış homozigot mutasyon gözlenmemiştir. Protrombin 20210A gen mutasyonu da aynı şekilde homozigot görülmeyp %3 olguda heterozigot mutanttır. MTHFR gen mutasyonları literatürde ve Seyhan ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da en fazla görülen herediter trombofilidir. MTHFR C677T gen mutasyonu olguların %10,3'ünde homozigot, %42,3'ünde heterozigot saptanmıştır. MTHFR A1298T mutasyonu %13,4 olguda homozigot, %41,2'sinde heterozigot tespit edilmiştir. PAI gen mutasyonu %22,5 homozigot,

%32,5 oranında heterozigot izlenmiştir. Trombofili mutasyon sıklıkları Seyhan ve ark.'nın sonuçları ile büyük benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda farklı olarak TGK sonrası doğumları ve perinatal komplikasyonları da değerlendirmek amacıyla literatürde kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiş bazı kombine mutasyonlar da incelenmiştir. Olguların %23,7'si MTHFR kombine heterozigot olarak izlenmiştir. %3 olguda da FVL ve PAI gen mutasyonları kombine heterozigot saptanmıştır. Bu 3 olguda aynı zamanda MTHFR de kombine heterozigot izlenmiştir.

Xu ve ark. yaptıkları bir çalışmada MTHFR C677T ve açıklanamayan TGK arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değilken MTHFR A1298C ile birleştirildiğinde TGK ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Kombine heterozigotlarda TGK riski tek başına MTHFR A1298C heterozigot olgulardan da daha yüksekti. MTHFR 677CT/1298AC bileşik genotipini taşıyan kadınlarda TGK insidansı 6.589 kat artmaktaydı (133). Bu da C677T ve A1298C lokuslarının birlikte incelenmesinin TGK' nı öngörmede daha değerli olduğunu göstermektedir.

Üren ve ark. TGK öyküsü olan PAI mutasyonu taşıyan hastalarla yaptıkları çalışmalarında olguların %20,3'ünde PAI mutasyonu ile birlikte FVL mutasyonu da olduğunu tespit etmişlerdir (134). Akar ve ark. tek başına PAI-1 4G/5G genotipinin trombotik risk üzerinde bir etkisi olmadığı ancak, PAI-1 4G allelinin FVL mutasyonu ile birlikte olduğunda riski arttırdığını bildirilmişlerdir. PAI-1 4G/5G polimorfizminin, tromboz semptomları olup olmadığına bakılmaksızın FVL ve PT G20210A taşıyıcılarında taranması önerilmiştir (135). İran'da yapılan bir çalışmada FVL ve PAI-1 4G/5G polimorfizmlerinin, DVT'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünden bu polimorfizmlerin sıklığının DVT riskini arttırdığı kanaatine varılmıştır (136). Literatürde rekürren spontan abortus olgularında PAI ve FVL gen mutasyonlarının birlikteliğini araştıran çok fazla yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda sadece %3 olguda kombine heterozigot saptanmış olsa da patogenezinde mikrotrombüsler ve plasental hipoperfüzyonun rol aldığı TGK ve dekolman, preeklampsi, intrauterin exitus gibi perinatal komplikasyonların sebepleri araştırılırken bu birlikteliğin de araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Literatürde protein C, S ve Antitrombin III ile ilgili yayınlar trombofili mutasyonları ile ilgili olanlar kadar sık değildir. Protein C, S ve antitrombin III ile ilgili yayınlar çelişkilidir. Eksiklikleri ile TGK 'nı ilişkilendiren (83,137) ve ilişkilendirmeyen (138) yayınlar mevcuttur. Liu ve ark.'nın 89 çalışma ve 30254 olguyu inceledikleri metaanalizlerinin sonucunda protein S eksikliğinin TGK sıklığını 3,45 kat arttırdığı ancak AT III ve protein C eksikliği ile ilişkisi

olmadığı bildirilmiştir (132). Çalışmamızda 4 olguda protein C, 8 olguda protein S, 3 olguda ise AT III düşük saptanmıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif olması, olguların sonraki takiplerinde hastane başvurularının olmayışı ve hematolojik ve genetik kontrollerinin yapılamaması nedeniyle hiçbir hastaya protein C, S ve AT III eksikliği tanısı konamamıştır.

Lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorlar ve anti-β2 glikoprotein-I antifosfolipid antikorlardır. TGK araştırmasında bakılması gereken tetkiklerdir. Olgularımızın hiçbirinde antikardiyolipin ab Ig M, anti-β2 glikoprotein-I Ig M-G ve antifosfolipid ab Ig M pozitif saptanmamıştır. Yalnızca 1 olguda antifosfolipid Ig G ve 2 olguda antikardiyolipin Ig G pozitif saptanmıştır. Hastaların tamamına antikor bakılmış olmasına rağmen sadece 57 olgunun lupus antikoagulanı sonucuna ulaşılabilmiştir. 8 hastada pozitif, 3 hastada zayıp pozitif saptanmıştır ve bir hastaya AFAS, bir hastaya SLE tanısı konmuştur. AFAS' ın genel popülasyonda %3-5, TGK olan kadınlarda %10-15 oranında görüldüğü göz önüne alınırsa bütün olguların sonuçları eksiksiz tamamlandığında bizim çalışma grubumuzda da daha sık saptanacağı yorumu yapılabilir.

TGK sonrası doğum yapan ve yapmayan hastalar karşılaştırıldığında TGK sonrası doğum yapan olgularda gravida, parite ve ortalama yaşayan çocuk sayısı canlı doğum yapmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Abort sayıları arasında anlamlı farklılık yoktur. Yaşayan çocuk sayısı doğal olarak TGK sonrası doğum yapanlarda yüksek saptanmıştır. Abort sayısının anlamlı farklılık göstermemesi de hastaların aldıkları tedavilerden ya da TGK sonrasında gebeliklerinin 20 hafta üzerine ulaşmasından kaynaklı gibi görünmektedir. Komorbid hastalık varlığı, sigara kullanımı ve akraba evliliği TGK sonrası doğum ile ilişkili bulunmamıştır. Kromozom analizi ve trombofili mutasyon analizi sonuçları da TGK sonrası doğumu etkilememektedir. Saptanan karyotipik anormalliklerinin neredeyse hepsinin polimorfizm olarak değerlendirilen patolojiler olmasının ve trombofili paneli sonuçlarında anormallik saptanan olguların da birçoğunun sonraki gebeliklerinde profilaktik antikoagulan kullanımı olmasının bu durumun nedeni olduğu düşüncesindeyiz.

Rodger ve ark.'nın 2014'te yapmış oldukları çalışmada kalıtsal trombofililer ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki ortaya konamamış ve ayrıca tedavinin yararı da gösterilememiştir (139). AFAS olgularında ise DMAH+ASA tedavisinin canlı doğum oranlarını arttırdığı bir başka çalışmada bildirilmiştir (140). TGK öyküsü olan hastalarda DMAH kullanımının gebeliğin seyri ve sonuçları üzerine önemli katkıları olduğunu gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte, faydası olmadığını destekleyen araştırmalar da

bulunmaktadır. Jiang ve arkadaşlarının 8 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını birleştirerek yaptıkları 1854 katılımcının incelendiği bir metaanalizde TGK öyküsü olup DMAH kullanan 963 hasta ile kullanmayan 891 hastanın sonuçları karşılaştırılmış, DMAH kullanımının canlı doğum oranlarını anlamlı ölçüde iyileştirdiği, düşük oranlarını azalttığı saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda da ASA, DMAH veya her ikisinin birlikte kullanımının TGK sonrası doğum oranlarını önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Özellikle çalışmanın son bölümünde yaptığımız lojistik regresyon analizinde de TGK sonrası doğum yapmaya en çok etki eden faktör olarak antikoagülan tedavi kullanımı göze çarpmaktadır. Ancak çalışmamızdaki katılımcıların tamamında herediter trombofili olmaması, tedavi alan ya da almayan grupların herediter trombofili varlığına göre gruplandırılmamış ve ona göre karşılaştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Yine de trombofili olsun olmasın TGK olgularında antikoagülan tedavi verilmesinin sonraki gebelik sonuçlarını değiştireceği düşüncesindeyiz.

TGK sonrası doğum yapan olguların gebelik öyküsü ve sonuçları incelendiğinde TGK sonrası ilk doğumda hastaların %59,2'sinin sezaryen ile doğum yaptığı, bunların da %40'ının anne isteği nedeniyle olduğu görülmektedir. TGK sonrası çiftlerin yaşadığı anksiyete ve tekrar kayıp endişesinin bu yüksek oranın kaynağı olduğunu düşünmekteyiz. Diğerleri ise medikal durumların getirdiği sezaryen endikasyonlarıdır. Olguların %19,7'sinde ise acil sezaryen endikasyonu doğmuştur. Bu endikasyonlar da TGK olmasa da acil sezaryenin en sık nedenleri olarak karşımıza çıkan ablasyo plasenta ve preeklampsidir (sırasıyla %20 ve %26,7). Olguların %14,5'i erken doğum yaparken %85,5'i miada ulaşmayı başarmıştır. TGK olgularında herediter trombofili sıklığı göz önünde bulundurulduğunda mikrotrombüsler ve plasental hipoperfüzyona bağlı bu tarz perinatal komplikasyonların görülmesi şaşırtıcı değildir.

1. doğum sonrası maternal sonuçlara bakıldığında olguların %94,8'inde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Perop kanama ve postpartum atoni gelişen birer olguda ivedilikle kanama kontrolü sağlanabilmiştir. Postpartum ARDS, sepsis, VTE gelişen olgu ise HELLP sendromu nedeniyle acil sezaryen olmuş, gebelik öncesi konjenital primidin 5' nükleotidaz enzim eksikliği, portal HT, hemolitik anemi, hepatosplenomegali tanılarına sahip bir hastadır ve MTHFR A1298T homozigottur. Gelişen bütün bu maternal sonuçları trombofili ya da tek bir nedene bağlamak mümkün görünmemektedir.

Olguların %84,2'sinde postpartum dönemde yenidoğanla ilgili bir patoloji gelişmemiştir. Yenidoğanların %5,3'ünde prematürite izlenmiş, %7,9'u ise exitus ile

sonuçlanmıştır. Exitus ile sonuçlanan olguların yarısından fazlası 27-28. gebelik haftalarında dekolman ya da EMR nedeniyle dünyaya gelmiştir. Bu olgular da aslında prematür olarak doğmuş olduğundan olguların %14,5'inin erken doğum yaptığı bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım yatış oranının %11,8 olması aslında beklenenden daha düşük bir değerdir.

Valdez ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada 162 preterm doğumu olan kadında FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T gen mutasyonları incelenmiş ve kontrol grubuna göre bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir (143). Ülkemizde Sayal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise perinatal komplikasyonlardan herhangi biri görülen 166 hasta incelenmiş preterm eylem/doğum ve prematür membran rüptürü olgularında FVL gen mutasyonunun anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (144). Çalışmamızda herediter trombofili mutasyon analizi sonuçlarına göre 1. doğum zamanları incelendiğinde FVL ile erken doğum arasında ilişki saptanmazken, FVL ve PAI mutasyonları birlikte heterozigot olan olgularda mutasyon taşımayanlara göre erken doğum sıklığı anlamlı farklılık göstermiştir. PAI gen mutasyonları ile TGK ilişkisi halen netlik kazanmış bir konu değildir. Bu sebepten olacaktır ki literatürde de PAI ve FVL birlikteliğini irdeleyen pek çalışma yoktur. Ülkemizde PAI gen mutasyonu taşıyan TGK olgularında yapılan bir çalışmada bu birlikteliğin doğum haftası, doğum ağırlığı, 5.dk. apgar skoru, kord kan gazı pH değerlerini etkilemediği saptanmıştır (134). Bu çalışma ile sonuçlarımız örtüşmemektedir. Ayrıca çalışmamızda bu iki mutasyonu birlikte taşıyan olguların MTHFR kombine heterozigot mutasyon da taşıması nedeniyle erken doğuma hangisinin yol açmış olabileceği de bilinmemektedir. Hasta sayımızın yetersizliği de bir diğer handikaptır. Literatürden de anlaşılacağı üzere bu konuda daha fazla ve kapsamlı çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

TGK sonrası ilk doğumda olguların doğum şekilleri ile trombofili mutasyon analizleri incelendiğinde doğum şekilleri ile olguların MTHFR C677T ve A1298C kombine birlikteliği arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Başka bir deyişle MTHFR kombine heterozigot olgularda sezaryen doğum (acil ya da normal) oranı anlamlı derecede yüksektir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada preeklampsi, IUFÖ, IUGR, ablasyo plasenta gibi gebelik komplikasyonlarının trombofili mutasyon taşıyıcılarında sık görüldüğü ve özellikle de MTHFR heterozigot olgularda daha da fazla olduğuna dikkat çekilmiştir (144). Bütün bu perinatal komplikasyonların da tamamı acil sezaryen endikasyonu olduğundan çalışmamızda kombine heterozigot olguların sezaryenle doğum oranının yüksek çıkması beklenebilir bir durumdur.

Zira kombine MTHFR heterozigot olguların 1 tanesi dekolman,1 tanesi EMR, 1 tanesi IUFÖ ve 1 tanesi de preeklampsi nedeniyle acil sezaryene alınmıştır.

Olgular acil sezaryen nedenlerine (perinatal komplikasyonlar) göre değerlendirildiğinde tek bir trombofilik mutasyon ya da kombine mutasyon taşımanın perinatal komplikasyon sıklığını etkilemediği görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunamamış olsa da dekolman gelişen 3 olgu da MTHFR A1298C heterozigot mutanttır ve bunlardan 1 tanesi aynı zamanda faktör 13 heterozigot, 1 tanesi aynı zamanda PAI homozigot (4G/4G), 1 tanesi de hem PAI homozigot (4G/4G) hem de MTHFR C677T heterozigot mutasyonu ile birlikte dir. MTHFR A1298C heterozigot ve PAI homozigot (4G/4G) mutasyonlarını birlikte taşıyan olguda 2 defa dekolman gelişmiştir. EMR gelişip acil sezaryen olan olgulardan bir tanesi FVL heterozigot, MTHFR C677T ve A1298C kombine heterozigot ve PAI heterozigot (4G/5G) mutasyon taşımaktadır. HELLP sendromu gelişen olgu MTHFR A1298C homozigot, intrauterin ex fetüs olan olgulardan bir tanesi MTHFR A1298C homozigot ve PAI heterozigot, diğeri ise MTHFR C677T homozigot olup 2 defa intrauterin exitus ile sonuçlanmış gebeliği bulunmaktadır ve nedeni preeklampsidir. Preeklampsi nedeniyle acil sezaryen olan olgulardan bir tanesinde protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve PAI gen mutasyonlarının hepsi heterozigot mutant saptanmıştır. Hastada TGK sonrası iki gebeliğinde de preeklampsi gelişmiştir. Bütün bu sonuçlara bakıldığında çalışmamızın sonuçları hem Sayal ve ark.'nın çalışması hem de literatürle uyumludur. Herediter trombofili varlığında perinatal komplikasyon sıklığında belirgin bir artış sözkonusudur.

Antikoagülan kullanımı çalışmamızda TGK sonrası doğum yapmaya en çok etki eden faktör olarak saptanmış olmasına rağmen doğum şekli ile maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisi gösterilememiştir. Literatürde ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada antikoagülan kullanımının gebelik sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirdiği tespit edilmiştir (145,146). Trombofililerde hala tartışmalı olsa da antifosfolipid antikor varlığıyla ilişkili fetal kayıplarda DMAH ve düşük doz aspirin tedavisi kabul görmüştür. Mutlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TGK olgularında antikoagülan tedavinin doğum haftası, 1.ve 5.dakika apgar skorlarını iyileştirdiği ve obstetrik komplikasyonları azalttığı belirtilmiştir (145). Üren ve ark.'nın çalışmasında ise tedavi alan ve almayan grupta doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı, 5.dk apgar skoru, kord kan gazı pH değeri ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış sıklığı arasında anlamlı farklılık saptanmazken, gebelik komplikasyonları (preeklampsi, eklampsi, plesenta dekolmanı) tedavi alan grupta % 11 tedavi almayan grupta %9.3 olarak tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (134). Son olarak 2020 yılında Jiang

ve arkadaşlarının 8 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını birleştirerek yaptıkları 1854 katılımcının incelendiği bir metaanalizde DMAH tedavisinin doğum ağırlığı, gebelik yaşı, trombositopeni, kanama dönemleri ve preeklampsi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır (142). Çalışmamızda TKG sonrası doğum yapan 76 kişiden 64'ü ASA, DMAH ya da her ikisini de kullanmıştır. Acil sezaryen endikasyonu doğan olguların antikoagülan kullanım durumlarına göre endikasyonlarının analizinin yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çünkü kötü obstetrik sonuçları olan hasta sayısı yeterli değildir. Kötü maternal sonuç izlenen hastaların neredeyse tamamına yakını en azından DMAH tedavisi almış, sadece dekolman gelişen bir hastanın herhangi bir antikoagülan tedavi almadığı saptanmıştır. Antikoagülan tedavi kötü gebelik sonuçlarını engellemiş gibi gözükmemektedir. Ancak en azından erken gebelik kayıplarını engellemiş ve gebeliklerin viabilite sınırını aşmasını sağlamıştır. Fetal herhangi bir patoloji izlenmeyen olguların da %41'i DMAH+ASA, %33,8'i de sadece DMAH kullanmıştır. Çalışmamız antikoagülan tedavinin maternal sonuçlar üzerine etkisi olmadığı yönünde sonuçlanmış olsa da bu durumun olguların yetersizliğinden kaynaklandığı görüşündeyiz. Aynı şekilde fetal sonuçları da iyileştirdiğini düşünmekteyiz.

TKG sonrası hastaların sadece 21 tanesi ikinci doğumunu yapmıştır. Çalışmamızda 2. doğumların analiz edilmesinin sebebi hem olgu sayımızın az oluşu hem de birkaç olguda dekolman, EMR, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının birden çok kez geliştiğinin vurgulanmak istenmesidir. Mutasyon analizi sonuçlarına göre doğum zamanı, doğum şekli, perinatal komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Antikoagülan kullanımlarının da 2. doğum yapma oranlarını arttırdığı ancak gebelik sonuçlarına etkisi olmadığı saptanmıştır. Olguların %33'ünün 2. doğumu miadından önce gerçekleşmiştir. Erken doğum yapan olguların birinde 2. kez EMR, birinde 2. kez dekolman, birinde 2. kez preeklampsi gelişmiştir. Hepsinde MTHFR gen mutasyonu, birinde de MTHFR+PAI gen mutasyonu mevcuttur. IUFÖ gelişen olgu ise AFAS tanısı almış, FVL ve MTHFR kombine heterozigottur.

Hereditör trombofil mutasyonlarının TKG ve sonraki gebeliklerdeki obstetrik sonuçlara etkisi, kombine mutasyonların yol açabileceği kötü sonuçlar ve antikoagülan tedavinin maternal ve fetal sonuçlara etkileri ile ilgili daha kapsamlı, kontrollü ve metodolojik olarak iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamız günümüz tıbbının halen zorlayıcı ve netleşmemiş konularından olan tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojilerinin aydınlatılması, bu bağlamda hastalara yapılması gereken gerekmeyen tetkiklerin irdelenmesi, saptanan etiyojilere göre hangi tedavilerin verilir verilmeyeceği ve hastaların sonraki gebeliklerinde klinisyeni ve çiftleri nerelerin bekleyebileceği konularına ışık tutmak amacıyla yapılmıştır. Hasta sayımız yeterli olmasa da literatürle örtüşen birtakım sonuçlara ulaşılmıştır.

- Olguların %84'ünde herediter trombofili mutasyonlarından en az biri, %16'sında endokrin anormallik, %5 maternal ve %2,2 paternal kromozomal anormallik, %2'sinde immünolojik bozukluk saptanmıştır.
- Olguların yaş ortalaması $34,02 \pm 5,62$ saptanmış, yaşla birlikte TGK sıklığının arttığı görülmüştür.
- Sigara kullanımı olguların sadece %25'inde mevcut olup TGK sonrası doğum yapıp yapmama üzerine etkisi tespit edilmemiştir.
- %95 olgunun kromozom analizi sonuçları normal, %5'inin ise polimorfizm olarak değerlendirilen karyotipik anormallikleri mevcuttur. Eşlerin karyotip analizlerinde ise bir olguda ölü doğum, anomalili doğum ve düşük riskini artırabilecek, de novo ya da parental orijinli olabilecek 46,XY,t(7;20)(q11.21;q13.13) dengeli respirokal translokasyon tespit edilmiş, aile prenatal tanı programına almıştır.
- Çalışmamızda olguların sadece 8'inde fetüste sitogenetik inceleme yapılmış, bir tetraplöidi, iki tane de trizomi saptanmıştır. Yapısal olarak da bir hidrops, bir akrani izlenmiştir. Genetik problemlili fetüslerin çoğunun inceleme yapılabilecek

boyutlara ulaşmadan termine olması ve çoğu hastanın da genetik incelemeye rıza göstermemesi nedeniyle çalışmamız bu konuda yetersiz kalmıştır.

- Olguların %13'ünde FVL, %3'ünde protrombin 20210A heterozigot mutasyon izlenmiş her iki gen içinde homozigot olgu saptanmamıştır. MTHFR C677T gen mutasyonu olguların %10,3'ünde homozigot, %42,3'ünde heterozigot saptanmıştır. MTHFR A1298T mutasyonu %13,4 olguda homozigot, %41,2'sinde heterozigot tespit edilmiştir. PAI gen mutasyonu %22,5 homozigot, %32,5 oranında heterozigot izlenmiştir.
- Literatürde kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiş kombine mutasyonlar araştırılmış, %23,7 olguda MTHFR kombine heterozigot, %3 olguda FVL+PAI+MTHFR C677T+A1298T kombine heterozigot saptanmıştır.
- MTHFR C677T ve A1298T mutasyonları TGK olan olgularımızda en sık saptanan herediter trombofili mutasyonlarıdır.
- Çalışmamızda 4 olguda protein C, 8 olguda protein S ve 3 olguda AT III düşük saptanmış ancak çalışmamızın retrospektif olması, hastaların yönlendirilmiş olmasına rağmen genetik ve hematoloji takiplerine gitmemesi ya da araştırmayı bırakmaları nedeniyle hiçbir hastaya protein C, S, AT III eksikliği tanısı konamamıştır.
- Antikor pozitifliği sadece 3 olguda izlenmiştir. Antikor taraması bütün hastalara yapılmış olmasına rağmen sadece 57 hastanın lupus antikoagülanı sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Toplam 11 hastada pozitif bulunmuş, 1 hastaya AFAS, 1 hastaya SLE tanısı konmuştur. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.
- TGK sonrası doğum yapan ve yapmayan hastalar karşılaştırıldığında gravida, parite ve ortalama yaşayan çocuk sayısı doğum yapanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, abort sayılarında farklılık izlenmemiştir.
- Komorbid hastalık, sigara kullanımı, akraba evliliği, kromozom analizi ve trombofili paneli sonuçları TGK sonrası doğumu etkilememektedir.
- TGK sonrası doğum yapma durumuna göre olguların protein C, S, AT III değerleri, antifosfolipid IgG, antikardiyolipin IgG, lupus antikoagülanı sonuçlarının dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir.
- TGK sonrası doğum yapan olgularda antikoagülan tedavi kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Doğum yapan olguların

%84,2'si ASA ve DMAH tedavilerinden en az birini kullanmaktadır. %44,7'si ASA+DMAH kullanmıştır.

- TGK sonrası doğum yapmaya en çok etki eden faktör antikoagülan tedavi kullanımındır.
- TGK sonrası ilk doğumda olguların %59,2'si sezaryenle (%40'ı anne isteği), %19,7'si acil sezaryenle doğum yapmıştır. Acil sezaryenin en sık endikasyonları preeklampsi ve ablasyo plasentadır. Olguların %14,5'i erken doğum yapmıştır.
- İlk doğum sonrası %94,8'inde maternal, %84,2'sinde fetal herhangi bir patoloji gelişmemiştir.
- FVL ve PAI kombine heterozigot olgularda mutasyon taşımayanlara göre erken doğum sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- MTHFR kombine heterozigot olgularda sezaryen doğum (acil ya da normal) oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
- Acil sezaryen nedenlerine göre olguların bir tane ya da kombine trombofili mutasyonu taşımalarının perinatal komplikasyon sıklığını etkilemediği görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da dekolman, EMR, preeklampsi, HELLP, İUFÖ gelişen olguların neredeyse tamamında en azından bir mutasyon mevcuttur. Kombine mutasyon taşıyan bazı olgularda birden çok gebelikte dekolman, EMR, İUFÖ ve preeklampsi gelişmiştir.
- Antikoagülan tedavi doğum yapmada en etkili faktör olsa da maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisi gösterilememiştir. Tedavi kullanımlarına göre kötü obstetrik sonuçların analizinin yapılmaması çalışmamızın eksikliğidir. Kötü obstetrik öykü ile sonuçlanan olguların hemen hepsi antikoagülan tedavi almıştır ancak bu perinatal komplikasyonları engelleyememiştir.

ÖZET

Bu çalışma TGK nedeniyle Temmuz 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji polikliniğimize başvuran ve etiyojiye yönelik taramaları yapılan yaşları 21 ile 44 arasında değişen 100 olgu ile retrospektif olarak yapılmıştır. USG ya da histopatolojik olarak belgelenmiş en az 2 gebelik kaybı yaşayan olgular TGK kabul edilmiş, anatomik nedenlerle kayıp yaşayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların demografik verileri, ek hastalıkları, obstetrik öyküleri, kan grupları, sigara kullanımları, eşi ile akrabalık durumları sorgulandı. Karyotip analizi, herediter trombofili mutasyon analizleri (FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI), protein C, S, AT III, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor IgM ve IgG, antifosfolipid antikor IgM ve IgG, anti β 2 glikoprotein 1 IgM ve IgG ve varsa homosistein ve ANA tetkik sonuçları kaydedildi. Antikoagülan kullanımları sorgulandı. 100 olgunun etiyojiye yönelik analizleri yapıldıktan sonra TGK sonrası doğum yapanlarla yapmayanlar karşılaştırıldı. Daha sonra doğum yapan olguların obstetrik sonuçları sorgulandı ve bu sonuçlar trombofili mutasyonları, tetkik sonuçları ve antikoagülan kullanımlarına göre değerlendirildi.

Olguların %84'ünde herediter trombofili, %16'sında endokrin anormallik, %5 maternal ve %2,2 paternal kromozomal anormallik, %2'sinde immünolojik bozukluk saptandı. Trombofili mutasyon sıklığı özellikle de MTHFR mutasyonları anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Diğer tetkikler ile ilgili önemli bir sonuca ulaşılmadı. Ek tetkiklerle araştırılan bir hastaya lupus bir hastaya AFAS tanısı koyuldu.

TGK sonrası doğum yapanlarla yapmayanlar arasında demografik veriler ve tetkik sonuçları açısından fark izlenmedi. TGK sonrası doğum yapmada en etkili faktörün antikoagülan kullanımı olduğu tespit edildi. TGK sonrası doğum yapan 76 olgudan acil sezaryen endikasyonu gelişenlerde ya da erken doğum yapanlarda herediter trombofililerin sık olduğu görüldü. Özellikle erken doğum yapanlarda FVL+ PAI kombine heterozigotluğu anlamlı düzeyde yüksek saptandı ve MTHFR kombine heterozigotlarda da sezaryen doğum sıklığı anlamlı şekilde yüksekti. Kötü obstetrik sonuçları olan olgularda mutlaka bir herediter trombofili mutasyonu saptansa da perinatal komplikasyon sıklığını arttırdığı gösterilemedi.

Antikoagülan kullanımının doğum yapmada etkili olduğu ancak gebelik sonuçları üzerine etki etmediği saptandı. Hatta perinatal komplikasyonları engelleyemediği görüldü.

Anahtar kelimeler: TGK, trombofili, perinatal komplikasyon, antikoagülan

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ETIOLOGY, DEMOGRAPHIC DATA AND MATERNAL AND FETAL OUTCOMES IN SUBSEQUENT PREGNANCIES IN CASES OF RECURRENT PREGNANCY LOSS

SUMMARY

This study was carried out retrospectively with 100 cases aged between 21 and 44 who admitted to our Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between July 2016 and December 2017 due to RPL and were screened for etiology. Cases with at least two pregnancy losses documented by USG or histopathology were accepted as RPL, and cases with loss due to anatomical reasons were excluded from the study. Demographic data, comorbidities, obstetric histories, blood groups, smoking and consanguinity status of the cases were questioned. Karyotype analysis, hereditary thrombophilia mutation assays (FVL, prothrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI), protein C, S, AT III, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody IgM and IgG, antiphospholipid antibody IgM and IgG, anti β 2 glycoprotein 1 IgM and IgG and, if any, homocysteine and ANA results were recorded. Use of anticoagulant was questioned. After analyzing the etiology of 100 cases, those who gave birth after RPL and those who did not were compared. Then, the obstetric results of the cases who gave birth were questioned and these results were evaluated according to thrombophilia mutations, test results and anticoagulant use.

Hereditary thrombophilia was found in 84% of the cases, endocrine abnormality in 16%, maternal and paternal chromosomal abnormalities in 5%, and immunological disorders in 2%. The frequency of thrombophilia mutations, especially MTHFR mutations, was found to be significantly higher. No significant results were obtained regarding the other parameters. One patient was diagnosed with lupus and one patient was diagnosed with APAS.

There was no difference between the patients who gave birth after RPL and the patients who did not in terms of demographic data and test results. It was concluded that the most effective factor in giving birth after RPL was the use of anticoagulants. It was observed that hereditary thrombophilias were common in cases who had an emergency cesarean section indication out of 76 cases who gave birth after RPL or those who gave birth prematurely. FVL+PAI combined heterozygosity was found to be significantly higher especially, in cases who delivered prematurely, and the frequency of cesarean section was also significantly higher in MTHFR combined heterozygotes. Although a hereditary thrombophilia mutation was

definitely detected in cases with poor obstetric outcomes, it could not be shown to increase the frequency of perinatal complications.

It was concluded that the use of anticoagulants was effective in giving birth, but did not affect pregnancy outcomes. It was even seen that it could not prevent perinatal complications.

Keywords: RPL, thrombophilia, perinatal complication, anticoagulant



KAYNAKÇA

- 1.Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite-Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 9th edition, Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP, Editör, Güneş Kitabevi, Ankara.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 113:533.
- 3.Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. 2017. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancyloss.aspx> Erişim tarihi: 05.09.2018
- 4.Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod. 1997;12(2):387-9
- 5.Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 2004;164(5):558-63.
6. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2000;14(5):839-54
7. Kolte A, Bernardi L, Christiansen O, Quenby S, Farquharson R, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod. 2014;30(3):495-8.
8. Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., et al. (2016) Williams Obstetrics. 24th Edition, McGraw-Hill, New York.
9. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod. 2006;21(9):2216.
10. Greentop Guideline 17. Recurrent Miscarriage, investigation and treatment of couples. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011
11. Api M. Tekrarlayan gebelik kayıplarının tanısı ve epidemiyolojisi. İn: Tekrarlayan gebelik kayıpları (Edtr:Kadanalı S.). Nobel kitapevi. İstanbul 2012:1-15.
12. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. Reprod Nutr Dev 1988; 28:1555.

13. Wong LF, Schliep KC, Silver RM, Mumford SL, Perkins NJ, Ye A, et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;212(3):375. e1-. e11.
14. Roberts C, Algert C, Ford J, Nippita T, Morris J. Association between interpregnancy interval and the risk of recurrent loss after a midtrimester loss. *Hum Reprod*. 2016:1-7.
15. Heuser C, Dalton J, Macpherson C, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(4):343. e1-. e5.
16. Tulandi T, Al-Fozan H. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. www.uptodate.com. Son erişim tarihi: 10.10.2018
17. Yakın K. Spontan Abortusun Genetiği İn: Tekrarlayan gebelik kayıpları (Edtr:Kadanalı S.). Nobel kitapevi. İstanbul 2012:15-32.
18. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti u: the clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003,189(2)397-400
19. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:10.
20. Goddijn M, Joosten JH, Knegt AC, et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19:1013.
21. Wold ASD, Pham N, Arici A, Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24(1):25-32.
22. Raga f, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12(10):2277-2281
23. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-350
24. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M, Ultrastructure aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65(4):750-752.
25. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285.

26. Tulandi, T. Reproductive issues in women with uterine leiomyomas (fibroids). Beschik baar op <https://www.uptodate.com/contents/reproductiveissues-in-women-with-uterine-leiomyomas-fibroid>. 2015.
27. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:217.
28. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E and Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*. 2002;8,463-481.
29. ACOG Practice Bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001.
30. Pluchino N, Drakopoulos P, Wenger JM, Petignat P, Streuli I, Genazzani AR. Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones (Athens)*. 2014;13(3):314-22.
31. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637-9.45
32. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1583
33. Prummel, M.F. and W.M. Wiersinga, Thyroid autoimmunity and miscarriage, in *Eur J Endocrinol*. 2004. p. 751-5.
34. Rai, R., et al., Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod*,2000.15(3):p.612-5k.
35. Nardo, L.G., et al., High serum luteinising hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*,2002. 77(2):p.348-52.
36. Clifford, K., et al., Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ*, 1996. 312(7045):p.1508-11.
37. Ray, J.G., T.E. O'Brien and W.S. Chan, Preconception care and the risk of congenital anomalies in the off-spring of women with diabetes mellitus: a meta- analysis. *QJM*, 2001. 94(8): p.435-44.

38. Hirahara, F., et al., Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*, 1998. 70(2): p.246-52.
39. Choi BC, Polgar K, Xiao L, Hill JA. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2000;15(suppl_1):46-59.
40. Kadanalı S. Antifosfolipid Sendromu İn: Tekrarlayan gebelik kayıpları (Edtr:Kadanalı S.). Nobel kitabevi. İstanbul 2012, p:89-110.
41. Marc Dhont, Recurrent Miscarriage Current Women's Health Reports .2003;3:361–366.
42. Blank M, Krause I, Fridkin M et al. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J. Clin. Invest*. 2002;109:797-804.
43. Berek SJ. *Novak jinekoloji*. 2004; 13:1067-1094/ 507-509.
44. Wilson WA, Ghavari AE, Koike T, et al, International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
45. Miyakis S, Lockshin 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.
46. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antitrombotic therapy and pregnancy: American College Of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition) *Chest* 2008;133:844S-86S
47. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135-44
48. Hill JA, Choi BC. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:91-7. PMID: 10889838.
49. Tong S, Marjono B, Brown DA, Mulvey S, Breit SN, Manuelpillai U, Wallace EM. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):129-30. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15265-8. PMID: 14726168.

50. De Santis, M., Cavaliere, A. F., Straface, G., Di Gianantonio, E., Caruso, A.: Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol*, 22: 227, 2006.
51. Paidas, M. J., Ku, D. H., Arkel, Y. S.: Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*, 31: 783, 2004.
52. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004;103(11):4003-9.
53. Çelik E, Oral E. TGK' ya yol açan koagülasyon bozuklukları İn: Tekrarlayan gebelik kayıpları (Edtr:Kadanalı S.). Nobel kitabevi. İstanbul 2012, 9: p:111-134.
54. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, et al. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A (20210) mutations. *Haematologica*. 2002;87(2):177-81.
55. Facchinetti, F., Marozio, L., Grandone, E., Pizzi, C., Volpe, A., Benedetto, C.: Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica*, 88: 785, 2003.
56. Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., Twaddle, S., Clark, P., Lowe, G. D. et al.: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 132: 171, 2006.
57. Bauer KA, Leung L LK, Tirnauer JS. Factor V Leiden and activated protein C resistance. www.uptodate.com. Son erişim tarihi:23.02.2021.
58. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Apr;7(2):122-5.
59. Martinelli, I., Taioli, E., Cetin, I., Marinoni, A., Gerosa, S., Villa, M. V. et al.: Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med*, 343: 1015, 2000.
60. 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.

61. Lentz, S. R., Piegors, D. J., Fernandez, J. A., Erger, R. A., Arning, E., Malinow, M. R. et al.: Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood*, 100: 2108, 2002.
62. 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.
63. Vefring, H., Lie, R. T., R, O. D., Mansoor, M. A., Nilsen, S. T.: Maternal and fetal variants of genetic thrombophilias and the risk of preeclampsia. *Epidemiology*, 15: 317, 2004
64. Kupferminc, M. J.: Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*, 1: 111, 2003.
65. Mousa, H. A., Alfirevic, Z.: Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J*, 42: 135, 2001
66. Nurk, E., Tell, G. S., Refsum, H., Ueland, P. M., Vollset, S. E.: Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase 87 polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med*, 117: 26, 2004
67. Gebhardt, G. S., Scholtz, C. L., Hillermann, R., Odendaal, H. J.: Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 97: 174, 2001
68. Nordt, T. K., Lohrmann, J., & Bode, C. (2001). Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms: impact on atherogenesis. *Thrombosis research*, 103, S1-S5.
69. Saksela, O., & Rifkin, D. B. (1988). Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annual review of cell biology*, 4(1), 93- 120.
70. 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.
71. Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 11:183–190; 1991.

72. 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.
73. Nauck, M., Wieland, H., Marz, W., 1999, Rapid, homogeneous genotyping of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI1 gene by fluorescence resonance energy transfer and probe melting curves, *Clinical Chemistry*, 45, 8, 1141–1147 p.
74. Nordenhem A., 2006, The fibrinolytic enzyme system: new markers of potential interest in cardiovascular disease, Karolinska Institutet, Stockholm, 1-41 p.
75. 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.
76. 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.
77. N. Akar, E. Yilmaz, E. Akar, F. Avcu, A. Yalçın, Ş. Cin, Effect of Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in Turkish Deep Vein Thrombotic Patients with and without FV1691 G-A, *Thrombosis Research*, Volume 97, Issue 4, 2000, Pages 227-230.
78. Yıldırım, M , Dağ, Ş , Kurtulgan, H , Karakuş, S . (2014). Plazminojen aktivatör inhibitor-1 (PAI-1) 4g/4g polimorfizminin gebelik kayıplarıyla ilişkisi . *Cumhuriyet Medical Journal* , 36 (3) , 350-355 . DOI: 10.7197/cmj.v36i3.5000060803.
79. 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.
80. Morgan, J. A., Bombell, S., & McGuire, W. (2013). Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with preeclampsia: systematic review.
81. 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.

82. 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.
83. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briet E, Berntorp E, Conard Ja, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*. 1996;348(9032):913-6.
84. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001;109:369–384.
85. Gris, J. C., Mercier, E., Quere, I., Lavigne-Lissalde, G., CocheryNouvellon, E., Hoffet, M. et al.: Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103: 3695, 2004.
86. Alfirevic, Z., Roberts, D., Martlew, V.: How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101: 6, 2002.
87. American College of Obstetricians and Gynecologists (2001) Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practise bulletin. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington ,DC.
88. Royal College of Obstetricians and Gyneacologist (2003) The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. RCOG Guideline No. 17.
89. Urman B, Seyhan Ata A. Üreme Sağlığı Ve İnfertilite Derneği Kanıta Dayalı Uygulama Rehberleri: Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Kanıta Dayalı Yaklaşım. In, 2009.
90. Wilson, W.A., et al., International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(7): p. 1309-11.
91. Stephenson M and Kutteh W (2007) Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*, 50:132-145.
92. Jordaan, Dorothy-Jo MBChB, BScHons, Pharm, Schoon, Martinus Gerhardus MMed (OBG), PhD, Nel Badenhorst, Philip MMed(Anat Path), MD, FCPath. Thrombophilia Screening in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*: June 2005 - Volume 60 - Issue 6 - pp 394-404.

93. Laird S, Tuckerman E, Cork B, Linjawi S, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2003;9(2):163-74.
94. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
95. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(9):E44-E8.
96. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2005) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD002859.
97. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al (2000) Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 183:1008-1012.
98. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:18–26.
99. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations, *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:909–13.
100. Tulppala M, Marttlunen M, Söderström-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production, *Hum Reprod* 1997;12:1567–72.
101. Greaves M, Cohen H, Machin SJ and Mckie I (2000) Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Heatat*, 109:704-715.
102. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ ve ark (2012) National, regional and World wide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *Lancet*,379:2162-72.
103. Hamilton SA ve Tower CL (2013) Management of preterm labour *Obstetrics Gynecology and Reproductive Medicine* 24;114-120.

104. Çiçek N, Mungan T. Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji; preterm eylem: tanı ve yönetim Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 433- 444.
105. Harrison MS ve Goldenberg RL (2016) Global burden of prematurity. *Semin Fet Neonat Med*, 21:74-79.
106. Kinney MV, Lawn JE, Howson CP ve ark (2012) 15 Million preterm births annually: what has changed this year? *Reprod Health*, 9:28.
107. Frey HA ve Klebanoff (2016) The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fet Neonat Med* 21: 68-73
108. Nour NM (2012) Premature Delivery and the Millennium Development Goal. *Rev Obstet Gynecol*, 5:100-105.
109. Muglia LJ ve Katz M (2010) The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *N Eng J Med*, 362:529–535.
110. Madazlı R. Gebelikte Tarama Ve Öngörü; Erken Doğum Ve Öngörüsü, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2017; 115-136.
111. Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, Quillen E, Castro L, Idiopathic Polyhydramnios And Perinatal Outcome *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Nov;181(5 Pt 1): 1079-82.
112. Midgley DY, Harding K. The Mirror Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000. Feb;88(2):201-2.
113. Figueras F ve Gratacos E (2017) An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol*, 38:48-58.
114. Sibai BM: Chronic hypertension during pregnancy. In Sciarra J (ed): *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 1-8.
115. Sibai BM: Preeclampsia-eclampsia. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1-45.
116. Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, et al: Hypertensive disorders in pregnancy. In *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 567-618.
117. Weiner Z, Younis JS, Blumenfeld Z ve ark (2003) Assessment of uterine placental circulation in thrombophilic women. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 213–8.

118. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P ve ark. (2010) The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 7:e1000292.
119. Lykke JA, Bare LA, Olsen J ve ark (2012) Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Hemost*, 10: 1320–1325.
120. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and Sterility*. 1996;66(1):24-9.
121. Anderson FWJ, Johnson TRB. Maternal mortality at Y2K. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 2000; 20:1.
122. Obut M. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi) Diyarbakır 2011.
123. Seyhan B. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojik ve Demografik Verilerinin İncelenmesi (Uzmanlık Tezi) Ankara 2018.
124. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *American Journal of Public Health*. 1992;82(1):85-7.
125. Taşhan F. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında maternal trombofililer. (Uzmanlık tezi) İstanbul 2007.
126. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg*. 2010;20(3)93-97.
127. Frikha R, Turki F, Abdelmoula N, Rebai T. Cytogenetic Screening in Couples with Recurrent Pregnancy Loss: A Single-Center Study and Review of Literature. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Apr-Jun;14(2):191-195. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_74_19. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34316236; PMCID: PMC8279057.
128. Yatsenko SA, Quesada-Candela C, Saller DN, Beck S, Jaffe R, Kostadinov S, Yanowitz J, Rajkovic A. Cytogenetic signatures of recurrent pregnancy losses. *Prenat Diagn*. 2021 Jan;41(1):70-78. doi: 10.1002/pd.5838. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33015842; PMCID: PMC8214890.

129. Morales-Machin A, Borjas-Fajardo L, Quintero JM, Zabala W, Alvarez F, Delgado W et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene as factor in women with recurrent abortion. *Invest Clin*. 2009;50(3):327-333.
130. Xu L, Liu XM et al. Relationship between three thrombophilic gene mutations and unexplained recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42(3):180-183
131. Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2007;57(2):133-141.
132. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Chen L, Wang T. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021 Apr 20;36(5):1213-1229. doi: 10.1093/humrep/deab010. PMID: 33575779.
133. Xu Y, Ban Y, Ran L, Yu Y, Zhai S, Sun Z, Zhang J, Zhang M, Hong T, Liu R, Ren L, Hu L. Relationship between unexplained recurrent pregnancy loss and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) polymorphisms. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):597-603. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.011. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30660395.
134. Üren A. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Gen Mutasyonuna Sahip Rekürren Spontan Abortus Olgularında Antikoagülan/Antiagregan Tedavinin Perinatal Sonuçlara Etkilerinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi) Antalya, 2020.
135. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Avcu F and Cin Ş. (2000). Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombosis patients with and without FV 1691 G-A. *Thromb Res*. 97:227-230.
136. Farajzadeh M, Bargahi N, Zonouzi AP, Farajzadeh D, Pouladi N. (2014). Polymorphism in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population. *Meta Gene*, 2:505-513.
137. Sugiura-Ogasawara M. Recurrent Pregnancy Loss: Current Evidence and Clinical Guideline. *Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics*: Springer; 2017. p. 151-64.
138. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. *Curr Drug Targets*. Aug;6(5):577-83, 2005.

139. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G ve ark. (2014) Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*, 123, 822–828.
140. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M ve ark. (2014) Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7.
141. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004 Apr;2(4):592-6.
142. Jiang F, Hu X, Jiang K, Pi H, He Q, Chen X. The role of low molecular weight heparin on recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;60(1):1-8. doi: 10.1016/j.tjog.2020.11.001. PMID: 33494980.
143. Valdez LL, Quintero A, Garcia E, Oliveras N, et al. Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;33(1):51-56.
144. Sayal H B. Herediter Trombofililerin Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Fetal Konjenital Anomaliler Ve Perinatal Komplikasyonlar İle İlişkisi (Uzmanlık Tezi) Ankara, 2010.
145. Mutlu İ. Kötü Obstetrik Öyküsü ve Trombofilisi Olan Gebelerde Antikoagülan Tedavinin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi) Ankara, 2010.
146. Çimen T. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Öyküsü Olan Hastalarda Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin Kullanımının Gebeliğin Seyri ve Sonuçları Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi) Isparta, 2011.

EKLER

EK.1



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olgularında Etiyoloji, Demografik Veriler Ve Takip Eden Gebeliklerde Maternal ve Fetal Sonuçların Retrospektif İncelenmesi				
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Batuhan Üstün / TNKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum				
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.01.2021				
	Araştırma Protokol Numarası	2021.06.01.06				
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:		
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Bütçesi	183,44 ₺				
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.					

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanı

Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: