

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARDA
DÜŞÜK MOLEKÜLER AĞIRLIKLIL HEPARİN KULLANIMININ
GEBELİĞİN SEYRİ VE SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Tuğçe ÇİMEN

UZMANLIK TEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Okan ÖZKAYA

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Okan Özkaya başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tamer Mungan, Prof. Dr. Gökhan Bayhan, Prof. Dr. Hilmi Baha Oral, Doç. Dr. Mekin Sezik, Doç. Dr. Mehmet Güney, Doç. Dr. Evrim Erdemoğlu, Yrd. Doç. Dr. İlker Günyeli'ye;

Asistan eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, sağduyusu ve desteğiyle her zaman yanımda olan aileme

Teşekkür ederim.....

Dr. Tuğçe ÇİMEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları.....	2
2.1.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi.....	3
2.1.1.1. Epidomiyolojik Faktörler	5
2.1.1.1.1. Anne Yaşı.....	5
2.1.1.1.2. Üreme Öyküsü	6
2.1.1.1.3. Beslenme; Hiperhomosisteinemi, Vitamin B12 eksikliği, Folat Eksikliği	6
2.1.1.1.4. Maternal Enfeksiyonlar	7
2.1.1.2. Jinekolojik Nedenler	7
2.1.1.3. Endokrin Faktörler	8
2.1.1.3.1. Troid hormon eksikliği.....	8
2.1.1.3.2. Luteal faz Defekti.....	8
2.1.1.3.3. Polikistik Over Sendromu, Luteinizan Hormon Hipersekresyonu ve Hiperandrojenemi.....	9
2.1.1.3.4. Diabetes Mellitus	9
2.1.1.4. Genetik Faktörler	10
2.1.1.4.1. Fetüse veya Abort Materyaline Ait Kromozomal Anomaliler... 10	
2.1.1.4.2. SYCP3 Gen Mutasyonu	11
2.1.1.4.3. Oosit Mitokondri Mutasyonu	11
2.1.1.4.4. HLA-G Polimorfizmi	12
2.1.1.4.5. TNF- α Geni	12
2.1.1.4.6. TGF Süperailisi	12
2.1.1.4.7. Annexin A5	13
2.1.1.5. Otoimmün Faktörler.....	13

2.1.1.5.1. Antifosfolipid Antikorlar	13
2.1.1.5.2. Non-APA Faktörler	14
2.1.1.5.3. Tiroid Otoimmunitesi	15
2.1.1.6. Hematolojik Nedenler	16
2.1.1.6.1. Hemostaz, İnflamasyon ve Koagulasyon Sistemi	16
2.1.1.6.2. Gebelik Boyunca Gelişen Koagulasyon Değişiklikleri	17
2.1.1.6.3. Trombofili	17
2.1.1.6.3.1. Faktör V Leiden Mutasyonu	17
2.1.1.6.3.2. Protrombin Gen Mutasyonu	18
2.1.1.6.3.3. Kombine Heterozigot Mutasyon	18
2.1.1.6.3.4. Antitrombin III Eksikliği	19
2.1.1.6.3.5. Protein C ve Protein S Eksikliği	19
2.1.1.6.3.6. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Polimorfizmi	21
2.1.1.6.3.7. Trombomodulin	21
2.1.1.7. Alloimmun Faktörler	22
2.1.1.7.1. NK (Natural Killer) Hücre Sitotoksitesi	22
2.1.1.7.2. NK T hücreler	22
2.1.1.7.3. Th1-Th2 Dengesi	23
2.1.1.7.4. Regulator T Hücreler	23
2.1.1.7.5. Anti Laminin 1 Otoantikorları	24
2.2. Blastokistin İmplantasyonu	25
2.3. Plasental Histopatoloji	28
2.4. Tekrarlayan Gebelik Kaybında Tarama	29
2.5. Tekrarlayan Gebelik Kaybında Tedavi	29
2.5.1. Unfraksiyone Heparin, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin ve/veya Aspirin	30
2.5.2. Aspirinin Etki Mekanizması	32
2.5.3. Kortikosteroid ve IV Immunogloblin	33
2.5.4. Plasma Değişimi	34
2.5.5. Parenteral Lenfosit Tedavisi	34
2.5.6. Progesteron Tedavisi	35
2.5.7. İnsülin Duyarlaştırıcı İlaçlar	35
2.5.8. Diğer Teröpatik Yaklaşımlar	35
3. MATERYAL METOD	37

4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	68
ÖZET	69
SUMMARY	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

TGK	: Tekrarlayan gebelik kayıpları
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
Hyc	: Homosistein
MTHFR	: Metil Tetrahidrofolat Redüktaz
Vit	: Vitamin
Ark.	: Arkadaşları
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
LH	: Luteinizan Hormon
APA	: Anti Fosfolipid Antikor
ACA	: Antikardiolipin Antikor
LA	: Lupus Antikoagulanı
ANA	: Anti nükleer antikor
IV	: İntravenöz
AT	: Antitrombin
PC	: Protein C
APC	: Aktive Protein C
PS	: Protein S
APCA	: Anti-parenteral sitotoksik antikorlar
Ab2	: Anti-idiotipik antikorlar
MLR-Bf	: Mils lenfosit reaksiyon bloke edici ajanlar
NK	: Natural Killer
DMAH	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
UFH	: Unfractionated Heparin
HIT	: Heparinin İndüklediği Trombositopeni
COX	: Siklooksijenaz
PG I₂	: Prostaglandin
TX A₂	: Tromboksan A ₂
GÖ	: Gebelikten önce
GSS	: Gebelik saptandıktan sonra

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojisi	4
Tablo 2. Trombofilinin konjenital ve akiz sınıflaması	5
Tablo 3. Konjenital trombofilinin risk sınıflaması	5
Tablo 4. Spontan düşük olasılıkları	6
Tablo 5. Düşük materyallerinin kromozomal yapısı	10
Tablo 6. Trombofili tarama paneli	29
Tablo 7. Araştırmanın üç ana gurubunun dağılımı.....	40
Tablo 8. Grup 1 hastalarda konjenital trombofilisi olanlarda trombofili risk sınıflaması	40
Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2 hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	42
Tablo 10. Grup 2 ve Grup 3 hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	42
Tablo 11. Grup 1 (trombofilisi olan) ve grup 2+3 (trombofilisi olmayan) hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	43
Tablo 12. Akiz ve konjenital trombofili gruplarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	44
Tablo 13. Hastaların önceki gebeliklerinin düşük tipine göre dağılımı	44
Tablo 14. Araştırma gruplarının önceki gebeliklerin düşük ya da doğum ile sonuçlanmalarına göre dağılımı	45
Tablo 15. Araştırma gruplarındaki takip edilen son gebeliklerindeki düşüklerin haftasına göre dağılımı	46
Tablo 16. Araştırma gruplarındaki takip edilen son gebeliklerinin sonlandıkları haftalara göre dağılımı	46
Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2 hastalarının gebeliğin perinatal ve maternal sonuçlarına göre karşılaştırması	47
Tablo 18. Grup 1 akiz ve konjenital subgruplarının, gebeliğin maternal ve perinatal sonuçları açısından karşılaştırma	48
Tablo 19. Grup 2 ve Grup 3'deki hastaların gebeliğin maternal ve perinatal sonuçlarına göre karşılaştırılması	49
Tablo 20. Trombofilisi olan (grup 1) ve olmayan (grup 2+grup 3) gruplarının gebelik özelliklerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 21. Grup 1 ile Grup 2'nin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması..	53
Tablo 22. Trombofili tanısı alıp DMAH verilen grupta (Grup 1) düşük ve doğumla sonuçlanan gebeliklerin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması.....	53

Tablo 23. Grup 1 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastalardaki sosyo-dermografik verilerin karşılaştırması.	54
Tablo 24. Grup 1 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastaların gebelik seyri ve sonuçları verilerin karşılaştırması	55
Tablo 25. Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilen grupta (Grup 2), düşük ve doğumla sonuçlanan gebeliklerin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması	56
Tablo 26. Grup 2 hastalarda DMAH gö(gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastalardaki sosyo-dermografik verilerin karşılaştırması.	56
Tablo 27. Grup 2 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastaların gebelik seyri ve sonuçları verilerin karşılaştırması	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sinaptonemal kompleks.....	11
Şekil 2. Laminin yapısı: E3 ve E8 laminin-1'in preteolitik fragmanları. $\alpha1\beta1$ ve $\alpha6\beta1$ integrinleri laminin-1'in integrin bağlayıcı kısımlarıdır.	24
Şekil 3. Blastokistin endometriuma yaklaşması aşamasındaki olaylar; hücre yüzeyinde gelişen pinodopodlar ve integrinler ile duyarlı hale gelen endometrium yüzeyi ve blastokist arasındaki ilişki.....	26
Şekil 4. İmplant olan blastokitin şematik görünümü; trofoblastlar ve endometrium arasındaki integrinler, büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar ve proteazları da içine alan hücreler arası ilişki.....	28

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Açıklanamayan TKG olan (Grup 2+Grup 3) hastaların parite dağılımları	43
Grafik 2. Trombofili bulunmayan gebelerde heparin kullanma durumlarının yaşa göre dağılımları	50
Grafik 3. Trombofili bulunmayan gebelerde heparin kullanma durumlarının parite dağılımları	51

1. GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) birbirini izleyen üç ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur ve klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin %15'ini etkilemektedir (1). TGK olan çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli, sürekli bir nedeni vardır. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir. Bir kez spontan gebelik kaybı %20, iki kez ardarda spontan gebelik kaybı %4, üç kez ardarda spontan gebelik kaybı ise %0,8 oranında gerçekleşmektedir (2). Araştırmacılar üst üste üç kez düşük yapmış kadınlarda, çiftlerin tanısız araştırmalarının yapılması görüşündedirler. Klinisyenlerin %50'sine göre ise etyolojide aynı nedenler sorumlu olabileceğinden; ardarda iki kez gebelik kaybı olan hastalarda araştırmaların başlatılması önerilmektedir. Böylece hasta üçüncü bir travmaya maruz kalmadan önce, önlenilecek nedenler hakkında daha erken bilgi sahibi olunabilir. Buna karşılık TGK olan çiftlerin yaklaşık %75'inde stresli ve pahalı bir araştırmaya gidilmeden sağlıklı bir gebelik elde edilebilmektedir ancak bu oran artan yaş ve önceki düşüklerin sayısı ile azalmaktadır (3).

Bu çalışmamızda TGK olarak, iki ve daha fazla sayıda 20. gebelik haftasından önce gebelik kaybı olan kadınlar ele alınmıştır. Çalışmadaki amacımız TGK olan olgularda trombofiliye neden olan faktörlerin belirlenmesi ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının trombofili tanısı kanıtlanmış ve açıklanamayan TGK olgularında gebeliğe ve fetusa etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

TGK'ları gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur. Çiftler için maddi ve manevi travmatik bir sürecin oluşmasına neden olmaktadır. Abortusun tanımı 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre gebeliğin ilk 20 haftası içinde, ağırlığı 500 gramdan az embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının veya bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olarak yapılmıştır.

TGK'ları üç ana grup içinde incelenmektedir:

1. Primer Tekrarlayan Düşük: En az üç kez ard arda gebelik kaybı olan çiftin hiç canlı doğumu olmamasıdır.
2. Sekonder Tekrarlayan Düşük: En az üç kez ard arda gebelik kaybı olan çiftin gebelik kayıplarından en az bir tanesinin 20. gebelik haftası üzerinde gerçekleşmiş olmasıdır.
3. Tersiyer Tekrarlayan Düşük: Canlı doğumu olan çiftin, bu doğum sonrasında olan en az üç kez ard arda gebelik kaybı olmasıdır.
4. Düşükler ayrıca gerçekleştiği gebelik haftasına göre iki guruba ayrılır:
5. Erken Düşükler: Gebeliğin ilk 12 haftası içinde olan gebelik kaybıdır.
6. Geç Düşükler: Gebeliğin 12. haftası ile 20. haftası arasında olan gebelik kaybıdır.

Düşüklerin %80'ni erken abortus olarak gerçekleşmekte ve bunların en sık nedenini %50-%75 oranı ile fetal kromozomal anomaliler oluşturmaktadır (4). TGK olmayan kadınlarda bir kez canlı embriyo ultrasonografi ile saptandıktan sonra fetal kayıp oranı %5 iken, TGK olan kadınlarda fetal kardiak aktivite saptandıktan sonra fetal kayıp oranı 4-5 kat daha fazladır (5). Tersiyer habituel abortusu olan kadınlarda sonraki gebelikte düşük riski %30, canlı doğum şansı ise %70'dir. Oysa hiç canlı doğum yapmayan ve TGK olan kadınların tekrar düşük yapma riski %40-45, canlı doğum şansı ise %55-60'tır (5).

2.1.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi

TGK heterogen komponentler içeren bir durumdur ve zemininde birden fazla neden bulunabilir. Tekrarlayan düşüklerin nedenlerini Rodger ve arkadaşları genel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırmışlardır (6) :

- 1) Hematolojik hemostaz bozukluğuna bağlı nedenler: %53
- 2) Anatomik nedenler: %15
- 3) Endokrin nedenler: %15
- 4) Kromozomal nedenler: %17
- 5) Diğer nedenler: Enfeksiyon, immunolojik, çevresel %10

Kwak-Kim ve arkadaşlarının 2009 yılındaki yayınlarında yaptıkları sınıflandırma daha geniş kapsamlıdır (Tablo 1) (7).

Tablo 1. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojisi

Etiyoloji	Hastalık
Epidemiyolojik	Hasta yaşı Hastanın üreme öyküsü
Beslenme	Hiperhomosisteinemi Folat eksikliği Vitamin B12 eksikliği
Jinekolojik	Servikal yetmezlik Myoma uteri Uterus yapısal bozuklukları (uterin septum, uterus didelphis, bikornuat uterus) In utero DES maruziyeti Primer endometrial bozukluk (Asherman send., endometrial fibrzis)
Enfeksiyon	Ureoplasma urealyticum Mycoplasma hominis Toxoplasmosis Cytomegalovirus Listeria monocytogenes Parvovirus B19 Klebsiella pneumoniae
Endokrin	Hipertroidizm Hipotroidizm Diabetes mellitus Hiperglisemi ve insülin rezistansı LH hipersekresyonu Hiperandrojenemi Hiperprolaktinemi Polikistik over sendromu
Genetik	Fetus veya düşük materyaline ait kromozomal anomaliler (dengeli translokasyonlar, inversiyon) SYCP3 gen mutasyonu Oosit mitokondri mutasyonu ABO uyumsuzluğu HLA G polimorfizmi Annexin A5 gen polimorfizmi Sitokin gen polimorfizmi TNF- α gen polimorfizmi IFN- γ gen polimorfizmi IL-1 β gen polimorfizmi IL-1 reseptör antagonist polimorfizmi IL-4 gen polimorfizmi IL-6 gen polimorfizmi IL-10 gen polimorfizmi TGF- β gen polimorfizmi
İmmunolojik otoimmün	Antifosfolipid antikor sendromu Otoimmün tiroiditis Romatoid Artrit SLE Sjögren hastalığı Psöriasis Çölyak hastalığı Behçet hastalığı Otoimmün trombositopenik purpura Otoimmün hemolitik anemi Miyastenia Gravis Ig M gamopatisi
Alloimmün	Rh uyumsuzluğu ABO uyumsuzluğu
Hematolojik	Trombofili (akkiz ve konjenital) Homozigot orak hücreli anemi

Trombofililer ayrıca akkiz ve konjenital olarak ikiye ayrılır. Tablo 2’de akkiz ve konjenital sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2. Trombofilinin konjenital ve akiz sınıflaması

Konjenital Trombofilili	Akkiz Trombofilili
Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin gen mutasyonu Protein S eksikliği Protein C eksikliği Antitrombin eksikliği Disfibrinojenemi Hiperhomosisteinemi Nadir hastalıklar	Malignite Santral venöz kateter varlığı Cerrahi (özellikle ortopedi) Travma Gebelik Oral kontraseptif Hormon replasman tedavisi Tamoksifen, Talidomid, Lenalidomid İmmobilizasyon Konjestif yetmezlik Antifosfolipid antikor sendromu Miyeloproliferatif hastalıklar Polisitemi vera Esansiyel trombositemi Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri İnflamatuvar barsak hastalıkları Nefrotik sendrom

Konjenital trombofililer yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu sınıflama tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Konjenital trombofilinin risk sınıflaması

Düşük riskli trombofililer	Yüksek riskli trombofililer
Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu Protein C eksikliği Protein S eksikliği	Antitrombin eksikliği Protrombin G20210A double heterozigot mutasyonu Faktör V Leiden double heterozigot mutasyonu Faktör V Leiden homozigot mutasyonu Protrombin G20210A homozigot mutasyonu

2.1.1.1. Epidemiyolojik Faktörler

2.1.1.1.1. Anne Yaşı

Yaşa bağlı artan anormal kromozomlu gebelikler ya da azalan over ve uterus işlevleri nedeniyle düşük riskli anne yaşı ile birlikte artar (4).

Son yıllarda paternal yaşın 40'ın üstüne olmasının düşük için risk faktörü olduğu saptanmıştır (4).

2.1.1.1.2. Üreme Öyküsü

Önceki gebeliklerin öyküsü, beklenen bir gebeliğin geleceğini tek başına etkiler. Sonraki düşüklerde risk, arka arkaya 3 gebelik kaybı sonrasında yaklaşık %40'lara ulaşacak şekilde her düşük sonrasında yükselir (5). Önceki düşük sayılarıyla bağlantılı olarak tekrar düşük yapan kadınların yüzdesi Tablo 2'de gösterilmiştir (8).

Tablo 4. Spontan düşük olasılıkları

	Daha Önceki Düşüklerin Sayısı			
	0	1	2	3+
Rertospektif çalışmalar				
Stevenson ve ark. (1959) (%)		16.3	19.2	26.2
Warburton ve Fraser (1964) (%)	12.3	26.2	32.2	30.2
Leridon (1956) (%)	15.2	22.0	35.3	
Poland ve ark. (1977) (%)		19.0	35.0	47.0
Naylor ve Warburton (1978) (%)	11.0	20.3	29.2	37.0
Kohort Çalışmaları				
Shapiro ve ark. (1970) (%)	10.9	18.0		
Awan (1974) (%)	10.4	22.1	27.4	
Prospektif Çalışmalar				
Boué ve ark. (1975) (%)		13.8		
Harger ve ark. (1983) (%)			17.4	29.2
Fitzsimmons ve ark. (1983) (%)			31.3	45.7
Regan (1988) (%)	5.6	11.5	29.4	36.4

2.1.1.1.3. Beslenme; Hiperhomosisteinemi, Vitamin B12 eksikliği, Folat Eksikliği

Homosistein (Hyc), metiyonin metabolizmasında ara metabolit olarak oluşur. İlk defa de Vigneaud tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır. Normal açlık plazma total Hyc konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ olup, 15 $\mu\text{mol/L}$ ' den yüksek olmasına

hiperhomosisteinemi denir. Diyetle alınan metiyonin sürekli olarak S-Adenozil metiyonin (SAM) üzerinden Hcy'e dönüşür. Hcy metabolizmasında metiyonin sentaz ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi temel rol oynar. MTHFR enziminin fonksiyon bozukluğunda, Vit (vitamin) B12 ve folat eksikliğine yol açacak bu metabolizma bozulmakta ve homosisteinin kanda seviyeleri yükselmektedir. Yüksek Hcy düzeyleri; net olarak açıklanamasa da reaktif oksijen türleri oluşumu, endotelial toksisite, trombositlerin artmış adezyonu, pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklikler ve azalmış adenozin üretimi gibi faktörlere neden olarak vasküler yatakta hasarlanma yapmaktadır. Bu durum plasentasyon aşamasındaki vasküler direç ve trombozları açıklamaktadır (9).

2.1.1.1.4. Maternal Enfeksiyonlar

Birçok maternal enfeksiyon (viral, bakteriyel, zoonotik ve fungal) teorik olarak TGK nedeni olabilmektedir. Bakteriyel vajinoz, Chlamydia trachomatis ve Mycoplasma infeksiyonlarının TGK ile ilişkisi araştırılmış ancak kesin ilişki gösterilememiştir (4).

2.1.1.2. Jinekolojik Nedenler

Konjenital uterin malformasyonlar, müllerian kanal gelişimi, füzyonu, kanalizasyonu ve septal rezorpsiyonu sorunlarından kaynaklanmaktadır. TGK'da konjenital uterin anormalliklerin ne kadar katkısı olduğu açık değildir. Çünkü genel popülasyondaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. TGK hastalarındaki uterus yapısal bozuklukların dağılımını %1,8 ile %37,6 arasında oldukça farklı bildiren yayınlar bulunmaktadır (4).

TGK'na yol açan ve en sık görülen uterin malformasyon uterin septumdur ve major uterin anomalilerin %80-90'nını oluşturur (10). İkinci en sık neden ise servikal yetmezliktir. Servikal yetmezliğin tanısı; tekrarlayan 2. ve 3. trimester gebelik kayıpları, ağrısız servikal dilatasyon, membranların prolapsusu ya da rüptürü, canlı fetusun dışarı atılmasıdır. Deneysel çalışmalarda, servikal yetmezlik olgularına efektif serklaj ile canlı doğum oranının %27'den %93'e yükseltilebildiği gösterilmiştir (11).

Uterin miyomlar yerleşim yerleri ve büyüklüklerine bağlı olarak gebelik kaybına neden olabilecek üreme sorunlarına yol açabilir. Bu durum miyomun yol açtığı; uterin kavitenin mekanik torsiyonu, anormal vaskülarizasyon, anormal endometrial gelişim, endometrial inflamasyon, anormal endokrin ortam, kontraktıl bozukluklar gibi faktörler ile açıklanabilmektedir. İntrauterin adezyonlar Asherman sendromu, gebelik atıklarının uterus içinde kalması sonrası yapılan kürtajlarda, yada zorlamalı küretaj yapılan olgularda intrauterin oluşan travma sonrası gelişir. Buda endometrial inflamasyona neden olarak uterus duvarları arasında fibriler adezyonlar ile sonuçlanır (4).

2.1.1.3. Endokrin Faktörler

Gebeliğin başlangıcı ve sağlıklı olarak devam etmesi endokrin faktörlerin kontrolündedir. Gebelik öncesinde kadınların çoğunda endokrin anomaliler yoktur. Ancak yaklaşık olarak gebelik kayıplarının %8-23'si endokrin faktörlerin sonucudur (12). Luteal faz eksikliği, hiperprolaktinemi, polikistik over sendromu, tiroid hastalıkları, hipoparatiroidizm, kontrol edilemeyen diyabet, azalmış over rezervi tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde yer almaktadır.

2.1.1.3.1. Troid hormon eksikliği

Tiroid hormonları gelişen fetusun varlığı için esansiyeldir. Hipotroid bir kadının gebeliği sırasında ihtiyacı olduğu tiroksin tedavisi normalden daha fazladır çünkü tiroid hormon seviyeleri hem kendisi hem de gelişen fetus için ideal olmalıdır. 12. gebelik haftasının sonuna kadar fetusun tiroid bezleri gelişimi tamamlanmaz. Annenin yeterli tiroid hormon düzeyi sağlanamaz ise gebelik düşük ile sonuçlanacaktır. Gebeliklerin birinci trimesterin sonu ve daha geç tanı aldığı durumlarda tiroid hormon profili hakkında bilgisi olunamayan gebelikler düşükle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle gebelik tanısı alan kadında tiroid hormonları en kısa zamanda değerlendirilmelidir.

2.1.1.3.2. Luteal faz Defekti

Luteal faz yetmezliği, defektif korpus luteumu ifade eden gecikmeli endometrial gelişim ile birlikte olup yetersiz progesteron salınımı ile giden bir

durumdur. Başarılı bir implantasyon ve gebeliğin erken dönemdeki devamlılığı için progesteron gereklidir. Dolayısıyla progesteron eksikliği tekrarlayan düşüklere neden olabilir.

IVF programına alınan infertil hastalarda luteal faz desteği için GnRH agonisti kullanımı ile gebelik sonuçlarının değerlendirildiği randomize çalışmaların metaanalizinin konu alındığı bir çalışmada i.m. hCG ile i.m. progesteron uygulamasının gebelik oranlarında anlamlı fark yaratmadıkları anlaşılmıştır. Ancak i.m. progesteron kullanımının oral ya da vaginal kullanımına göre gebelik sonuçlarında daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (13).

2.1.1.3.3. Polikistik Over Sendromu, Luteinizan Hormon Hipersekresyonu ve Hiperandrojenemi

PCOS (polikistik over sendromu), infertilite ve düşük ile ilişkilidir. Polikistik overler, yüksek luteinizan hormon ve hiperandrojenemi, PCOS'nun klasik bulgularıdır ve tekrarlayan düşüklere için risk faktörleridir. PCOS olgularının %36-56'sında TGK saptanmaktadır. PCOS olgularında gebelik kaybı luteinizan hormon (LH), testosteron, androstenedion artışı ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında fertil gruba göre de sadece insülin direnci (PCOS olmadan) olan olgularda da TGK sıklığı artmaktadır. Hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artışı, uterin vasküler dirençte düşüklük oluşturarak gebelik kaybına neden olduğu düşünülmektedir (14,15).

2.1.1.3.4. Diabetes Mellitus

Pregestasyonel diyabet gebelik komplikasyonları riskini arttırarak maternal, fetal ve yenidoğan döneminde olumsuz etkiler doğurur. Diyabet ayrıca kongenital malformasyon ve spontan abortus riskini de arttırmaktadır (16). İyi kontrollü diabetes mellituslularda ve tedavili tiroid disfonksiyonunda düşük riski artışı olmamaktadır (4)

2.1.1.4. Genetik Faktörler

Embriyonun kromozom anormallikleri ilk trimesterde sporadik düşüklerin en azından %50'sini oluşturmaktadır.. Dengeli translokasyon taşıyıcıları her ne kadar fenotipik olarak normal olsalar da, gebeliklerinde yüksek düşük belirtisi ve doğacak canlı çocuklarında dengesiz kromozom aranjmanı nedeniyle kongenital anomaliler görülme riski artmıştır.

2.1.1.4.1. Fetüse veya Abort Materyaline Ait Kromozomal Anomaliler

Gebelik kayıplarının %80'ninden fazlası birinci trimesterde meydana gelmekte ve vakaların %53'ünde kromozom anomalisi saptanmaktadır. Tekrarlayan düşüklere neden olan fetal anomalilerin araştırılması amacıyla abort materyalinden, amnion sıvısı, CVS ve kordon kanından kromozom analizleri yapılmaktadır (17). Genel olarak abort materyalinde saptanan kromozom anomalilerine bakacak olursak (17):

Tablo 5. Düşük materyallerinin kromozomal yapısı

Kromozomal yapı	İnsidans
Normal (46 XX, 46 XY)	%46
Anormal	%54
Otozomal trizomi	%31
Monozomi X (45 X)	%10
Triploidi	%7
Tetraploidi	%2
Diğer	%4

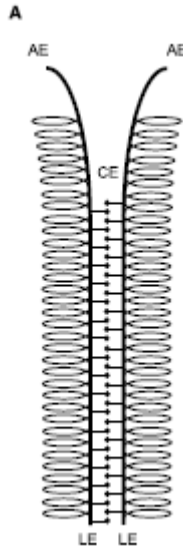
Genetik faktörler %20 oranında rol oynamaktadır. Genetik anomaliler fetal ve paternal kaynaklı olabilmektedir. Bu anomalilerin saptanması; tedavi algoritmasının belirlenmesi ve tedavi masraflarının düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (1).

TKG olan kadınların %75'inde embrionik anomali ve boş gebelik tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 233 missed abort olgusunun 200'ünde anensefali,

ensefalosel, spina bifida, sindaktili, psödo-sindaktili, polidaktili, pençe el gibi fetal anomaliler embriyoskopi ile saptanmıştır (18).

2.1.1.4.2. SYCP3 Gen Mutasyonu

Sinaptonemal kompleks mayoz I'in profaz aşamasında homolog kromozomlar arasındaki bağlantıyı yapan üç parçalı bir proteindir. SYCP3 (MIM 604759) sinaptonemal kompleksin aksial ya da lateral elementinin esansiyel olan komponentidir.



Şekil 1. Sinaptonemal kompleks

A: Sinaptonemal Kompleksin Çizimi: AE, aksial element; LE, lateral element; CE, santral element. SYCP3 AE ya da LE'in esensial olan parçasıdır.

Yapılan bir çalışmada SYCP3 genindeki mutasyon kromozomal ayrılma bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (19).

2.1.1.4.3. Oosit Mitokondri Mutasyonu

İnsan mitokondrisi sirküler çift zincirli DNA taşır. Maternal mitokondri insan oositindeki ve erken embriodaki en önemli organellerdir. Mitokondrinin temel görevi hücresel oksidatif ATP üretimidir. Diğer önemli görevi olan apoptozis embrionik gelişim için çok önemli görev üstlenmektedir. Mitokondrinin embriyonun gelişiminde çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Mitokondrinin ATP üretim kapasitesi ya da apoptozis kaskadını aktive edebilme yeteneği embriyonun uterus içerisindeki varlığını

belirlemektedir. Yetersiz mtDNA kopyası ya da ATP seviyesini etkileyen nokta mutasyonları, kromozomal işlevlerin yerine getirilmesini engelleyip preimplantasyon döneminde embrio gelişimin duraklamasına neden olabilmektedir (20).

2.1.1.4.4. HLA-G Polimorfizmi

İnsan lökosit antijeni-G fetomaternal yüzeydeki ekstrasvillöz trofoblast popülasyonu tarafından eksprese edilir. HLA-G'nin hücrel adezyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve blastokistin endometrial epitel hücrelere adezyonunu sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlardaki HLA-G'de polimorfik olarak farklılık olmadığı gösterilmiş olsa da (21) son çalışmalarda tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili farklı HLA-G proteinlerinin (HLA-G 0105N) (22), HLA-G 0104 (23), HLA-G 0103 (21) varlığından bahsedilmektedir.

2.1.1.4.5. TNF- α Geni

İnflamatuar hücrelerden salınan TNF- α gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur. Gebe insan çalışmaları başarılı gebelikte Th2 tip immünitinin önemi anlaşılmıştır. TNF- α hormon sentezi, embrionik gelişme, plasental fonksiyonlarda düzenleyici rolü olan bir Th1 sitokindir. Farelerde yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın artmış seviyeleri gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Murin modellerindeki çalışmalarda da TNF- α blokajı ile stress ile indüklenen düşüklerin önüne geçildiği gösterilmiştir. Bu da TNF- α 'nın direk etki ile doku hasarına neden olabileceğini düşündürmüştür (24).

2.1.1.4.6. TGF Süperailisi

Menstürel siklusun her evresinde TGF β _S ailesine ait çeşitli moleküller sentezlenmektedir. Üç TGF β _{S(1,2,3)} izoformu hem epitel hem de stromal hücrede lokalizedir. TGF β ₁, TGF β ₂ sentezi menstürel siklus boyunca değişiklik göstermezken, TGF β ₃ geç sekretuar fazla yüksek miktarda sentezlenir. Bu da TGF β ₃'ün endometriyumun implantasyona hazırlığında rolü olduğunu düşündürmektedir (25).

Son çalışmalarda MMP₂ gen ekspresyonu ve bu genin implantasyona etkileri üzerinde durulmaktadır ve implantasyon sahasında MMP₂'nin aktivitesinin arttığı

gösterilmiştir (26-27). Skrzypezak ve arkadaşlarının çalışmasında TGK olan hastalar ve aynı sayıdaki kontrol gurubundan 7, 8.ve 9. günlerde alınan endometrial biopsiler incelenmiş ve bu dokularda $TGF\beta_2$, MMP_2 , MMP_9 , $TIMP_1$ ekspresyonu incelenmiştir. TGK olan kadınlarda endometrial dokuda $TGF\beta_2$ sentezinin 2,8 kat daha fazla iken, MMP_9 sentezinin belirgin oranda azaldığı saptanmıştır (27).

2.1.1.4.7. Annexin A5

Annexin A5 (plasental antikuagulan protein) annexin ailesinin bir üyesidir. Extrasellüler olarak bulunan birkaç annexinden biridir. Kuagulasyon kaskadını; aniyonik fosfolipidlere Ca aracılı bağlanma özelliği ile trombosit agregasyonunu bozma ve doku faktörünün hücre yüzeyine taşınmasını inhibe etme şeklinde iki ana yol ile inhibe etmektedir. Plasental sinsisyotrofoblastların apikal yüzeyinde bulunur ve antifosfolipid antikorları varlığında inhibe olurlar. Annexin A5 geni 4.kromozomda yer alır (4q27), 12 adet kodlanan exon ve bir transile edilmeyen exondan oluşur (28).

Kuagulasyon kaskadındaki yeri ve plasental hücrelerce sentezlenmesi, annexin A5 genindeki varyasyonların trombotik süreç ve bununla birlikte gelişen TGK'ları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. 2007 yılında Baogdanava ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annexin A5'in M2 promotör hablotipinin Alman kadınlarda TGK ile ilişkili olduğu bulunmuştur (28).

Ayrıca plasentada annexin A5 sentezindeki azalmanın gebelik kaybına yol açan tromboz için ortam oluşturduğu düşünülmektedir. Preeklampitik hastalarda plasental trofoblastlarda annexin A5 ekspresyonunun azaldığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (29).

2.1.1.5. Otoimmün Faktörler

2.1.1.5.1. Antifosfolipid Antikorlar

Antifosfolipid antikorlar negatif yüklü fosfolipidler ile kompleks yapan proteinlerdeki antijenik belirleyici bölgelerle etkileşen heterojen otoantikör ailesidir. TGK etyolojisinde klinik önemi en fazla olan üç AFA tipi; lupus antikuagulan (LA), antikardiolipin antikorlar (ACA) ve anti beta-2 glikoproteini I'dir (30).

Fosfolipid antikorları hücre membranının komponentleridir. Plazenta yapısında yeralan hücreleri bir arada tutar. Fizyolojik koşullarda aniyonik fosfolipidler; plazma membranının iç yüzeyinde yer alırlar.

Antifosfolipid antikorların neden olduğu trombozların mekanizması farklı bir çok mekanizmanın sonucu olarak açıklanabilir. Antifosfolipid antikorlar tek başlarına fetal kayıba neden olmazlar. Damar duvarına iç yüzeyden başlayarak hasarlar ve hasar gören bu bölgelerde pıhtı oluşur. Bu da plasental beslenmesinin azalmasına ve fetusun gelişme geriliğine yol açar (31). Ayrıca antiphospholipid antikorları trofoblast yüzeyindeki annexin V molekülünü uzaklaştırarak aniyonik fosfolipidlerin açıkta kalmasına neden olur ve bu da trombin üretiminde artış ile sonuçlanır.

Yapılan bir çalışmada yetersiz trofoblast invazyonu ve intervillöz trombozun antifosfolipid ilişkili TGK'daki temel histolojik anormallik olduğu gösterilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada antifosfolipid antikorların extra-villöz trofoblast farklılaşmasını da bozduğu gösterilmiştir (33). Başka bir çalışmada da tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), IL-6 gibi sitokinlerin antifosfolipidlere bağlı trombozlara aracılık yaptığı gösterilmiştir (33).

Antifosfolipid sendromu tanısı için aşağıda verilen klinik kriterlerinden bir tanesinin ve ek olarak en az altı-sekiz hafta arayla alınan iki örnekte ACA, LA'nın pozitif olması gerekmektedir (34):

- üç kez ilk trimester gebelik kaybı veya
- bir kez midtrimester gebelik kaybı veya
- otuzüedi haftadan evvel doğumu gerektiren ciddi preeklampsi, IUGR veya ablasyo varlığı.

Antifosfolipid antikorların protein C antikuagulan sistemine de zarar verdiği düşünülmektedir (35).

2.1.1.5.2. Non-APA Faktörler

Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan hastalara ANA (anti nükleer antikor)'ların yüksek düzeylerde saptanması farklı otoimmün etkenlerin de

olabileceğini düşündürmektedir (36). Fetal kayıp ayrıca yüksek tiroglobulin antikoları ve tiroid peroksidaz antikolar ile ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların yaklaşık %31'inde bu antikoların pozitifliği saptanmıştır. Normal gebelik öyküsü olan hastalarda %10-18 oranında anti-tiroglobulin ve anti-tiroperoksidaz antikoları pozitif saptanmıştır. İmplantasyon sırasında trofoblastik mononükleer hücrelerin endovasküler göçü olduğu saptanmıştır ve bu göç antiendotelial hücre antikoları ile inhibe edilip fetal kayıplar ile sonuçlanabilir (37).

2.1.1.5.3. Tiroid Otoimmunitesi

Bir çok çalışmada mekanizması net olarak açıklanamasa da tiroid otoimmunitesi ile tekrarlayan düşükler arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Muhtemel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Feto-plasental üniteye karşı vücudun verdiği aşırı reaksiyon: Tiroid otoimmun hastalığı olan kadınlar daha uyarılabilir yapıda bir immün sisteme sahip olabilirler. Çalışmalar şunu göstermiştir ki; APA'nın varlığında düşükler 22 gestasyonel haftada, tiroid antikor taraması olan hastalarda fetal kayıp fetusun anne tiroidlerine kritik düzeyde bağımlı olduğu 1. trimesterde gerçekleşmektedir (38).
- 2) Tiroid otoantikolarının varlığı konsepsiyona engel olarak infertilite faktörü olabilir. Tiroid otoantikorlu olan kadınların gebelikleri daha geç yaşlarda olmakta ve yüksek düşük riski ile karşı karşıya kalmaktadırlar (38).
- 3) Ötiroid kadınlardaki tiroid otoantikolarının varlığı tiroid hormon konsantrasyonlarında minimal eksilme ve ya tiroid bezi gebelik ürününe adaptasyonda yetersiz kalabilir. Ek olarak TSH'nın ortalama serum değerleri tiroid otoantikoları olan kadınlarda olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Bu durum tiroid hormonlarına daha fazla gereksinim duyulan gebelik durumunda düşük tiroid rezervine yol açabilir. Dahası tiroid otoantikoları pozitif olan kadınlarda serum TSH seviyeleri gebelik

başladığında düşmeye başlar ve gebelerin%19'unda TSH seviyeleri yüksek saptanmaktadır (39).

Tiroidin tedavisinin gebeliğin erken dönemlerinden itibaren verilmeye başlandığında düşük sayısının azaldığı görülmektedir. Çünkü maternal otoimmün tiroid hastalığında düşükler ilk trimesterde gerçekleşmektedir (40).

Unutulmaması gereken bir nokta da selenyum ve iyod gibi tiroid hormon sentezinde sorumlu maddelerin eksikliğinde de tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilmektedir. Gebelik boyunca selenyum uygulamasının tiroid otoantikör konsantrasyonlarını düşürdüğü saptanmıştır (41).

2.1.1.6. Hematolojik Nedenler

2.1.1.6.1. Hemostaz, İnflamasyon ve Koagülasyon Sistemi

Hemostaz kanama kontrolünden sorumlu defans mekanizmasıdır. Damar duvarının hasarı ile başlar, trombosit aktivasyonu, kuagülasyon kaskadı, doğal antikoagulan ve fibrinolitik sistem aktivasyonu ile devam eder. İnflamasyon yaralanma ya da enfeksiyona bağlı gelişen doku hasarının tarihidir. Kuagülasyon ve inflamasyon sistemleri ortak kısa yollar ile aktive edilirler. İntrensek kısa yol hasarlı yüzey ile FXII'nin kontakt aktivasyonu ile başlar. Bunu FXI ve FIX'nin aktivasyonu ile devam eder. Sonunda Ekstrensek yol ile birlikte ortak yolun başlangıcındaki FX aktive olur.

Zedelenen doku veya damar bölgesinden doku faktörü açığa çıkar. Doku faktörü-FVII a kompleksi etkisi ile FIX aktive olur ve ortak yolun ilk basamağındaki FX aktive olur ve pıhtılaşma kaskadı başlatılır.

Hasarlanan damar dokusu ile uyarılan trombositler sitokinler, büyüme faktörleri, çeşitli proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur. Doku faktörü ve trombin inflamasyon ve kuagülasyon sistemlerini birleştirmede aktif görev yapar. İnflamatuvar sitokinler, lökositlerde ve endotel hücrelerde doku faktörünün ekspresyonunu indükler. FVIIa yada FXa ile doku faktörü'ün kompleks oluşturması inflamatuvar süreçlerin başlatılmasında direkt etki oluşturur (42).

Doğal antikoagulanlar arasında en önemli üç tanesi; doku faktörü kısa yolu inhibitörü, antitrombin, protein C/S'dir. Trombin endotelial trombomoduline bağlanır, protein C ve kofaktörü olan protein S aktive olur, FVa ve FVIIIa inaktive edilerek koagulasyon kaskadı kontrol altına alınır. Bu mekanizma ayrıca antiinflamatuvar rol üstlenmektedir (42).

Heparin antitrombin III ile trombin arasında köprü görevi yapmaktadır.

2.1.1.6.2. Gebelik Boyunca Gelişen Koagulasyon Değişiklikleri

Östrogen total Protein S seviyelerini düşüşe neden olurken ve C4b seviyelerinde yükselmeye neden olur. Bu da gebelikteki koagulan faktörlerinde özellikle de faktör II, VII, VIII, IX, X ve Willebrand faktör seviyeleri yükselişe protein S seviyelerinde ise ilk trimesterden itibaren %40-%60'a kadar düşüşe neden olur. Ayrıca postpartum 3 ay boyunca düşük seviyelerde seyreder. Artan Faktör V ve azalan protein S seviyeleri aktive olmuş protein C rezistansına yol açar (43).

2.1.1.6.3. Trombofili

Trombofili pıhtılaşmaya eğilim anlamına gelmekte ve batı popülasyonunun en az %15'ini etkilemektedir. Yenidoğanların %50'sinde venöz tromboemboli ile kendini gösterir. Gebelik ile ilişkili derin ven trombozunun ve pulmoner embolinin en önemli nedenidir. Trombofilinin neden olduğu obstetrik komplikasyonlar; tekrarlayan gebelik kayıpları, preeklampsi, IUGR, plasental dekolman olarak özetlenebilir (1).

2.1.1.6.3.1. Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V plazmada inaktive kofaktör olarak bulunur ve trombin tarafından aktive olur. Aktive olmuş Faktör V (Va), Faktör VIIIa ile birlikte protrombinin trombine dönüşümünde kofaktör olarak görev yapar. FV Leiden mutasyonu; 1691. nükleotid olan Adenin yerine Guanin geçmesi ve bunun Faktör V'in 506. pozisyonunda bulunan Argininin Glutamin ile yer değiştirmesiyle sonuçlandırıldığı nokta mutasyonudur. Bu da aktive protein C için hatalı bağlanma bölgesi oluşturarak F Va'nın daha yavaş aktive olmasına yol açar (43).

Aktive protein C rezistansı olan vakaların %95'inde FV Leiden mutasyonu saptanmıştır. FV Leiden mutasyonu otozomal dominant kalıtılır (1q21). Dolayısıyla tüm taşıyıcılar etkilenmiştir. Venöz tromboz riski heterozigot olgularda 3-10 kat, homozigot olgularda 50-100 kat artar (44).

F V Leiden heterozigot mutasyonu en sık kongenital trombofili nedenidir. Taşıyıcıların yaklaşık %2'sinde gebelikle ilişkili VTE gelişir ve en fazla puerperium döneminde meydana gelir. F V Leiden homozigot kalıtımı çok daha nadir görülmesine rağmen tromboz riskini Odds Ratio 34 oranına yükselir (45).

Normalde gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde active protein C rezistansı gelişmektedir. F V Leiden mutasyonu taşıyıcılarında 28. gebelik haftasından önce gebelik kaybı riski artmaktadır. Mutasyonu taşıyan fetuslarda kontrollere göre abort riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir. Taşıyıcı annelerde TGK riski ise 2 kat artmaktadır (45).

2.1.1.6.3.2. Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombin gen mutasyonu TGK olgularının %4-9'unda görülür. Kalıtsal trombofililer arasında ikinci sıklıkta görülen protrombin G20210 gen mutasyonu ilk kez 1996 yılında Poort ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Geniş serileri kapsayan meta-analiz sonuçlarına göre, protrombin gen mutasyonu tüm TGK'yı, ilk trimester TGK ve geç dönemdeki fetal kayıpları iki-üç kat arttırmaktadır. Protrombin genindeki 20210. pozisyondaki Adenin yerine Guanin geçmesi ile protrombin mRNA 3' end sentezi artar ve transkripsiyon hızından bağımsız olarak protrombin sentezinin artması ile sonuçlanır. Heterozigot hastalarda gebelikte VTE insidansı %2.3'e ve puerperiumda VTE insidansı %1.9'a yükselirken homozigot taşıyıcılarda %26'ya ulaşır (45).

2.1.1.6.3.3. Kombine Heterozigot Mutasyon

F V Leiden ve Protrombin gen mutasyonunun birlikte olmasıdır. Çok nadirdir ve Kafkas popülasyonunun %0.01'inde görülür.

2.1.1.6.3.4. Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III olarak da bilinen antitrombin; karaciğer hücreleri ve endotel hücrelerinden sentezlenen doğal bir glikoproteindir. Trombinin temel inhibitörüdür ve ayrıca pıhtılaşma faktörlerinden FX, FIX, FXI, FXII ve FVIIa'ya bağlanmış doku faktörünü inhibe eder. Heparin varlığında inhibitör aktivitesi 5000-40.000 kat artar (46).

Antitrombin (AT) eksikliği heterogen bir bozukluktur:

1. Tip-I eksikliği: AT molekülü az miktarda sentezlenir, dolayısıyla fonksiyonel testlerde bozuk bulunur. Şimdiye kadar bu eksikliğe neden olan 39 mutasyon bildirilmiştir.
2. Tip-II eksikliği: Varyant AT molekülüdür. AT miktarı normal, fonksiyonu bozuktur. Bunun 3 tipi vardır:
 - Tip II RS: AT'nin reaktif site defektidir. 11 mutasyon tanımlanmıştır.
 - Tip II HBS: Heparin binding site defektidir. 11 mutasyon tanımlanmıştır.
 - Tip II PE (Pleitropic Effect): Multipl fonksiyonel defektir. 9 mutasyonu tanımlanmıştır.

Antitrombin eksikliği ilk tanımlanmış kalıtsal trombofilidir ve trombofili nedenleri arasında en trombojenik olandır. Eksikliği nadirdir ve toplumda 600-1000 kişide bir görülür. Tedavi almayan hastalarda tromboembolik atak riski %70-90'nın üstündedir (47). Gebelik venöz trombo emboli riskini gebe olmayan kadınlara göre 4-5 kat arttıran bir durumdur (48). Gebelikte antitrombin eksikliğinde VTE riski daha fazla yükselir ve bir çalışmaya göre %73'e kadar ulaşır (45), puerperiumda ise %30 oranında devam eder (47).

2.1.1.6.3.5. Protein C ve Protein S Eksikliği

Protein C ve protein S, karaciğerde vit K bağımlı sentezlenen proteinlerdir. Protein S ayrıca megakaryositlerde sentezlenir. Protein C aktive edildiğinde F Va ve F VIIIa'yı inhibe eder. İnhibitör etkisi Protein S'in kofaktör etkisi ile artırılır.

Protein C ve S eksikliği popülasyonda nadir görülür ve toplumun sırasıyla %0,2-0,5 ve %0,03-0,2'sini etkiler.

PC pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sırasında trombin tarafından kesilerek aktive protein C (APC) halini alır. APC, FVa ve FVIIIa'yı selektif olarak proteolize uğratar. PC geni 2. kromozomdadır (2q13-2q14). PC geninde şimdiye kadar 160'dan fazla mutasyon tarif edilmiştir.

İki tip eksiklik tanımlanmaktadır:

1) Tip I PC eksikliği: Hem PC miktarı hem de fonksiyonu azalmıştır, dolayısıyla fonksiyonel testlerde bozuk ile sonuçlanır.

2) Tip II PC eksikliği: PC miktarı normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur.

PS, APC'nin FVa ve FVIIIa'yı inaktivasyonunda nonenzimatik kofaktördür. Plazmada %40'ı serbest, %60'ı C4b- bağlayıcı protein (C4b-BP) ile bağlı dolaşır. Sadece serbest kısmı APC'ye kofaktörlük yapar. PS kinaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir, bu reaksiyon APC'den bağımsızdır. PS ayrıca tirozin kinaz reseptörüne ve damar düz kas hücrelerinde spesifik reseptörlere bağlanarak hücre proliferasyonuna katılır (49). PS geni 3. kromozomdadır (3p11.1 - 3p11.2). Üç tip eksiklik tanımlanmıştır:

1) Tip I PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları azalmıştır ve fonksiyonel testlerde bozuk bulunur.

2) Tip II PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları normaldir, fonksiyonu bozuktur.

3) Tip III PS eksikliği: Total PS miktarı normaldir, serbest PS miktarı azalmıştır, fonksiyonel test bozuktur.

Gebelik sırasında Protein S eksikliği tanısı konulamaz, çünkü östrogen varlığında Protein S seviyesi fizyolojik olarak düşer. Tanı ancak doğumdan ya da östrojen tedavisi bırakıldıktan 3 ay sonra araştırılabilir. Ayrıca 1.derece akrabalarda PS seviyeleri bakılarak ailesel eksiklik araştırılabilir (43). Doğal antikoagülan olan PC, PS ve AT eksikliği nadir görülür. PS, PC eksikliği ile faktör Va, VIIIa inaktivasyonu, AT eksikliği ile de trombin ve diğer enzimlerin inaktivasyonu bozulur ve tromboz riski artarak fetal kayıp riski artmaktadır. PS, PC veya AT eksikliği olan

ailelerde, olmayanlara göre hem erken hem de geç fetal kayıp riskinde iki kat artış olmaktadır. Ancak literatürde fetal kayıp, dogal antikoagulan eksikliği ile ilgili araştırmalar tartışmalı sonuçlar vermektedir. Geniş serili meta-analiz sonuçlarına göre PS eksikliğinde TGK riskinde 15 kat, 22 hafta sonrası geç fetal kayıp riskinde ise yedi kat artış saptanırken, protein C ve antitrombin eksikliği ile fetal kayıp riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (50).

2.1.1.6.3.6. Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Polimorfizmi

Artmış homosistein ve azalmış folat seviyeleri arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili bulunmuştur. Oysaki son randomize, plasebo-kontrollü çalışmalara göre hiperhomosisteinürlü hastalarda; folat, pridoksin ve Vit B12 kullanılarak homosistein seviyeleri normale indiğinde VTE tekrarlama oranında (9) ya da ilk atağın ortaya çıkmasında (51) azalma olmadığı sonucuna varılmıştır. Ek olarak homosistein seviyeleri gebelikte %50 oranında azalır ve folat tedavisi nöral tüp defektlerini engellemek için gebelikte rutin olarak verilir (45).

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen spesifik nokta mutasyonu (C677T) termolabil enzim aktivitesine neden olup, homosisteinin remetilasyonu bozular. Bu enzim homozigot mutasyonu genel popülasyonda %10-20 oranında görülüp hafif hiperhomosisteinemiye neden olup plasental vaskülopati yaparak fetal komplikasyonlara neden olduğuna inanılmaktadır. Heterozigot mutasyonda hiperhomosisteinemi olmaz, arteriyel-venöz tromboz ve gebelik komplikasyonu için risk oluşturmaz. Birkaç araştırmada homozigot mutasyonun TGK'ya neden olduğu söylenmesine rağmen, meta-analiz sonuçlarına göre tekrarlayan erken ve geç gebelik kaybı ile ilişkisi yoktur (52).

2.1.1.6.3.7. Trombomodulin

Trombomodulin 559 aminoasitten oluşan ve temel olarak büyük damarların endotel hücrelerinde, plasental sinsityotrofoblastlarda sentezlenen glikoprotein reseptörüdür. Sağlam endotelde trombomodulin trombin ile kompleks oluşturur ve bu kompleks PC'nin APC'ye dönüşmesini sağlar.

2.1.1.7. Alloimmun Faktörler

Plasenta gebelik boyunca maternal immün reaksiyonu engelleyen bir barier olarak görev yapar. Gebeliğin başlangıcında bu görevi mekanik yapısı ile yapar. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde trofoblastların yüzeyindeki histokompatibil antigenler de barier görevine katılır. Gebelik boyunca maternal immün sistem çeşitli alloantikörlerin sentezini indükler, bu antikörler trofoblastları sararak maternal immunitenin sitotoksik cevabından korur. Yapılan çalışmalarda bu alloantikör sentezinde eksikliğinde gebeliklerin fetal kayıp ile sonlanabileceği gösterilmiştir (53).

2.1.1.7.1. NK (Natural Killer) Hücre Sitotoksitesi

NK (natural killer) hücreler istilacı trofoblastlara karşı immün savunmada anahtar rol oynar. Aynı zamanda TNF-alfa tarafında NK hücreler aktive edildiğinde trofoblastlarda apoptozu indükleyerek düşüklere yol açabilirler. Yapılan bir çalışmada sağlıklı fertilitesi olan gebe ve gebe olmayan kadınlara göre, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda periferik kanlarında CD56+ NK hücre sayısı daha fazla saptanmıştır. Dolayısıyla gebelikte ve gebelik öncesi kanda bakılan CD56+ NK hücre sayısı tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda gebelik sonuçları hakkında önceden bilgi verebilir.

TGK olan kadınlarda implantasyon sahasının immunhistokimyasal incelemesinde; aktive lökositlerin ve CD57 NK sayısının önemli oranda artmış olduğu saptanmıştır. Bu da TGK'daki muhtemel patofizyolojiyi açıklayabilir. TGK olan kadınlardaki uterus NK hücreleri trofoblast yüzeyindeki HLA-Cw moleküllerine spesifitesinin eksik olduğu dolayısıyla NK hücre aktivitesinin inhibisyonu bozulmakta ve embriyo yabancı hücre reaksiyonundan korunamamaktadır (54).

2.1.1.7.2. NK T hücreler

Desidua bulunan TCR alfa-beta lenfosit popülasyonunun üyesi olan CD3⁺ T hücrelerin bir kısmı NK hücre markırı olan CD56 eksprese etmektedirler. Bu hücrelere NK T hücreler denir. Bu hücreler NK ve T hücreleri tanıyan CD3⁺/CD56⁺ reseptörleri içerirler ve CD3⁺ insan desidual hücrelerinin %0.48'ini oluştururlar.

Normal gebelikte desidual NK T hücrelerin oranı periferik hücreler ile aynıdır. Ancak missed abortus ve TGK'da desidual NK T hücre oranı daha periferik kandan daha düşük saplanmaktadır (55).

2.1.1.7.3. Th1-Th2 Dengesi

Gebelik boyunca maternal immüniteyi temel olarak sıvısal bağışıklık sistemi oluşturur (56).

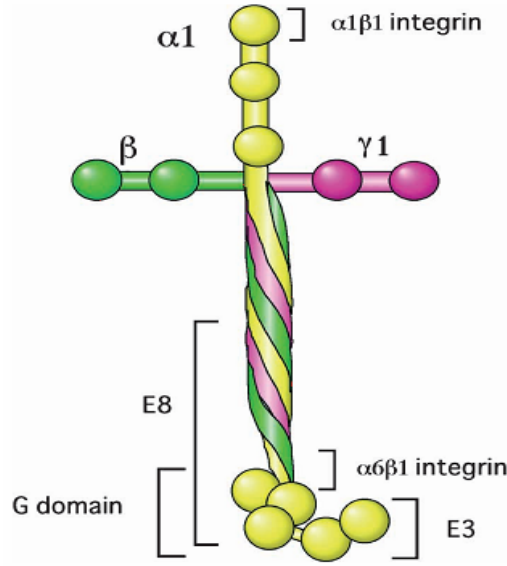
Feto-maternal yüzeyde Th2 sitokin cevabı trofoblastlar ve desidual lökositler tarafından yönetilir. Spontan düşükten sorumlu tutulan 2 temel sitokin mevcuttur; TNF-alfa ve IFN-gama. Bu sitokinler in vitro ortamda trofoblastların apoptozunu indükler. Ek olarak IFN-gama ve TNF-alfa Fas ekspresyonunu uyarır ve trofoblastların Fas aracılı apoptozusa duyarlılığını artırır. Fas/Fas ligandı sistemi hücre proliferasyonunu kontrol eden en önemli kısa yoldur. Bu nedenle Fas ekspresyonunun artırılması gebelik kaybının indüklenmesi ile ilişkili olabilir (57).

2.1.1.7.4. Regulator T Hücreler

Regulator T hücreler (Treg) periferik kandaki CD4 ve CD25 eksprese eden CD4⁺ alfa-beta T lenfositlerdir. Gebelik süresince estradiol ve TGF- β 'nin etkisi ile CD4⁺CD25⁻ Treg hücre prekürsörleri; CD4⁺CD25⁺ hücrelere dönüşür.

Fertil ve gebe olmayan kadınlarda CD4⁺25⁺FoxP3⁺ Treg hücreler serum östrojen seviyelerine paralel olarak folliküler faz boyunca sentezlenir. TGK öyküsü olan kadınlarda bu Treg hücrelerin hem folliküler hem de luteal fazla sayılarının postmenapozal dönemde olduğu gibi düşük olduğu saptanmıştır. Düşük sayıya ek olarak TGK olan kadınlarda Treg hücre aktivitesi bozuk olarak saptanmıştır (58).

2.1.1.7.5. Anti Laminin 1 Otoantikorları



Şekil 2. Laminin yapısı: E3 ve E8 laminin-1'in preteolitik fragmanları. $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrinleri laminin-1'in integrin bağlayıcı kısımlarıdır.

Laminin-1 embrionun implantasyonu ve plasantasyonu, embriogenez aşamasında en erken sentezlenen proteinlerden biridir. Basal membranın temel komponenti olan bir glikoproteindir. 3 subünitesi vardır; alfa-1, beta-1 ve gama 1 zincirleri.

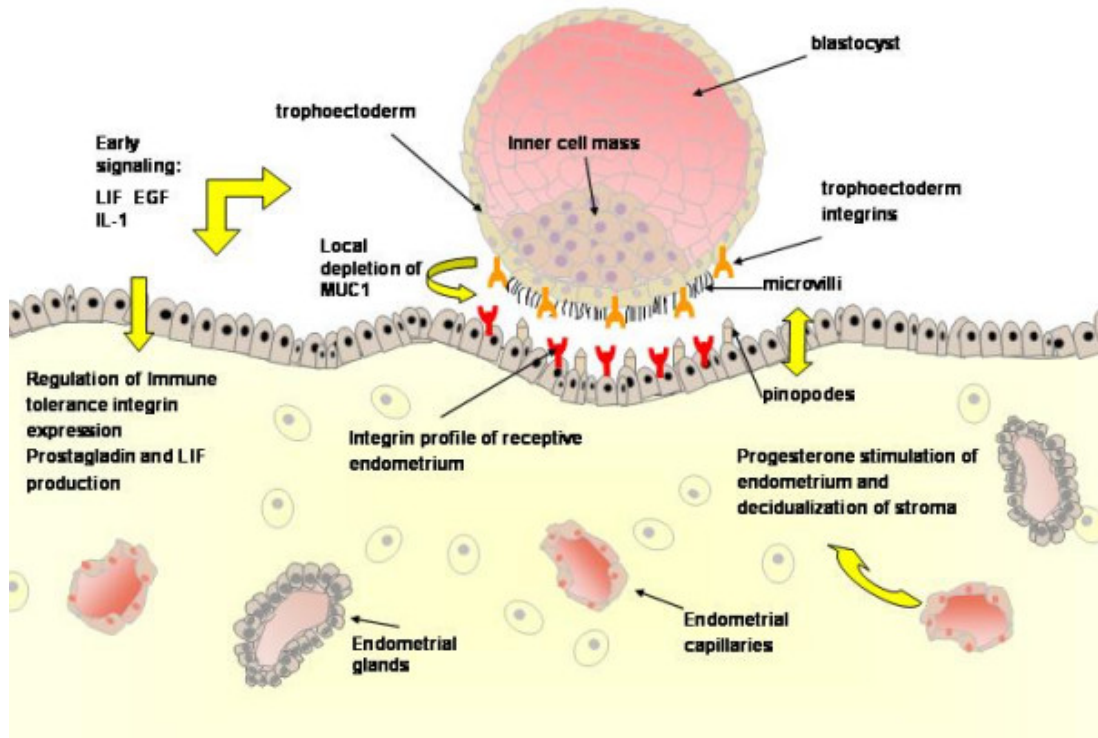
Lamininlerin çeşitli işlevleri vardır; hücre adesyonu, göç, proliferasyon, farklılaşma. Erken embriodan kaynaklanan Laminin-1 tip IV kollagen sentezini artırır ve peri-implantasyon aşamasında trofoblastların maternal matrikse tutunmasında görevlidir. Anti- Laminin otoantikorları ilk kez 1989 yılında Carey ve Klein tarafından üreme bozukluğu olan maymunlarda saptanmıştır. Sonrasında Weeks'in 1989 ve Chambers'ın 1995 yılındaki çalışmalarında maymunların fare laminin-1 yada laminin-1 peptidleri ile immunize edildiğinde embriyotoksik belirtilerin ve spontan abortların oluştuğu saptanmıştır. Inagaki'nin 2001 yılındaki çalışmasında kandaki Ig G anti-laminin-1 antikorları insanda TGK'dan sorumlu olduğu bulunmuştur. Bu makalede TGK ile başvuran 177 kadında %31.1 oranında IgG anti-laminin-1 antikorları saptanmıştır. Ayrıca bu antikorların seviyeleri TGK olan kadınlarda sağlıklı gebe ve gebe olmayan kadınlara oranlara çok daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla; $P=0.0043$ ve 0.0073). IgG anti-laminin-1 otoantikorları pozitif olan TGK olan kadınlarda negatif olan kadınlara oranla sonraki

gebeliklerinde canlı doğum oranları önemli oranda daha az saptanmıştır (P=0.032) (59).

2.2. Blastokistin İmplantasyonu

İmplantasyon süreci fertilizasyondan sonraki 6-7 gün içinde başlar ve temel olarak 3 evreden oluşur: appozisyon, adezyon ve invazyon. Appozisyon ilk evredir; apikal uterus epiteli yüzeyindeki mikroprotrüzyonlar olan pinodopodlar, blastokistin yüzeyindeki apikal sinsisyotrofoblastların mikrovillüsleri ile hücreler arası ilişkiye girer. İkinci basamak adezyondur; blastokist ve uterus epiteli arasındaki yüksek fiziksel etkileşim ile gerçekleşen yapışmadır. Son evre; invazyon evresidir. Sinsisyotrofoblastlar uterus epitel hücrelerine penetre olur ve bunu mononükleer sitotrofoblastların uterus epitelinin derinliklerine, myometriuma ve uterus damarlarına infiltrasyonu ile devam eder. Villöz sitotrofoblast hücreleri villüslerin tepesinde yer alır, bazal membranın altında çoğalıp maternal spiral arterlere invaze olur ve endovasküler trofoblast hücrelerini oluştururlar. Trofoblast invazyonu ve migrasyonu temel olarak trofoblastların kendileri ve maternal mikroçevre tarafından kontrol edilir (60).

Appozisyon, adezyon ve invazyon aşamalarında; blastokist endometrium arasındaki ilişkiyi oluşturmaktan sorumlu olan moleküller uzun zamandır çalışılmaktadır. Bu moleküller arasında en önemli olanlar integrinler, MUC-1, ekstrasellüler matriks proteinleri, implantasyondan sorumlu büyüme faktörleri olarak sıralanabilir.



Şekil 3. Blastokistin endometriuma yaklaşması aşamasındaki olaylar; hücre yüzeyinde gelişen pinodopodlar ve integrinler ile duyarlı hale gelen endometrium yüzeyi ve blastokist arasındaki ilişki.

İntegrinler menstürel siklusun midluteal evresi boyunca, progesteron cevabı altında, uterus epitel hücrelerinin apikal çıkıntıları olan pinodopodlar ortaya çıkar. Pinodopodların biyolojik yapısı tanımlanamamıştır. Fakat implantasyon sürecindeki kısa süreli varlıkları, blastokistin yüzeyel sinsisyotrofobalstlarının apikal yüzeyi ile ilişkiye geçip implantasyonu sağladıklarını düşündürmektedir. Blastokistin trofektoderm hücrelerinin pinodopodlara adezyonu, pinodopod membranında yer alan E-katedrin gibi adeziv moleküller aracılığıyla olmaktadır. İn vitro çalışmalarda trofektoderm ve pinodopodlar arasında hiçbir direkt ilişki olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca blastokistin, kültüre edilmiş endometriyum epitelyum hücreleri yüzeyinde pinodopodlar aracılığıyla yürüdüğü gözlenmiştir.

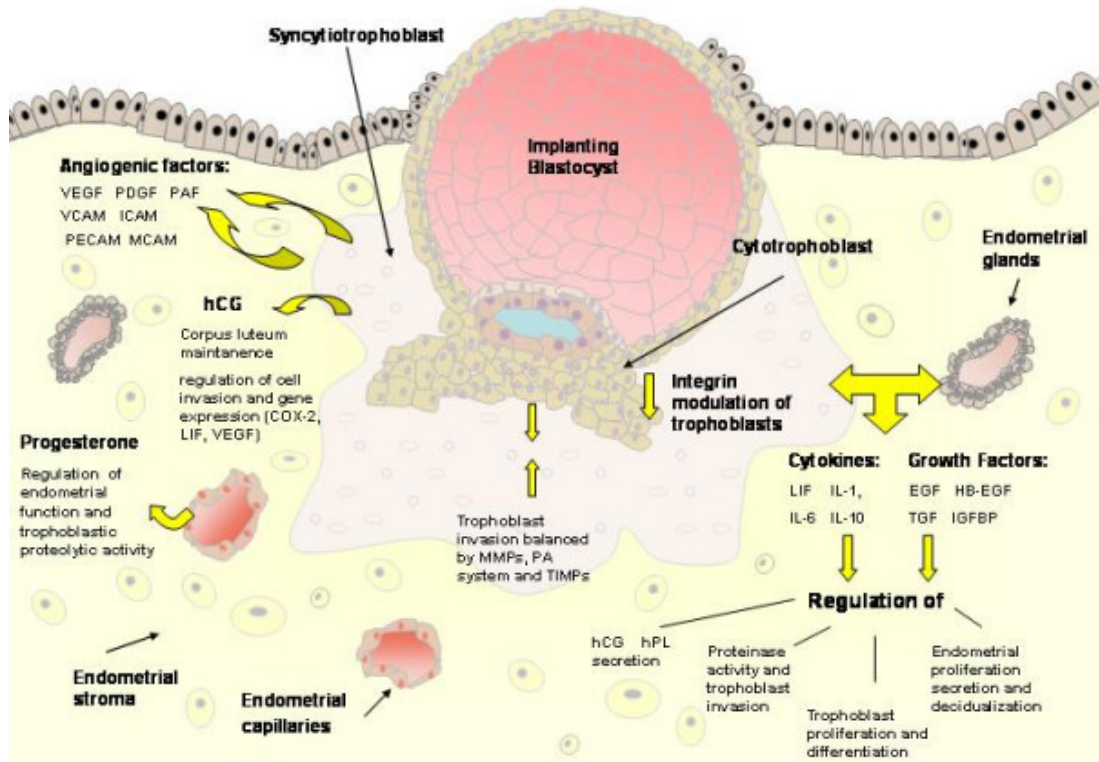
İntegrinler heterodimerik membran proteinleridir ve alfa ve beta subünitelerinden oluşur, çeşitli extrasellüler matriks (ECM) yapılarına bağlanma kapasitesi taşırlar ve migrasyon, invazyon, hücre iskeleti reorganizasyonu, hücresel sinyal iletimi gibi görevleri üstlenirler. Endometrial integrinler hormon bağımlıdır ve menstürel siklus boyunca değişkendir. Endometriyumun integrin içeriğinin başarılı

implantasyonda önemli görev üstlendiği düşünülmektedir (61). Embriyo yerleşimi sırasındaki integrinlerin ekspresyonunda $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha 4\beta 1$ integrinleri uterusu saptanmıştır (62). $\alpha V\beta 3$ embrionun adesyonu sırasında yüksek oranda sentezlendiği saptanmıştır ve eksik sentezinin infertilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63,64). Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 1$ integrinlerinin, implantasyon sürecinde düşük konsantrasyonda olduğu bulunmuştur (43). Trofoektodermda ayrıca çeşitli integrinler sentezlenmektedir; $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 5$ ve bu integrinler blastokist adesyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16). Farklı bir sürü molekülünde integrin molekülleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Örneğin IGF-1, ekstrasellüler trofoblast hücrelerinin migrasyonunu indüklemektedir.

Uterin hücre yüzey glikoproteinleri (örneğin MUC 1), trofoblast invazyonunda bariyer sağlar. MUC 1 endometrial dokuda proliferatif fazdan sekretuar faza doğru artar ve geç sekretuar fazda azalmaya başlar. Progesteron östrojenle birlikte MUC 1'in sentezini arttırırlar. Blastokistlerin implantasyon sahasında MUC 1'i lokal olarak tükettiği gösterilmiştir. Yani MUC 1 böylece embrionun uterusu girişinden 3 gün sonra blastokistin endometriuma blastokistin yerleşimini engelleyen anti-adeziv molekül gibi davranmaktadır (66)

Trofoblastik hücrelerin bazal membrana ve matriks proteinlerine tutunmasını sağlayan extrasellüler matriks proteinleri: kollogenler (Col), fibronektin (FN), laminin (LN), vitronektin (VN), trofin ve tastindir (66).

İmplantasyondan sorumlu büyüme faktörleri Epidermal growth faktör, Heparin bağlayıcı EGF –benzeri büyüme faktörü, Transforming Growth Faktör β , İnsülin benzeri growth faktör bağlayıcı protein-1, Sitokinler; Lökemi inhibitör faktör, İnterlökin-1, Hormonlar: Human koryonik gonodotropin, Progesteron, İnflamatuar Faktörler olan Kortiko-salgılatıcı faktör, Tumor nekrosiz faktör- α , Prostaglandinler, Extrasellüler matriks proteinazları; MMPs (Matriks metalloproteinazları), TIMPs (Tissue inhibitors of matriks metalloproteinazları), Serin proteinazları olarak sıralanabilir (66).



Şekil 4. İmplantе olan blastokitin şematik görünümü; trofoblastlar ve endometriyum arasındaki integrinler, büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlar ve proteazları da içine alan hücreler arası ilişki.

2.3. Plasental Histopatoloji

Plasenta çift 2 dolaşım sistemine sahip fetal gelişimden sorumlu organdır. Plasental trofoblastlar hemostaz ve plasental farklılaşmadan sorumlu koagülasyon ürünlerini sentezlerler. Gebelik boyunca fetal gelişim için gerekli olan uterin değişimler gerçekleşir; dilatasyon, spiral arterlerde aşırı genişleme, spiral arter endotelinde destrüksiyon ve trofoblastlar tarafından invazyonu. Sadece yeterli plasental kan akımı sağlandığında normal plasental gelişim sağlanabilir. Gebelikte meydana gelen normal uterin farklılaşmaların yetersiz olduğu durumlarda plasental gelişiminde yetersizliğe neden olur. Bu da intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), erken doğum, preeklampsi, gebelik toksemisi ile sonuçlanacaktır. Tekrarlayan gebelik kaybı ya da kötü gebelik sonuçları olan kadınlarda plasentadaki temel patoloji trombozdur (67).

2.4. Tekrarlayan Gebelik Kaybında Tarama

TGK öyküsü olan kadınlarda tarama kriterleri, risk faktörleri ile belirlenir.

Önceden tromboembolik atak geçirme öyküsü olanlarda tarama yapılmalıdır. Bu hastalarda trombofili saptanır ise antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Tromboembolik atak öyküsü olmayıp aile öyküsü olan hastalarda tarama konusu hala tartışmalıdır. Ancak birinci derece akrabalarda antitrombin III, protrombin gen mutasyonu, FV Leiden homozigot mutasyonu var ise hastanın yüksek risk taşıdığı düşünülerek tarama yapılmalıdır (68).

TGK öyküsü olup seconder yada tersiyer habituel abortusu olan hastalarda, önceki gebeliklerinde IUGR, preeklamsi, ikinci ve üçüncü trimesterde intrauterin fetal ölüm ve plasma dekolmanı öyküsü varlığında antifosfolipid sendromu ve herediter trombofililer araştırılmalıdır (68).

Tarama paneli olarak istenecek tetkikler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Trombofili tarama paneli

Yapılması önerilen tahliller	Yapılması önerilmeyen tahliller
Antitrombin- Heparin Kofaktör testi	Homosistein
APC Resistansı	MTHFR Polimorfizmi
Protein S-Protein C	PAI-1 polimorfizmi
Antifosfolipid antikolları	

Homosistein MTHFR polimorfizmi ve PAI-1 polimorfizmi ile TGK nedeni olması konusunda net veriler bulunmadığından TGK tarama panelindeki yeri netlik kazanmamıştır.

2.5. Tekrarlayan Gebelik Kaybında Tedavi

TGK öyküsü olan kadınlardaki APA ların varlığında tedavide; aspirin, heparin, IV immunoglobulin ve kortikosteroidler tekbaşına ya da kombine olarak randomize ve randomize olmayan klinik araştırmalarda kullanılmışlardır.

2.5.1. Unfraksiyone Heparin, Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin ve/veya Aspirin

Erken dönem klinik çalışmalarda TGK'daki temel patolojinin plasental trombozlar olduğu dolayısıyla antikoagulan tedavinin gebelikte başarı şansını arttırabileceği düşünülmektedir.

Warfarin, K vitamininin K vitamini epoksid durumuna dönmesini engelleyerek K vitaminine bağlı proteinlerin terminal bölgelerinin gama karboksilasyonunu bloke eder. Sonuçta pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un azalmasına yol açar. Ayrıca antikoagulan proteinler olan protein C ve protein S'i inhibe ederek erken dönemde prokoagulan etki oluşturur. Ancak gebelikte kullanımının teratojenik sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelikte kullanımı önerilmez.

Heparin, moleküler ağırlığı, antikoagulan aktivite ve farmakokinetik özellikleri ile heterojen bir yapı gösterir. Heparin çeşitli konumlarında sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakkarittir. Molekül ağırlığı ortalama olarak verilmektedir (3000-30,000 Da; ortalama 15,000 Da). Heparin molekülünün antikoagulan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombine (AT)'e gereksinim duyar. AT ile bağlanır. Böylece hem standart heparin hem de DMAH antitrombin yoluyla Faktör Xa'yı inaktive eder. Faktör Xa inhibisyonuna karşın, AT aracılı trombin inaktivasyonu için heparin-antitrombin ve trombin kompleksine gereksinim vardır. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir.

DMAH'ler ortalama molekül ağırlığı 5000 Da olup anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Düşük molekül ağırlığından dolayı plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağanırlar. Anfraksiyone heparin gibi faktör Xa'yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığı için daha düşük dozda daha belirgin etki gösterir. Buna karşılık heparin, trombin, antitrombinden oluşan ternatry kompleks oluşumu için yeterli sakkarit ünitesi (en az 18 sakkarit ünitesi olmalı) içermediğinden DMAH'lerin trombin üzerine etkisi azdır. DMAH'lerin düşük önleyici mekanizmaları;

- 1) DMAH direkt olarak APA'ların trofoblast hücreye bağlanmasını engelleyerek normal trofoblast invazyonunu sağlamaktadır (69).
- 2) Farelerde yapılan bir çalışmada heparinin kompleman aktivasyonunu azalttığı saptanmıştır (69-70).
- 3) Lökosit aktivasyonu ile IL-1 seviyesinde artış ve antijen sunucu hücre aktivasyonu ile IL-6 üretiminde artış sağlamaktadır (71).
- 4) Desidual E-kadetrin ekspresyonunda azalma, selektin aracılı hücre adezyonunun modülasyonu, heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörüne bağlanma, insülin benzeri büyüme faktörü 1 seviyesinde artış ile trofoblast invazyonunda artış yapmaktadır (71).
- 5) Sinsisyotrofoblastik antiapoptotik faktör Bcl-2 seviyesinde artış yapmaktadır (71).
- 6) Trofoblast invazyonundan sorumlu metalloproteinaz gibi spesifik proteazların aktivitesinde artış yapmaktadır (72).
- 7) APA'ların trofoblastlar üzerindeki kompleman aracılı aktivasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (72).

Invitro çalışmalarda UFH ve DMAH'nin APA bağlanmasında benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir (73). Ancak DMAH'nin UFH'ne üstünlükleri nedeniyle gebelikte daha sık tercih edilmektedir. DMAH'nin UFH'ne üstünlükleri:

1) UFH molekülü negatif yükü nedeniyle pozitif yüklü proteinlere DMAH'den daha fazla bağlanır.

2) UFH'nin uzun dönem kullanımı kemik deminerilizasyonu, semptomatik osteoporoz, heparinin indüklediği trombositopeniye (HIT) neden olur. HIT arteriyel ve venöz tromboz ile sonuçlanan bir fenomendir. DMAH ise kemik mineral dansitesi üzerine daha az etkilidir ve UFH'e kıyasla daha az HIT riski taşır.

3) DMAH'nin güvenilirliği ve etkinliği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

4) HIT riskinin düşük olması nedeniyle DMAH kullanımı sırasında trombosit sayısının takibi gerekli değildir (74).

5) DMAH ile doğum sırasında oluşabilecek kanama komplikasyonları daha az (%2 oranında) görülmektedir (75).

6) Trombini Faktör Xa'ya göre daha az inhibe eder.

7) Deri altı yolu ile kullanıldığında biyoyararlanımı yüksektir.

8) Yarılanma ömrü daha uzun, plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanır.

9) Günde tek veya iki doz olarak kullanılabilirler.

10) Özel koşullar dışında laboratuvar izlemi gerektirmeden devamlı antitrombotik etki gösterirler.

11) Platellet Faktör 4'e daha az bağlanır, HIT (Heparine bağlı immün trombositopeni) daha az sıklıkla görülür.

12) Osteoklast aktivasyonu ve osteopeni sıklığı daha azdır.

Yapılan çalışmalar DMAH'lerden dalteparin, enoxaparin, nadroparin gibi moleküller ile yapılmıştır. Tinzaparin ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada tinzeperinin gebelikteki kullanımı ile ilişkili osteoporotik fraktür olgusu bildirilmiştir (76).

Hem DMAH hem de UFH plasentadan geçmez, süte salgılanmaz ve teratogen etkileri saptanmamıştır, fetal kanamaya yol açmazlar.

DMAH kullanımı sırasında epidural anestezi, epidural hematoma neden olabildiğinden kontraendikedir. Bu nedenle epidural anestezi yapılacaksa DMAH son dozundan 24 saat sonrasına doğum planlanmalıdır.

2.5.2. Aspirinin Etki Mekanizması

Aspirin seciçi ve geri dönüşümsüz olarak siklooksijenaz enzimidaki serin artıklarını irreversibil olarak hidroksilleyerek siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eder. COX arasıdonik asitten prostasiklin (PG I₂) ve tromboksan A₂ (TX A₂)'yi içeren prostaglandin sentezindeki ilk iki basamağın katalizinden sorumludur. Aspirin COX-1enzimi üzerine COX-2 enziminden daha etkilidir, böylece TX A₂ üzerine PG I₂'ye göre daha etkili supresyon yapar. Prostrasiklin vasodilatasyona neden olur,

trombosit agregasyonunu engeller. TX A₂ etkili bir trombosit agonistidir ve vazokonstriktördür. Aspirin vazokonstriksiyonu ve trombosit agregasyonunu önlemektedir ve etkisi irreversibildir. Salisilat plasentadan kolayca fetusa geçer ve fetal prostasiklin ve tromboksan aktivitesini bozar.

2.5.3. Kortikosteroid ve IV Immunogloblin

APAS'lu TGK olan kadınlarda ilk teröpatik ajanlar olarak kortikosteroidler kullanılmıştır. Ancak kortikosteroidlerin annede; hipertansiyon, gestasyonel DM, fetusta ise erken membran rüptürü, preterm eylem gibi yan etkileri saptanmıştır (77). IV Ig (immunglobülin) fraksiyone kan ürünüdür ve TGK dahil bir çok hastalığın tedavisinde kullanılır. Pahalı ve özel saklama koşulları gerektirmesi nedeniyle özellikli olgularda kullanımı uygundur. Bunlar;

- 1) T hücre, B hücre ve monosit-makrofaj hücrelerin modülasyonu,
- 2) Antikor üretiminin down regülasyonu,
- 3) Antikor fonksiyonlarının inhibisyonu,
- 4) Kompleman aktivasyonunun modülasyonu,
- 5) NK hücre aktivitesinin supresyonu.
- 6) Sitokin ağında immunmodülatör rol üstlenerek; proinflamatuvar sitokinler olan IL-2, TNF-alfa, IFN-gama üretiminin inhibisyonu,

Yamada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sitokin ağındaki immun modülatör etkinin antiinflamatuvar etki ile sonuçlandığı ileri sürülmektedir (77).

- 7) Periferik kandaki NK hücre aktivitesinde azalma.

Birçok çalışmada IV Ig hemen her zaman antitrombotik ilaçlarla kombine edilmiştir.

IV Ig etkisini; patolojik antikorların Fc ve Fab fraksiyonlarına bağlanıp bu fraksiyonların Fc ve Fab reseptörlerini uyarmasına dolayısıyla antiijen sunucu hücre aktivasyonuna engel olarak göstermektedir. Son çalışmalarda IV IG'nin antiinflamatuvar etkisini gösterebilmesi için SIGN-R1 reseptörüne ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır (78).

Kortikosteroidlerin TGK olan kadınlardaki kullanımı iyi bilinen antiinflamatuvar ve immunsupresif etkilerine dayanmaktadır. Preeklampside kortikosteroidlerin immunmodulator etkisini araştıran bir çalışmada; prednisolonun plasental dokudan TNF-alfa (Th1 sitokini) üretimini suprese ettiği gösterilmiştir (79). Ayrıca prednisolone IV IG kadar etkili olacak şekilde NK hücrelerin sitotoksik aktivitesini baskılamaktadır (80). Buna ek olarak preimplantasyon sahasına prednisolon uygulandığında uterin NK hücre sayısında önemli oranda azalma (%14'ten %9'a) saptanmıştır ($P<0,004$) (80). Yararlı etkilerinin yanında; hipertansiyon, GDM, erken membran rüptürü gibi yan etkilerinin fazla olmasından ötürü tedavide prednisolon tercih edilmemektedir.

2.5.4. Plasma Değişimi

Plasmaferez; antikorların ve son ürünlerin fizyolojik olarak plazmadan ayrılması işlemidir ve HELLP sendromu, trombotik trombositopenik purpura ve kriyoglobulinemi gibi bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bir çok araştırmacı plasmaferezin APA sendromu olan hastaların gebeliklerinde de tedavide kullanılabileceğini düşünmektedirler. Son alışmada APA sendromu olan 18 kadında plasmaferez ve düşük doz prednisolone ile tedavide canlı doğum oranı %100 olarak saptanmıştır. Plasmaferez pahalı bir işlemdir, hemostazda bozulma ve immunsupresyon gibi çeşitli yan etkilere neden olabilir (81).

2.5.5. Parenteral Lenfosit Tedavisi

TGK'nın alloimmün nedenlerinden bir tanesi de paylaşılmış HLA'nın fazla olması ile annenin APCAs, Ab2 veMLR-Bf yapımını inhibe edilmesidir. Çeşitli çalışmalarda konsepsiyon öncesinde paternal lökositlerin (lenfosit) kadına tranfze edillere maternal immmodulasyonun kontrolünde denenmiştir. Randomize ve randomize olmayan çalışmaların sonucunda TGK olan kadınların paternal lenfosit immunterapisi verilmiş kadınların %67'sinde başarılı gebelik sonuçları elde edilmiş, hiçbir tedavi almayan kontrol gurubundaki hastaların ise %36'sında başarılı gebelik sonuçları elde edilmiştir (81).

2.5.6. Progesteron Tedavisi

Progesteronun en sık kullanım alanı tekrarlayan gebelik kayıpları, erken doğum riski ve luteal faz yetmezliğidir. Progesteron, NK hücrelere karşı progesteronun indüklediği engelleyici faktörlerin salınmasını uyarmaktadır. Böylece gebeliğin erken dönemlerinde implantasyonu bozabilecek NK hücre aktiviteleri kontrol edilebilmektedir (81).

2.5.7. İnsülin Duyarlaştırıcı İlaçlar

Metformin insülin duyarlaştırıcı etksi temel olarak iki şekilde açıklanabilir; hipoglisemiye yol açmadan hepatik glukoz üretimini vePAI-1 seviyesini azaltması (84).

TGK'da insülin duyarlaştırıcı ajanların kullanımı gebelik sonuçlarını olumlu etkilemektedir. Retrospektif kohort çalışmasında 96 PCOS hastasına gebelikleri boyunca kullanmak üzere teropatik dozda (günlük 1000-2000 mg) metformin başlandığında erken gebelik kaybı kontrol gurubunda %44 iken, tedavi gurubunda %8.8'e düştüğü saptanmıştır (84). Başka bir çalışmada PCOS hastalarda konsepsiyon ile başlanıp gebelik süresince devam edilmek üzere günlük 1500-2550 mg dozda metformin başlandığında düşük oranlarının %73'den %10'a düştüğü saptanmıştır. Ayrıca gebelikten önce ve gebelik süresince metformin tedavisi alan kadınlarda terotejenik ve gebelikle ilişkili yan etkiler görülmemiştir (85). Bütün bu bilgiler ışığında obstetrik alanda PCO ve yükselmiş PAI-1 seviyeleri olan hastalarda metformin kullanımının; ovulasyon indüksiyonunda,TGK'nın ve GDM gibi gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde çok yararlı olduğu saptanmıştır.

2.5.8. Diğer Teropatik Yaklaşımlar

Anti-CD20 (rituksimab), B lenfosit uyarıcıları, B-hücre toleregenleri gibi β 2GP1 molekülünün 1 domeynine karşı antikor oluşumunu engelleyen monoklonal antikorlar, integrin moleküllerine karşı antikorlar (efalizumab) Antifosfolipid sendromu gibi bir çok otoimmün bozuklukta kullanılmıştır. TNF- α 'nın mürin molelleri ile yapılan çalışmalarda desidual ve fetal hasar ile direkt ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Dolayısıyla TNF- α blokajı ile tedavide başarı sağlanabileceği düşünülmektedir (23). Ancak hiçbirinin etkinliği kanıtlanamamıştır.

3. MATERYAL METOD

Bu araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne 2007 Temmuz-2010 Şubat tarihleri arasında gebelik tanısı ile başvurup obstetrik şikayetler nedeniyle takip ve tedavi için yatırılmış olan 2420 hastadan TKG öyküsü olan 186 hastanın seçilerek incelendiği retrospektif bir çalışmadır.

Bu 186 hastadan bir tanesi madde bağımlılığı, 2 tanesi submuköz miyomu olup miyomektomi yapılmış olması, 2 tanesi servikal yetmezlik tanısı olup gebeliği sırasında serklaj yapılmış olması, bir tanesi uterus bikornusu olması nedeniyle araştırmamızın dışında bırakıldı. Geriye kalan uterin anomali, miyoma uteri ve servikal yetmezliği olmadığı bilinen 180 hasta araştırma grubumuzu oluşturdu.

Hastaların bilgilerine; yatış ve takip dosyalarındaki veriler ve ayrıca telefon görüşmeleri ile ulaşılmıştır. Hastaların tamamında TKG nedeni araştırılmak üzere jinekolojik ve obstetrik değerlendirme yapılmıştır. Hastaların bir kısmında önceki başvurdukları sağlık merkezinde yapılan tahlillerin tamamı değerlendirilmiştir. Hastalar gebe kalıp başvuran ve gebelik istemi ile başvuran kadınları içermektedir. Rutin tahliller olan hemogram, kuagulasyon parametreleri, biyokimyasal tetkikler tekrarlanmıştır. Endokrin patolojiler açısından tiroid fonksiyon testleri, prolaktin istenmiştir. Trombofilin araştırılabilmesi için, çiftlerin her birinden periferik kanda kromozom analizi, protein C, protein S, antitrombin-III, APAS ve SLE için otoimmün tarama paneli, FV Leiden, protrombin, MTHFR gen mutasyon tahlilleri istenmiş, önceden tahlil sonuçları olanlarda bu tahliller tekrarlanmamıştır. Gebeliklerinde başvuran hastalarda, dış merkezlerde gebelikten önce uterin anomali açısından TV USG ve histerosalpingografi ile değerlendirilmiş olanlar araştırma grubumuza alınırken, uterin anomali taranmamış hastalar araştırmadan dışlanmıştır. Ayrıca yabancı madde kullanımı, TORCH ve sifiliz gibi geçirilmiş maternal enfeksiyon öyküsü, tanısı konmuş uterin anomali ve servikal yetmezliği olan olanlar araştırma dışı bırakılmıştır.

Hastalar trombofilisi olup DMAH kullanan (n=40), nedeni bilinmeyen ve DMAH kullanan (n=40) ve kullanmayan (n=100) olmak üzere 3 ayrı grupta

incelendi. Gruplar kendi aralarında sosyo-demografik ve gebeliğin maternal ve neonatal sonuçları açısından incelendi.

Araştırmanın analizi SPSS 15 istatistik programı kullanılarak yapıldı. İstatistik analizde tamamlayıcı istatistik, bağımsız iki grup t testi, Ki- kare testi, Mann- Whitney U testi, Fisher's Exact testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2007 Ocak- 2010 Temmuz ayları arasında kliniğimize gebelik tanısı ile yatan 2420 hasta incelendi. Bu hastalar arasından TKG öyküsü olanlar çalışma için toplandı. Bunlardan tekrar gebe kalmış ve son gebeliğinin takibi için başvurmuş olan 186 kadın çalışmaya dahil edildi. 186 kadından bir tanesi madde bağımlılığı, 2 tanesi submuköz miyomu olup miyomektomi yapılmış olması, 2 tanesi servikal yetmezlik tanısı olup gebeliği sırasında serklaj yapılmış olması, bir tanesi uterus bikornusu olması nedeniyle araştırmamızın dışında bırakıldı. Geriye kalan uterin anomali, miyoma uteri ve servikal yetmezliği olmadığı bilinen 180 hasta araştırma grubumuzu oluşturdu. Sonuç olarak çalışma grubumuz; %22,2'sini trombofili tanısı alan (n=40), %77,8'ini (n=140) tekrarlayan düşük nedeni tanımlanamamış ve trombofilisi olmayan hastalardan oluşmuştur.

Araştırma grubumuza dahil edilen hastaların 40'ında (%22,2) tekrarlayan düşük nedeni trombofili idi. 140'ı (%77,8) tekrarlayan düşük nedeni tanımlanamamış ve trombofilisi olmayan hastalardan oluşmaktaydı. Trombofilisi olan hastaların tamamı heparin kullanırken, nedeni açıklanamayanların 40'ı (%28,6) heparin kullanıyor, 100'ü (%71,4) ise heparin kullanmıyordu. Trombofilisi olan hastaların 5'i (%10,0) akkiz, 35'i (%90,0) konjenital trombofili şeklinde dağılmaktaydı. Bu hastalar da, son gebeliklerinde DMAH kullanılıp kullanılmamasına göre gebeliğin düşükle sonlanması ve devam eden gebeliklerin seyri ve sonuçları incelenmek üzere 3 ayrı guruba ayrıldı. Bu gruplar trombofilisi olup DMAH verilen; grup 1, tekrarlayan düşük nedeni açıklanamayıp DMAH verilen; grup 2 ve tekrarlayan düşük nedeni açıklanamayıp DMAH verilmeyen; grup 3 olmak üzere 3 ana guruba ayrıldı. Araştırma grubununun dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Araştırmanın üç ana gurubunun dağılımı

GRUPLAR	SAYI	%
1*	40	22.2
2**	40	22.2
3***	100	55.6
TOPLAM	180	100,0

* Trombofili tanısı alıp DMAH verilen.

** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilen.

*** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilmeyen.

Çalışmamızda trombofili tanısı alan 40 hastanın (grup 1) 5'inde AFAS bulunurken 35'inde konjenital trombofili mevcuttu. Bu 35 hastanın 11'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu, 5'inde AFAS, 4'ünde MTHFR heterozigot mutasyonu, 4'ünde protein C ve S kombine eksikliği, 4'ünde protein S eksikliği, 4'ünde protein C eksikliği, 2'sinde FV Leiden homozigot mutasyonu, 2'sinde MTHFR homozigot mutasyonu, 1'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu, protein C, S kombine eksikliği, 1'inde Anritrombin III, protein C kombine eksikliği, 1'inde protein C, S, Antitrombin III kombine eksikliği, 1'inde FV Leiden heterozigot ve MTHFR heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Konjenital trombofili hastaları düşük ve yüksek riskli trombofili açısından Tablo 8'de sınıflandırılmıştır.

Tablo 8. Grup 1 hastalarda konjenital trombofilisi olanlarda trombofili risk sınıflaması

Düşük riskli hastalar (n=31)	Yüksek riskli hastalar (n=4)
<ul style="list-style-type: none"> • FV Leiden heterozigot mut(11) • Protein S eksikliği (4) • Protein C eksikliği (4) • MTHFR heterozigot mut. (4) • Protein C+Protein S eksik. (4) • MTHFR homozigot mut (2) • FV Leiden het mut+Protein C eksik.+ Protein S eksik. (1) • Fv Leiden het+ MTHFR het(1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Faktör V Leiden homozigot mut (2) • Antitrombin eksikliği+Protein C eksikliği (1) • Antitrombin eksikliği+Protein C eksikliği+Protein S eksikliği (1)

Araştırma grubundaki hastaların yaş ortalaması $31,5 \pm 5,6$ yıl (en düşük: 18, en yüksek: 46 yıl), gravida ortalaması 4.4 ± 1.7 (en düşük: 3, en yüksek: 14), parite ortalaması 1.4 ± 1.0 (en düşük: 0, en yüksek: 5), önceki gebeliklerindeki düşük sayıları ortalaması 3.0 ± 1.4 (en düşük: 2, en yüksek: 12) olarak tespit edildi.

Araştırma grubunun 41'inde (%22.8) en az bir kronik hastalık olduğu görülürken, gestasyonel diyabeti olan 2 (%1.1), gestasyonel hipertansiyonu olan 6 (%3.3) hasta bulunmaktaydı.

Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde bebeklerin 22'sinde (%18.6) doğum ağırlığı 2500 kg.'ın altında iken, 96'sında ise (%81.4) 2500 kg.'ın üstünde tespit edildi. Bebeklerin 30'u (%25.4) normal doğumla, 88'i (%74.6) C/S ile dünyaya gelmiştir. Bebeklerin 5. dakika APGAR skoruna baktığımızda 6'sında (%5.1) 7'nin altında, 112'sinde ise (%94.9) 7 ve üstünde bulundu. Bebeklerin cinsiyet dağılımına bakıldığında 49'u (%41.5) kız 69'u (%58.5) erkek, doğum ağırlıkları ortalaması 2964.4 ± 646.9 kg. (en düşük: 540, en yüksek: 4500 kg.), doğum haftası ortalaması ise 37.8 ± 2.5 hafta (en düşük: 25, en yüksek: 40 hafta) olarak bulundu.

Gebelerin 9'unda (%7.6) erken doğum eylemi, 13'ünde (%10.6) erken membran rüptürü, yine 13'ünde (%10.4) akut fetal distres tespit edildi. Gebelerin 2'sinde ise (%1.1) inuteri fetal eksitus meydana gelmiştir.

Grup1, grup2, grup3, grup 1 ve grup 2+grup 3, grup 1 hastalar akkiz ve konjenital subgruplara ayrılarak kendi aralarında sosyo-dermografik veriler açısından incelenip tablolar halinde düzenlendi.

Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2 hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	GRUP 1 (n=40)	GRUP 2 (n=40)	ANLAMLILIK TESTİ
Yaş (yıl) (Ortalama ± S.sapma)	30,2 ± 4,7	30,8 ± 3,9	p: 0,554*
Gravida (Ortalama ± S.sapma)	4.3 ± 1.7	4.1 ± 1.4	p: 0.652*
Parite (Ortalama ± S.sapma)	1.2 ± 0.9	1.1 ± 0.8	p: 0.774*
Düşük Sayısı (Ortalama ± S.sapma)	3.2 ± 1.5	3.0 ± 1.4	p: 0.529*
Cinsiyet Kız (Sayı- %)	9-36,0	16-64,0	p: 0.199**
Erkek(Sayı- %)	16-53,3	14-46,7	

* Bağımsız iki grup t testi.

** Ki- kare testi.

Tablo 9’da görüldüğü gibi heparin kullanan gebelerde, trombofilisi olan (grup 1) ve olmayan (grup2) grupların sosyo-demografik değişkenlere göre karşılaştırılması yapıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0.05).

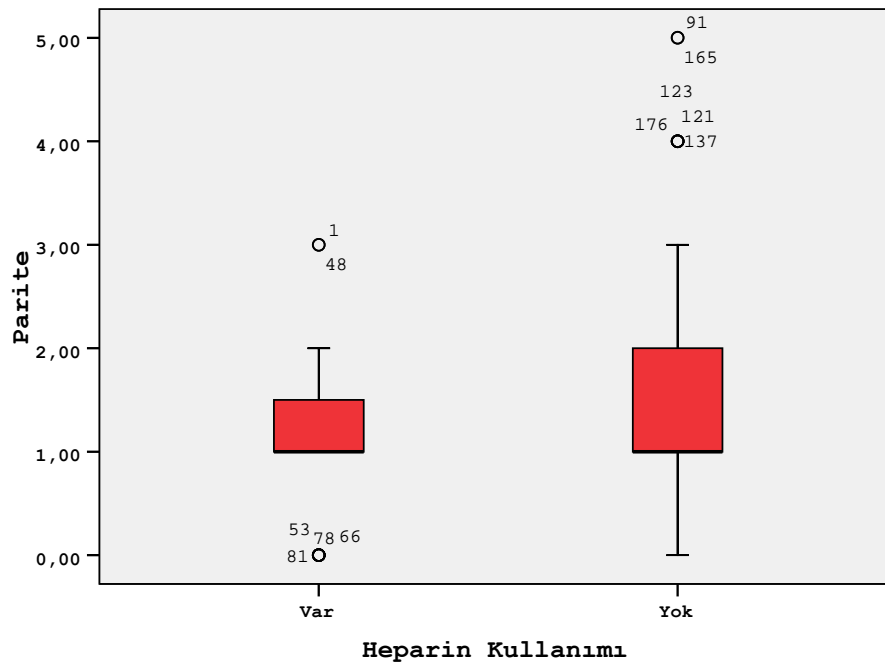
Tablo 10. Grup 2 ve Grup 3 hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	GRUP 2 (n=40)	GRUP 3 (n=100)	ANLAMLILIK TESTİ
Yaş (yıl) (Ortalama ± S.sapma)	30,8 ± 3,9	32,2 ± 6,3	p: 0.118*
Gravida (Ortalama ± S.sapma)	4.1 ± 1.4	4.6 ± 1.9	p: 0.110*
Parite (Ortalama ± S.sapma)	1.1 ± 0.8	1.6 ± 1.2	p: 0.004*
Düşük Sayısı (Ortalama ± S.sapma)	3.0 ± 1.4	3.0 ± 1.5	p: 0.897*
Cinsiyet Kız(Sayı- %)	16- 40.0	24- 60.0	p: 0.165**
Erkek (Sayı-%)	14- 26.4	39- 73.6	

* Bağımsız iki grup t testi.

** Ki- kare testi.

Tablo 10’da da görüldüğü gibi, Grup 2 gebelerin parite ortalamaları (1.1 ± 0.8), Grup 3’deki gebelere göre (1.6 ± 1.2) anlamlı olarak düşük bulundu (p: 0.004) (Grafik 1).



Grafik 1. Açıklanamayan TKG olan (Grup 2+Grup 3) hastaların parite dağılımları

Tablo 11. Grup 1 (trombofilisi olan) ve grup 2+3 (trombofilisi olmayan) hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	GRUP 1 (n=40)	GRUP 2+GRUP 3 (n=140)	ANLAMLILIK TESTİ
Yaş (yıl) (Ortalama ± S.sapma)	30,2 ± 4,7	31,8 ± 5,8	p: 0,116*
Gravida (Ortalama ± S.sapma)	4.3 ± 1.7	4.5 ± 1.8	p: 0.484*
Parite (Ortalama ± S.sapma)	1.2 ± 0.9	1.5 ± 1.1	p: 0.087*
Düşük Sayısı (Ortalama ± S.sapma)	3.2 ± 1.5	3.0 ± 1.4	p: 0.494*
Cinsiyet (Sayı- %)	Kız	9- 18.4	p: 0.528**
	Erkek	16- 23.2	
		40- 81.6	
		53- 76.8	

* Bağımsız iki grup t testi.

** Ki- kare testi.

Tablo 11’de görüldüğü gibi trombofilisi olan gebeler (grup 1) ile trombofilisi olmayan gebeler (grup 2+3) sosyo-demografik değişkenlere göre karşılaştırılması yapıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12’de trombofilisi olan gebeler (grup 1) gebeler akkiz ve konjenital olmak üzere iki subgruba ayrılıp sosyo-dermografik değişkenlere göre karşılaştırılması yapılmıştır. Aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 12. Akkiz ve konjenital trombofilisi gruplarının sosyo-demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	GRUP 1		ANLAMLILIK TESTİ
	Akkiz(n=5)	Konjenital(n=35)	
Yaş (yıl) (Ortalama \pm S.sapma)	29,0 \pm 2,2	30,4 \pm 4,9	p: 0.572*
Gravida (Ortalama \pm S.sapma)	3.3 \pm 0.5	4.4 \pm 1.7	p: 0.098*
Parite (Ortalama \pm S.sapma)	0.8 \pm 0.5	1.2 \pm 0.9	p: 0.321*
Düşük Sayısı (Ortalama \pm S.sapma)	2.8 \pm 0.5	3.2 \pm 1.6	p: 0.604*
Cinsiyet (Sayı- %) Kız Erkek	-	9- 100.0	p: 1.000**
	1- 6.3	15- 93.8	

* Mann- Whitney U testi.

** Fisher’s Exact test.

Araştırma grubundaki hastaların daha önceki gebeliklerindeki düşük haftalarının dağılımına baktığımızda 130’unun (%72.2) 12 haftanın altında düşük yaptığı, 10’unun (%5.6) 12 hafta üstünde, 40’ının (%22.2) ise hem 12. gebelik haftasının altında hem de 12. gebelik haftasının üstünde düşük yaptığı belirlendi. Ayrıca düşüklerin habituel abort tipine göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 13’de araştıma grubumuza katılan hastalar düşük tipine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 13. Hastaların önceki gebeliklerinin düşük tipine göre dağılımı

TEKRARLAYAN DÜŞÜK TİPİ	Sayı	%
Primer	98	54.4
Sekonder	11	6.1
Tersiyer	71	39.4
Toplam	180	100.0

Araştırma grubundaki hastaların 62'si (%34,4) düşük ile sonuçlanırken 118'i (%65,5) doğum ile sonuçlanmıştır. Gruplara göre gebeliklerin düşük yada doğum ile sonuçlanma durumu tablo 14'de gösterilmiştir

Tablo 14. Araştırma guruplarının önceki gebeliklerin düşük ya da doğum ile sonuçlanmalarına göre dağılımı

GRUPLAR	1* Sayı %	2** Sayı %	3*** Sayı %	TOPLAM Sayı
Düşük	15 37,5	10 25,0	37 37,0	62 34,4
Doğum	25 62,5	30 75,0	63 63,0	118 65,6
Toplam	40 100,0	40 100,0	100 100,0	180 100,0

X²: 2,035 p: 0,362.

*Trombofili tanısı alıp DMAH verilen.

** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilen.

*** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilmeyen.

Tablo 14'e göre gruplar, doğum ve düşüklere göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p: 0,362).

Son gebeliği takibinde düşük ile sonuçlanan gebeliklerde, düşük haftası 12 haftanın altında olan 48 gebe (%77,4) iken, düşük haftası 12 hafta ve üstü olan 14 (%22,6) gebe idi. Gruplara göre takip edilen gebeliklerindeki düşük haftaları ve sayıları Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Araştırma gruplarındaki takip edilen son gebeliklerdeki düşüklerin haftasına göre dağılımı

DÜŞÜK HAFTASI	GRUP 1* Sayı %	GRUP 2** Sayı %	GRUP 3*** Sayı %	TOPLAM Sayı %
12. GH <	15 100,0	8 80,0	24 64.8	47 75.8
12. GH >	- -	2 20,0	13 35.2	15 24.2
Toplam	15 100,0	10 100,0	37 100,0	62 100,0

X^2 : 7,298 **p: 0,026.**

*Trombofili tanısı alıp DMAH verilen.

** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilen.

*** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilmeyen.

Çalışmamızda grup 1’de 12. gebelik haftasının altında düşükle sonuçlanan gebeliklerin sıklığı, diğer düşükle sonuçlanan gruplara göre yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p: 0,026) (Tablo 15).

Araştırma gurubumuzdaki gebeliklerin 118’i doğum ile sonuçlanmıştır. Doğumların gerçekleştiği haftalara göre dağılımı Tablo 16’de gösterilmiştir.

Tablo 16. Araştırma gruplarındaki takip edilen son gebeliklerinin sonlandıkları haftalara göre dağılımı

GEBELİK DOĞUM HAFTASI	Sayı	%
34 Hafta \leq	7	5.9
34-37 Hafta Arası	17	14.4
37 Hafta \geq	94	79.7
Toplam	118	100.0

Tablo 17. Grup 1 ve Grup 2 hastalarının gebeliğin perinatal ve maternal sonuçlarına göre karşılaştırması

DEĞİŞKENLER	GRUP 1 (n=40)	GRUP 2 (n=40)	ANLAMLILIK TESTİ
Doğum Kilosu (gr) (Ortalama ± S.sapma)	3096.0 ± 329.0	2932.0 ± 586.9	p: 0.366*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama ± S.sapma)	1.96 ± 0.2	2.0 ± 0.0	p: 0.273*
Gestasyonel DM Var (Sayı- %)	-	2- 100.0	p: 0.495**
	Yok	28- 52.8	
Gestasyonel HT Var (Sayı- %)	-	2- 100.0	p: 0.495**
	Yok	28- 52.8	
Oligohidroamniyoz Var (Sayı- %)	3- 37.5	5- 62.5	p: 0.715**
	Yok	25- 53.2	
İntra-Uterin Gelişme Geriliği Var (Sayı- %)	1- 25.0	3- 75.0	p: 0.620**
	Yok	27- 54.0	
Erken Membran Ruptürü Var (Sayı- %)	2- 40.0	3- 60.0	p: 1.000**
	Yok	27- 50.9	
Akut Fetal Distres Var (Sayı- %)	3- 37.5	5- 62.5	p: 0.707**
	Yok	25- 50.0	
Erken Doğum Eylemi Var (Sayı- %)	1- 20.0	4- 80.0	p: 0.362**
	Yok	26- 52.0	
Doğum Haftası (Ortalama ± S.sapma)	38.3 ± 1.1	37.7 ± 1.9	p: 0.400*

* Mann- Whitney U testi.

** Fisher's Exact test.

Tablo 17’de görüldüğü gibi heparin kullanan gebelerde, trombofilisi olan (Grup1) ve olmayan (Grup 2) grupların bazı değişkenlere göre karşılaştırılması yapıldığında, aralarında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 18. Grup 1 akkiz ve konjenital subgruplarının, gebeliğin maternal ve perinatal sonuçları açısından karşılaştırma

DEĞİŞKENLER	GRUP 1		ANLAMLILIK TESTİ
	Akkiz (n=5)	Konjenital (n=31)	
Doğum Kilosu (Ortalama \pm S.sapma)	3360.0 \pm 0.0	3085.0 \pm 331.3	p: 0.164*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama \pm S.sapma)	2.0 \pm 0.0	1.9 \pm 0.2	p: 0.838*
Oligohidroamniyoz Var (Sayı- %)	-	3- 100.0	p: 1.000**
	Yok	21- 95.5	
İntra-Uterin Gelişme Geriliği Var (Sayı- %)	-	1- 100.0	p: 1.000**
	Yok	22- 95.7	
Erken Membran Ruptürü Var (Sayı- %)	-	2- 100.0	p: 1.000**
	Yok	23- 88.5	
Akut Fetal Distres Var (Sayı- %)	-	3- 100.0	p: 1.000**
	Yok	22- 88.0	
Erken Doğum Eylemi Var (Sayı- %)	-	1- 100.0	p: 1.000**
	Yok	23- 95.8	
Düşük Sayısı (Ortalama \pm S.sapma)	2.8 \pm 0.5	3.2 \pm 1.6	p: 0.604*
Doğum Haftası (Ortalama \pm S.sapma)	39.0 \pm 0.0	38.3 \pm 1.2	p: 0.451*
Gravida (Ortalama \pm S.sapma)	3.3 \pm 0.5	4.4 \pm 1.7	p: 0.098*
Parite (Ortalama \pm S.sapma)	0.8 \pm 0.5	1.2 \pm 0.9	p: 0.321*
Cinsiyet Kız (Sayı- %)	-	9- 100.0	p: 1.000**
	Erkek	15- 93.8	

- Bağımsız iki grup t testi.
- ** Fisher’s Exact test.

Grup 1 hastalarda akkiz ve konjenital trombofilisi olan hastalar kendi aralarında gebeliğin seyri ve sonuçları açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı (Tablo 18).

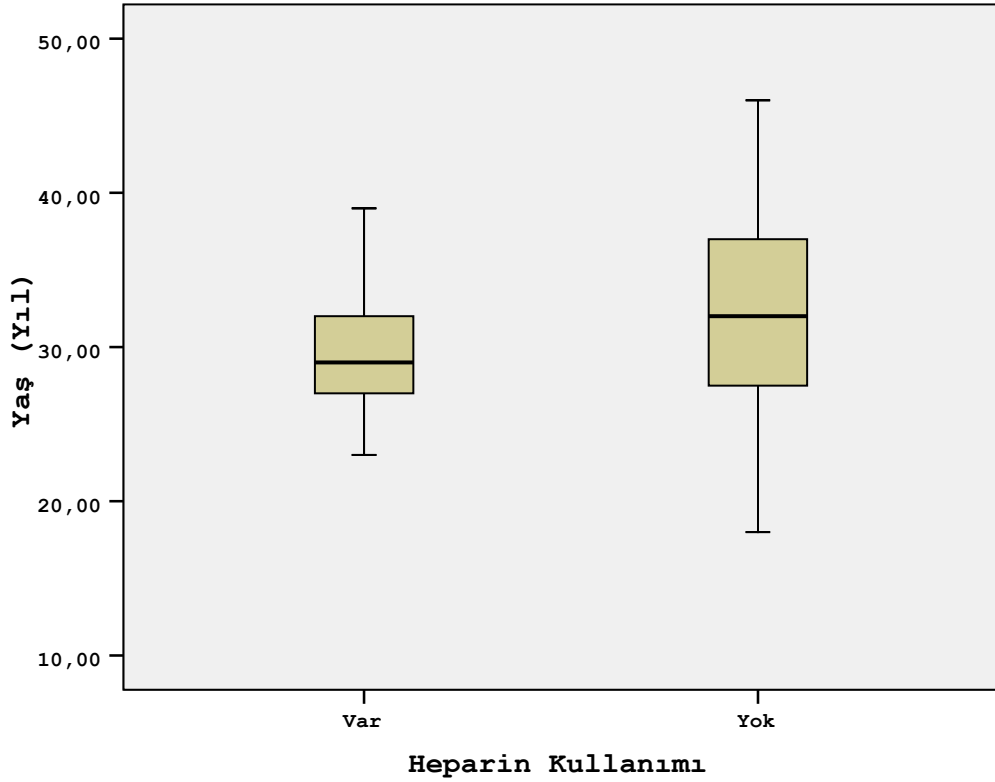
Tablo 19. Grup 2 ve Grup 3'deki hastaların gebeliğin maternal ve perinatal sonuçlarına göre karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	GRUP 2 (n=40)	GRUP 3 (n=100)	ANLAMLILIK TESTİ
Doğum Kilosu (Ortalama ± S.sapma)	2932.0 ± 586.9	2927.5 ± 760.2	p: 0.977*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama ± S.sapma)	2.0 ± 0.0	1.9 ± 0.3	p: 0.024*
Gestasyonel DM (Sayı- %) Var Yok	2- 100.0	-	p: 0.102**
	28- 30.8	63- 69.2	
Gestasyonel HT (Sayı- %) Var Yok	2- 33.3	4- 66.7	p: 1.000**
	28- 32.2	59- 67.8	
Oligohidroamniyoz (Sayı- %) Var Yok	5- 50.0	5- 50.0	p: 0.283**
	25- 30.1	58- 69.9	
İntra-Uterin Gelişme Geriliği (Sayı- %) Var Yok	3- 30.0	7- 70.0	p: 1.000**
	27- 32.5	56- 67.5	
Erken Membran Ruptürü (Sayı- %) Var Yok	3- 27.3	8- 72.7	p: 1.000**
	27- 32.1	57- 67.9	
Akut Fetal Distres (Sayı- %) Var Yok	5- 50.0	5- 50.0	p: 0.276**
	25- 28.7	62- 71.3	
Erken Doğum Eylemi (Sayı- %) Var Yok	4- 50.0	4- 50.0	p: 0.267**
	26- 30.6	59- 69.4	
Doğum Haftası (Ortalama ± S.sapma)	37.7 ± 1.9	.37.6 ± 3.0	p: 0.896*

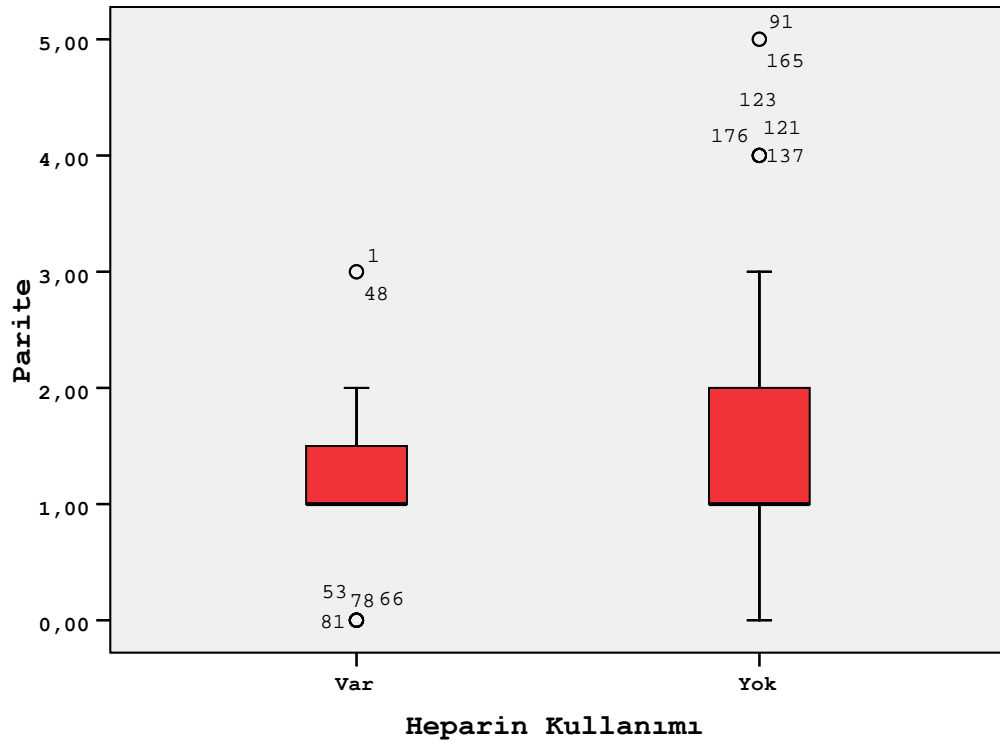
- Bağımsız iki grup t testi.
- ** Fisher's Exact test.

Tablo 19'da görüldüğü gibi trombofilisi olmayan grupta, heparin alan (grup 2) ve almayan (grup 3) gebelerin bazı değişkenlere göre karşılaştırılması yapıldığında; heparin alan gebelerin yaş ortalaması (29,5 ± 3,9), heparin almayan gebelere göre (32,2 ± 6,3) düşük ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu (p= 0,003)

(Grafik 1). Yine heparin alan grupta 5. dakika APGAR skoru ortalaması ($2,0 \pm 0,0$), heparin almayan gruba göre ($1,9 \pm 0,3$) yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p= 0,024$). Heparin alan gebelerin parite ortalamaları ($1,1 \pm 0,8$), heparin almayan gebelere göre ($1,6 \pm 1,2$) düşük ve anlamlı bulundu ($p= 0,004$) (Grafik 2). Heparin alan ve almayan grupta diğer değişkenler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Grafik 2. Trombofili bulunmayan gebelerde heparin kullanma durumlarının yaşa göre dağılımları



Grafik 3. Trombofili bulunmayan gebelerde heparin kullanma durumlarının parite dağılımları

Tablo 20. Trombofilisi olan (grup 1) ve olmayan (grup 2+grup 3) gruplarının gebelik özelliklerine göre karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	Trombofilisi var (grup1) (n=80)	Trombofilisi yok (grup 2+grup 3) (n=100)	ANLAMLILIK TESTİ
Doğum Kilosu (gr) (Ortalama ± S.sapma)	3096.0 ± 329.0	2929.0 ± 705.7	p: 0.502*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama ± S.sapma)	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.2	p: 0.782*
Gestasyonel DM	- 25- 21.6	2- 100.0 91- 78.4	p: 1.000**
Gestasyonel HT Var (Sayı- %) Yok	- 25- 22.3	6- 100.0 87- 77.7	p: 0.340**
Oligohidroamniyos Var (Sayı- %) Yok	3- 23.1 22- 21.0	10- 76.9 83- 79.0	p: 1.000**
İntra-Uterin Gelişme Geriliği Var (Sayı- %) Yok	1- 9.1 23- 21.7	10- 90.9 83- 78.3	p: 0.456**
Erken Membran Rüptürü Var (Sayı- %) Yok	2- 15.4 26- 23.6	11- 84.6 84- 76.4	p: 0.730**
Akut Fetal Distres Var (Sayı- %) Yok	3- 23.1 25- 22.3	10- 76.9 87- 77.7	p: 1.000**
Erken Doğum Eylemi Var (Sayı- %) Yok	1- 11.1 24- 22.0	8- 88.9 85- 78.0	p: 0.682**
Doğum Haftası (Ortalama ± S.sapma)	38.3 ± 1.1	37.6 ± 2.7	p: 0.905*

* Mann- Whitney U testi.

** Fisher's Exact test.

Tablo 20'ye göre trombofilisi olan ve olmayan gruplar gebelik özelliklerine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

DMAH'nin TKG'da başlanma zamanının gebeliğin seyri ve sonuçlarını incelemek üzere grup 1 ve grup 2 hastaları düşük ve doğum oranları, sosyo-demografik veriler ve gebeliğin maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmek üzere kendi aralarında karşılaştırdık ve tablolar ile düzenledik.

Grup 1 ile Grup 2'nin heparin başlama zamanına göre karşılaştırması Tablo 21'de belirtilmiştir.

Tablo 21. Grup 1 ile Grup 2'nin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması

GRUPLAR	HEPARİN BAŞLAMA ZAMANI		p***
	GÖ (n=53) (Sayı-%)	GSS (n=27) (Sayı-%)	
1*	24-(60,0)	16-(40,0)	0,237
2**	29-(72,5)	11-(27,5)	

* Trombofili tanısı alıp DMAH verilen.

** Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyip DMAH verilen.

*** Ki-kare testi.

GÖ : Gebelik öncesi

GSS: Gebelik saptandıktan sonra

Tablo 21'e göre, Grup 2'nin heparin başlama zamanı oranı (%72,5), Grup 1'e göre (%60,0) yüksek tespit edildi. Ancak aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p: 0,237).

Tablo 22. Trombofili tanısı alıp DMAH verilen grupta (Grup 1) düşük ve doğumla sonuçlanan gebeliklerin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU (GRUP 1)*	HEPARİN BAŞLAMA ZAMANI		p**
	GÖ (n=24) (Sayı-%)	GSS (n=16) (Sayı-%)	
Düşük	4-(26,7)	11-(73,3)	0,001
Doğum	20-(80,0)	5-(20,0)	

* Trombofili tanısı alıp DMAH verilen.

** Ki-kare testi.

Araştırmamızda grup 1'de, doğumla sonuçlanan gebeliklerde gebelik öncesi heparin başlama sıklığı (%80,0), düşükle sonuçlanan gebeliklere göre (%26,7) yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi (p: 0,001) (Tablo 22).

Grup 1 hastalar DMAH gebelikten önce ve gebelik saptandıktan sonra başlananlar olmak üzere iki subgruba ayrılarak sosyo-demografik veriler ve gebelik seyri ve sonuçları açısından tablo 23 ve tablo 24'de incelendiler.

Tablo 23. Grup 1 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastalardaki sosyo-dermografik verilerin karşılaştırması.

ÖZELLİKLER	GRUP 1		ANLAMLILIK TESTİ
	GÖ (n=24)	GSS (n=16)	
Yaş (yıl) (Ortalama ± S.sapma)	29,5 ± 5,8	29,8 ± 4,0	p: 0,814*
Gravida (Ortalama ± S.sapma)	4,4 ± 1,9	4,0 ± 1,3	p: 0.599*
Parite (Ortalama ± S.sapma)	1,3 ± 0,7	1,0 ± 1,2	p: 0.082*
Düşük Sayısı (Ortalama ± S.sapma)	3,1 ± 1,9	3,3 ± 0,7	p: 0.059*
Cinsiyet Kız (Sayı-%)	7- 77,8	2- 22,2	p: 0.835**
Erkek (Sayı- %)	13- 81,3	3- 18,7	

* Mann- Whitney U testi.

** Ki- kare testi.

Grup 1 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastalardaki sosyo-dermografik verilerin karşılaştırması yapıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 24. Grup 1 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastaların gebelik seyri ve sonuçları verilerin karşılaştırması

DEĞİŞKENLER	GRUP 1		ANLAMLILIK TESTİ
	GÖ (n=24)	GSS (n=16)	
Doğum Kilosu (gr) (Ortalama ± S.sapma)	3085,5 ± 230,4	3138,0 ± 627,9	p: 0.173*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama ± S.sapma)	2,0 ± 0,0	1,8 ± 0,5	p: 0.046*
Oligohidroamniyoz Var (Sayı- %) Yok	2- 66,7 18- 81,8	1- 33,3 4- 18,2	p: 0.538**
İntra-Uterin Gelişme Geriliği Var (Sayı- %) Yok	1- 100,0 18- 78,3	- 5- 21,7	p: 0.600**
Erken Membran Ruptürü Var (Sayı- %) Yok	2- 100,0 18- 69,2	- 8- 30,8	p: 0.353**
Akut Fetal Distres Var (Sayı- %) Yok	2- 66,7 18- 72,0	1- 33,3 7- 28,0	p: 0.847**
Erken Doğum Eylemi Var (Sayı- %) Yok	1- 100,0 19- 79,2	- 5- 20,8	p: 0.610**
Doğum haftası (Sayı-%)	38,4 ± 0,9	37,8 ± 1,8	p: 0.657*

* Mann- Whitney U testi.

** Fisher's Exact test.

Grup 1 hastaların gebelik öncesi ve gebelik saptandıktan sonra gebelik seyri ve sonuçlarına göre karşılaştırması yapıldığında; gebelik öncesi 5. dakika apgar skoru ortalaması, FK (+) gruba göre yüksek bulunmuş olup bu ortalama istatistiksel olarak ta anlamlıydı (p: 0,046). Diğer ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05).Grup 1 hastaların hiçbirinde GDH, GHT olmadığından bu açıdan karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 24).

Tablo 25. Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyen DMAH verilen grupta (Grup 2), düşük ve doğumla sonuçlanan gebeliklerin heparin başlama zamanına göre karşılaştırılması

GEBELİK SONUCU (GRUP 2)*	HEPARİN BAŞLAMA ZAMANI		p**
	GÖ (n=29) (Sayı-%)	GSS (n=11) (Sayı-%)	
Düşük	3-(30,0)	7-(70,0)	0,002
Doğum	26-(86,7)	4-(13,3)	

* Tekrarlayan düşük nedeni bilinmeyen DMAH verilen.

** Fisher's Exact test.

Araştırmamızda Grup 2'de, doğumla sonuçlanan gebeliklerde gebelik öncesi heparin başlama sıklığı (%86,7), düşükle sonuçlanan gebeliklere göre (%30,0) yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi (p: 0,002) (Tablo 25).

Grup 2 hastalar DMAH gebelikten önce ve gebelik saptandıktan sonra başlananlar olmak üzere iki subgruba ayrılarak sosyo-dermografik veriler ve gebelik seyri ve sonuçları açısından Tablo 26 ve tablo 27'de incelendiler.

Tablo 26. Grup 2 hastalarda DMAH gö(gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastalardaki sosyo-dermografik verilerin karşılaştırması.

ÖZELLİKLER	GRUP 2		ANLAMLILIK TESTİ
	GÖ (n=29)	GSS (n=11)	
Yaş (yıl) (Ortalama ± S.sapma)	30,6 ± 3,6	30,2 ± 3,5	p: 0,903*
Gravida (Ortalama ± S.sapma)	3,9 ± 1,0	4,6 ± 2,1	p: 0.345*
Parite (Ortalama ± S.sapma)	1,3 ± 0,8	0,7 ± 0,6	p: 0.038*
Düşük Sayısı (Ortalama ± S.sapma)	2,6 ± 0,9	3,9 ± 2,0	p: 0.020*
Cinsiyet Kız (Sayı-%)	15- 93,8	1- 6,2	p: 0.222**
Erkek (Sayı- %)	11- 78,6	3- 21,4	

* Mann- Whitney U testi.

** Ki- kare testi.

Grup 2 hastalarda gebelik öncesi ve gebelik saptandıktan sonra sosyo-demografik özelliklerine göre kıyaslandığında; gebelik öncesi parite ortalaması gebelik saptandıktan sonra sonrası gruba göre yüksek ve istatistiksel olarak ta anlamlı

bulundu (p: 0,038). Gebelik saptandıktan sonra düşük sayısı ortalaması, gebelik öncesi gruba göre daha yüksek ve anlamlı idi (p: 0,020). Diğer ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 26).

Tablo 27. Grup 2 hastalarda DMAH gö (gebelikten önce), gss (gebelik saptandıktan sonra) başlanan hastaların gebelik seyri ve sonuçları verilerin karşılaştırması

DEĞİŞKENLER	GRUP 2		ANLAMLILIK TESTİ
	GÖ (n=29)	GSS (n=11)	
Doğum Kilosu (gr) (Ortalama ± S.sapma)	2900,4 ± 615,7	3137,5 ± 325,1	p: 0.203*
5.Dakika APGAR Skoru (Ortalama ± S.sapma)	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	p: 1,000*
Gestasyonel DM (Sayı- %)	Var	2- 100,0	p: 0.566**
	Yok	24- 85,7	
Gestasyonel HT (Sayı- %)	Var	2- 100,0	p: 0.566**
	Yok	24- 85,7	
Oligohidroamniyoz (Sayı- %)	Var	4- 80,0	p: 0.631**
	Yok	22- 88,0	
İntra-Uterin Gelişme Geriliği (Sayı- %)	Var	3- 100,0	p: 0.474**
	Yok	23- 85,2	
Erken Membran Ruptürü (Sayı- %)	Var	3- 100,0	p: 0.474**
	Yok	23- 85,2	
Akut Fetal Distres (Sayı- %)	Var	5- 100,0	p: 0.337**
	Yok	21- 84,0	
Erken Doğum Eylemi (Sayı- %)	Var	4- 100,0	p: 0.399**
	Yok	22- 84,6	
Doğum Haftası (Ortalama ± S.sapma)	37,5 ± 2,0	39,0 ± 0,0	p: 0.070*

* Mann- Whitney U testi.

** Fisher's Exact test.

Tablo 27s'ye göre, grup 2 hastalar gebelik öncesi ve gebelik saptandıktan sonra gebelik özelliklerine göre karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark tespit edilmedi (p>0,05).

5. TARTIŞMA

TGK'ları gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur ve tüm gebeliklerin %15'ini etkilemektedir. TGK olan çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli, sürekli bir nedeni vardır. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir.

TGK'da iki önemli unsur mevcuttur. Birincisi vakaların yarısında nedenin açıklanamaması, ikincisi ise tedavi ile gebelik şansının arttırılabilesidir (83). Açıklanabilen TGK olgularında antikardiolipin (ACA) ya da antikoagulan lupus antikolları (AKLA) içeren antifosfolipid sendromu (APLS) birinci ya da ikinci trimester TGK olan kadınların %15'sini etkilemektedir (2).

Açıklanamayan TGK'nın tanısı olası nedenler dışlanarak konur. Dışlanması gereken en önemli faktörlerden biri uterin anomaliler ve miyomlardır. Geniş prospektif bir çalışmada uterin anomali sıklığı ilk trimesterde gebelik kaybı olan hastalarda %23.8 bulunurken, reproduktif gidiş ile ilgisi olmayan nedenler ile ultrason yapılan hastalarda bu oran %5.3 olarak bulunmuştur (84). Tedavisi yapılmamış uterin anomalilerin gebelik sonuçları üzerine etkisinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada bu kadınların yüksek preterm doğum ve düşük yapma olasılığı olduğu ve term doğum olasılığının sadece %50 kadar olduğu sonucu bildirmektedir (85).

Düşüklere neden olan en önemli uterin anomali uterin septumdur. Prost ve Hill'in yaptığı bir çalışmada uterin septumu olan kadınlarda spontan abortus oranı %65 olarak bildirilmiştir (9). Miyomlar yerleşim yerleri ve endometrium ile ilişkilerine bağlı olarak düşüklere neden olabilirler. Yapılan bir çalışmada sadece submukozal ya da intrakaviter olanların azalmış implantasyon oranları ve artmış düşük oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Subseroz miyomlarda ise olumsuz etkiler saptanmamıştır. Kaviteyi bozmayan intramural miyomların ise etkileri çelişkilidir (3).

Bizim çalışmamızda; sadece trombofilisi olan ve trombofilisi olmayıp TGK nedeni bilinmeyen hastalar incelenmiş olup, nedeni bilinen olgular araştıma dışı bırakılmıştır. 2007 Ocak- 2010 Temmuz ayları arasında hastanemize TGK öyküsü

olup, mevcut gebeliklerinin takibi için başvuran 186 kadından; bir tanesi madde bağımlılığı, 2 tanesi submuköz miyomu olup miyomektomi yapılmış olması, 2 tanesi servikal yetmezlik tanısı olup gebeliği sırasında serklaj yapılmış olması, bir tanesi uterus bikornusu olması nedeniyle araştırmamızın dışında bırakılmıştır.

Yaş ve önceki gebeliklerin fetal kayıp oranları, TKG'da düşük olasılığını arttıran birbirinden bağımsız faktörlerdir. Bu iki faktörü bir arada inceleyen bir çalışmada; ard arda üç gebelik kaybı sonrasında, takip eden gebelikte başarılı gebelik oranları 45 yaşındaki kadınlarda %54, 20 yaşındaki kadınlarda %90 olarak bulunmuştur. Ard arda 2 gebelik kaybı olan 30 yaşındaki kadınlarda takip eden gebelikte başarı şansı 84% iken, aynı yaş grubundaki ard arda 5 açıklanamayan düşüğü olan hastada başarı şansı %71'e düşmektedir (2).

Çalışmamızda hastalar, son gebeliklerinde DMAH kullanılıp kullanılmamasına göre gebeliğin düşükle sonlanması ve devam eden gebeliklerin seyri incelenmek üzere 3 ayrı gruba ayrıldı. Trombofilisi olan hastaların tamamı heparin kullanırken (grup 1), nedeni açıklanamayanların 40'ı (%28,6) heparin kullanıyor (grup 2), 100'ü (%71,4) ise heparin kullanmıyordu (grup3). Hatalar yaş, parite, önceki gebeliklerindeki düşük sayısını içeren sosyo-demografik veriler açısından incelendiğinde sadece grup 1 ve grup 2+3 hastaların karşılaştırıldığında parite ve yaş ortalamaları açısından farklılık olduğu saptandı. Heparin alan gebelerin parite ortalamaları, heparin almayan gebelere düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,004$). Yine heparin alan gebelerin (grup 1) yaş ortalaması heparin almayan gebelere (grup 2) göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,003$). Diğer gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı.

Gebelikte koagülasyona fizyolojik eğilim olması ve üzerine eklenen trombofilik patolojiler TKG'nın tanımlanabilen en önemli nedenidir. Trombofilik nedenleri arasında yer alan genetik geçişli hastalıklar tanımlanabilmeleri açısından önemli yer oluşturmaktadır. Bunlar özellikle FV Leiden, MTHFR, protrombin, Protein C, S, Antitrombin-III gen mutasyonlarını içerir.

Goodman ve arkadaşlarının 550 TKG öyküsü olan kadında yaptıkları çalışma sonucunda, FVL, Prt G20210A ve MTHFR C677T mutasyonuna bakılarak

trombofiliye bağlı TGK'larının sadece %15'inin saptanabildiğini ileri sürmüşlerdir (86). Bu üç mutasyon açısından mutasyonu bulunmayan hastalar, aslında diğer trombofilik genetik risk faktörleri açısından riskli olabilirler. Sonuç olarak, TGK'ların trombofiliye bağlı genetik alt yapısı araştırılırken, pıhtılaşmadan sorumlu diğer genetik nedenler, genler arasındaki ilişkiler, anne ve babanın genetik katkısı, fetal genotipin etkisi ve etnik farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Trombofili ve buna bağlı geliştiği düşünölen TGK ile maternal ve perinatal komplikasyonları incelediğimiz araştırmamızda, DMAH ile bu komplikasyonların önü geçebileceğimizi düşündük. Ancak literatürde trombofilinin bahsedilen maternal ve perinatal komplikasyonlar ile ilişkili olmadığını gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Silver ve arkadaşlarının çalışmasında protrombin gen mutasyonu olan 157 hasta (156 heterozigot, 1 homozigot), taşıyıcı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında gebelik kaybı, preeklamsi, SGA bebek doğurma ve plasenta dekolmanı açısından farklılık saptanmamıştır (89). Clark ve arkadaşlarının çalışmasında FVL ile preeklamsi, IUGR ve fetal kayıp arasında ilişki saptanmamıştır (90). Facco ve arkadaşlarının çalışmasında MTHFR gen mutasyonu ile IUGR arasında ilişki saptanmamıştır (91). Sottilotta ve arkadaşlarının 2006 yılı çalışmasında FVL mutasyonunun nedeni bilinmeyen ölü doğum öyküsü olan kadınlarda önemli oranda yüksek olduğu ancak TGK ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (92). Dizon Townson ve arkadaşlarının çalışmasına göre FVL mutasyonu taşıyıcılarında kontrol gurubuna göre gebelik kaybı, preeklamsi, plasenta dekolmanı, SGA bebek doğurma oranlarında farklılık olmadığı saptanmıştır (93).Başka bir çalışmada FV Leiden mutasyonu ile preeklamsi ve SGA bebek doğurma arasında farklılık saptanmamıştır (94). Yine başka bir çalışmada FV Leiden mutasyonu ile TGK arasında ilişki olmadığı saptanmış, ancak FV Leiden mutasyonunun VTE riskini 8 kat arttırdığı saptanmıştır (95).

Bu çalışmaların zıttı olarak Preston ve arkadaşlarının çalışmasında trombofili hastalarında kontrol gurubuna göre gebeliklerin düşük ile sonlanma oranları daha yüksek saptanmıştır (96). Alfirevic ve arkadaşlarının 2002 yılında çalışmasında FVL homozigot ve heterozigot mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, aktive protein C rezistansı ve antikardiolipin antikorları varlığında plasenta dekolmanının daha sık olduğu sağtanmıştır. Ayrıca preeklamsi-

eklamsi öyküsü olan kadınlarda FV Leiden heterozigot, protrombin G20210A heterozigot, MTHFR homozigot mutasyonu, protein C ve protein S eksikliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (97). MTHFR gen mutasyonunun CC ve 677TT varyantının araştırıldığı bir çalışmada; 677TT varyantını taşıyan kadınlarda plasenta dekolmanının daha sık olduğu saptanmıştır (98). Krauss ve arkadaşlarının bir çalışmasında HELLP sendromu olan gebelerde active protein C resistansı ve FV Leiden mutasyonunun daha sık olduğu saptanmıştır (86). Alfirevic ve arkadaşlarının çalışmasında ablasyo plasenta ve nedeni bilinmeyen ölü doğum olgularında F V Leiden mutasyonunun daha sık olduğu saptanmıştır (sırasıyla odds ratio: 16,9 ve 6,1) (76). Ayrıca homosistein ve TGK ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ölü doğum ile hiperhomosisteinemi arasında önemli ilişki saptanmıştır (99).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre tekrarlayan venöz tromboemboli, ablasyo plasenta, açıklanamayan ölü doğum, tekrarlayan gebelik kaybı, HELLP sendromu, IUGR, preeklampsi-eklampsi gibi gebelik komplikasyonlarının varlığında FV Leiden, protrombin G20210A, MTHFR gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi, aktive protein C rezistansı ve AFAS'nu içeren kalıtsal ve akkiz trombofilik hastalıklar araştırılmalıdır.

Bizim çalışma grubumuzdaki kadınların tamamı MTHFR, FV Leiden, Protrombin gen mutasyonları, Antitrombin III, Protein S ve C eksiklikleri açısından incelenmiştir. Kromozom anomalileri açısından araştırılmış, erkek ve kadınlardan periferik kanda kromozom analizi çalışılmıştır. Ancak abort materyallerinin genetik yapısı araştırılmamış, yani fetal genotip değerlendirilememiştir. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmaların tamamında spontan abortusların trombotik ve inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olduğu belirtilmektedir. Gebeliğin indüklediği steril inflamasyon, yaralanma, menstürasyon ve tümörögenез olaylarında görülen ile aynıdır. Bu inflamatuvar değişiklikler plasentasyon aşamasındaki; embriyonun implantasyonu, trofoblast invazyonu ve anjiogenez için gereklidir. Bunların tamamı kontrollü olarak gerçekleşmektedir. Kontrol edilemeyen persistan inflamatuvar cevap ise plasental gelişime zarar vererek fetal ve maternal sağlığı bozar. Gebelik kaybının zemininde de bu kontrolsüz inflamatuvar olaylar ve bozulmuş pıhtılaşma süreci

yatmaktadır. Bu nedenle semiallojenik fetusun implantasyonu aşamasındaki inflamatuvar olayların nasıl kontrol edildiğini bilmek çok önemlidir.

Trombofilik defekt, tromboza eğilimi arttıran koagülasyon anomalisidir. Son zamanlarda edinsel bir hastalık olan antifosfolipid sendromu, tekrarlayan düşüklerin tanınabilir ve tedavi edilebilir bir nedeni olarak tanımlanmış ve diğer trombofilik hastalıkların da potansiyel önemi araştırılmaya başlanmıştır. Hipotez olarak tekrarlayan düşükler ve geç gebelik komplikasyonları, sonunda fetal ölüme neden olabilen uteroplasental damarlanma alanındaki trombozlardan kaynaklanmaktadır.

2009 yılına ait bir çalışmada TGK olan 8 kadının plasentası değerlendirilmiş. Kanıtlanmış trombofilisi olan 6 kadının incelenen plasenta dokularındaki ortak histopatolojik bulgular; plasental infarktüs, desidual damar trombozu, koryonik villitis, perivillöz alanda aşırı fibrin depolanması, kalsifikasyondur. Trombofilisi olmayan iki kadının plasental dokularında ise; prematür villüsler, fokal hemoraji, geniş subkoryonik hemoraji saptanmıştır (100). Kötü obstetrik öyküsü ve TGK olan kadınlarda plasental inceleme nedenleri hakkında araştırmacıya fikir verebilmekte ve tedavi protokollerinin araştırılmasına kaynak oluşturabilmektedir.

Heparinin trofoblast invazyonu üzerine etkileri hakkında yapılan çalışmalarda net bir sonuca varılmamıştır. Quenby'nin term plasenta ile yapılan hücre kültürü çalışmasında (101) heparine cevap olarak plasental dev hücre farklılaşmasında azalma saptanmıştır. Bose ve arkadaşlarının 5 IU fraksiyone heparini kullandığı çalışmasında birinci trimester trofoblast invazyonunun bozduğu gösterilmiştir (102). Ganapathy ve arkadaşlarının çalışmasında fraksiyone ve fraksiyone olmayan heparinin in vitro trofoblast invazyonunu bozduğu gösterilmiştir (103). Bunlara zıt olarak Di Simon ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmada ise fraksiyone heparinin hücre kültürüne eklendiğinde trofoblast invazyonunun arttığı gösterilmiştir (104).

Bilindiği üzere antitrombotikler anti-FXa veya anti-Faktör IIa etkilidirler. Heparin hem anti-FXa hem de anti-Faktör IIa etkisi gösterirken, DMAH'ler ağırlıklı olarak anti-FXa etkilidirler (105) ve bu etki hem heparin kadar etkili hem de heparinden daha güvenilirdir. Fondaparinux ise sadece anti-FXa etkisi gösterir. Bu bulgular gösteriyor ki, Faktör Xa inhibisyon için iyi bir hedef moleküldür. Faktör IIa (trombin) inhibisyonu da güçlü bir antitrombotik etki yaratır.

Çalışmamızda trombofilinin tekrarlayan gebelik kaybı riskini arttırdığını düşünerek tedavide DMAH'nin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Trombofilisi olan grubun tamamı heparin kullanırken (grup 1, n=40), trombofilisi olmayan grubun bir kısmı heparin kullanıyor (grup 2, n=40) bir kısmı ise kullanmıyordu (grup 3, n=100).

Grup 1 ve 2, grup 2 ve 3, grup 2 ve grup 2+3 hastalar ve grup 1 hastalar konjenital ve akkiz olarak iki subgruba ayrılarak kendi aralarında maternal ve neonatal sonuçlar açısından; doğum kilosu, 5. dakika APGAR skoru, GDM, GHT, oligohidroamnios, intrauterin gelişme geriliği, erken membran rüptürü, akut fetal distress, erken doğum eylemi, doğum haftası başlıkları altında inceledik. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığını gördük.

Bu üç grup önceki gebeliklerindeki doğum ve düşük oranları açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca önceki gebeliklerinde düşüklerin gerçekleştiği haftalar açısından değerlendirildiğinde trombofilisi olan grupta düşüklerin tamamının 12. gebelik haftasından önce gerçekleştiği, grup 2'de düşüklerin %80'ninin 12. haftadan önce %20'sinin 12 haftadan sonra, grup 3'de ise düşüklerin %64,8'inin 12. haftadan önce, %35,2'sinin 12. haftadan sonra gerçekleştiği görüldü.

TGK öyküsü olan hastalarda DMAH'nin gebeliğin seyri ve sonuçları üzerine önemli oranda başarılı sonuçlar elde edildiğini gösteren bir çok çalışma olduğu gibi çalışmamızda olduğu gibi, yararı olmadığını destekleyen araştırmalar da bulunmaktadır. EPCOT gurubunun 2004 yılına gebelik kaybı ve trombofilisi ilişkisini araştıran çalışmalarında; trombofilisi olup önceki gebeliklerinde fetal kayıp öyküsü olmayan kadınlarda fetal kayıp riskinin minimal yükseldiği saptanmıştır. 60 kontrol ve 131 trombofilisi (FV Leiden mutasyonu, antitrombin eksikliği, protein C, protein S eksikliği) olduğu bilinen hastalar incelenmiş, 83 hastaya profilaktik antikoagulan tedavi verilmiş ve tedavinin gebelik seyri ve sonuçları üzerine yararlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır (106).

Bizim çalışmamızda trombofilisi olan hastaların tamamına DMAH verildiğinden, trombofilisi olan ve olmayan grupların tedavi almadan gerçekleşen gebeliklerin seyri incelenememiştir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Ancak Roque ve arkadaşlarının 2004 yılına ait çalışmasında maternal trombofilinin erken gebelik kayıpları ile ilişkili olmadığı, 14. gebelik haftasından sonraki gebelik kaybı, IUGR, preeklamsi, plasenta dekolmanı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (107). Bu da trombofili tanısı koymanın yanında trombofilisi olan gebelerde risk sınıflamasının yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Biz de çalışmamızda herediter trombofilisi olan hastaları (grup 1) düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki guruba ayırdık.

Yüksek riskli gurupta 4 hasta, düşük riskli gurupta 31 hasta bulunmaktaydı. İki grup arasında sayısal açıdan istatistiksel anlamlılık araştırmanın anlamı olmayacağından grupları gebelik sonuçları ve seyri açısından ayrı ayrı inceledik.

Antitrombin eksikliği ve FV Leiden mutasyonu varlığı ile yüksek riskli trombofili grubuna giren 4 hastadan; iki tanesi 37. haftada AFD ve oligohidroamnios nedeniyle C/S ile sonlandırılırken 2 tanesi miad gebelik ile elektif sezeryan ile gebeliği sonlandırıldı. Hastaların hepsinde bebeklerin kilosu 2500 gramın üstünde ve APGAR skorları 1. dakika 7, 5. dakika 8'in üstünde idi. Postpartum komplikasyon ve yenidoğana gidiş gerçekleşmedi.

Düşük riskli trombofili gurubunda bulunan 31 hastanın 25'inde bir mutasyon ya da eksiklik varken, 6'sında kombine eksiklik ya da mutasyon mevcuttu. 25 hastanın 11'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu, 4'ünde MTHFR heterozigot mutasyonu, 2'sinde MTHFR homozigot mutasyonu, 4'ünde protein C eksikliği, 4'ünde protein S eksikliği mevcuttu. Kombine trombofilisi olan grupta 4'ünde protein S ve protein C eksikliği, 1'inde FV Leiden heterozigot mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, 1'inde FV Leiden heterozigot ve MTHFR heterozigot mutasyonu mevcuttu. Hastaların hepsinde gebelikleri canlı doğum ile sonuçlandı. Kombine etkene bağlı trombolisi olan hastalardan sadece FV Leiden heterozigot mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği bir arada olan hastada 37. haftada oligohidroamnios ve AFD nedeni C/S yapıldı. Aynı hastada intrapartum 27. haftada DVT gelişmiş ve buna yönelik tedavi almıştı. Hastanın ayrıca postpartum 2. günde sezeryan kesi hattında visseral periton ile uterus arasında biriken hematomu olmuş, takibinde kanamanın büyümesi üzerine hastaya postop 7. günde L/S ile hematoma boşaltılmış, L/S sonrası 1. günde hasta taburcu edilmişti. Araştırmaya katılan diğer

hastalarımızda VTE gelişmemiştir. Düşük riskli grubun tek mutasyon ya da eksikliği olan 25 kişilik subgrubunda 13'ü canlı doğum ile sonuçlanmış 12'si abort ile sonuçlanmıştır. Canlı doğum ile sonuçlananlardan bir tanesinde 36 hafta ağırlı eski C/S nedenli erken doğum olmuş, diğerleri miadında sonlandırılmıştır. Tüm doğumlarda bebeklerin yenidoğana gidişi olmamıştır.

Hastalar takip edilen gebeliklerin düşük haftaları açısından incelendiğinde trombofilisi olup DMAH kullanılan hastaların gebeliklerinin %37,5'inin düşük ile sonuçlandığı ve düşüklerin tamamının 12 gestasyonel haftadan önce gerçekleştiği görüldü. Açıklanamayan TGK olup DMAH kullanılan hastaların %25'inin düşükle sonuçlandığı ve bunların %80'ninin 12. gestasyonel haftadan önce, %20'sinin ise 12. gestasyonel haftadan sonra olduğu görüldü. Tanısı bilinmeyen ve DMAH kullanılmayan gebelerde ise gebeliklerin %34,4'ünün düşük ile sonuçlanıp, bunların %64,8'inin 12. gestasyonel haftadan önce, %35,2'sinin ise 12. gestasyonel haftadan sonra olduğu görüldü. Grup 1 hastalarda düşük yapanların tamamının 12. gestasyonel haftadan önce gerçekleşmiş olması ile diğer guruplardan istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

DMAH tedavisinin başlama zamanı hakkında literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla ilgili bir çalışmada açıklanamayan TGK olup ART siklusuna alınan, 38 yaş altında, herhangi bir metabolik veya hormonal kuagülasyon bozukluğu olmayan, normal karyotipe ve uterusu sahip kadın hastalarda yapılmıştır. Hastalar oosit toplama işleminden hemen sonra aynı gün DMAH başlanan ve başlanmayan kontrol grubu olmak üzere iki gurupta incelenmiştir. Çalışma gurubunda klinik gebelik, çoğul gebelik, implantasyon başarısı, 20. gestasyonel haftanın üstüne devam eden gebelik sayısı ve canlı doğum oranları daha yüksek saptanmıştır (108).

Bizim çalışmamızda da DMAH başlama zamanının gebelik sonuçlarına olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Grup 1 ve grup 2 hastalar heparin başlama haftasına göre değerlendirildiğinde; grup 1 hastalarda heparinin hastaların %60'ında gebelikten önce, %40'ında gebelikten sonra başladığı, grup 2'de ise heparinin hastaların %72,5'ine gebelikten önce, %27,5'inin gebelikten sonra başladığı görüldü. Aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,237$). Grup 1 ve grup 2 hastalarda

düşük ve doğum oranları ile heparinin başlanma zamanı arasındaki ilişki incelendi. Grup1’de düşük yapan hastalarda heparinin %26,7 oranında gebelikten önce, %73,3 oranında gebelikten sonra başladığı, doğum yapan hastalarda ise; %80,0’ninin gebelikten önce, %20’sine gebelikten sonra başladığı görüldü. Bu sonuç gebelikten önce heparin başlanan hastalarda, gebeliklerinin doğum ile sonuçlanma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdi (p:0,001). Grup 2’de; düşük yapan hastalarda heparinin %30 oranında gebelikten önce, %70 oranında gebelikten sonra başladığı, doğum yapan hastalarda ise; %87,7’ninin gebelikten önce, %13,3’ünde gebelikten sonra başladığı görüldü. Bu sonuç gebelikten önce heparin başlanan hastalarda, gebeliklerin doğum ile sonuçlanma oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu gösterdi (p=0,002). Bu sonuç heparinin trofoblast invazyonu üzerine etkileri nedeniyle olabilir.

Yine grup 1 ve grup 2 gestalarda DMAH’nin gebelikten önce ve gebelikten sonra başlanmasına göre subgruplara ayrıldığında bu gruplar arasında gebelikten önce başlanmasının gebeliğin doğum ile sonuçlanma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmış idi. Aynı gruplar kendi aralarında sosyodemografik veriler ile gebeliğin maternal ve perinatal sonuçları açısından değerlendirildiğinde DMAH ‘nin gebelikten önce ya da sonra başlanmasının gebeliğin seyri ve sonuçlarını etkilemediği saptandı.

Sonuç olarak araştırmamızda DMAH’nin gebelikten önce ovulayondan hemen sonra başladığı TGK öyküsü olan hastalarda gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanma oranını arttırdığını saptadık. Ancak gebelikte trombofilinin neden olduğu implantasyon bozukluğu zemininde geliştiğini düşündüğümüz; preeklampsi-eklampsi, IUGR, oligohidroamios, plasenta dekolmanı, erken doğum eylemi, AFD gibi komplikasyonların tedavisinde yarar sağlamadığını gördük. Ayrıca trombofilisi olmayan grupta DMAH verilen ve verilmeyen hastalarda DMAH kullanımının gebeliğin materna ve perinatal sonuçlarını iyileştirmediğini saptadık.

Ancak grup 1 hastalarda gerçekleşen düşüklerin tamamının 12. gestasyonel haftadan önce istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ile gerçekleşmiş olması ve DMAH’nin gebelikten önce başlanmasının grup 1 ve grup 2 hastalarda gebeliğin doğum ile sonuçlanma oranlarının daha yüksek olması; TGK öyküsü olup tekrar

gebelik planlanan hastalarda DMAH'nin başlama zamanı hakkında bize fikir vermektedir. Bunu, Di Simon ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmasında, fraksiyone heparinin hücre kültürüne eklendiğinde trofoblast invazyonunun arttığını göstermesi desteklemektedir (104).

Biz bu çalışmamızda ovumun fertilizasyonundan önce, endometriyumun implantasyon için hazırlığa başladığı süreçte DMAH'nin başlanması gerektiği sonucuna vardık. Plasentanın temelini oluşturan trofoblast işlevinin programlanması, henüz implantasyon aşamasındaki blastokist endometriuma yerleşmeden gerçekleşmektedir. Bu da heparinin ovulasyondan hemen sonra başlanmasının önemini desteklemektedir.

Bütün bu çalışmaların ışığında; TGK öyküsü olan hastalarda şu anda yapılan tarama testlerinin TGK nedenlerini açıklanmasında yetersiz kaldığı açıktır. İmplantasyon ve plasentasyon blastokistin maternal dokuya yerleşmesi sırasında içiçe geçmiş süreçlerdir. Bu süreçte birçok moleküler olay gerçekleşmekte ve henüz açıklanamamış bir çok mekanizma olduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile bizim de araştırmamıza katılan hastalarda yaptığımız genel kabul görmüş tanı yöntemleri hastanın trombofilisi olup olmadığı konusunda sonuca varmakta yetersiz kalmaktadır. Blastokistin maternal yerleşim sürecindeki tüm mekanizmalar net olarak açıklanamasa da heparinin bir çok etki ile bu mekanizmalar arasındaki dinamikleri iyileştirdiğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla tüm TGK olgularına, ovumun ovulasyona uğradığı andan itibaren heparinin başlanıp, fertilize ovumun endometrial hücrelere henüz yerleşmediği dönemde heparinin kullanılıyor olmasının daha etkin olabileceği kanaatindeyiz. Bu durumun daha geniş sayıda ve prospektif çalışmalarla kanıtlanmasının uygun olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Araştırmamızda, DMAH'nin gebelikten önce başladığında trombofili olan ve olmayan TGK hastalarının tamamında gebeliğin düşük ya da doğum ile sonuçlanma oranlarını belirgin derecede etkilediği gösterilmiştir. Hastalarda gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu durum, TGK'nın nedenini plasentasyonun blastokistin henüz implantasyon aşamasında başlayan yetersizliğine bağlayan literatür sonuçlarını desteklemektedir.

ÖZET

Tekrarlayan Gebelik Kaybında Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Kullanımının Gebeliğin Seyri ve Sonuçları Üzerine Etkisi

Tekrarlayan gebelik kaybı; birbirini izleyen iki ya da daha fazla, 20. gebelik haftasından önce ve ya 500 gramdan daha az fetal ağırlıkta gebeliğin spontan olarak kabıdır. TGK olan kadınların çoğunda embriyonik veya erken fetal kayıp varken, az bir kısmında 14. gebelik haftasından sonra olur.

Gebelikte phtlaşmaya eğilim fizyolojik olayların sonucudur. Trombofilik nedenlerin gebelik sürecine eklenmesi, gebeliğin seyrini olumsuz yönde etkilemektedir. Düşük, tekrarlayan gebelik kaybı, GHT, preeklamsi, ablasyo plasenta, IUGR, oligohidroamnios, IU ex fetus, erken doğum gibi sonuçlara neden olmaktadır. TGK, nedeni tanımlanabilen ve nedene yönelik tedavisi verildiğinde mevcut gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanabildiği bir süreçtir.

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D'na 2007 Ocak -010 Temmuz tarihleri arasında TGK öyküsü olup, tekrar gebe kalan ve gebeliğinin takibi için başvuran 180 hasta incelenmiştir. Hastalarda TGK tanısı araştırılmış ve trombofilisi olup DMAH verilen, trombofilisi olmayıp TGK nedeni bilinmeyen hastalar arasında da DMAH verilen ve verilmeyen olmak üzere üç guruba ayrılmıştır. Gruplar kendi aralarında gebeliğin seyri ve sonuçları açısından incelenmiştir. Gruplar sosyo-dermografik veriler açısından homojendi. DMAH'nin gebelikten önce ve gebeliğin saptanmasından sonra başlanması açısından düşük ve doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamları sonuçlara ulaşıldı. DMAH'nin gebelikten önce başladığında gebeliğin doğum ile sonlanma oranlarının belirgin olarak yükseldiği saptadık.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, trombofili, düşük molekül ağırlıklı heparin

SUMMARY

The Effects of Low Molecular Weight Heparin Application to the Woman With Recurrent Pregnancy Loss Story on the Period and the Results of Their Pregnancies

Recurrent pregnancy loss (RPL) is defined as loss of two or more consecutive pregnancies before 20 gestation age or at a fetal weight less than 500. Most of women with RPL, fetal loss occur before 12th gestational age, small of them occur after 14th gestational age.

In pregnancy, clotting tendency is a result of physiologic events. Thrombophilic factors affect the period of pregnancy negatively. This situation can cause miscarriage, RPL, GHT, preeclampsia, aplasia placentae, IUGR, oligohydramnios, in utero ex fetus, preterm labor. The reason of RPL can be identified and if the cause-oriented treatment is applied to the patient, current pregnancy can end with a live birth.

In this study, we observed 180 pregnant women with RPL history and have new pregnancy referred to Süleyman Demirel University Obstetric and Gynecology Department between the dates of 2007 January and 2010 July. At these women, we investigated the cause of RPL, and we classified the patients into three groups as; first group; the patients with thrombophilia and LMWH has applied, second group; the patient with the cause of RPL is unknown, and no thrombophilic factors determined, and has applied LMWH, and third group with the cause of RPL is unknown, and no thrombophilic factors determined, and has not applied LMWH. Groups were compared with each other in terms of the periods and results of the pregnancies. Groups were homogeneous in terms of sociodemographic data. We determined statistically significant results between miscarriage and live birth rates in terms of the time to onset of LMWH before pregnancy or after the detection of pregnancy. We determined; when LMWH application started before pregnancy, the rates of live births is increased significantly.

Key words: Recurrent pregnancy loss, thrombophilia, low molecular weight heparin

KAYNAKLAR

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009; 2(2):76-832
2. Ingrid Pabinger: Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research* 2009; 123:16-213
3. Duckitt K, Qureshi. A. Recurrent miscarriage. *Am Fam Physician*. 2008 Oct 15;78(8):977-8.
4. James David K., Steer Philip J., Weiner Carl P., Gonik Bernard. High Risk Pregnancy: Management Options. 2008: 105-124.
5. Speroff Leon, Fritz Marc A. *Clinical Gyneologic Endocrinology and Infertility*, 7. baskı, 2007; Syf: 1069-1101.
6. Ray JG, Kearon CK, Yi Q, et al. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 146:761-767.
7. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J. Obstet Gynaecol Res*. 2009 Aug; 35(4):609-622.
8. Allan H. Decherney, Lauren Nathan, T.Murphy Goodwin, Neri Laufer. 'Current Diagnosis and Treatment' Serisi. 10. Baskı Syf:263
9. Den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;199:139-144
10. Propst AM, Hill JA. 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:341-50.
11. Lotgering FK, Gaugler-Senden IPM, Lotgering SF, Wallenburg HCS: Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol* 2006, 107:779-784.
12. Arredondo F., Noble LS: Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006 24:33-39.
13. E.A.Pritts, A.K.Atwood: Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Humon Reproduction* 2002, 17:2287-2299.
14. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1126-33.
15. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:612-5.
16. Damti A, Riskin-Mashiah S: Preconception care and counseling for women with diabetes and those at risk for diabetes. *Harefuah*, 2009 148(7):447-451.
17. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Genetik Yaklaşım, Burç Genetik Tanı Merkezi: YIL2010-SAYI:4
18. Phillip T, Phillip K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18: 1724-32

19. Bolor H, Mori T, Nishiyama S, Ito Y, Hosoba E, Inagaki H, Kogo H, Ohye T, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Kitaoka E, Sawada T, Nishiyama Y, Udagawa Y, Kurashashi H. Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 2009; 84:14-20
20. Kaare M, Götz A, Ulander VM, Ariansen S, Kaaja R, Suomalainen A, Aittomäki K. Do mitochondrial mutations cause recurrent miscarriage? *Mol Hum Reprod.* 2009 May;15(5):295-300. Epub 2009 Mar 18.
21. Pfeiffer KA, Flimmers R, Engels G, van der Ven H, van der Ven K: The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:373-378.
22. Van der Ven K, Pfeiffer k, Skrablin S: HLA-G polymorphism and molecule function-questions and more questions-a review. *Plasenta* 2000; 21(Suppl. A):S86-S92.
23. Aldrish CL, Stephenson MD, Karrison T, Odem RR, Branch DW, Scott JR, Schreiber JR, Ober C: HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained fecurrent miscarriage. *Mol Hum Reprpd* 2001; 7:1167-1172.
24. Jessica Berman, Guilermina Girardi, Jane E. Salmon. TNF- α Is a Critical Effector and a Target for Therapy in Antiphospholipid Antibody-Induced Pregnancy Loss. *J.Immunol.* 2005; 174:485-490.
25. Dimitriadis E, White CA, Jones RL, Salamonsen LA. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related of implantation. *Hum Reprod.* 2005; 11:613-630.
26. Inagaki N, Stern C, McBain J, Lopata A, Kornman L, Wilkinson D. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer. *Hum Reprod.* 2003;18:608-615.
27. Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, Vuorio E, Antilla L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular patients with unexplained infertility and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:1111-1116.
28. Bogdanava N, Horst J, Chlystun M, Croucher P J, Nebel A, Todorova A, Schreiber S, Gerke V, Krawczak M, Markoff A. Acommon haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet.* 2007;16:573-578.
29. Shu, F., Sugimura, M., Kanayama, N., Kobayashi, H., Kobayaskhi, T. And Terao, t. Immunohistochemical study of annexin V expression in placenta of preeclamsia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 49:17-23.
30. Hakan Cinemre, Özcan Yıldız: Antifosfolipid Antikor Sendromu: Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2004: 2:39-47
31. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL: Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:37-50.
32. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L: Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17:1067-1071.
33. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Chamley L, Vince G: Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril* 2005; 83:691-698.

34. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:85-101.
35. Todorova M, Baleva M: Some recent insights into the prothrombotic mechanisms of antiphospholipid antibodies. *Curr Med Chem* 2007;14:811-826
36. Oliver-Minarro D, Sanchez-Ramon S, Rodriguez-Mahou M, Alvarez S, Fernandez-Cruz E: Isolated type 5 antimitochondrial autoantibodies are associated with a history of thrombocytopenia and fetal loss. *Fertil Steril* 2007; 87:976 e17-18.
37. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaillier MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R: Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol* 2007;157:509-514.
38. Poppe K, Glinier D, Tournaye H, et al, 2003 Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 88:4149-4152.
39. Glinier D, 2006 Editorial: Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies. Is thyroxine the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 91:2500-2502.
40. Poppe K, Glinier D, 2003 Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 9:149-161
41. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H, 2007: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1263-1268.
42. Peter Verhamme, Marc F Hoylaerts. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thrombosis Journal* 2009; 7-25
43. Annemarie E. Forgety and Jean M. Connors. Management of Inherited thrombophilia in pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009, 16:464-469
44. K. Juul, A. Tybjaerg- Hansen, P. Schnohr, B.G. Nordestgaard, Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population, *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:330-337.
45. Robertson I, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2):171-196.
46. Kwak-Kim *et al.* Haemostasis and Thrombosis Task Force British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-528
47. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99:333-341.
48. Jordi Sabadell, Manel Casellas, Jaume Alijotas-Reig, Eduardo Arellano-Rodrigo, Luis Cabero. Inherited antithrombin deficiency and pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010 Mar: 149(1):47-51
49. Reyhan Diz Küçükkaya, Müge Aydın. Trombofili Genetiği. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji Kursu, Kasım 2006.
50. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311
51. Ray JG, Kearon CK, Yi Q, et al. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 146:761-767.

52. 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; 107:785-91.
53. Pandey MK, Rani R, Agrawal S: An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:95-108.
54. Varla-Leftherioti M, Spyropoulou-Vlachou M, Keramitsoglou T *et al.* Lack of the appropriate natural killer cell inhibitory receptors in women with spontaneous abortion. *Hum Immunol* 2005; 66: 65–71
55. Van den HeuvelMJ, Peralta CG, Hatta K, Han VK, Clark DA. Decline in number of elevated blood CD3(+) CD56(+) NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 447–459.
56. Emmer PM, Steegers EA, Kersten HM, Bulten J, Nelen WL, Boer K, Joosten I: Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17:1072-1080.
57. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA X DBA/2 mice-trophoblast interactions. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13:196-202.
58. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007; 178: 2572–2578.
59. Inagaki J., Kondo A., Lopez L. R., Shoenfeld Y., Matsuura E., Anti-laminin-1 autoantibodies, pregnancy loss and endometriosis. *Clinical & Developmental Immunology*, September/December 2004, Vol. 11 (3/4), pp. 261–266
60. Elsebeth Staun-Ram, Eliezer Shalev. Human trophoblast function during the implantation process. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005,3:56.
61. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH), Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005: the seventh report on confidential enquires into maternal deaths in the United Kingdom, London: CEMACH; 2007
62. Nardo LG, Bartoloni G, Di Mercurio S, Nardo F. Expression of alpha(v)beta3 and alpha4beta1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Aug;81(8):753-758
63. Decherney Allan H., Goodwin T. Murphy, Nathan Lauren, Laufer Neri. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology.* 2010: 259-272
64. Ian A. Greer, MD, FRCP (Glas), FRCPE, FRCP, FRCOG. Venous Thromboembolism and Anticoagulant Therapy in Pregnancy. *Gender Medicine/Vol. 2, Supplement A,* 2005.
65. Pal S, Ma S O, Norhasimah M, Suhaida M A, Siti Mariam I, Ankathil R, Zilfalil BA. Chromosomal abnormalities and reproductive outcome in Malaysian couples with miscarriages. *Singapore Med J* 2009; 50(10) : 1008
66. Elsebeth Staun-Ram and Eliezer Shalev. Human trophoblast function during the implantation process. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2005, 3:56

67. Kramer MS, Kahn SR, Rozen R, Evans R, Platt RW, Chen MF, Goulet L, Séguin L, Dassa C, Lydon J, McNamara H, Dahhou M, Genest Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol*, 2009 Jun;38(3):715-723
68. Jordaan, Dorothy-Jo MBChB, BScHons, Pharm, Schoon, Martinus Gerhardus MMed (OBG), PhD, Nel Badenhorst, Philip MMed(Anat Path), MD, FCPATH. Thrombophilia Screening in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*: June 2005 - Volume 60 - Issue 6 - pp 394-404
69. Girardi G: Guilty as charged: all available evidence implicates complement's role in fetal demise. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59:183-192.
70. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN: Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:167 e1-5.
71. Erden O, Imir A, Guvenal T *et al.* Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E-cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry. *Hum Reprod* 2006; 21: 3014–3018.
72. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008; 77: 51–56.
73. Franklin RD, Kutteh WH: Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid binding in vitro. *Obstet Gynaecol* 2003; 101:455-462.
74. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Recognition, treatment, and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (published correction appears in *Chest*. 2005;127:416). *Chest*. 2004;126(Suppl 3):311S-337S.
75. Alfirevic, Z., Roberts, D., & Martlew, V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002; 101: 6-14.
76. Byrd LM, Johnston TA, Shiach C, Hay CR. Osteoporotic fracture and low molecular weight heparin. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24(Suppl 1):S.11.
77. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99:135-144.
78. Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, Ravetch JV. Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIG. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 19571–19578.
79. Xu B, Makris A, Thornton C, Hennessy A. Glucocorticoids inhibit placental cytokines from cultured normal and preeclamptic placental explants. *Placenta* 2005; 26: 654–660.
80. Thum MY, Bhaskaran S, Abdalla HI, Ford B, Sumar N, Bansal A. Prednisolone suppresses NK cell cytotoxicity in vitro in women with a history of infertility and elevated NK cell cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59: 259–265.
81. Joanne Kwak- Kim, Kwang Moon Yang and Alice Gilman-Sachs: Recurrent pregnancy loss: A disease of inflammation and coagulation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35:609-622.

82. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524–529.
83. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46–52.
84. Salim R, Regan L, Woelfer B, et al: A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in woman with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-166
85. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al: Clinical implication of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-174.
86. Krauss, T., Augustin, H. G., Osmers, R., Meden, H., Unterhalt, M., & Kuhn, W. Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 1998; 92:457-460.
87. Lockwood, C. J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstetrics and Gynecology*. 2002; 99:333-341.
88. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy (Practice Bulletin No.19). Washington, DC: Author.
89. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Caritis SN, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ. *Obstet Gynecol*. 2010;115.
90. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. *Br J Haematol* 2008 Jan;140(2):236-40
91. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. Facco F, You W, Grobman W. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1206-16
92. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piomalli A, Ramirez F, Mammì C, Santoro R, Iannaccaro P, Muleo G, Lombardo VT. *Thromb Res*. 2006;117(6):681-4
93. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep; 106(3):517-24
94. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. *PLoS Med*. 2010 Jun 15;7(6):e1000292.
95. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;81/4 (Apr) pp.479-667.

96. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJ. *The Lancet* 1996 October 348:913-916
97. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Feb 10;101(1):6-14
98. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. *Am J Med.* 2004;117(1):26-31
99. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. *Am J Clin Nutr.* 2000 Apr;71(4):962-8
100. S. Vora, S. Shetty, M Khare, K. Ghosh. Placental histomorphology in unexplained foetal loss with thrombophilia. 2009; 129:144-149
101. Quenby S, MS, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of lowmolecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol* 2004;104:354–361.
102. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, Huppertz B. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23–30.
103. R. Ganapathy, G. St J. Whitley, J.E. Cartwright, P.R. Dash and B. Thilaganathan. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Human Reproduction* 2007; 22:2523-2527.
104. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Ferrazzani S, D'Alessio MC, Castellani R, Bompiani A, Caruso A. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta* 2007;28:298–304.
105. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: ACCP Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) *Chest.* 2008; 133:454S-545S.
106. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004 Apr;2(4):592-6
107. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ.B. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004 Feb;91(2):290-5
108. Urman, B. Ata, K. Yakin, C. Alatas, S.Aksoy, R. Mercan, and B. Balaaban. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized openlabeled pilot trial. *Human Reproduction*, 2009; Vol.24, No.7pp. 1640-1647.