



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

**TROMBOFİLİ SAPTANAN GEBELERDE
PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yusuf Taner KAFADAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli hocam sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, sayın Prof. Dr. Cansun DEMİR'e, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, istatistik çalışmalarım da yardımcı olan Prof. Dr. Refik BURGUT'a, asistanlık sürecinde beraber yol aldığım, tezimin ortaya çıkmasında büyük emek sarf eden kıymetli dostum Op. Dr. Rauf MELEKOĞLU'na ve beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince sabrını ve sevgisini eksik etmeyen sevgili eşim Miray KAFADAR'a, bir an bile desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve abime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yusuf Taner KAFADAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VII
ABSTRACT and KEY WORDS	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Koagülasyon ve Antikoagülasyon Sistemi	3
2.1.1. Ekstrensek Yol (Doku Faktörü Yolu)	3
2.1.2. İntrensek Yol (Kontakt Yolu)	3
2.1.3. Koagülasyonun İnhibisyonu	4
2.1.3.1. TFPI - Doku Faktör Yolu İnhibitörü	5
2.1.3.2. Antitrombin III.....	5
2.1.3.3. Protein Z'ye Bağlı İnhibitör Kompleksi.....	5
2.1.3.4. Protein C Antikoagülan Sistem	6
2.1.3.5. Protein S	6
2.1.4. Fibrinolitik Sistem.....	6
2.1.4.1. Fibrinoliz İnhibitörleri	7
2.2. Gebelikte Koagülasyon Sistem Değişiklikleri	7
2.3. Trombofili	8
2.3.1. Kazanılmış (Akkiz) trombofili.....	8
2.3.1.1. AFAS	8
2.3.2. Kalıtsal Trombofili.....	10
2.3.2.1. Protein C eksikliği	10
2.3.2.2. Protein S Eksikliği	11
2.3.2.3. Antitrombin III eksikliği.....	11
2.3.2.4. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu).....	12
2.3.2.5. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu.....	14

2.3.2.6. Hiperhomosisteinemi - MTHFR'nin Mutasyonu	15
2.4. Gebelikte Trombofili ve Sonuçları.....	17
2.4.1. Maternal Trombofili ve Gebelik Kaybı	17
2.4.2. Maternal Trombofili ve Preeklampsi	18
2.4.3. Maternal Trombofili ve Abrupsiyo Plasenta.....	18
2.4.4. Maternal Trombofili ve IUGG.....	19
2.4.5. Maternal Trombofili ve Preterm Doğum	19
2.4.6. Maternal Trombofili ve Venöz Tromboz.....	20
2.5. Tromboprofilaksi.....	21
2.5.1. Unfraksiyone Heparin (UFH)	22
2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	22
2.5.3. Aspirin.....	23
2.5.4. Steroid	24
2.5.5. Warfarin	24
2.5.6. Eylem, Doğum ve Postpartum Dönemde Antikoagülasyon	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	50

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Kalıtsal Trombofili Prevelansı ve Relatif Tromboz Riski	21
Tablo 2. Gebelikte Trombofili İlişkili Tromboprofilaksi Önerileri.....	21
Tablo 3. Türkiye’de Bulunan DMAH’lerin Profilaktik ve Tedavi Dozları	23
Tablo 4. Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Yaş ve Kilo Dağılımı.....	27
Tablo 5. Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Gebelik Sayılarının Dağılımı	29
Tablo 6. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin Parite Sayılarının Dağılımı	30
Tablo 7. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin; Gebelik Kayıpları, Preeklampsi- Eklampsi-Plasenta Dekolmanı, SGA ve 1. Derece Akrabalarındaki Tromboemboli Öykülerinin Dağılımı	33
Tablo 8. Trombofili Saptanan Gebelerdeki Trombofili Tipleri ve Sayıları.....	34
Tablo 9. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin Obstetrik Sonuçlarının Dağılımı	36

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Ekstresek yol (doku faktörü yolu) / İntrensek Yol (Kontakt Yolu)	4
Şekil 2. Antitrombin III.....	5
Şekil 3. Protein C antikoagülan sistemi	6
Şekil 4. Fibrinoliz mekanizması.....	7
Şekil 5. Metionin – homosistein metabolizması.....	15
Şekil 6. Trombofil saptanan hasta grubuyla, trombofil saptanmayan kontrol grubunun yaş dağılımı	28
Şekil 7. Trombofil saptanan hasta grubuyla, trombofil saptanmayan kontrol grubunun kilo dağılımı	28
Şekil 8. Trombofilisi olan ve olmayan kadınların gebelik sayılarının dağılımı	29
Şekil 9. Trombofil saptanan ve saptanmayan gebelerin parite sayılarının dağılımı.....	30
Şekil 10. Trombofil saptanan ve saptanmayan grupların öykülerindeki 1.trimester kayıp dağılımı	31

KISALTMA LİSTESİ

AFA	: Antifosfolipid Antikor
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
AKA	: Antikardiolipin Antikor
APC	: Aktive Protein C
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
FVL	: Faktör V Leiden
HİT	: Heparinin indüklediği trombositopeni
INR	: International Normalized Ratio
IUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İÜÖ	: İntrauterin Ölüm
LA	: Lupus Antikoagülanı
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
OR	: Odds Ratio
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri
PS	: Fosfatidil Serin
SC	: Subkutan
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük bebek
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TF	: Doku Faktörü
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kayıpları
TPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VTE	: Venöz Tromboemboli
VWF	: Von Willebrand Faktör
ZPI	: Protein Z Depandan İnhibitör Kompleksi

ÖZET

Trombofili Saptanan Gebelerin Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda belirlediğimiz kriterler çerçevesinde trombofili saptanan ve gebe olarak başvuran hastalara uygulanan tromboprofilaksi ile perinatal sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, preterm doğum, venöz tromboz vb) değerlendirdik. Kontrol grubunda da aynı dönemde trombofili tanınan trombofili taraması negatif olan hastalardaki benzer perinatal sonuçları gözlemlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğinde Haziran 2010 ile Şubat 2012 tarihleri arasında gebelik takibi yapılan hastalar yer aldı. Daha önce tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması yapılmış olup, etyolojik nedenlerden sadece trombofili testleri pozitif çıkan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara gebeliğin ilk trimesterinde tromboprofilaksi başlandı ve hastaların demografik özellikleri, önceki gebelik öyküsü, trombofili tipi ve trombofilik defekt sayısı kaydedildi. Doğum şekilleri ve perinatal sonuçları prospektif olarak incelendi. Araştırmamızın kontrol grubu ise aynı dönem içerisinde gebe polikliniğine başvurup, tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması yapılmış olan ve etyolojik nedene ait bulgu saptanamayan gebelerden oluşturuldu. Sonuçlar arasında istatistiksel önem düzeyi için p değeri <0,05 olarak alındı.

Bulgular: Çalışmada rekürren gebelik kaybı nedeni ile gebelik öncesi etyolojik tarama yapıp trombofili saptanan 60 gebe çalışma grubuna ve trombofili dahil etyolojik neden saptanmamış 50 gebe ise kontrol grubuna alınmıştır. Trombofili olan grup ile olmayan grup arasında 1. trimester kayıp (% 11,7 (7/60), % 8 (4/50), p=0,487), 2. trimester kayıp (% 0 (0/80), % 2 (1/50), p=0,487), 3. trimester kayıp (% 1,7 (1/60), % 0 (0/50), p=0,487), preeklampsi ve eklampsi gelişimi (% 3,3 (2/60), % 8(4/50), p=0,257), gebelik haftasına göre küçük bebek görülmesi (% 3,3 (2/60), % 4 (2/50), p=0,619), preterm doğum görülmesi (% 16,7 (10/60), % 10 (5/50), p=0,232), venöz tromboz gelişimi (% 11,7 (7/60), % 6 (3/50), p=0,246) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Trombofili saptanan grupta sezaryenle doğum oranı % 55 (33/60) iken kontrol grubunda % 18 (9/50) olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. (p=0,000)

Sonuç: Çalışmamızda trombofili saptadığımız grupta trombofili saptanmayan grup obstetrik sonuçlar açısından karşılaştırıldığında; doğum şekli dışındaki diğer sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalara uygulanan tromboprofilaksi ile iki grup arasında benzer sonuçların çıkması olağan karşılanabilir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve trombofilinin gebelik üzerine etkilerini net olarak ortaya koyabilmek için daha geniş katılımlı, prospektif randomize çalışmalar planlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Perinatal sonuçlar, Trombofili

ABSTRACT

The Evaluation of Perinatal Outcomes in Pregnancies Complicated with Thrombophilias

Aim: In our study we included pregnant patients diagnosed (according to predetermined criteria) with thrombophilia and evaluated their follow up by thromboprophylaxy for perinatal outcomes. In addition to our study group we aimed to evaluate a control group with negative thrombophilia screen results and hypothesized similar perinatal outcomes in comparison with the study group.

Materials-Methods: Pregnant subjects that applied to Çukurova University Hospital - Department of Obstetrics and Gynaecology, between June 2010 - February 2012 were recruited in the study. Patients with past history of recurrent miscarriages who had previously been investigated for miscarriage aetiology with only thrombophilia identified as sole factor for miscarriage were included into the study. Patients with a positive thrombophilia screen were initiated a thromboprophylaxia protocol in the first trimester and their demographic backgrounds and past obstetric histories were also recorded. In addition to this, the type of thrombophilia and number of thrombophilia defects were also noted and the route of birth and perinatal outcomes were evaluated prospectively. The control group included patients who had a history of recurrent unexplained miscarriages, with a negative thrombophilia screen. Differences between both groups were statistically significant at a p value <0.05.

Results: 60 patients with recurrent miscarriages and positive thrombophilia screen were included in the study group, while 50 patients with unexplained recurrent miscarriage composed the control group. When the perinatal outcomes of both the study and the control groups were compared; first trimester miscarriage rates (%11.7 (7/60), %8 (4/50), p=0.487), second trimester pregnancy loss (%0 (0/80), %2 (1/50), p=0.487), third trimester pregnancy loss (%1.7 (1/60), %0 (0/50), p=0.487), development of preeclampsia/eclampsia (%3.3 (2/60), %8 (4/50), p=0.257), Small for gestational age birth rate (%3.3 (2/60), %4 (2/50), p=0.619), preterm birth rate (%16.7 (10/60), %10 (5/50), p=0.232) and the incidence of venous thrombosis (%11.7 (7/60), %6 (3/50), p=0.246) did not differ significantly. The cesarean section rate in the study group was 55% (33/60) and 18% (9/50) in the study group (p=0.000) and it was statistically significant between both groups.

Discussion: Our study discovered similar findings and perinatal outcomes in patients with and without thrombophilia. The only significant difference between both groups was the difference in cesarean rates. The fact that the thrombophilia group in fact had thromboprophylaxy therapy may explain the similar results between the two groups. Potential therapy modalities and the effects of thrombophilias upon pregnancies can only be further investigated by planning more highly populated prospective randomized studies.

Key Words: Perinatal Outcomes, Thrombophilia

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Trombofili, arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna yatkınlığın artmasıdır. Gebe olmayan hastalarda, derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizm, sagittal sinüs trombozu ve portal ven trombozu riskinde artma ile birlikte. Gebelik ile ilgili komplikasyonlar arasında tromboembolizme ek olarak erken gebelik kayıpları ve ölü doğum, preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum ve venöz tromboz bulunmaktadır.¹

Trombofili herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) olabilir. Akkiz trombofilinin en sık nedeni lupus antikoagülanı (LA) veya antifosfolipid antikorlarının (AFA) bulunduğu hastalık olan antifosfolipid antikor sendromudur (AFAS). Kalıtsal trombofililer arasında protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), protrombin G20210A mutasyonu, Hiperhomosisteinemi-Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'ın C677T ve 1298 mutasyonu yer alır.

Kalıtsal trombofili sonraki nesillere aktarılmakla birlikte tromboembolik hastalık riskini de artırır.² Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri, hastaların yarısından fazlasında tekrarlayıcı olmak üzere venöz tromboembolilerin (VTE) görülmesi, pozitif aile hikayesine sahip olmaları ve genç yaşta görülmesidir.³ Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Bu değişiklikler zaten gebeliği nedeniyle yaklaşık beş kat artmış tromboemboli riski olan kadınlar için daha da önemlidir.⁴

1965'te ilk olarak antitrombin eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofili olarak kalmıştır.⁵ 1980'lerden sonra, önce protein C ardından protein S eksikliklerinin tanımlanmasıyla bu alandaki bilgiler artmıştır.⁶ 1993 yılında Dahlback tarafından bulunan ve aktive protein C direnci (APCR) olarak adlandırılan defektin ise en sık rastlanılan tromboz etkeni olduğu gösterilmiştir.⁷ 1994 yılında da APCR'nin nedeni olarak faktör V'deki bir nokta mutasyonu ilk kez gösterilmiş ve bu mutasyon 'Faktör V Leiden' (FVL) olarak adlandırılmıştır. FVL mutasyonu kalıtsal trombofilinin en sık rastlanılan sebebidir.^{8,9} 1995'te MTHFR C667T mutasyonu tanımlanmıştır.¹⁰ 1996'da protrombin genindeki bir nokta mutasyonun tromboza karşı eğilimi artırdığı saptanmıştır.¹¹ Son yıllarda, plasental

tromboz, ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, abrupsiyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), açıklanamayan ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) sebebi olarak trombofililerden sıkça bahsedilmektedir.²

Tromboprofilaksi uygulamasının obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir. Trombofili olgularında antikoagülan tedavi kullanımının gebelik üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar gözlemsel veya uygun kontrol grubu kullanılmayan küçük örneklem hacimli çalışmalar olup plasebo kontrollü randomize araştırma bulunmamaktadır.¹² Hastaların tedavisinde kullanılabilir olan potansiyel terapötik antikoagülanlar artmaktadır. Günümüzde daha çok düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) tercih edilmektedir. Heparin tedavisi yanında aspirin, steroid, warfarin tedavisi gibi alternatif tedaviler de bulunmaktadır. Düşük doz aspirinin gebelik komplikasyonlarını önlediğini belirten pek çok yayın bulunmaktadır.¹³

Bu çalışmamızda belirlediğimiz kriterler çerçevesinde trombofili saptanıp gebe olarak başvuran hastalara uygulanan tromboprofilaksi ile perinatal sonuçların (gebelik kaybı, preeklampsi, *small for gestasyonel age (SGA)*, preterm doğum, venöz tromboz vb) değerlendirilmesi ve aynı dönemde trombofili taranıp trombofili taraması negatif olan hastalardaki benzer perinatal sonuçları gözlemlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Koagülasyon ve Antikoagülasyon Sistemi

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizma kanın sıvı halde kalmasını sağlar ayrıca kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurup daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açılmasını da sağlar. Koagülasyon hemostazın sadece bir fazıdır. Hemostaz sisteminin 3 önemli komponenti vardır. Bunlar; vasküler yapılar, trombositler ile koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistemdir.¹⁴ Travmadan sonra refleks olarak zedelenen dokuda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar. Adezyonu trombosit agregasyonu takip eder. Hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagülasyon birbirinden ayrılmaz bir bütündür.

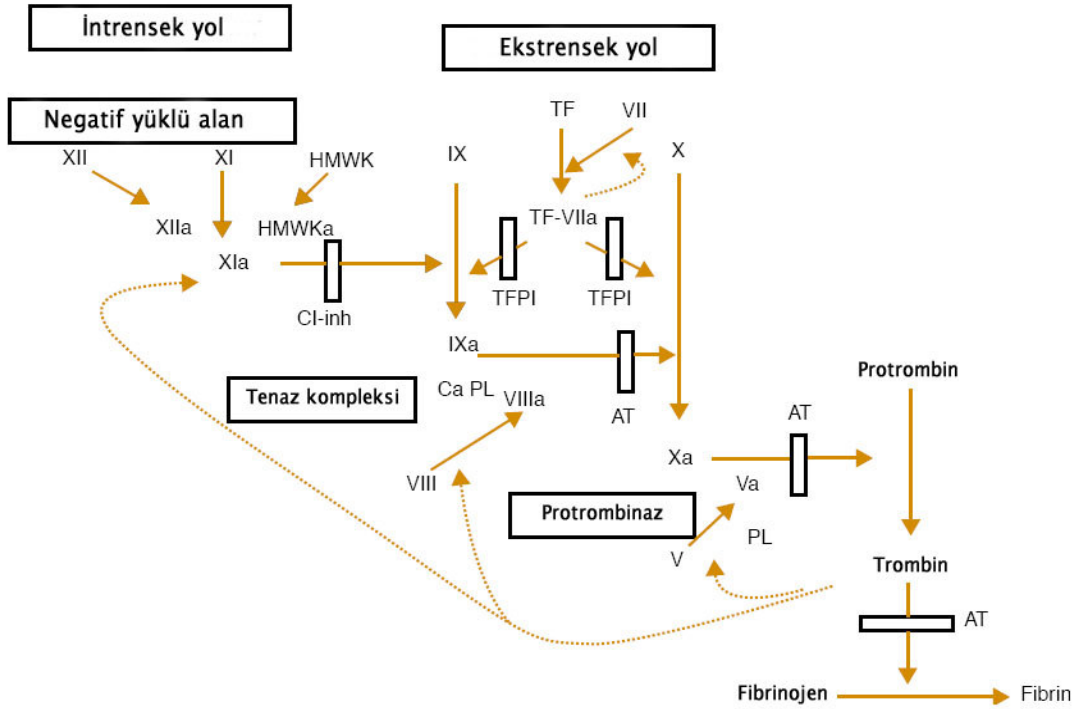
2.1.1. Ekstrensek Yol (Doku Faktörü Yolu)

Koagülasyon mekanizması transmembran bir protein olup hücre bütünlüğü bozulunca kanla temas eden doku faktörünün (TF [*Doku Faktörü*], diğer adı tromboplastin) FVII'yi aktive etmesiyle başlar. FVII, plazmada inaktif olarak dolaşırken sadece % 1'i aktif formda (FVIIa) bulunmaktadır. TF'ye bağlandığı zaman sınırlı proteoliz ile FVII FVIIa'ya dönüşür ve enzimatik aktivitesi çok belirgin olarak artar. TF + FVIIa kompleksi membran yüzeyine yapışır. Bu şekilde koagülasyon mekanizması sadece lokal olarak gerektiği yerde aktive olur. Bunun sonucunda FIX FIXa'ya dönüşürken, diğer bir yoldan da FX FXa'ya dönüştürülür. FXa + FVa+ FII (protrombin)+ fosfatidil serin (PS) hep birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur ve protrombinin trombine (FIIa) dönüşümü sağlanır. Trombin daha sonra hem fibrinojenden (FI) fibrin oluşmasını hem de FXIII'ü (fibrin stabilize eden faktör) aktive ederek güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar.

2.1.2. İntrensek Yol (Kontakt Yolu)

İntrensek yol FXII, negatif yüklü yüzeylere bağlandığında aktive olur. Daha sonra sırasıyla FXI ve FIX aktive olur. FIXa + Kofaktör olarak bulunan FVIII + FX +

trombosit fosfolipid, tenaz kompleksini oluşturarak FX'u, FXa'ya dönüştürür. Bundan sonraki aşama protrombinaz kompleksi aracılığıyla protrombinin trombine dönüşümü ve fibrinojenden de fibrin oluşumu ile devam eder, böylelikle pıhtılaşma sağlanır.



Şekil 1. Ekstrensek yol (doku faktörü yolu) / İntrensek Yol (Kontakt Yolu)

2.1.3. Koagülasyonun İnhibisyonu

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmakta, bu şekilde hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması ve tamir süreci tamamlanır tamamlanmaz zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün hale gelmektedir.

İnhibitör mekanizmalar:

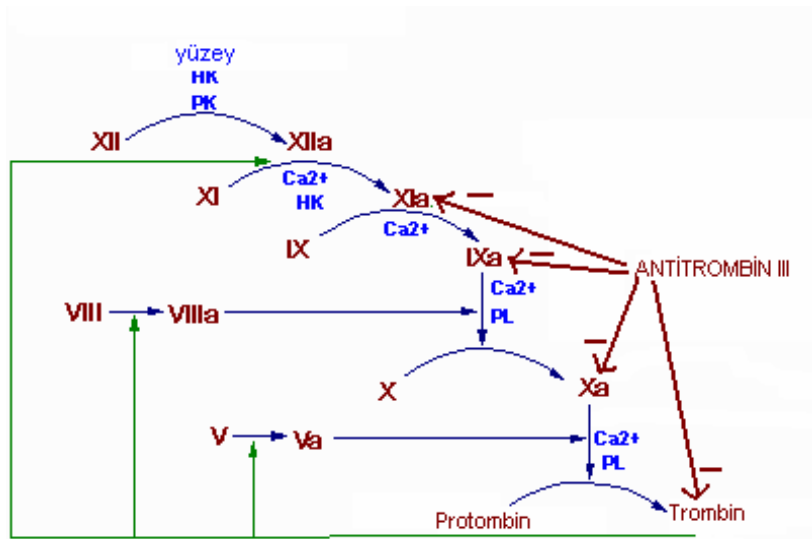
- Doku faktör yolu inhibitörü - TFPI
- Antitrombin III
- Protein Z'ye bağlı inhibitör kompleksi
- Protein C antikoagülan sistemi
- Prostatiklin ve Tromboksan
- Nitrik oksit

2.1.3.1. TFPI - Doku Faktör Yolu İnhibitörü

TFPI, primer olarak endotelde sentezlenir. Yegane fizyolojik TF + FVIIa kompleksi inhibitörüdür. Bir parçası ile TF + FVIIa ile diğer aktif parçası da FXa ile birleşir. TFPI, TF+ FVIIa kompleksinin enzimatik yapısını bloke ettiği gibi TF + FVIIa kompleksini monositler üzerinde parçalar.

2.1.3.2. Antitrombin III

Antitrombin bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon yolağı üzerinde önemli noktalarda yer alan FXIa, FXa, FIXa, FIIa'ya bağlanır ve nötralize eder. Antitrombin daha çok serbest haldeki trombin ve FXa'ya bağlanır, yani dolaşımdaki fazla trombin ve FXa'yı nötralize etmektedir. Oluşan trombin-antitrombin kompleksi dolaşımdan hemen temizlenir.



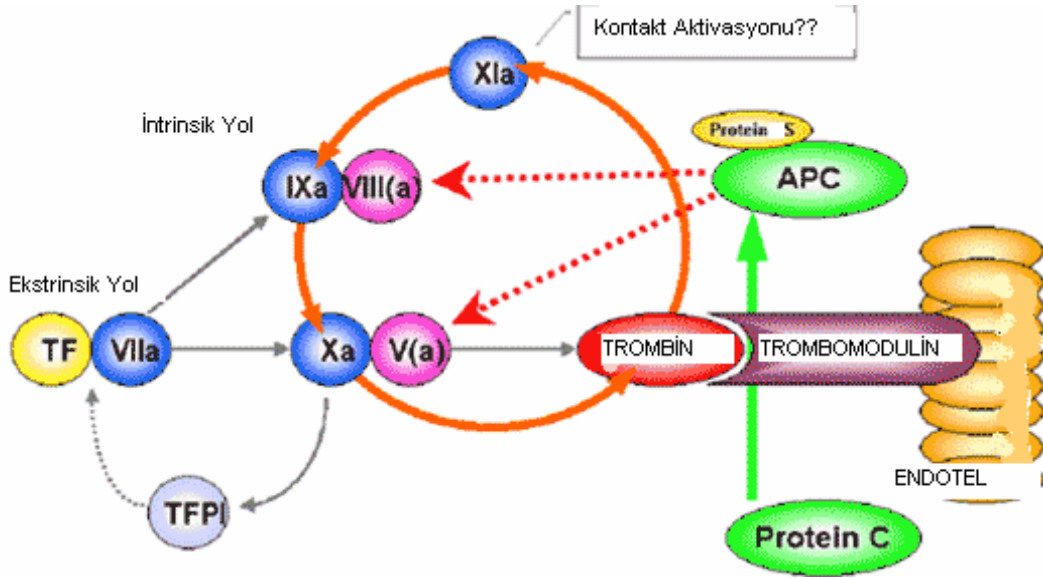
Şekil 2. Antitrombin III

2.1.3.3. Protein Z'ye Bağlı İnhibitör Kompleksi

FXa'yı inhibe eden bir diğer protein, vitamin K bağlı Protein Z ve Protein Z dependan inhibitör kompleksidir (ZPI). Negatif yüklü fosfolipidlere FXa'yı inhibe etmek üzere bağlanır.

2.1.3.4. Protein C Antikoagulan Sistem

Bu sistem mikrodolaşımdaki pıhtılaşmanın önlenmesinde büyük rol oynar. Protein C'nin aktivasyonu için, protein C'nin endotel üzerindeki protein C reseptörüne, yine trombinin de endotel üzerindeki trombomoduline bağlanması gerekir. Aktive Protein C'nin (APC) antikoagulan görevini yapabilmesi için reseptöründen ayrılması gerekir. Bunu sağlayan da protein S'dir. Protein S + APC kompleksi FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece tenaz ve protrombinaz aktivitesi sonlanmış olur. Bu aşamada FV mutasyonları önemli rol oynar.



Şekil 3. Protein C antikoagulan sistemi

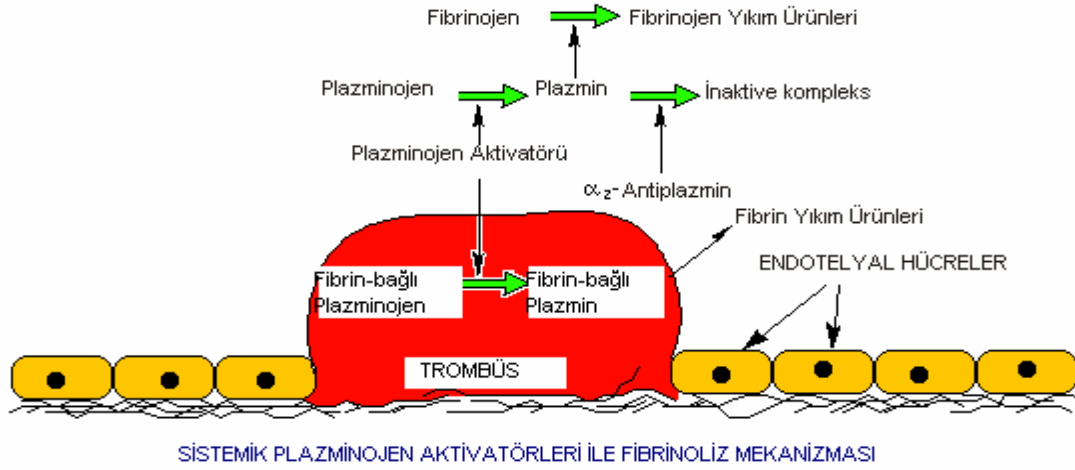
2.1.3.5. Protein S

Vitamin K'ya bağlı protein olan protein S'in enzimatik aktivitesi yoktur. İnsan plazmasında Protein S'in % 30'u serbest dolaşırken geri kalanı C4b-binding proteine bağlı bulunmaktadır.

2.1.4. Fibrinolitik Sistem

Fibrinoliz, pıhtı büyümesini kontrol eden son mekanizmadır. Fibrin oluştuktan sonra yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. Fibrin yıkımını gerçekleştiren enzim plazmindir. İnaktif formu olan plazminojen olarak plazmada bulunur.

Plazminojenin trombüs içindeki fibrine bağlanmasının ardından plazminojen aktivatörüyle plazminojen plazmine dönüşür. Plazminojen aktivatörü olarak görev yapan birçok faktör vardır. En önemlisi doku plazminojen aktivatörüdür (TPA). Daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, FXIIa, FXIa'dır.



Şekil 4. Fibrinoliz mekanizması

2.1.4.1. Fibrinoliz İnhibitörleri

Plazminin ana inhibitörü alfa 2-antiplasmin'dir. Diğer inhibitörler ise antitrombin III ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI)'dir. PAI-1, endotel hücreleri ve trombositlerden salınır, PAI-2 ise sadece gebe kadınlarda bulunup plasentada sentezlenir.

2.2. Gebelikte Koagülasyon Sistem Değişiklikleri

Gebelikte hemostatik ve fibrinolitik sistemde görülen değişiklikler, koagülasyona yatkınlık durumunu ortaya çıkarır. Gebelikte prokoagülan faktörlerden; fibrinojen, faktör II, faktör VII, faktör VIII, faktör X, faktör XII, von Willebrand faktör (vWF) düzeylerinde artış, faktör V ve IX'da da hafif bir artış gözlenirken, faktör XI ve XIII düzeyleri aynı kalır.¹⁵ Antitrombin III ile protein C stabil seyrederken, protein S aktivitesinde düşme görülür.

Gebelik sırasında fibrinolitik aktivite azalırken, doğumu takiben hızlıca normale döner.¹⁶ Plasental kaynaklı PAI-2 ile endotel kaynaklı PAI-1 seviyelerinde artma meydana gelir. Doğumla birlikte plasentanın ayrılmasını takiben PAI-2'nin ortadan kalkmasıyla fibrinolitik sistem tekrar artar. Gebelikte ayrıca plazminojen, antiplazmin, doku plazminojen aktivatörü ve D-Dimer'de artış meydana gelir.

2.3. Trombofili

Trombofilinin genel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur. Yıllar boyu bu terim tromboza eğilim yaratan hemostaz hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Daha sonraları, aşamalı olarak genetik veya akkiz tromboz gelişimine yatkınlık oluşturan faktörlerin ortaya konması ile bu terim tromboz gelişimine eğilim olarak kullanılmaya başlamıştır.¹⁷

Normal kişilerde bile gebelik tromboz eğilimi yaratmaktayken trombofili sorunu olan olgularda söz konusu tromboz riski belirgin olarak artmakta ve tekrarlayan düşükler, IUGG ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları çok daha sık görülmektedir.¹⁸

Trombofili herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) olabilir.

2.3.1. Kazanılmış (Akkiz) trombofili

- AFAS
- Otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Ülseratif Kolit, Behçet Hastalığı)
- Endokrin bozukluklar (Diabetes Mellitus (DM), Cushing Hastalığı)
- Hematolojik bozukluklar (Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri, Myeloproliferatif hastalıklar)
- Diğer (Karaciğer hastalıkları, Nefrotik sendrom, Heparine bağlı trombositopeni, Maligniteler)

2.3.1.1. AFAS

Vasküler tromboz ve/veya obstetrik morbiditelere (TGK, IUGG, preeklampsi, açıklanamayan fetal ölüm gibi) yol açan yüksek seviyelerde AFA konsantrasyonlarının tespit edildiği otoimmün bir hastalıktır.¹⁹ Çeşitli AFA'lar tariflenmişse de sadece

Antikardiolipin antikor (AKA) ve Lupus antikoagulanı (LA) yaygın kabul görmüştür. Antikoagulan özelliği nedeniyle LA varlığında fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri uzar. Bu testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı ve plazma pıhtılaşma zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır.

Sendrom eğer bir otoimmün hastalıkla birlikte değilse primer, SLE gibi bir otoimmün hastalıkla ilişkili ise sekonder olarak değerlendirilmelidir. Her iki tipte de tromboz ve fetal kayıp açısından klinik aynıdır. AFAS; tekrarlayan fetal kayıplar, pulmoner emboli ve IUGG yapabilmeleri nedeniyle obstetrik alana girmektedir. TKG'nın %5-10 kadarından AFAS sorumlu bulunmuştur.²⁰ AFAS'dan söz edebilmek için birbirinden en az 3 ay ara ile yapılan testlerde LA ve/veya AKA saptanması ve bunlara tekrarlayan düşükler, tromboembolik olaylar gibi en az bir klinik bulgunun eşlik ediyor olması gerekir. Tromboz oluşumunun mekanizması bilinmemektedir. Bu hastalardaki muhtemel tromboz mekanizmaları şunlardır: Endotelden prostasiklin salınımının engellenmesi, protein C veya S aktivasyonunun engellenmesi, antitrombin aktivitesinin engellenmesi veya endotelial plazminojen aktivatör salınımının engellenmesi. LA için pozitif olan olguların yaklaşık %80'i AKA için de (+) iken, AKA pozitif olguların %10-50'si LA için pozitifdir; dolayısıyla hastalar her iki antikor için de test edilmelidirler. AKA LA antikordan beş kat daha siktir.

AKA sendromu daha sıklıkla arteriyel ve venöz trombozla ilişkilidir; LA ise daha ziyade venöz trombozla ilişkilidir. Prematür koroner arter hastalığı, prematür serebrovasküler hastalık ve retinal vasküler hastalık sık görülür. IgG, M ve A AKA hepsi trombozla ilişkilidir. Yüksek antikor titreleri kötü obstetrik sonuç insidansındaki artış ile ilişkilidir. IgG ve IgM AKA'ların klinik önemi bilinmemektedir. 5 ünitenin (antikorun tipine göre GPL U/ml veya MPL U/ml olarak ifade edilir) altındaki değerler (-) olup tromboemboli riski taşımazlar. 5-20 düşük titrede pozitif, 20-100 orta derecede yüksek riskli vakalar ve 100 U/ml nin üzerindeki değerler ise yüksek riskli vakalar olarak kabul edilmektedir ve AKA'ların artan titrelerinde prognoz kötüleşmektedir.²¹

2.3.2. Kalıtsal Trombofili

- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Antitrombin III eksikliği
- Aktive protein C rezistansı (Faktör V leiden mutasyonu)
- Protrombin G20210A mutasyonu
- Hiperhomosisteinemi - MTHFR'nin Mutasyonu

Kalıtsal trombofili, tromboembolik hastalık riskinin artmış olduğu genetik durumları ifade eder. Kalıtsal trombofilinin neden olduğu tromboembolik hastalıkların tipik özellikleri; hastaların yarısından fazlasında tekrarlayıcı olmak üzere VTE görülmesi, pozitif aile hikayesine sahip olmaları ve genç yaşta görülmesidir.³ Trombozların çoğu alt ekstremitelerde gözlenir. Oral kontraseptif kullanan trombofilili hastalar genellikle ilk tromboz ataklarını tedaviye başladıkları yıl içerisinde geçirirler. Bu gibi durumlarda trombofili taraması sonucu bir neden bulunamaması, tromboza genetik bir eğilimi tamamen ekarte ettirmez ve bu hastalar gebelikte 'yüksek riskli' olarak değerlendirilmelidirler.

Maternal tromboembolik ataklar bu hastalarda, normal popülasyona göre 8 kat artmıştır.⁴ Kalıtsal trombofili, sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle ilişkili değil, aynı zamanda artmış preeklampsi, plasenta ablasyonu, ölü doğum ve IUGG gibi kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilidir.²⁴⁻²⁵

1965'te ilk olarak antitrombin eksikliği tanımlanmıştır ve yıllar boyunca tek tanımlanmış kalıtsal trombofili olarak kalmıştır. 1980'lerden sonra önce protein C ardından 1982'de protein S tanımlanmıştır. 1994'de APCR'ye sebep olan faktör V genindeki bir nokta mutasyon tanımlanmıştır.⁸ FVL mutasyonu olarak adlandırılan bu mutasyon kalıtsal trombofilinin en sık rastlanan sebebidir.⁹ 1994'te hiperhomosisteineminin genetik olarak geçtiği ve trombozlara neden olduğu bulunmuştur.²⁵ 1996'da protrombin genindeki bir nokta mutasyonun tromboza karşı eğilimi arttırdığı saptanmıştır.

2.3.2.1. Protein C eksikliği

Protein C vitamin K'ya bağlı 62 kD molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karaciğerde sentezlenir ve yarı ömrü 6-8 saattir.²⁶ Protein C doğal bir antikoagülan

olup faktör Va ve VIIa'yı inhibe eder. Diğer bir doğal antikoagülan olan protein S varlığında bu işlem son derece hızlanmakta ve kolaylaşmaktadır.

Trombinin trombomoduline bağlanması protein C aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69 kD molekül ağırlıklı vitamin K'ya bağımlı bir glikoprotein olan protein S'tir. Protein C sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer.²⁷ Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. Her ne kadar gebelikte birçok koagülasyon faktörünün seviyesi değişiyor olsa da, fonksiyonel ve antijenik protein C seviyelerinde değişme olmaz.²⁸ Protein C eksikliğinde artmış koagülasyondan dolayı TGG, preeklampsi ve IUGG vb. gebelik komplikasyonları görülebilir.²⁹

2.3.2.2. Protein S eksikliği

Protein S, temel olarak karaciğer tarafından, daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir. Aktif faktör V ve VIII'in yıkımında ve fibrinoliziste protein C'nin kofaktörü olarak görev alır.

Protein S dolaşımında iki formda bulunur: serbest protein S (% 30-40) ve protein bağlı form. Sadece serbest protein S kofaktör olarak görev yapabilir. Gebelik sırasında serbest protein S normal değerlerin % 50'si kadar azalma gösterir ve bu düşüş ikinci trimesterde görülür. Protein S düzeylerindeki bu düşüş doğal antikoagülan olan protein C sisteminin fonksiyonunda azalma ile sonuçlanır.³⁰ VTE'nin % 2'sinden protein S eksikliği sorumludur. Protein S eksikliği olanların % 70'inde 60 yaşına kadar tromboemboli gözlenir. Protein C ve protein S ile ilgili tromboza eğilimi arttıran 170'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. Protein C ve protein S ile ilgili bozukluklar birlikte rastgele populasyonlarda % 5, seçilmiş populasyonlarda % 15 kadar oranlarda tromboz etyolojisinde saptanmıştır.¹⁹

2.3.2.3. Antitrombin III eksikliği

Antitrombin III doğal bir antikoagülandır. Antitrombin yaklaşık 60 kD molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir.³¹ Karaciğer tarafından sentezlenir ve plazma yarı ömrü 65 saattir. Antitrombin serin proteaz inhibitörüdür ve trombinle birlikte koagülasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XII'yi inhibe ederek etki gösterir.

Antitrombin III eksikliği ilk olarak 1965'te Norveç'li bir ailede tanımlanmıştır. Antitrombin III eksikliği, otozomal dominant olarak kalıtılan, 80'den fazla mutasyonun neden olduğu heterojen bir bozukluktur. Genel olarak antitrombin III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip I en sık görülür, yapısal olarak normal olan antitrombin III moleküllerinin azalmış yapımı söz konusudur. Bu gruptaki tromboz prevalansı yaklaşık %60'tır. Tip II eksiklikte antitrombin III'ün fonksiyonel aktivitesinde azalma vardır, antijen seviyesi normaldir.³² Antitrombin III eksikliğinin görülme sıklığı, sağlıklı kişilerde, çeşitli çalışmalarda 1/600 ile 1/5000 arasında bildirilmektedir.³³ Antitrombin III eksikliği kalıtsal trombofilik hastalıkların en trombojenik olanıdır ve hastalar hayat boyu %50'den fazla oranda tromboembolik olay geçirme riski altındadır, VTE'nin %2 ile %6'sından sorumludur. Antitrombin III eksikliği olanların %85'inde 50 yaşına kadar tromboemboli gözlenir.³⁴ Antitrombin III eksikliğinde TGK, IUGG, preeklampsi gibi risklerde artış olabilir. Avrupa prospektif kohort çalışmasında antitrombin III eksikliği olan 105 hastada 250 gebelik oluşmuş, bu gebeliklerin %1,7'sinde TGK ve %5,2'sinde intrauterin ölü doğum görülmüştür. Bu bulgular antitrombin III eksikliği olan gebelerde ciddi problemler çıkabileceğini, dolayısıyla bu gebelerde heparin tedavisinin gerekli olduğunu göstermektedir.³⁵

2.3.2.4. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)

Kalıtsal trombofili sebepleri içinde en sık rastlanılan neden APCR olarak bilinmektedir. APCR %90 vakada FVL mutasyonu sonucunda olmaktadır. APCR 1993'ten sonra yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır.³⁶ İlk kez Dahlback ve ark. mutant faktör V'e bağlı kalıtsal rezistans olduğunu rapor etmişlerdir. Faktör V geninde spesifik bir mutasyonla tüm kişilerde APCR bulunmuştur. Bu mutasyon Norveç'te Leiden olarak tanımlanmıştır.³⁷ Normal insanlarda APC; prokoagülan faktörler, faktör Va ve VIIIa'nın proteolitik degradasyonu ile antikoagülan etki göstermektedir.³⁸

FVL mutasyonu arginin ve glutamin aminoasitlerinin FVL molekülünde 506. pozisyonunda yer değiştirmesi sonucunda olur, bu da antikoagülasyon etkisi olan APC'ye karşı rezistans gelişimine yol açmaktadır.³⁹ APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir.⁴⁰ FVL mutasyonu insidansı toplumlar ve ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda % 4-5

oranında mutasyon saptanmıştır. Ülkemiz ise mutasyonun sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır.⁴¹

FVL DNA tekniği ile tespit edilebilir.⁴² Araştırmada kadınlarda normal, heterozigot veya homozigot mutasyon çıkabilir. Bu mutasyonunun rutin taraması uygun değildir, dikkatli bir anamnez ve aile hikayesi ile tespit edilen trombofilik durumlarda bakılabilir. Anamnezle tespit edilecek durumlar; vasküler tromboembolik olaylar, rekürren veya erken dönemde ortaya çıkan preeklampsi, TGK, intrauterin ölüm (İÜÖ), ablasyo plasenta, IUGG'dir.⁴³ Tormene ve arkadaşları heterozigot mutasyonu olan gebe kadınlarda venöz tromboz sıklığını % 6,4, homozigot kadınlarda % 16,7; 2 veya daha fazla trombofilik faktör taşıyan kadınlarda ise bu oranı % 20 bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada venöz tromboz olaylarının postpartum dönemde daha fazla olduğu görülmüştür.⁴⁴

FVL mutasyonunun obstetrik komplikasyonları; preeklampsi, IUGG, TGK şeklinde özetlenebilir. FVL'nin preeklampsideki rolü; fibrin depozisyonları ve mikrotrombus formasyonu sonucunda endotelial hasarın olmasıdır. FVL taşıyıcısı olanlarla normal populasyon arasında preeklampsi yönünden anlamlı fark bulunmadığını belirtenler olmakla birlikte, literatürde FVL mutasyonunun HELLP sendromunda rol aldığını söyleyen yayınlar bulunmaktadır.^{45,46}

FVL aynı zamanda IUGG ile de ilişkili olabilir. Degroot ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada FVL ile preeklampsi arasında ilişki bulamamış, ancak FVL taşıyıcısı olanlarda gestasyonel yaşa göre küçük ve düşük doğum ağırlıklı bebekler doğduğunu belirlemişlerdir.⁴⁶

FVL taşıyıcılarında plasental trombozlara sekonder olarak TGK'da artmış bir risk olması hipotezi vardır. 223 FVL taşıyıcısı ve 1221 taşıyıcı olmayan kadın üzerinde retrospektif bir kohort araştırması yapılmış, TGK'nın %80'inin ilk 16 haftada olduğu görülmüş, taşıyıcılarda TGK riskinin artmış olduğu ve en çok riskin homozigot taşıyıcılarda olduğu saptanmıştır. TGK gestasyonun tüm dönemlerinde görülmekle birlikte en çok ilk trimesterde olmaktadır. Geç gebelik kaybı trombofilik kadınlarda %37, trombofilisi olmayanlarda %24 oranında görülmektedir. FVL mutasyonu ve APCR bulunan kadınlarda da geç gebelik kayıpları söz konusudur.⁴⁷ Bununla birlikte Younis ve arkadaşları FVL mutasyonunu 1. ve 2. trimester kayıpları ile ilişkili bulmuşlardır. 1. trimesterde TGK olanlarda FVL mutasyonu oranı %28 bulunurken

normal populusyonda %3 bulunmuştur, yani 1. trimester kayıpları ile FVL mutasyonu arasında bir ilişki tespit etmişlerdir.⁴⁸

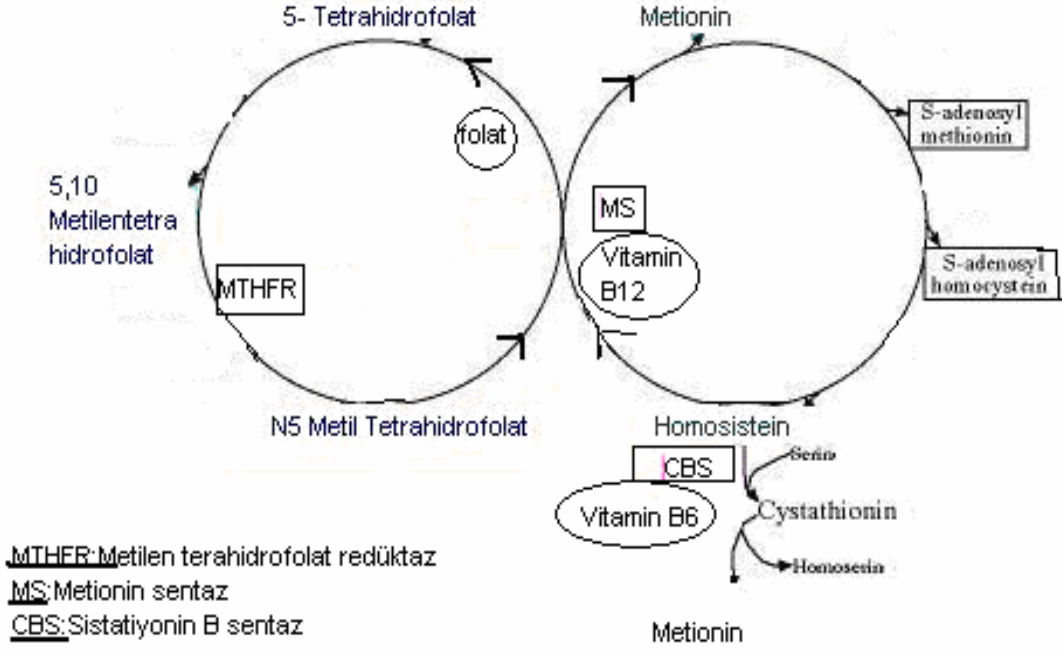
2.3.2.5 Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin K vitamini bağımlı ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. 1996'da Poort ve arkadaşları protrombin geninin 3'-*untranslated* bölgesindeki "G20210A" polimorfizmini tanımlamışlar ve bunun plazmada artmış protrombin düzeyleri ve tromboza eğilimle birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Protrombin trombinin öncü molekülüdür ve 11. kromozomun uzun kolundaki bir genle kodlanmıştır. Artmış tromboz riski ile ilgili olarak protrombin geninde bir mutasyon saptanmıştır. Bu nokta mutasyon seçilmiş hastalarda (aile hikayesi olan fakat diğer bilinen trombofili etkenleri ekarte edilen) % 18 sıklığında, kendisinde tromboz olanların % 6'sında ve normal populusyonun da % 2'sinde saptanmıştır.¹¹

Türkiye'de protrombin mutasyonunun sıklığı Atasay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erişkinlerde % 2,7⁵⁰, Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ankara için % 2,7⁵¹ ve Ayyıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise güneydoğu bölgesinde % 1,2 olarak bulunmuştur.⁵² Adana'da yapılan bir çalışmada ise protrombin mutasyon sıklığı % 1,3 bulunmuştur.⁵³

Kupherminc ve arkadaşlarının çalışmasında komplikasyonlu gebelerin % 13'ünde protrombin G20210A mutasyon taşıyıcılığı saptanırken kontrol grubunda taşıyıcılık % 3,2'dir. IUGG ve abrupsiyo plasenta da anlamlı olarak daha sık bulunmuştur.⁵⁴ Rey ve ark, Many ve ark ve Haliloğlu 3.trimester intrauterin fetal ölüm olgularında, protrombin gen mutasyonunu anlamlı olarak artmış bulmuşlardır.⁵⁵⁻⁵⁶

2.3.2.6 Hiperhomosisteinemi - MTHFR'nin Mutasyonu



Şekil 5. Metiyonin – homosistein metabolizması

Homosistein metiyoninden türer, plazmada 5-15 mikromol/litre konstrasyonunda bulunur. Hücre içinde homosistein sistatyonin B sentaz ile sistatyonine transsülfüre olur veya MTHFR ve metiyonin sentazın yer aldığı bir yolla metiyonine dönüşür. Bu metabolik yolda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir.⁵⁷ Bu yollardaki enzimlerde herediter bir bozukluk hiperhomosisteinemi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, otozomal resesif geçişli olup, homozigot sistatyonin B sentaz defekti veya prematür ateroskleroz ve rekürren venöz trombozla karakterize olan MTHFR defekti ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁸ Hafif ve orta hiperhomosisteinemi sistatyonin sentaz enziminin heterozigot defekti veya MTHFR'nin termolabil mutantının homozigot defekti sonucu oluşmaktadır. Avrupalılar'da bu durum yaklaşık % 11 oranında görülmektedir. Bu defektlerin olduğu durumda erkek ve kadınlarda venöz tromboza eğilim artmakta, kadınlarda ise TGK ve nöral tüp defekti riski artmaktadır.⁵⁹

Hafif hiperhomosisteinemide spontan abortus, plasental infarkt ve ablasyo plasenta görülebilmektedir. TGK olan 76 kadında ve 106 kontrol hastasında MTHFR

termolabil gen mutasyonu prevelansına bakılmış, TGK miktarında çok az bir artış tespit edilmiştir. 30 yaşın üstünde kadınlarda homosistein seviyesinde 7 kat artış tespit edilmiştir.⁵⁹

Bir çalışmada hiperhomosisteinemi olan kadınlarda % 26 ablasyo plasenta, % 11 16. haftadan sonra IUÖ, % 38 IUGG ve %18 vakada preeklampsi tespit edilmiştir. Genel popülasyonda ise % 2-3 oranında hiperhomosisteinemi bulunmuştur.⁶⁰

Son çalışmalar, homosistein plazma düzeyinin belirlenmesinde, metabolizmasında görevli enzimleri kodlayan genlerin polimorfizmlerinin önemine işaret etmektedir. Polimorfizminin sık görüldüğü yayınlarda belirtilen MTHFR geninin 677. nükleotidindeki sitozin-timin (C T; C677T) değişikliği serum folat düzeylerinde düşüklüğe ve bu yüzden homosistein düzeyinde artışa neden olabilmektedir.⁶¹ Homozigot bireylerde MTHFR enzim etkinliğinin normal bireylere göre % 35 azaldığı belirtilmiştir. Aynı düzeyde olmasa da, heterozigot bireylerde de enzim etkinliği azalmakta, dolayısıyla homosistein düzeyi yükselmektedir.⁶² Sazcı ve arkadaşlarının 2004 yılında 1684 kişi üzerinde yaptığı çalışmada Türkiye’de sağlıklı popülasyonda MTHFR C667T mutasyonu sıklığı % 47,4 heterozigot, % 9,6 homozigot olarak rapor edildi. Heterozigot mutasyon varlığının tek başına tromboz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Homozigot mutasyon özellikle folat eksikliği varlığında orta derecede artmış homosistein miktarı ile ilişkilidir.⁶³ Çukurova bölgesinde yapılan bir çalışmada ise MTHFR 667 mutasyon sıklığı sağlıklı kişilerde % 54 olarak saptandı.⁵³

Diğer bir sık görülen mutasyon da 1298. pozisyonunda bulunan adeninin tek baz mutasyonu ile sitozine dönüşümüdür. MTHFR A1298C için yapılan çalışmalarda sıklığı % 1-12 arasında değişirken, Türkiye’de bu sıklık % 6 oranında bulunmuştur.⁶⁴

MTHFR’nin 1298 (A-C) mutasyonunda da MTHFR’nin aktivitesi düşer ve bunun nöral tüp defekti için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu mutasyon artmış plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili değildir.⁶⁵ Kutteh ve arkadaşları 50 TGK ve 50 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmada MTHFR C677T homozigot ya da heterozigot mutasyonunun erken gebelik kaybı ile ilişkisi olmadığını belirlemişlerdir. Tepeli ve arkadaşları Eskişehir bölgesinde, üç veya daha fazla düşük öyküsü olan 101 olguda yaptıkları çalışmada MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları ile TGK arasında ilişki bulamamışlardır.⁶⁶⁻⁶⁷ Literatürde farklı görüşlerin olması nedeniyle, hala saptanamamış başka anomalilerin de MTHFR defektiyle birlikte

habituel abortusa neden olabileceği düşünülmektedir. Tedavide folik asit ve enoksaparin verilmesi gebeliğin devamına olanak sağlayabilir.⁶⁸

2.4. Gebelikte Trombofili ve Sonuçları

Yapılan birçok çalışmada şiddetli preeklampsi, IUGG, abrupsiyo plasenta, ölü doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarıyla trombofili arasındaki ilişki araştırılmış ve ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹ Bu durumların hepsi anormal plasental vaskülarizasyon ve bozulmuş hemostazın sebep olduğu yetersiz maternofetal dolaşım ile ilişkilidir. Endotelyal disfonksiyon, vazokonstrüksiyon, plasental iskemi ve artmış koagülasyon, anormal plasental gelişim ile ilişkilidir ki bu da plasental perfüzyonda azalmaya yol açar. Ayrıca, spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucu oluşan gebeliklerde gelişen vaskülopati ve hiperkoagülabiliteye bağlı tromboz da intervillöz aralığın yetersiz perfüzyonuyla sonuçlanır. Plasental vasküler lezyonların trombotik yapısı ve trombofililerin varlığı ile artmış trombotik risk arasındaki ilişki trombofililer ile şiddetli obstetrik komplikasyonlar arasındaki neden-sonuç ilişkisini destekler.

2.4.1. Maternal Trombofili ve Gebelik Kaybı

Gebelik hiperkoagülabiliteye zemin hazırlayan bir durumdur. Trombofilisi olan kadınlarda gebelik sırasında tromboz ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlar için risk artar. Hemostatik sistem; implantasyonun ve plasentasyonun başarılı tamamlanmasında önemli rol oynar. Fertilize yumurtanın uterin desiduaya implantasyonu; fetüs, plasenta ve maternal dolaşım arasında uyumlu temas kurabilmesine bağlıdır. Plasenta ile maternal dolaşım arasındaki bu temas gebeliğin başarısı için hayati önem taşır. Protrombotik değişiklikler ve tromboz bu süreci engelleyerek düşüğe neden olabilir.

Trombofilik bozukluklar ve fetal kayıpla ilgili 31 çalışmayı içeren metaanalizde FVL mutasyonu erken ve geç tekrarlayan gebelik kaybı ve geç tekrarlamayan gebelik kaybı ile ilişkili bulundu. APCR erken tekrarlayan gebelik kaybı ile protrombin mutasyonu erken tekrarlayan ve geç tekrarlamayan gebelik kaybı ile ilişkili bulundu. MTHFR mutasyonu, protein C ve antitrombin III eksikliğinin fetal kayıp ile anlamlı ilişkisi bulunmadı.⁵⁵ Ayrıca yapılan diğer başka çalışmalarda da fetal kaybın

protrombin mutasyonu ile ilişkisi saptanmış ancak MTHFR mutasyonu ile ilişkilendirilememiştir.⁷³⁻⁷⁴

2.4.2. Maternal Trombofili ve Preeklampsi

Daha önce normotansif olan bir kadının gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzeri, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya üzeri olduğu ve buna proteinürinin eşlik ettiği durum preeklampsi olarak adlandırılır.¹⁰⁹

Trombofili ile preeklampsi arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Çalışmalar arasındaki farklılıklarda fetüsün de rolü olabilir. Kupferminc'e göre fetüs, anneden kalıtsal trombofili aldığı zaman plasentadaki tromboz hızı artar ve etkilenmemiş fetüsler ile kıyaslandığında komplikasyonlar meydana gelebilir.⁷⁰ Kombine trombofililerin insidansı şiddetli preeklampside daha sıktır.⁷⁶

Literatürdeki birçok çalışma ve son metaanalizler gösterdi ki şiddetli preeklampsi trombofililer ile ilişkilidir. Hafif preeklampsilerde bu ilişki yoktur.⁷⁷ Şiddetli preeklampsi esas olarak FVL mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein C, S ve antitrombin III eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Şiddetli preeklampsinin protrombin ve MTHFR mutasyonları ile ilişkisi henüz net değildir.

2.4.3. Maternal Trombofili ve Abrupsiyo Plasenta

Doğum öncesi plasentanın uterusla olan bağının ayrılmasına abrupsiyo plasenta denir. Van der Molen ve arkadaşları plasental vaskülopati için risk faktörlerini incelediler.⁷⁸ Plasental infarktüs; ölü doğum veya IUGG ile ilişkili villöz nekroz olarak tanımlandı. Bu çalışmada plasental vaskülopati için risk faktörleri APCR, protein C eksikliği, hiperhomosisteinemi, MTHFR mutasyonu veya bunların kombinasyonu olarak saptandı. Kupferminc ve arkadaşları abrupsiyo plasenta vakalarında trombofili insidansını % 70 saptadı.⁷⁹ Bunların % 60'ı trombofilik mutasyonlara sahipken, % 10'unda antitrombin III eksikliği veya AFAS vardı. Başka bir çalışmada abrupsiyo plasenta olguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla protrombin mutasyonu % 18,5'a karşı % 3,2 (OR:5,8) saptanmıştır.⁵⁴ Vries ve arkadaşlarının çalışmasında, abrupsiyo plasenta % 26 hiperhomosisteinemi ve % 29 protein S eksikliği ile ilişkilidir.⁸¹

2.4.4. Maternal Trombofili ve IUGG

Tahmini fetüs ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10 persentilin altında olması IUGG için en sık kullanılan tanımdır. Ancak 3 ve 5 persentilin altında olması veya ortalamanın iki standart sapma altında olması da tanıda kullanılmaktadır.⁸² IUGG ve SGA terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktaysa da aslında ayrı ayrı değerlendirilmelidir. SGA, tahmini veya gerçek ağırlığı 10 persentilin altında olan tüm fetüs ve yenidoğanları ifade eder. IUGG'nin, kalıtsal trombofililerle arasındaki ilişki sadece bazı vaka kontrol çalışmalarında farkedilmiştir.⁸³ Kupfermanc ve ark. 44 IUGG olgusunda % 50 oranında en az bir trombofilik faktör saptadılar.⁷⁹ Verspyck ve ark. ise fetal ağırlıkları % 3'ün altında olan 203 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada IUGG ve trombofili arasında bir ilişki gözlemediler.⁸⁴ Yayınlanan bir metaanalizde FVL ve protrombin gen mutasyonu ile IUGG ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada metaanalize dahil edilen çalışmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenite saptanmakla birlikte FVL/protrombin gen mutasyonları ile IUGG arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. (OR yaklaşık 2,4) İlginç olarak IUGG tanısını fetal ağırlığı % 10 ve % 5'in altında alan seriler ayrı ayrı ele alındıklarında, FVL/protrombin gen mutasyonları ile IUGG arasındaki ilişki yalnızca fetal ağırlığı % 5'in altında olan olgularda mevcuttu. Plasenta yetersizliğine bağlı olarak gelişen şiddetli IUGG olgularının fetal ağırlığın % 5'in altında olduğu grupta daha sık rastlandığı göz önüne alındığında şiddetli IUGG ile FVL ve protrombin gen mutasyonu arasında bir ilişki olabileceği görülmektedir.⁸⁵

2.4.5. Maternal Trombofili ve Preterm Doğum

Preterm doğum, doğum kilosundan bağımsız olarak, son adet tarihinden itibaren tamamlanmış 37 haftadan önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanır. AFAS olan hastalarda preterm doğum oranı % 32-65 arasında bulunmuştur.⁸⁶ Verspyck ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 37 gebelik haftasının altında doğan olgularda trombofili sıklığında anlamlı artış saptanmıştır. Prematür ve term gruplar arasında MTHFR, protrombin G20210, FVL mutasyonları için anlamlı fark saptanmıştır.⁸⁴ Gibson ve arkadaşlarının çalışmalarında, 28 gebelik haftasından önce doğan prematürler ile protrombin G20210 gen mutasyonu ilişkili bulunmuştur. 28-31 gebelik

haftasında doğan olgularda, MTHFR gen mutasyon sıklığının arttığı saptanırken, 32-36 gestasyon haftasında doğan olgularda trombofiliye eğilim saptanmamıştır.⁸⁸

2.4.6. Maternal Trombofili ve Venöz Tromboz

Gebelikte DVT sıklığı % 0,05-1,8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran % 2,2-3'e kadar yükselmektedir. Gebelik seyrinde ve 6-8 haftalık postpartum dönemde VTE riski 5-6 kat artmıştır.⁸⁹

Gebelikte hiperkoagülabiliteye yol açan edinsel ve kalıtsal birçok trombofilik faktör vardır. Gebelikle ilişkili VTE geçiren kadınların 2/3'ünde edinsel ve % 30-50'sinde kalıtsal trombofilik risk faktörü saptanmıştır.⁹⁰ VTE'li gebelerin % 24-46'sında FVL mutasyonu mevcuttur. FVL mutasyonu olan hastalarda tromboz relatif riski homozigotlarda 80 kat, heterozigotlarda 7-10 kat artmıştır.⁸⁹ Protrombin G20210A gen mutasyonu olanlarda tromboz için relatif risk gebelikte 10-15 kat artmıştır.⁹¹ Hiperhomosisteinemi (>18,5mol/L) VTE için 2,7-3,5 kat relatif risk taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda MTHFR gen mutasyonunun gebelikte VTE riskini arttırmadığı saptanmıştır.

Gerhardt ve ark. 119 gebede antitrombin eksikliğinde VTE relatif riskini 1,05 bulmuşlardır. Protein S eksikliği olan gebelerde % 0-6 ve puerperiumda % 7-22 oranında VTE görülmektedir. Protein C eksikliğinde VTE sıklığı gebelikte % 3-10 ve puerperiumda % 7-19'dur.⁹²

Gebelik ilişkili VTE riski belirlenirken öncelikle ve özellikle klinik risk faktörlerinin varlığı araştırılmalıdır.

Gebelik ilişkili VTE'de risk faktörleri⁹⁶:

- Anne yaşının yüksek olması
- Obezite
- 2 veya daha fazla tromboz hikayesi
- Ailede tromboz hikayesi

Gebelikte DVT'de sık görülen semptom ve bulgular: Ayakta-bacakta ağrı veya rahatsızlık, şişlik, renk değişimi, ısı artışı ve kas ağrılarıdır. Yaygın alt abdomen ağrısı ile de başvurabilirler. Tanıda Doppler ultrasound, venografi, manyetik rezonans, anjiyografi kullanılabilir. Tanının şüpheli olduğu durumlarda ampirik tedavi

önerilmemektedir.⁹³ Gebelikte VTE tedavisinde doğrulanmış tanısı olanlar hastaneye yatırılmalı, fetüs ultrasound ve/veya fetal kalp atımı monitorizasyonu ile günlük olarak izlenmelidir. Kompresyon bandajları veya basınçlı çoraplar VTE tedavisinin başındaki hastalara önerilmeli, medikal tedavide; ayarlanmış doz subkutan (sc) Unfraksiyone heparin (UFH) veya ayarlanmış doz sc DMAH ile başlanıp 3 ay veya postpartum 6. haftaya kadar tedavi veya başlangıçta 5-10 gün intravenöz UFH, sonra 3 ay veya postpartum 6.haftaya kadar sc DMAH veya ayarlanmış doz sc UFH tedavisi verilmelidir.⁹⁴

Tablo 1. Kalıtsal Trombofil Prevelansı ve Relatif Tromboz Riski⁹⁵

Mutasyon	Toplumda Prevalans	Relatif Tromboz Riski
Antitrombin III eks.	% 0,2-0,4	5-100x
FVL Homozigot	< % 0,2	50x
Protrombin G20210 Homozigot	< % 0,1	30x
Protein C eksikliği	% 2-5	10x
Protein S eksikliği	% 0,1-1	10x
FVL Heterozigot	% 3-8	3x
Protrombin G20210 Heterozigot	% 0,7-4	3x

2.5. Tromboprofilaksi

Tablo 2. Gebelikte Trombofil İlişkili Tromboprofilaksi Önerileri⁹⁶

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

* Klinik risk faktörü (bkz 2.4.6)

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

Trombofilide Profilaksi ve Tedavi

- VTE'nin önlenmesi
- Kötü gebelik sonuçlarının önlenmesi
- VTE'nin tedavisi

Trombofilie bağılı gebelik komplikasyonlarını önlemek için trombofilili hastalarda antikoagülanlar kullanılarak profilaksi yapılması etkin bir yöntemdir.⁹⁷

Tromboprofilaksi tedavisinin obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada antitrombotik tedavi görmeyen, trombofilisi ve TGK olan hasta grubunun sadece % 25'inde gebeliğin canlı doğumla sonlandığı belirtilmiştir.⁹⁸ Başka bir çalışmada ise DMAH tedavisi alan trombofilik ve TGK olan kadınlarda anlamlı oranda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁹⁹

TGK ve kalıtsal trombofilisi olan hastaların tedavisi ile ilgili veriler DMAH ile tedavi alan küçük serileri içermektedir. Hastaların tedavisinde kullanılabilecek olan potansiyel terapötik antikoagülanlar artmaktadır. Ancak tüm ajanlar gebelikte kullanılamamaktadır. Gebelikte en çok UFH ve DMAH kullanımı üzerinde durulmaktadır. Günümüzde daha çok DMAH tercih edilmektedir.

2.5.1. Unfraksiyone Heparin (UFH)

Yarı ömrü kısadır, sc veya devamlı infüzyon şeklinde uygulanması gerekir. Uzun süreli kullanımda osteoporoza neden olabilmektedir, bazı hastalarda kullanımı engelleyecek boyutta heparin alerjisi gelişebilmektedir. FDA'ya göre kategori C olup plasentayı geçmez; fetüs yönünden güvenlidir ve emziren annelerde kullanılabilir.⁹³

2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

VTE tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Günde bir ve ya iki kez sc uygulanır. UFH'ye üstünlükleri vardır; daha iyi biyoyararlanımı olup plazma yarı ömrü daha uzundur, osteoporoz ve heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) insidansı daha azdır. Plasentayı geçmez, fetüs için güvenlidir ve emziren annelerde de kullanılabilir.⁹³

Uzun süreli tedavide kanama, HİT ve osteoporoz risklerinden dolayı seçilmiş, fayda görme olasılığı yüksek hastalara tedavi verilmelidir.

Tablo 3. Türkiye’de Bulunan DMAH’lerin Profilaktik ve Tedavi Dozları

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

Terapötik heparin tedavisinde UFH tarafından uygulanabilen intravenöz sürekli infüzyon tedavisinde; International Normalized Ratio (INR) 1,5-2,5 kat düzeyinde, heparin düzeyi 0,2-0,4 U/ml, Anti-Xa düzeyi 0,5-0,8 U/ml düzeyinde tutulmalı, sc heparin tedavisinde; UFH: 10000-15000 U 8-12 saatte bir verilir, aPTT 1,5-2 kat düzeyinde tutulur, DMAH: 100 IU/kg 12 saatte bir verilir. Anti-Xa düzeyi 0,5-1 IU/ml düzeyinde tutulur.

Profilaktik heparin tedavisinde ilk trimesterde 5000 U/ml başlanır ve her trimesterde 2500 U arttırılabilir. Anti-Xa düzeyi 0,15-0,3 düzeyinde tutulmaya çalışılır. DMAH 2500-5000 IU/gün kullanılır, anti-Xa düzeyi bakmaya gerek yoktur.¹⁰⁷

2.5.3. Aspirin

Aspirin tromboksanı inhibe ederek vasküler tromboz riskini azaltmaktadır. Düşük doz aspirinin gebelik komplikasyonlarını önlediğini belirten pek çok yayın bulunmaktadır.¹⁰⁰ Düşük doz aspirin ve/veya DMAH profilaksisi uygulayan ve gebelik sonuçlarını daha önceki gebeliklerinin sonuçları ile kıyaslayan, randomize olmayan az sayıda çalışma, profilaksinin yararlı olabileceğini göstermektedir.¹⁰¹ Gris ve ark. randomize çalışmalarında, kalıtsal trombofilisi ve 10. gebelik haftası üzerinde en az 1 fetal kaybı olan 160 gebenin 40' ına DMAH, 40' ına da düşük doz aspirin profilaksisi uygulamış, DMAH profilaksisi uygulanan gebelerde canlı doğum oranının (%86 & %29) anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır.¹⁰² Düşük doz (80-100mg) aspirin kullanımının fetal ve maternal yan etkisinin olmadığı ve düşük doz aspirinin güvenle kullanılabilceği bilinmekle beraber 3. trimesterde kullanılan yüksek doz aspirin fetal kardiyak problemlere (duktus arteriozusun erken kapanması) yol açabilir, preterm bebeklerde intrakraniyal hemorajilere ve maternal kanamalara sebep olabilir.¹⁰³

2.5.4. Steroid

Yüksek doz steroid tedavisi LA ve AKA'yı suprese edebilir. Fetal sonuçlar açısından aspirin tedavisine eş değerdir. Ancak lupusta varolan trombositopeniyi daha çok kötüleştirebildiği ve kan şekeri regülasyonu gerektiği için steroid kullanımına çok sıcak bakılmamaktadır.¹⁰⁴

2.5.5. Warfarin

Warfarin, kumarinin bir formu olup, vitamin K antagonistliği yaparak etki etmektedir. Fetal warfarin sendromu denilen konjenital malformasyonlarla giden bozukluğa yol açtığı için gebelikte kullanılmamaktadır.¹⁰⁵ Gebeliğin ilk üç ayında özellikle 7-12. haftada warfarin kullanımı ile embriyopati ve fetal komplikasyon riskinin (% 5-30) arttığı gösterilmiştir. Bu artışın doz bağımlı olduğuna yönelik yayınlar olsa da gebelik belirlenir belirlenmez, özellikle ilk trimesterde warfarin kullanımından kaçınılması gerektiğine yönelik görüşler daha ağırlıktadır.¹⁰⁸ İkinci ve üçüncü trimesterde warfarin tedavisine dönüş önerilse de, ilacın fetüs için bu dönemlerde tehlike oluşturmayı sürdürdüğü konusundaki endişeler devam etmektedir.

Literatürde ilaç kullanımının faydası tartışılmakta iken, çalışmalarda heparin tedavisi alan benzer hastalarda farklı DMAH ve farklı dozlar kullanılmıştır. Bu nedenle IUGG ve oligohidramnios gibi geç gebelik komplikasyonlarını önlemek amacı ile verilebilecek optimum ilaç dozu ve şekli hakkında yorum yapmak mümkün değildir.¹⁰⁶

2.5.6. Eylem, Doğum ve Postpartum Dönemde Antikoagülasyon

Profilaktik doz UFH veya DMAH almakta olan gebeler indüksiyon veya planlı sezaryenden 12-24 saat önce ilacı bırakabilirler, vajinal doğum kontrendike değildir, hatta VTE açısından vajinal doğum tercih edilir. Gebelik sırasında DMAH veya UFH ile tam doz antikoagülasyon alan hastalarda doğum sonrası tedaviye başlarken vücut ağırlıkları oldukça azalacağından ve plazma hacmi değişeceğinden dozların yeniden ayarlanması (azaltılması) gerekmektedir. Emzirme döneminde warfarin kontrendike değildir, doğum sonrası 2. veya 3. günde ilaç başlanır, warfarin etkisi çıkana kadar doğumdan sonra UFH/DMAH tedavisine devam edilir. UFH veya DMAH kesilmeden önce en az 2 gün arka arkaya terapötik INR değeri (2-3 arası) gözlenmiş olmalıdır.⁹⁴

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılacağı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan gerekli izinlerle birlikte Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Ayrıca araştırmada yer alan tüm kadınlara araştırmayla ilgili yazılı ve sözel bilgi verilerek, bilgi verildiğine ve gebelik kayıtlarının kullanılmasına dair aydınlatılmış onam belgesine imzaları alınmıştır.

Bu araştırmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğinde Haziran 2010 ile Şubat 2012 tarihleri arasında gebelik takibi yapılan hastalar yer aldı. Daha önce tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage Guideline*'a⁷⁵ göre yapılmış olup, etyolojik nedenlerden sadece trombofili testleri (protein C/S eksikliği, antitrombin III eksikliği, FVL mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, MTHFR 677/1298 mutasyonu, AKA pozitifliği, homosistein yüksekliği) pozitif çıkan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastalara gebeliğin ilk trimesterinde tromboprofilaksi (enoksaparin 40 mg/gün + düşük doz aspirin 100mg/Gün) başlanarak, hastaların demografik özellikleri (yaş, kilo, 1. derece akrabada venöz tromboz öyküsü), önceki gebelik öyküsü (gravida, parite, 1./2./3. trimester gebelik kaybı öyküsü, preeklampsi/eklampsi/plasenta dekolmanı/SGA'lı çocuk öyküsü), trombofili tipi ve trombofilik defekt sayısı kaydedildi. Doğum şekilleri (vajinal doğum, sezaryen) ve perinatal sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, SGA, preterm doğum, venöz tromboz) prospektif olarak incelendi. Bu araştırmanın kontrol grubu ise aynı dönem içerisinde gebe polikliniğine başvurup, tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile düşük araştırması yapılmış olan ve etyolojik nedene ait bulgu saptanamayan gebelerden oluşturuldu. Kontrol grubunun da demografik özellikleri ve önceki gebelik öyküleri kaydedildi, prospektif olarak çalışma grubunda incelenen perinatal sonuçları incelendi.

Çalışmaya her iki grupta da 18-35 yaş aralığındaki hastalar alındı. Çalışma grubunda ilaç başlanması için rekürren gebelik kaybı (21 haftadan önce 2 veya daha fazla ardışık gebelik kaybı veya sonrasında en az 1 gebelik kaybı) öyküsü bulunması, etyolojik taramada trombofili dışında etyolojik bir neden saptanmaması ve tromboprofilaksi tedavisinin ilk trimesterde başlanmış olması şartı arandı.

Çalışmanın dışlama kriterleri; <18 yaş ile >35 yaş, çoğul gebelikler, majör fetal anomalisi olanlar, önceden tromboz öyküsü olanlar, son 3 ay içinde gebelik kaybı olanlar, DMAH kullanım kontrendikasyonu olanlar, sigara içenler, AFA pozitifliği olanlar, kronik hipertansiyon, DM, SLE öyküsü ya da kronik böbrek ve hepatik yetmezliği olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Çalışma kriterlerine uygun 60 çalışma grubu hastası ve 50 kontrol grubu hastası oluşturuldu, bu hastaların kayıtları incelendi. Çalışmada kullanılan değişkenler değerlendirilip, kaydedildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde independent sample t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Risk ölçütü olarak Odds Ratio (OR=tahmini relatif risk) kullanılmıştır. Bunun 1 ve 1'den küçük değerleri risk artışının olmadığını, 1'den büyük değerleri de risk artışının olduğunu gösterir. Bunların % 95'lik güvenlik aralıkları tespit edilmiş ve aralığın OR=1 değerini içermesi durumunda risk artışının önemli olmadığı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma, ortanca (altsınır-üstsınır), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analiz için SPSS ver 19,0 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada rekürren gebelik kaybı nedeni ile gebelik öncesi etyolojik tarama yapıp trombofilisi saptanan 60 gebe çalışma grubuna ve trombofilisi dahil etyolojik neden saptanamamış 50 gebe ise kontrol grubuna alınarak demografik, obstetrik ve perinatal sonuçları prospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde trombofilisi saptanan grubun yaş ortalaması $29,07 \pm 4,226$ (en küçük 19; en büyük 34) olup kontrol grubunun yaş ortalaması $28,84 \pm 3,013$ (en küçük 22; en büyük 34)'dür. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,494$).

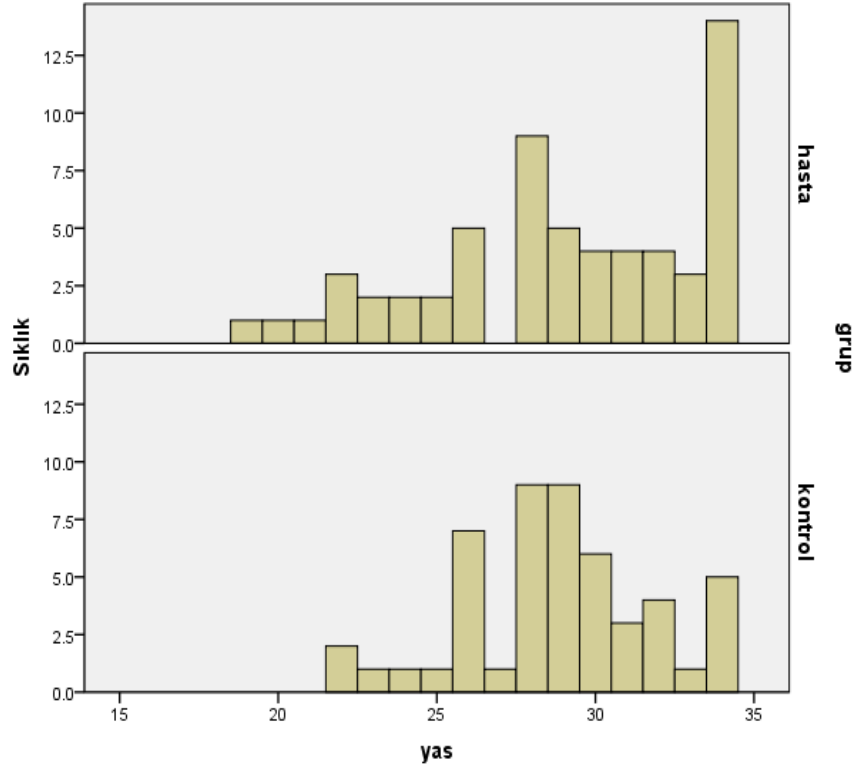
Hastaların kilo dağılımı incelendiğinde ise trombofilisi saptanan kadınların kilo ortalaması $67,17 \pm 9,857$ (en az 51; en fazla 107) iken, kontrol grubunun kilo ortalaması $71,94 \pm 7,662$ (en az 60; en fazla 90)'dir. Kilo bakımından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

Trombofilisi olan ve olmayan kadınların yaş ve kilo dağılımı Tablo 4, Şekil 6 ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

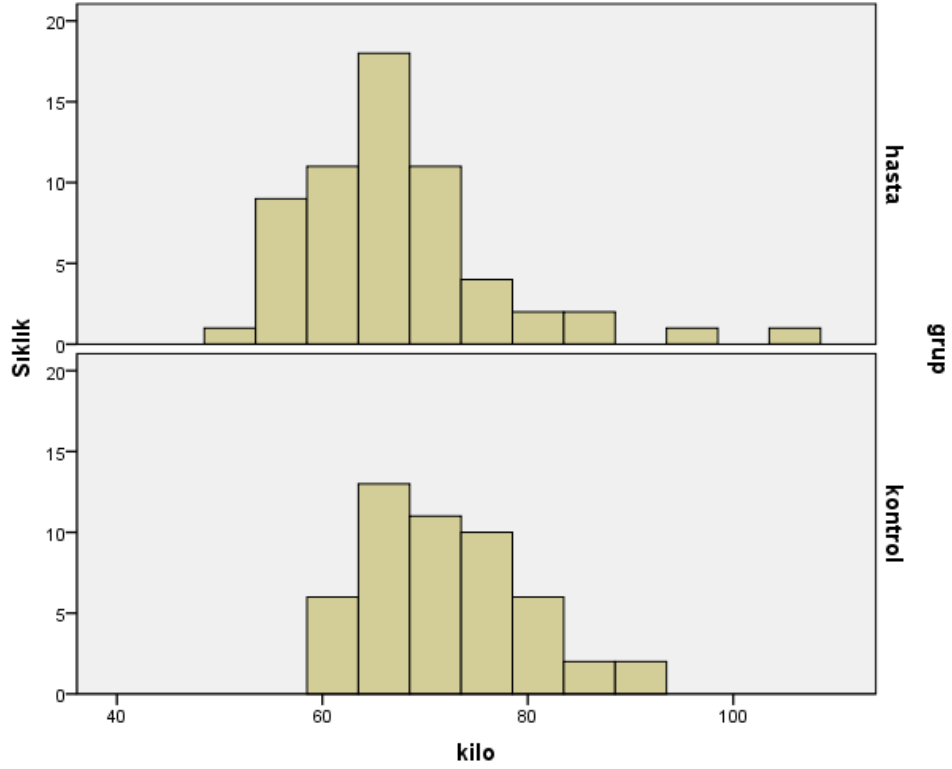
Tablo 4. Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Yaş ve Kilo Dağılımı

	Hasta (n:60) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	Kontrol (n:50) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	Toplam (n:110) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	P
Yaş	$29,07 \pm 4,226$ 29 (19-34)	$28,84 \pm 3,013$ 29 (22-34)	$28,96 \pm 3,709$ 29 (19-34)	0,494
Kilo	$67,17 \pm 9,857$ 66 (51-107)	$71,94 \pm 7,662$ 70,5 (60-90)	$69,34 \pm 9,202$ 68 (51-107)	0,001

AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır



Şekil 6. Trombofili saptanan hasta grubuyla, trombofili saptanmayan kontrol grubunun yaş dağılımı

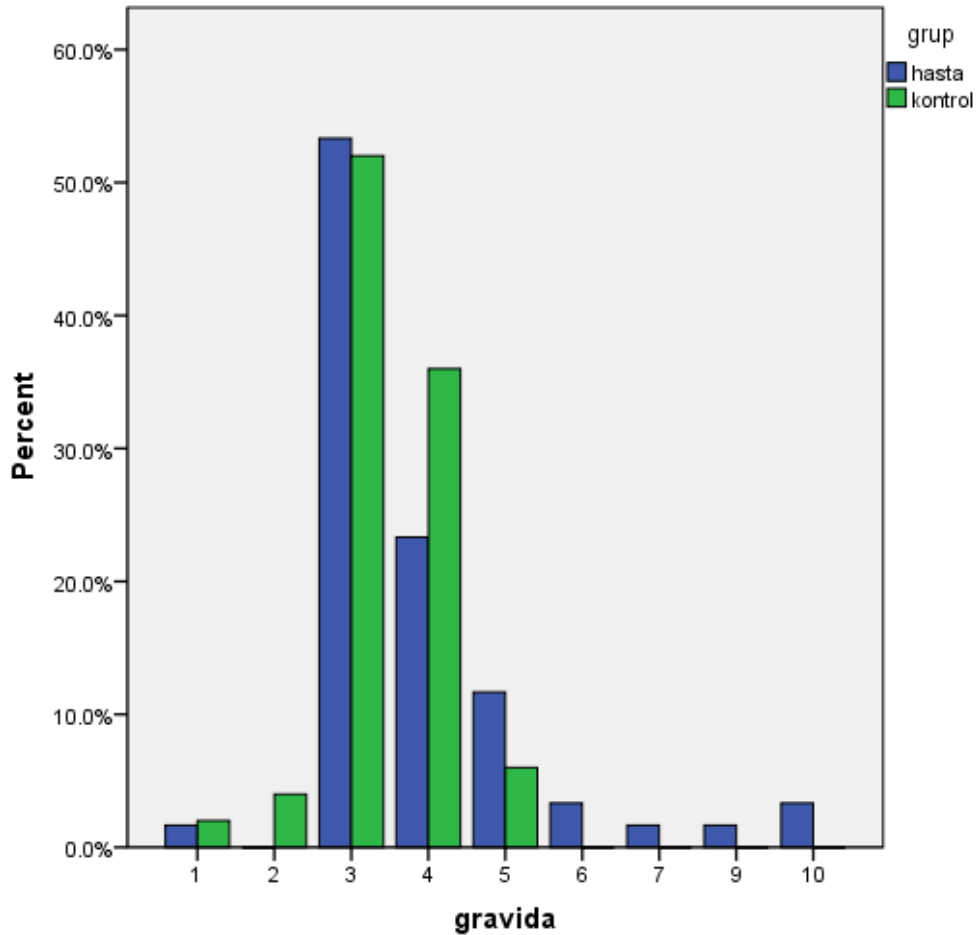


Şekil 7. Trombofili saptanan hasta grubuyla, trombofili saptanmayan kontrol grubunun kilo dağılımı

Trombofilisi saptanan kadınların gebelik sayılarının ortalaması $3,93 \pm 1,656$ (en az 1, en fazla 10) iken, kontrol grubunun gebelik sayılarının ortalaması $3,40 \pm 0,756$ (en az 1, en fazla 5) olup gebelik sayılarının ortalaması bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,225$). Trombofilisi olan ve olmayan kadınların gebelik sayılarının dağılımları Tablo 5 ve şekil 8’de verilmiştir.

Tablo 5. Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Gebelik Sayılarının Dağılımı

	Hasta (n:60) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	Kontrol (n:50) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	Toplam (n:110) Ort ± SS Ortanca (AS-ÜS)	p
Gravida	$3,93 \pm 1,656$ 3 (1-10)	$3,40 \pm 0,756$ 3 (1-5)	$3,69 \pm 1,346$ 3 (1-10)	0,225

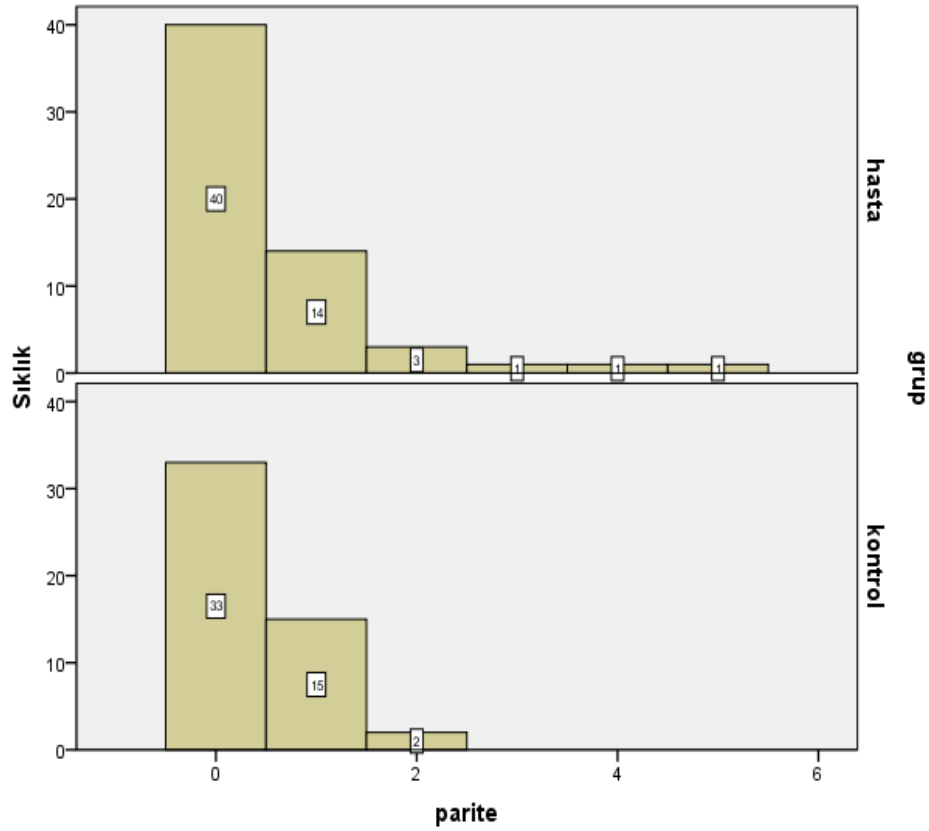


Şekil 8. Trombofilisi olan ve olmayan kadınların gebelik sayılarının dağılımı

Trombofili saptanan kadınların 40'ı (% 66,7) daha önce doğum yapmamış olup kontrol grubundaki hastaların ise 33'ü (% 66,4) daha önce doğum yapmamıştır. Trombofili saptanan grupta daha önce 1 doğum yapan 14 (% 23,3), daha önce 2 ve üzeri doğum yapan 6 (% 10) kadın varken kontrol grubunda sırasıyla 15 (% 30) ve 2 (% 4) kadın bulunmaktadır. İki grup arasındaki parite sayılarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,697). Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin parite sayılarının dağılımı Tablo 6 ve Şekil 9'da verilmiştir.

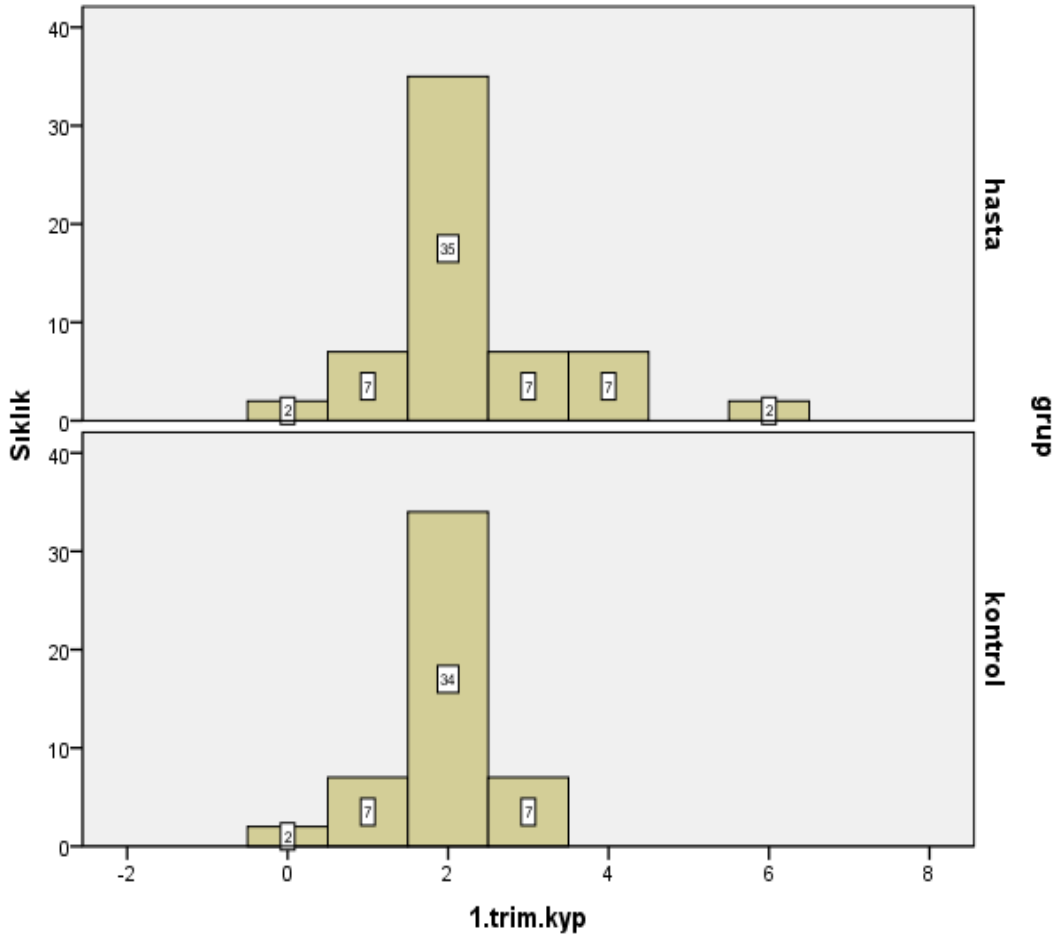
Tablo 6. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin Parite Sayılarının Dağılımı

Parite Sayısı	Hasta (n:60) n (%)	Kontrol (n:50) n (%)	Toplam (n:110) n (%)	p
0	40 (66,7)	33 (66)	73 (66,4)	
1	14 (23,3)	15 (30)	29 (26,4)	
≥2	6 (10)	2 (4)	8 (7,2)	0,697



Şekil 9. Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin parite sayılarının dağılımı

Trombofili saptanan gebelerin 2'sinde (% 3,3) öyküde 1.trimester kaybı bulunmazken, kontrol grubundaki hastaların da 2'sinde (% 4) daha önce hiç 1.trimester kaybı olmamıştır. Trombofilisi olan hastaların 7'sinde (% 11,7), kontrol grubunun da 7'sinde (% 14) daha önce 1 kez 1.trimester kaybı görülmüşken, trombofili saptanan hastaların 35'inde (% 58,3), kontrol grubunun 34'ünde (% 68) 2 kez 1. trimester kayıp öyküsü vardır. 1. trimesterde 3 kaybı olan trombofili grubunda 7 (% 11,7) hasta varken, kontrol grubunda da 7 (% 14) hasta mevcuttur. 4 ve üzeri 1. trimester kaybı olan hasta sayısı trombofili saptanan grupta 9 (% 15) iken, diğer grupta hiç yoktur, gruplar arasında öyküde 1.trimester kayıpları ve sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,147). Trombofili saptanan ve saptanmayan gebelerin öyküsündeki 1. trimester kayıplarının dağılımı Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Trombofili saptanan ve saptanmayan grupların öykülerindeki 1.trimester kayıp dağılımı

Öyküde 2. trimester kaybı ve sayıları arasındaki farklılık incelendiğinde; trombofilili saptanan gruptaki 51 (% 85) hastada, trombofilili saptanmayan kontrol grubundaki 44 (% 88) hastada hiç 2.trimester kaybı olmadığı görülmüştür, 2. trimesterde 1 kez gebelik kayıp öyküsü olan trombofilili saptanan grupta 8 (% 13,3) hasta yer alırken kontrol grubunda 6 (% 12) hasta bulunmaktadır, 2 ve üzeri 2. trimester kaybı olan trombofilili grubunda 1 (% 1,7) hasta varken, kontrol grubunda hiç hasta yoktur, 2 grup arasında öyküde 2.trimester kayıpları ve sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,638$).

Trombofilili saptanan hasta grubuyla trombofilili saptanmayan kontrol grubunun öykülerinde 3.trimester gebelik kayıpları incelendiğinde trombofilili grubunda 57 (% 95) hastada, kontrol grubunda 49 (% 98) hastada 3.trimester gebelik kaybı olmadığı, 1 ve üzeri 3.trimester kaybı olan trombofilili grubunda 3 (% 5), kontrol grubunda 1 (% 2) hasta olduğu sonucuna varılmıştır, 2 grup arasında öyküde 3.trimester kayıpları ve sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,596$).

Trombofilili saptanan hasta grubuyla trombofilili saptanmayan kontrol grubunun daha önceki gebeliklerinde preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı öyküsü açısından kıyaslanmasında trombofilili grubundaki 4 (% 6,7), kontrol grubundaki 3 (% 6) hastada daha önceki gebeliklerinde preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı öyküsü saptanmıştır. 2 grup arasında daha önceki gebelik öyküsünde preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,887$).

Trombofilili saptanan hasta grubuyla trombofilili saptanmayan kontrol grubunun daha önceki gebeliklerinde SGA öyküsü bulunup bulunmaması açısından karşılaştırılmasında; trombofilili grubundaki 2 (% 3,3), trombofilili saptanmayan gruptaki 2 (% 4) hastada daha önceki gebeliğinde SGA öyküsü bulunduğu saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,619$).

Trombofilili saptanan hasta grubuyla trombofilili saptanmayan kontrol grubunun 1. derece akrabalarında tromboemboli öyküsü bulunması açısından karşılaştırmada ise; trombofilili grubundaki 3 (% 5), kontrol grubundaki 4 (% 8) hastanın 1. derece akrabasında tromboemboli öyküsü olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,399$).

Her iki grubun gebelik kayıpları, preeklampsi-eklampsi-plasenta dekolmanı, SGA ve 1.derece akrabalarındaki tromboemboli öykülerinin dağılımı Tablo 7’de verilmiştir

Tablo 7. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin; Gebelik Kayıpları, Preeklampsi-Eklampsi-Plasenta Dekolmanı, SGA ve 1. Derece Akrabalarındaki Tromboemboli Öykülerinin Dağılımı

	Hasta (n:60) n (%)	Kontrol (n:50) n (%)	Toplam (n:110) n (%)	p
1. Trimester kaybı ve sayısı				
Yok	2 (3,3)	2 (4)	4 (36)	
1	7 (11,7)	7 (14)	14 (12,7)	
2	35 (58,3)	34 (68)	69 (62,7)	
3	7 (11,7)	7 (14)	14 (12,7)	
≥4	9 (15)	0	9 (8,2)	0,147
2. Trimester kaybı ve sayısı				
Yok	51 (85)	44 (88)	95 (86,4)	
1	8 (13,3)	6 (12)	14 (12,7)	
≥2	1 (1,7)	0	1 (0,9)	0,638
3. Trimester kaybı ve sayısı				
Yok	57 (95)	49 (98)	106 (96,4)	
≥1	3 (5)	1 (2)	4 (3,6)	0,596
Preeklampsi/eklampsi/dekolman öyküsü				
VAR	4 (6,7)	3 (6)	7 (6,4)	
YOK	56 (93,3)	47 (94)	103 (93,6)	0,887
SGA öyküsü				
VAR	2 (3,3)	2 (4)	4 (3,6)	
YOK	58 (96,7)	48 (96)	106 (96,4)	0,619
1. Derece akrabada tromboemboli öyküsü				
VAR	3 (5)	4 (8)	7 (6,4)	
YOK	57 (95)	46 (92)	103 (93,6)	0,399

Trombofili saptanan gebelerin 22’sinde (% 36,7) protein C eksikliği, 7’sinde (% 11,7) protein S eksikliği, 4’ünde (% 6,7) antitrombin III eksikliği, 15’inde (% 25) FVL mutasyonu heterozigotluğu, 5’inde (% 8,3) protrombin G20210A mutasyonu, 17’sinde (% 28) MTHFR 677 mutasyonu heterozigotluğu, 6’sında (%10) MTHFR 677 homozigotluğu, 26’sında (% 43,3) MTHFR 1298 mutasyonu heterozigotluğu, 4’ünde (% 6,7) MTHFR 1298 homozigotluğu, 2’sinde (% 3,3) AKA pozitifliği ve 3’ünde (% 5) homosistein yüksekliği saptanmıştır.

Trombofilik defekt sayısı araştırıldığında; 1 tane defekti olan 17 (% 28,3), 2 defekti saptanan 37 (% 61,7), 3 defekti saptanan 4 (% 6,7), 4 ve üzeri trombofilik defekti olan 2 (% 3,3) hasta saptanmıştır.

Trombofili saptanan gebelerdeki trombofili tipleri ve sayıları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Trombofili Saptanan Gebelerdeki Trombofili Tipleri ve Sayıları

	Hasta (n:60) n (%)
Protein C eksikliği	22 (36,7)
Protein S eksikliği	7 (11,7)
Antitrombin III eksikliği	4 (6,7)
FVL mutasyonu	15 (25)
Protrombin G20210A mut.	5 (8,3)
MTHFR 677 mutasyonu	Heterozigot; 17 (28)
	Homozigot; 6 (10)
MTHFR 1298 mutasyonu	Heterozigot; 26 (43,3)
	Homozigot; 4 (6,7)
AKA (+)	2 (3,3)
Homosistein	3 (5)
Trombofilik Defekt Sayısı	
1	17 (28,3)
2	37 (61,7)
3	4 (6,7)
≥4	2 (3,3)

Trombofili saptanan gebelerle trombofili saptanmayan gebelerin obstetrik sonuçları incelendiğinde; trombofili saptanan gebelerin 7’sinde (% 11,7) 1.trimester kayıp meydana gelirken, kontrol grubunda 4 (% 8) hastada 1.trimester kayıp izlenmiş, trombofili grubundaki hiçbir hastada 2. trimester kaybı olmazken, kontrol grubundaki 1 (% 2) hastada 2.trimester kaybı izlenmiş, trombofili grubundaki 1 (% 1,7) 3.trimester kaybına karşılık kontrol grubunda hiçbir hastada 3.trimester kaybı görülmemiş, trombofili grubundaki 52 (% 86,7) hastaya karşılık kontrol grubundaki 45 (% 90) hastada fetal kayıp olmamıştır, sonuç olarak hasta ve kontrol grubundaki gebelik kaybı dağılımı benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,487)

Preeklampsi ve eklampsi gelişen gebe sayısı trombofilik grupta 2 (% 3,3) iken, trombofilisi olmayan grupta 4 (% 8)'dir. Her iki grup arasında preeklampsi ve eklampsi görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,257$).

Obstetrik sonuçlar arasında SGA görülen hasta sayısı trombofilik grupta 2 (% 3,3) iken, kontrol grubunda da 2 (% 4) olarak saptanmıştır. Trombofilik grup ve kontrol grubu arasında SGA görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,619$).

Preterm doğum yapan hasta sayısı trombofilik grupta 10 (% 16,7) iken, trombofilisi olmayan grupta 5 (% 10) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,232$). Gebelerin trombofilisi olması preterm doğum riskini arttırmaktadır (OR=1,8-açıklama için bkz. sayfa 26); fakat bu artış istatistiksel olarak önemli değildir. (% 95 CI, 0,57-5,6)

Venöz tromboz gelişen hasta sayısı trombofilik grupta 7 (% 11,7) iken, kontrol grubunda 3 (% 6) olarak saptanmış olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,246$). Hastaların trombofilisinin olması venöz tromboz gelişme riskini arttırmaktadır (OR=2,07-açıklama için bkz. sayfa 26); fakat bu artış istatistiksel olarak önemli değildir. (% 95 CI, 0,506-8,474)

Trombofilik gruptaki gebelerin 7'si (% 11,7), kontrol grubundaki hastaların 5'i (% 10) doğum yapmamış olup gebelik kaybı yaşamıştır. Trombofilisi olmayan gebelerin 20'si (% 33,3), trombofilisi olmayan gebelerin 36'sı (% 72) vajinal yoldan doğum yaparken, sezaryen oranı trombofilik grupta 33 (% 55), kontrol grubunda ise 9 (% 18) olarak saptanmıştır, iki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. ($p=0,000$)

Obstetrik sonuçların trombofilisi olmayan hasta grubunda ve saptanmayan kontrol grubundaki dağılımı tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Gebelerin Obstetrik Sonuçlarının Dağılımı

Obstetrik Sonuç	Hasta (n:60) n (%)	Kontrol (n:50) n (%)	Toplam (n:110) n (%)	p
1.trimester kaybı	7 (11,7)	4 (8)	11 (10)	
2.trimester kaybı	0	1 (2)	1 (0,9)	
3.trimester kaybı	1 (1,7)	0	1 (0,9)	
Gebelik kaybı olmayanlar	52 (86,7)	45 (90)	97 (88,2)	0,487
Preeklampsi/eklampsi				
VAR	2 (3,3)	4 (8)	6 (5,5)	
YOK	58 (96,7)	46 (92)	104 (94,5)	0,257
SGA				
VAR	2 (3,3)	2 (4)	4 (3,6)	
YOK	58 (96,7)	48(96)	106 (96,4)	0,619
Preterm Doğum				
VAR	10 (16,7)	5 (10)	15 (13,6)	
YOK	50 (83,3)	45 (90)	95 (86,4)	0,232
Venöz tromboz				
VAR	7 (11,7)	3 (6)	10 (9,1)	
YOK	53 (88,3)	47 (94)	100 (90,9)	0,246
Doğum şekli				
Doğurmamış (gebelik kaybı)	7 (11,7)	5 (10)	12 (10,9)	
Vajinal	20 (33,3)	36 (72)	56 (50,9)	
Sezaryen	33 (55)	9 (18)	42 (38,2)	0,000

5. TARTIŞMA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine 01.06.2010-01.02.2012 tarihleri arasında başvuran ve kliniğimizde doğum yapan, gebelik öncesi tekrarlayan gebelik kaybı taraması yapılmış 110 kadın araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu bu hastalardan trombofili dışında etyolojik neden saptanmamış 60 hastadan, kontrol grubu ise herhangi bir etyolojik neden saptanmamış 50 hastadan oluşturulmuştur.

Gebelik sırasında meydana gelen hemostatik değişiklikler hiperkoagülabilitateye yol açmakta ve bu durum trombotik olaylara neden olabilmektedir. Kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda ise gebelikte tromboz riski belirgin olarak artmaktadır. Kalıtsal trombofili birçok çalışmada sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle değil, aynı zamanda artmış fetal kayıp, preeklampsi, plasental ablasyon, ölü doğum ve IUGG gibi kötü neonatal sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir.²⁴⁻²⁵

Araştırmada yer alan ve çalışma grubunu oluşturan trombofili dışında etyolojik neden saptanmamış 60 hasta incelendiğinde en sık saptanan trombofili tipi % 43,3 ile MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu iken, bunu % 36,7 ile protein C eksikliği izlemiştir. Kalıtsal trombofili sebepleri içinde en sık rastlanılan neden olarak bilinen APCR % 90 vakada FVL mutasyonu sonucunda olmaktadır. Çalışma grubumuzda ise FVL mutasyonu % 25 oranında saptanmıştır. Said ve arkadaşlarının yaptığı ve kalıtsal trombofililer ile istenmeyen gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırdığı vaka kontrol çalışmasında ise trombofili saptanan hasta grubunda en sık % 42,6 ile MTHFR 1298 mutasyonu saptanırken bunu % 40 ile MTHFR 677 mutasyonu izlemiştir. FVL mutasyonu ise % 7 oranında saptanmıştır.¹¹⁵

Erken gebelik kaybı en sık karşılaşılan gebelik komplikasyonudur. Gebeliklerin yaklaşık % 15'i gebelik kaybı ile sonuçlanmakta ve kadınların yaklaşık % 1'i ise rekürren gebelik kaybı yaşamaktadır.²³ Rekürren gebelik kaybı öyküsü olan gebelerde trombofilinin gebelik üzerine etkisi popüler bir araştırma konusu olagelmekle birlikte bu çalışmaların çoğu katılımcı sayısının az olması, kötü çalışma dizaynı ve heterojenite nedeniyle kısıtlı değerdedir. Maternal trombofilinin gebelik kaybına etkisi incelendiğinde; birçok metaanaliz ve retrospektif kohort çalışmalarla trombofili ve ilk trimester kayıp arasında ilişki gösterilirken, prospektif kohort çalışmalarda kalıtsal

trombofili ile gebelik kaybı arasında ilişki gösterilememiştir.¹¹⁰ *NICHHD (National Institute of Child Health and Human Development)* maternal fetal tıp ünitesi tarafından 2005 yılında FVL mutasyonu ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 4885 gebe ile yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, gebelerin 134'ünde FVL heterozigotluğu saptanmış, bu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise fetal kayıp açısından artmış risk saptanmamıştır. Bu çalışmanın sekonder analizinde bu hastalarda protrombin G20210A mutasyonu araştırılmış ve bu mutasyonun saptandığı gebelerde saptanmayan gebelere oranla fetal kayıp oranında anlamlı artış olmadığı izlenmiştir.¹¹¹ Rey ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise FVL ve protrombin G mutasyonunun gebeliğin erken dönemindeki rekürren fetal kayıp ile ilişkili olduğu, Protein S eksikliğinin ise geç rekürren olmayan fetal kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MTHFR mutasyonlarının, protein C eksikliğinin ve antitrombin III eksikliğinin ise fetal kayıpla ilişkisi gösterilememiştir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda ise trombofili saptanan grupla trombofili tespit edilmeyen kontrol grubu 1. trimester, 2. trimester ve 3. trimester fetal kayıpları açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında fetal kayıp oranları arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Trombofili ile preeklampsi arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı klinik çalışmalarda FVL mutasyonu ile preeklampsi arasındaki ilişki gösterilse de birçok vaka kontrollü çalışmada bu ilişki gösterilememiştir.¹¹² Protrombin G20210A ile preeklampsi ilişkisini inceleyen çalışmalarda da protrombin G20210A mutasyonunun preeklampsi riskini arttırmadığı görülmüştür.¹¹¹ Alfirevic ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise preeklampsi/eklampsi görülen hastalarda kontrol grubuna göre protein C eksikliği, protein S eksikliği, MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve APCR sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, bu sonuçlara az sayıda ve az katılımcıyla yapılmış çalışmaların sonuçlarından ulaştıklarından; tromboprofilaksinin gebelik sonuçlarına etkisi net olarak ortaya konmadıkça trombofili taramasının rutine girmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.²² Bizim çalışmamızda ise trombofili saptanan grup ile kontrol grubu preeklampsi görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Trombofilisi olan gebelerde IUGG görülme riskinin genel olarak arttığı bilinse de Yasuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anlamlı ilişki sadece AKA pozitif

hastalarda gösterilmiştir.¹¹⁴ Howley ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz ise FVL ve protrombin gen mutasyonu olan annelerde artmış IUGG riski arasında ilişki olduğunu göstermiş fakat bu ilişkinin daha net olarak ortaya konması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgusu yapılmıştır.⁸⁵ Infante-Rivard ve arkadaşlarının 493 SGA'lı yenidoğan ile SGA saptanmayan 472 yenidoğan bebeğin annelerinde FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu bakarak yaptığı vaka kontrol çalışmasında ise SGA'lı anne bebeklerinde kontrol grubuna göre artmış trombofilili ilişkisi gösterilememiştir.¹¹³ Bizim çalışmamızda da SGA görülme oranı açısından trombofilili görülen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Preterm doğum yenidoğan morbidite ve mortalitesinin önemli sebeplerinden sayılabilir, gelişmiş ülkelerdeki doğumların % 5-13'ünde görülebilmektedir, risk faktörü olarak suçlanan trombofilinin rolü belirsiz olsa da trombofilik gebelerde daha yüksek oranda preterm doğum görülebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiltunen ve arkadaşlarının yaptığı preterm doğum FVL mutasyonu ilişkisinin araştırıldığı vaka kontrol çalışmasında 324 preterm doğum yapan hasta kontrol grubundaki 752 hasta ile karşılaştırıldığında FVL mutasyonu saptanan kadınlarda geç (>32 hafta) preterm doğum yapma oranı daha yüksek bulunmuştur. OR: 2,9 (% 95 CI, 1,5-5,6)⁸⁷. Resch ve arkadaşlarının yaptığı ve FVL, protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonları ile preterm doğum ilişkisini araştırdığı, maternal, uterin ve fetal sebeplerin dışlandığı 35 preterm doğum yapmış anne ile aynı dönemde termde doğum yapmış 54 anneyi karşılaştırdığı çalışmasında her iki grup arasında trombofilik polimorfizmle preterm doğum arasında ilişki saptanamamıştır.⁸⁰ Bizim çalışmamızda da trombofilili saptanan grupla saptanmayan grup preterm doğum açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır.

Venöz tromboz maternal morbidite ve mortalite sebepleri arasında sayılmaktadır. Trombofilisi olan gebelerde venöz tromboembolinin görülme ihtimalinin artabileceği bilinmektedir. Folkeringa ve arkadaşlarının trombofilili saptanan hastalarda gebelikle ilişkili venöz tromboembolizm riskini araştırdığı çalışmada, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği olan gebelerde venöz tromboemboli görülme sıklığı sırası ile % 3, % 1,7 ve % 6,6 olarak bildirilmiş ve trombofilik defekt sayısı arttıkça VTE görülme oranının arttığı belirtilmiştir.⁷² Pomp ve arkadaşlarının

yaptığı postpartum dönemde venöz tromboemboli ile protrombotik defektler arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlayan vaka kontrollü çalışmada ise postpartum ilk 6 hafta daha fazla olmak üzere gebelik ve lohusalıkta venöz tromboz riskinin arttığı görülmüş, mutasyonu taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında gebelikle ilişkili venöz tromboz riskinin FVL mutasyonu taşıyıcılarında 52 kat, protrombin G20210A mutasyonu taşıyan kadınlarda ise 31 kat arttığı gösterilmiştir.⁴⁹ Bizim çalışmamızda ise venöz tromboz gelişen hasta sayısı trombofilik grupta 7 (% 11,7) iken, kontrol grubunda 3 (% 6) olarak saptanmış olup her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da hastanın trombofilisinin olmasının venöz tromboz riskini 2,07 kat arttırdığı söylenebilir.

Çalışmamızda her iki grubun obstetrik sonuçları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptadığımız tek parametre doğum şekli olarak trombofilik grupta % 55 olan sezaryen doğum oranının trombofili saptanmayan grupta % 18 olmasıydı. Özdemir ve arkadaşlarının herediter trombofilisi olan hastalarda aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile gebelik sonuçlarını araştırdığı çalışmasında doğum ile sonuçlanan 35 gebede sezaryenle doğum oranı % 88,5 saptanmıştır.¹⁰⁶ Sezaryen endikasyonları arasında elektif sezaryen % 39 (n=12), eski sezaryen ve geçirilmiş uterin cerrahi % 16 (n=5), IUGG ve oligohidramnios % 16 (n=5), malprezentasyon, sefalopelvik uyumsuzluk ve çoğul gebelik % 16 (n=5) oranında bulunmaktaydı, diğer endikasyonlar (plasenta previa, fetal distress, ilerlemeyen eylem) ise % 11,4 (n=4) oranında mevcuttu. Bizim çalışmamızda da trombofili saptanan hasta grubundaki yüksek sezaryen oranını; bu hastaların normal doğumdan ve travayın yaratacağı olası korkulardan kaçınmaları ve bu nedenle gerçekleşen yüksek elektif sezaryen oranlarına bağlıyabiliriz.

6. SONUÇ

Gebelikte prokoagülan faktörlerin artması ve antikoagülan faktörlerin azalmasına bağlı olarak koagülasyona artmış yatkınlık söz konusu olmaktadır. Hemostatik dengede herhangi bir bozukluk kötü obstetrik sonuçlar doğurabilir. Trombofilide de bu denge bozulmakta ve tromboembolik olaylarda artış meydana gelmektedir.

Kalıtsal trombofilisi olan hastalarda tromboza eğilimin, uteroplasental dolaşımı içeren plasentada trombotik lezyonlara neden olarak; fetal kayıp, preeklampsi, IUGG, abrupsiyo plasenta gibi birçok obstetrik komplikasyonlara neden olabileceği öne sürülmektedir.⁷¹

Hastanemizde trombofilisi saptanan gebelerdeki trombofilisi tiplerini belirlemek, trombofilisi saptanıp tromboprofilaksi uyguladığımız hasta grubuyla aynı dönemde trombofilisi saptanmayan kontrol grubunun fetal kayıp, preeklampsi-eklampsi, SGA, preterm doğum, venöz tromboz ve doğum şekli gibi obstetrik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızla aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1- Üniversitemizde 01.06.2010 ile 01.02.2012 tarihleri arasında tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle trombofilisi taraması yapılan hastalardan kliniğimizde gebelik takibi ve doğumu gerçekleşen 110 olgunun 60'ında (% 54,5) trombofilik faktörlerden en az biri saptanmış olup, 50'sinde (% 45,5) ise tekrarlayan gebelik kaybını açıklayacak, trombofilisi dahil hiçbir etyolojik faktör saptanmamıştır.

2- Trombofilisi grubundaki 60 hastada % 50 ile en sık MTHFR 1298 mutasyonu (% 43,3 heterozigot, % 6,7 homozigot) saptandı, bunu % 38 ile MTHFR 677 mutasyonu (% 28 heterozigot, % 10 homozigot) ve % 36,7 ile protein C eksikliği izlemiştir.

3- Trombofilisi saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; her 3 trimester gebelik kaybı açısından sonuçlar benzer bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,487)

4- Trombofilisi saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; her iki grupta preeklampsi-eklampsi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,257)

5- Trombofili saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; her iki grupta SGA görülme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,619)

6- Trombofili saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; gebelerin trombofilisinin olması preterm doğum oranını 1,8 kat arttırmakla birlikte (OR= 1,8. % 95 CI, 0,57-5,6) her iki grup arasında preterm doğum sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,232)

7- Trombofili saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; gebelerin trombofilisinin olması venöz tromboz gelişme riskini 2,07 kat arttırmakla birlikte (OR=2,07. %95 CI, 0,506-8,474) her iki grup arasında gebelikte venöz tromboz görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,246)

8- Trombofili saptanan grup ile saptanmayan grup arasında obstetrik sonuçlar incelendiğinde; trombofilik grupta % 55 olan sezaryenle doğum oranı, kontrol grubunda % 18 olarak bulunmuştur, her iki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,000)

Bizim çalışmamızın sonucuna göre; trombofili saptadığımız grupla trombofili saptanmayan grup obstetrik sonuçlar açısından karşılaştırıldığında; her iki grup arasında doğum şekli dışındaki diğer sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalara uygulanan tromboprofilaksi ile iki grup arasında benzer sonuçların çıkması olağan karşılanabilir, DMAH ve aspirin tedavisinin trombofili hastalarına uygulanması gerekliliği ile ilgili daha fazla bilimsel kanıt ihtiyacı vardır. Tedavinin yararı ile ilgili somut kanıtlara ulaşıldıktan sonra uygulanacak ilaç şekli ve dozu belirlenmelidir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve trombofilinin gebelik üzerine etkilerini net olarak ortaya koyabilmek için daha geniş katılımlı, prospektif randomize çalışmalar planlanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) **Onbaşıoğlu M.** Fetal trombofilinin preeklampsi ve intrauterin büyüme olgularında etkisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, **2009**.
- 2) **Kireççi A.** Ağır preeklampsi ve trombofili ilişkisi. Uzmanlık tezi, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2005**.
- 3) **De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM.** Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* **1996**; 87: 3531-44.
- 4) **Girling J, de Swiet M.** Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **1998**; 10: 135-44.
- 5) **Egeberk O.** Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* **1965**; 13: 516.
- 6) **Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, Kleis A, Wideman C.** Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* **1981**; 68: 1370.
- 7) **Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ.** Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated Protein C: Prediction of a cofactor to activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* **1993**; 90: 1004-1008.
- 8) **Price DT, Ridker PM.** Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med* **1997**; 127: 895-903.
- 9) **Svensson PJ, Dahlback B.** Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* **1994**; 330:517-22.
- 10) **Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM.** High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* **1994**; 14: 1080-6.
- 11) **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.** A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* **1996**; 88: 3698-703.
- 12) **Laskin CA.** Low Molecular Weight Heparin and Aspirin for Recurrent Pregnancy Loss: Results from the Randomized, Controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* **2009**.
- 13) **Özoğul N.** Tekrarlayan gebelik kayıplarında trombofilinin rolü ve antitrombotik tedavinin neonatal sonuçlara etkisi. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, **2006**.
- 14) **Ferhanoğlu B.** Kanama ve tromboza eğilim. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. **2003**; 36: 9-16.
- 15) **Clarke P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID.** Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* **1998**; 79: 1166-70.
- 16) **Halligan A, Bonnar J, Sheppard B.** Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* **1994**; 101: 488.

- 17) **Bauer KA, Lip GYH.** Evaluation of the patient with established venous thrombosis. Erişim: (<http://www.uptodate.com>) **2012**. Erişim tarihi: 01.02.2012.
- 18) **Brenner B, Sarig G, Wainer Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N.** Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Hemostas* 82; 6-9, **1999**.
- 19) **Francis J, Rai R, Sebire NJ.** Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod*, 12(7): 435-42, **2006**.
- 20) **Bertolaccini ML, Khamashta MA:** Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 15(3):172-8, **2006**.
- 21) **Silver RM, Porter TF, van Leeuwen I, et al.** Anticardiolipin antibodies: Clinical consequences of low titers. *Obstet Gynecol* **1996**; 87: 494-500.
- 22) **Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V.** How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2002**; 101: 6–14 (Meta-analysis).
- 23) **Kelly M, Feroza Dawood, Roy G.** Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Prac Research Clin Obs Gynaecol*. 26 **2012** 91-102.
- 24) **Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID.** Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* **1996**; 348: 913-6.
- 25) **Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G.** Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* **1997**; 176: 457-60.
- 26) **Dahlback B.** The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res* **1995**; 77: 1.
- 27) **Ohlin AK, Marlar RA.** The first mutation identified in the thrombomodulin gene in a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* **1995**; 85: 330-7.
- 28) **Faught W, Garner PJ, Jones G, Ivey B.** Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **1995**; 72: 147-50.
- 29) **Franco RF, Reitsma PH.** Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* **2001**; 109: 369–384.
- 30) **Tharakan T, Baxi LV, Diuguid D.** Protein S deficiency in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 168: 141.
- 31) **Laffan M, Tuddenham E.** Inherited thrombophilias. *Q J Med* **1997**; 90: 375-8.
- 32) **Kobayashi T.** Antithrombin abnormalities and perinatal management. *Curr Drug Targets*. **2005** Aug; 6(5): 559-66.
- 33) **Tait RC, Walker ID, Perry DC.** Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* **1994**; 87: 106-12.
- 34) **Macik B, Ortel T.** Clinical and laboratory evaluation of the hypercoagulable states. *Clin Chest Med* **1995**; 16: 375-87.
- 35) **Samama M, Gerotziafas G, Conard J.** Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* **1999**; 29: 76–99.

- 36) **Bertina RM, Koeleman BP, Koster T.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* **1994**; 7: 364-369.
- 37) **Dahlback B.** Resistance to activated protein C, the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene and venous thrombosis. *Thromb Hemost* **1995**; 73: 739-742.
- 38) **Lucy A.** Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**; 17: 369–383.
- 39) **Hohlgeschwandtner M, Tempfer C.** Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* **2003**; 3: 79.
- 40) **Griffin JH.** Control of coagulation reactions. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, **2000**: 1435-49.
- 41) **Özbek U, Tangün Y.** Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* **1997**; 97: 504-5.
- 42) **Lockwood CJ.** Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* **1999**; 54: 754-765.
- 43) **Creinin D, Lisman R, Strickler C.** Screening for Factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Am Soc Reprod Med* **1999**; 72: 646- 651.
- 44) **Tormene D, Simioni P, Prandoni P.** Factor V leiden mutation and risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* **2001**; 86: 1306-1309.
- 45) **Lynette A.** Factor V Leiden. *J Perinat Noenat Nurs* **2003**; 17: 190-195.
- 46) **DeGroot Christine JM, Bloemenkamp Kitty WM.** Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case- control study. *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 181: 975-980.
- 47) **Younis JS.** Thrombophilia and recurrent fetal loss-related? *Fertil Steril* **2000**; 73: 652-654.
- 48) **Younis JS, Brenner B, Ohel G.** Activated protein C resistance due to factor V leiden mutation can be associated with first as well as second trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod immünol* **2000**; 43: 31-35.
- 49) **Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* **2008** Apr; 6(4): 632-7. Epub **2008** Jan 31.
- 50) **Atasay B, Aslan S, Günlemez A, Kemahli S, Akar N.** Factor V Leiden and Prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults. *Pediatric Hematology and Oncology* **2003**; 20: 627-634.
- 51) **Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E.** Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish population. *Am J Hematol* **1998**; 58: 249.
- 52) **Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S.** Prothrombin G20210A gene mutation with lightcycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in southeast of Turkey. *Heart Vessels* **2004**; 19: 164.
- 53) **Karakus Z.** Venöz trombozlu, myokard infarktüsülü ve serebral infarktüsülü genç hastalarda kalıtsal trombofilik faktörlerin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, **2003**.
- 54) **Kupherminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A.** High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placenta, and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2000**; 79(11): 963-7.

- 55) **Rey E, Kahn SR, David M, Shier I.** Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* **2003**; 361(9361): 901-8.
- 56) **Haliloğlu B.** Açıklanamayan tek bir 3. trimester fetal kayıp olgularında Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun yeri. Uzmanlık tezi, Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Ankara **2004**.
- 57) **Bauer KA.** The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Int Med* **2001**; 135: 367–373.
- 58) **Makris M.** Hyperhomocysteinaemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol* **2000**; 22: 133–143.
- 59) **Molloy AM, Daly S, Mills J.** Thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* **1997**; 349: 1591-1593.
- 60) **Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Boers J.** Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* **1996**; 58: 35– 41.
- 61) **Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R.** Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* **1994**; 7: 195-200.
- 62) **Frosst P, Blom HJ, Milos R.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* **1995**; 10: 111-3.
- 63) **Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E.** The frequency of Factor V Leiden and concomitance of Factor V Leiden with Prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. *Clinn Appl Thromb Hemost* **2007**; 13: 166.
- 64) **Gulec S, Aras O, Akar E, Tutar E, Omurlu K, Avci F.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clin Cardiol* **2001**; 24(4): 281-4.
- 65) **Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R.** A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *MolecGenet Metab* **1998**; 64: 169-72.
- 66) **Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, Atlı E, Uzun D, Artan S.** Eskişehir ilinde idiyopatik tekrarlayan gebelik kayıpları ile Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C polimorfizmleri arasındaki ilişki. *Osmangazi Tıp Dergisi* **2007**; 29: 1-11.
- 67) **Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR.** Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first- trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* **1998**; 71: 1048-1053.
- 68) **Gökosmanoğlu F, Cinemre H, Bilir C.** Habitüel abortus nedeniyle takip edilen iki olguda MTHFR defekti: olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* **2008**; 16(1): 31 – 35.
- 69) **Greer IA.** Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis Research* **2003**; 109: 73-81.
- 70) **Kupferminc MJ.** Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* **2003**; 1: 111.
- 71) **Brenner B.** Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* **2006**; 33: 443-456.

- 72) **Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J.** High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol.* **2007** Jul; 138(1): 110-6.
- 73) **Saring G, Hoffman R, Younis J.** Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with the late pregnancy wastage. *Fertil Steril* **2002**; 77(2): 342-7.
- 74) **Martinelli I, Taioli E, Cetin I.** Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* **2000**; 343(14): 1015-8.
- 75) The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage RCOG Green-top Guideline no.17 April **2011**.
- 76) **Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojaco A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C.** Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. *Hypertension* **2005**; 46: 1270-1274.
- 77) **Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers MA.** Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* **2002**; 87: 779-785. Review
- 78) **Van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ.** Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* **2000**; 107: 785-791.
- 79) **Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB.** Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* **1999**; 340: 9-13.
- 80) **Resch B, Gallistl S, Kutschera J, Mannhalter C, Muntean W, Mueller WD** Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth. *Wien Klin Wochenschr.* **2004** Sep 30; 116(17-18): 622-6.
- 81) **De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP:** Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *BJOG* **1997**; 104: 1248-1254.
- 82) Intrapartum fetal heart rate monitoring. ACOG Practice Bulletin. *Am J Obstet Gynecol* **2000**; 12: 161-166.
- 83) **Facco F, You W, Grobman W.** Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* **2009**; 113(6): 1206-16.
- 84) **Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P.** Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2004**; 113: 36-40.
- 85) **Howley HE, Walker M, Rodger MA.** A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* **2005**; 192: 694-708.
- 86) **Lima F.** A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exper Rheumatol* **1996**; 14: 131-136.
- 87) **Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, Rasi V, Paunio M.** Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost.* **2011** Jan; 9(1): 71-8.

- 88) **Gibson CS, Maclennan AH, Hague WM, Haan EA, Priest K, Chan A.** Association between inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* **2006**; 194: 947-957.
- 89) **Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE.** Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* **2003**; 16: 243-59.
- 90) **Greer IA.** Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* **2003**; 16: 261-78.
- 91) **Deitcher SR, Rodgers GM.** Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), *Lippincott Williams Wilkins*, 11th edition, Philadelphia **2004**: 1713-58.
- 92) **Younis J, Samueloff A.** Gestational vascular complications. *Best Pract Res Clin Haematol* **2003**; 16: 135-51.
- 93) **Duhl AJ.** Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* **2007**; 197 (5): 457.e1-21.
- 94) **Müngen E.** Trombofili profilaksisinde ve tedavisinde temel prensipler **2008**; 46-56.
- 95) **Ar C.** Kalıtsal trombofililer erişkin görüş. XXXVI. Ulusal hematoloji kongresi Antalya **2011**; 1-4.
- 96) Türk hematoloji derneği *Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu Ulusal tedavi rehberi* **2011**; 20-24.
- 97) **Deren Ö.** Gebelikte tromboemboli yönetimi ve antikoagülan kullanımı. Öncü Basımevi, Ankara, **2008**, p15-33.
- 98) **Louise B, Hannah C.** Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**; 17: 471-489.
- 99) **Kupferminc MJ, Fait G, Ariel M.** Low Molecular-Weight Heparin for the prevention of obstetrics complications in women with thrombophilias. *Hypertension in pregnancy* **2001**; 20: 35-44.
- 100) **Ruiz-Irastorza G, Nelson-Piercy C, Khamashta MA.** Aspirin to treat obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 185: 523-524.
- 101) **Paidas MJ, Ku DH, Arkel YS.** Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol.* **2004**; 31(4): 783-805.
- 102) **Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M.** Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* **2004** May 15; 103(10): 3695-9.
- 103) **Jamer AH, Brancazio LR, Price T.** Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* **2008** jan; 63(1): 49-57.
- 104) **Shoenfeld Y, Blank M, Sherer Y.** Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome lessons from animal models. *Eur J Clin Invest* **2001**; 31: 736-740.
- 105) **Hirsh J, Dalen J, Anderson DR.** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* **2001**; 119: 8-21.

- 106) **Özdemir E.** Herediter Trombofili Tanısı Alan Hastalarda Aspirin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi ile Gebelik Sonuçları *Yeni Tıp Dergisi* **2011**; 28(2): 87-91.
- 107) **Rodie V, Stewart FM, Thomson AJ.** Low Molecular weight Heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 109: 1020-1024 Sep **2002**.
- 108) **Vitale N, De Feo M, Cotrufo M.** Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose. *Eur J Cardiothorac Surg* **2002**; 22: 656.
- 109) **Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon M, Goetzl L.** *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th Ed, China: **2007**; 866.
- 110) Inherited thrombophilias in pregnancy ACOG practice bulletin number 113 July **2010**.
- 111) **Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K.** Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* **2010**; 115: 14–20. (Level II)
- 112) **Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J.** Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* **2009**; 200:151. e1–9; discussion e1-5. (Level II-2)
- 113) **Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C.** Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* **2002**; 347: 19–25. (Level II-2)
- 114) **Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K (1995)** Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 86(Pt 1), t-9.
- 115) **Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP** Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population *Acta Obstet Gynecol Scand*. **2012** Feb; 91(2): 250-5.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yusuf Taner KAFADAR
Doğum Tarihi / Yeri : 17.09.1982 / MERSİN
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı
No: 101 Miraç Rezidans 2/4
Çukurova / ADANA
Telefon : 0(506)5321693 / 0(533)2320488
Faks : -
E-mail : yusuftanerkafadar@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Kuskan Sağlık Ocağı Gülnar / MERSİN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri :
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -