

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI VE TAM KAN SAYIMI
DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI: VAKA
KONTROL ÇALIŞMASI**

Dr. Zeynep SEVER ERDEM

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Yasemin ÇAYIR

Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


İLGİ: 18.05.2017 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1700146015 sayılı belge.


TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI


Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi **Dr. Zeynep SEVER ERDEM'in**; “Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması: Vaka Kontrol Çalışması” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **24.05.2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçeninin tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Doç. Dr. Yasemin ÇAYIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı V.
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr. Kenan TAŞTAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği A.D Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Turan SET
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği A.D Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelik Kayıpları ile İlgili Kavramlar	3
2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları	3
2.2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Tanımı	3
2.2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Görülme Sıklığı.....	4
2.2.3. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarıyla İlgili Risk Faktörleri	4
2.2.4. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi	5
2.3. Tam Kan Sayımı.....	24
2.3.1. Eritrosit Sayısı (RBC)	24
2.3.2. Hemoglobın (HB)	25
2.3.3. Hematokrit (HCT).....	25
2.3.4. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV).....	25
2.3.5. Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)	26
2.3.6. Ortalama Eritrosit Hemoglobın Konsantrasyonu (MCHC).....	26
2.3.7. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)	26
2.3.8. Trombosit Sayısı (PLT)	26
2.3.9. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	26
2.3.10. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	27
2.3.11. Plateletcrit (PCT).....	27
2.3.12. Beyaz Küre Sayısı (WBC)	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırma Tasarımı.....	28
3.2. Örnekleme Seçimi.....	28
3.3. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması	29
3.4. Etik Kurul ve İzinler.....	29

3.5. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER.....	53
Ek 1: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı	53



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Maternal yaşa göre sınıflandırılmış düşük oranları.....	5
Tablo 2. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojisi	5
Tablo 3. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımı.....	31
Tablo 4. Çalışmaya katılan bireylerin RBC değerlerinin dağılımı.....	31
Tablo 5. Çalışmaya katılan bireylerin HB dağılımı	32
Tablo 6. Çalışmaya katılan bireylerin HCT dağılımı	32
Tablo 7. Çalışmaya katılan bireylerin MCV dağılımı.....	33
Tablo 8. Çalışmaya katılan bireylerin MCH dağılımı.....	33
Tablo 9. Çalışmaya katılan bireylerin MCHC dağılımı	34
Tablo 10. Çalışmaya katılan bireylerin PLT dağılımı.....	34
Tablo 11. Çalışmaya katılan bireylerin PDW dağılımı	35
Tablo 12. Çalışmaya katılan bireylerin MPV dağılımı	35
Tablo 13. Çalışmaya katılan bireylerin PCT dağılımı.....	36
Tablo 14. Çalışmaya katılan bireylerin RDW dağılımı.....	36
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu arasında MPV yüksekliğine göre dağılım	37
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubu arasında RDW yüksekliğine göre dağılım	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yıllara ve hizmet kapsamına göre kişi başı hekime müracaat sayısı	1
Şekil 2. Kromozom analizi ile trizomi 18 tanısı konmuş bir olgu.....	6
Şekil 3. Mülleriyan füzyon anomalileri. A. Normal uterus B. Unikornuat uterus C. Arkuat uterus D. Septat uterus E. Bikornuat uterus F. Didelfik uterus ve septat vajina.....	8
Şekil 4. Koagülasyonun intrensek ve ekstrensek yolları	13
Şekil 5. Protrombinin aktifleşmesi	19
Şekil 6. MTHFR mekanizması	20



KISALTMALAR DİZİNİ

RBC	: Kırmızı kan hücresi
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
PLT	: Platelet sayısı
PDW	: Platelet dağılım genişliği
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	: Retikülosit dağılım genişliği
WBC	: Beyaz kan hücresi
HSG	: Histerosalpingografi
HPV	: Human papilloma virus
DM	: Diyabetes mellitus
TSH	: Tiroid stimulan hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
PKOS	: Polikistik over sendromu
FSH	: Folikül stimulan hormon
E2	: Estradiol
APAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
HLA	: Human lökosit antijeni
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
APL	: Antifosfolipid
LA	: Lupus antikoagülan
ACA	: Antikardiyolipin antikor

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum, bu çalışmada benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım ve Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Yasemin ÇAYIR'a, eğitimime katkıda bulunan saygı değer hocam Yrd.Doç.Dr. Kenan TAŞTAN'A, çalışmam için hasta temin etmemdeki desteğinden dolayı Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Abdulgani TATAR'a,

hastanede birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

bütün sıkıntılara rağmen hayatla en güzel şekilde mücadele etmiş ve evlatlarına elinden gelen her şeyi layıkıyla başarmış rahmetli annem Leyla SEVER'e, bizi maddi manevi en güzel şekilde yaşatmak için gecesini gündüzüne katarak çalışan canım babam Yaşar SEVER'e, çocukluğumun en güzel yanı olan abilerim Ahmet SEVER ve Mehmet SEVER'e, her alanda desteğiyle beni hiç yalnız bırakmayan eşim Haktan Bağış ERDEM'e, varlığıyla her saniyeme anlam katan, yaşama sevincim oğlum Yağız Kenan ERDEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araş. Gör. Dr. Zeynep SEVER ERDEM

ÖZET

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki

İlişkinin Araştırılması: Vaka Kontrol Çalışması

GİRİŞ: Tekrarlayan gebelik kayıpları ailelere hem duygusal hem de fiziksel anlamda zarar veren travmatik bir süreçtir. Tekrarlayan gebelik kayıpları genellikle 20 haftadan küçük veya 500 gramdan düşük doğum ağırlıklı, birbiri ardına gerçekleşen üç ve üzeri fetal kayıp olarak tanımlanmaktadır. Fertil çiftlerin yaklaşık %1'inde tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilmektedir.

Tam kan sayımı testinin birinci basamak sağlık hizmetleri açısından ulaşılabilir ve ucuz olması sebebiyle, tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili parametrelerin tespitinin, hastalara yapılacak detaylı tetkiklerden önce yönlendirici olabileceği tahmin edilebilir. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar ve daha önce hiç düşük yapmamış veya en fazla bir düşük öyküsü olan çocuk sahibi kadınların tam kan sayımı değerleri arasında fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD: Bu araştırma bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Araştırma verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Vaka grubunu tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle 2010-2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne başvuran 50 hasta oluşturdu. Kontrol grubuna ise daha önce hiç düşük yapmamış veya en fazla bir kez gebelik kaybı yaşamış çocuk sahibi 60 kadın alındı.

BULGULAR: Çalışmamıza katılan bireylerin yaş ortalaması $29,08 \pm 5,5$ yıldır. Çalışma sonucunda tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların retrospektif olarak hemogram örnekleri incelendiğinde MPV ve RDW değerleri ile plateletcrit hesaplamalarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Vaka ve kontrol grubu arasında HB, HCT, PLT, PDW, RBC, MCV, MCH değerleri açısından ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

SONUÇ: Bu sonuçlar doğrultusunda literatürde daha önce yapılan çalışmalar da göz önüne alındığında birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilen MPV ve RDW değerlerinin yüksekliği tekrarlayan gebelik kayıplarında da önemli bir belirteç olarak göz önünde bulundurulabilir. Bu değerlerin tekrarlayan gebelik kayıplarındaki öneminin aydınlatılabilmesi için elbette daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: tekrarlayan gebelik kayıpları, hemogram, MPV, RDW, plateletcrit

ABSTRACT

An Investigation of the Relationship Between Recurrent Pregnancy Losses and Complete Blood Count Values: A Case Control Study

INTRODUCTION: Recurrent pregnancy loss is a traumatic process that causes both emotional and physical harm to the parents. Recurrent pregnancy loss is generally defined as fetal loss with birth weight less than 20 weeks or less than 500 grams, three successive occurrences and over. The prevalence of recurrent pregnancy loss is approximately 1% in the fertile pairs.

Because the complete blood count test is accessible and inexpensive in terms of first step health services, it can be assumed that the determination of parameters associated with recurrent pregnancy loss may be a guide before the detailed examinations to be performed. In this study, it was aimed to investigate the difference between complete blood count parameters of the individuals with recurrent pregnancy loss and the women who have at least one live birth and have never been aborted before or at most one.

STUDY DESIGN: This study was planned as a case-control study. Research data were obtained retrospectively from hospital records. The case group consisted of 50 patients who applied to Atatürk University Medical Faculty Medical Genetic Polyclinic between 2010-2016 due to recurrent pregnancy losses. In the control group, 60 women who have at least one live birth and have never been aborted before or at most one.

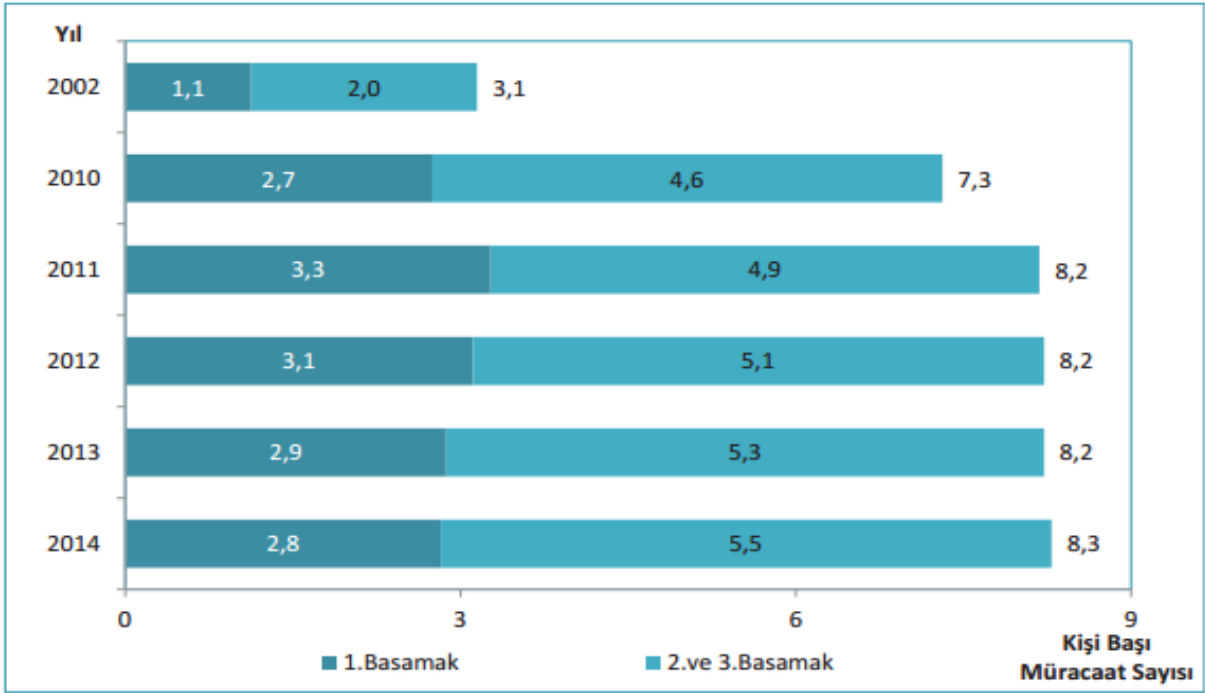
RESULTS: The average age of the participants was $29,08 \pm 5,5$ years. When the retrospective hemograms of the women with recurrent pregnancy losses were examined, it was seen that the MPV and RDW values and plateletcrit calculations were significantly higher than the healthy control group ($p < 0,05$). There was no significant difference between the case and control groups in terms of HB, HCT, PLT, PDW, RBC, MCV, MCH parameters ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Considering previous studies in the literature, high MPV and RDW values, which are related to many diseases, can be considered as an important marker in recurrent pregnancy loss. Of course, in order to clarify the prevalence of recurrent pregnancy losses of these parameters, our findings should be supported by prospective studies involving a larger number of patients.

Key Words: recurrent pregnancy loss, complete blood count, MPV, RDW, plateletcrit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan gebelik kayıpları ailelere hem duygusal hem de fiziksel anlamda zarar veren travmatik bir süreçtir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün yıllara ve hizmet kapsamına göre kişi başı hekime müracaat sayısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre Türkiye'de bir yılda kişi başı hekime müracaat sayısı ortalama 8'dir. Bu 8 müracaatın yaklaşık 3'ü aile hekimlerine yapılmaktadır (1). Aile hekimlerinin diğer branşlara göre hastayla bu derece sık görüşebilme imkanlarının olması onlara hastalıkların tanınması ve takip edilmesinde önemli bir rol vermektedir. Birinci basamakta çalışan hekimlerden yaş ve cinsiyet ayrımı yapmadan tüm rahatsızlıkları ve hastalıkları yönetebilme kabiliyeti beklenir. Bu bağlamda aile hekimlerinin tekrarlayan gebelik kaybı şikayetiyle gelen hastaları doğru tanımlamaları ve yönlendirmeleri oldukça önemlidir.



Şekil 1. Yıllara ve hizmet kapsamına göre kişi başı hekime müracaat sayısı (1)

Tekrarlayan gebelik kayıpları genellikle 20 haftadan küçük veya 500 gramdan düşük doğum ağırlıklı, birbiri ardına gerçekleşen üç ve üzeri fetal kayıp olarak tanımlanmaktadır. Fertil çiftlerin yaklaşık %1'inde tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilmektedir. Klinik rehberler arasında tanım farklılıkları olması sebebiyle, kesin tanı kriterleri üzerinde uzlaşma

sağlanamamıştır. Bazı obstetri kaynakları ardışık iki gebelik kaybını tekrarlayan gebelik kaybı tanısı için yeterli olarak görürken; bir kısmı da ardışık olmayan üç ve üzeri gebelik kaybını kriter olarak göstermektedir (2).

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili olduğu düşünülen birçok etiyolojik faktör vardır. Bu faktörler arasında en önemlileri genetik, endokrinolojik, enfeksiyöz, anatomik ve immünolojik sebeplerdir. Aynı zamanda tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %50'sinin etiyolojisi aydınlatılamamaktadır (2).

Hematolojik sistem implantasyonun tamamlanmasında ve plasenta oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Fertilize olmuş yumurtanın, uterusun desidual tabakasına implantasyonunun gerçekleşmesi; fetüs, plasenta ve maternal dolaşım arasındaki bağlantı uyumuna bağlıdır (3). Gebelik sürecinde tromboza eğilim oluşturan bazı değişiklikler implantasyon aşamasını etkileyerek, gebelik kayıplarının sebebi olabilmektedir (4).

Trombositler ve diğer tam kan sayımı parametreleri, vasküler hastalıkların patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (4). Bu temelde, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, hemoglobin, hemotokrit, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, retikülosit sayısı ve retikülosit dağılım genişliğindeki değişkenliklerin hematolojik sistemin dengesini etkileyerek, tekrarlayan gebelik kayıplarına zemin hazırlayabileceği görüşünü destekleyen çalışmalar vardır (3, 5, 6).

Tam kan sayımı testinin birinci basamak sağlık hizmetleri açısından ulaşılabilir ve ucuz olması sebebiyle, tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili parametrelerin tespitinin, hastalara yapılacak detaylı tetkiklerden önce yönlendirici olabileceği tahmin edilebilir. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar ve daha önce hiç düşük yapmamış, çocuk sahibi kadınların tam kan sayımı değerleri arasında fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı. ,

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelik Kayıpları ile İlgili Kavramlar

Dünya Sağlık Örgütü , Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi ve Control of Disease Center 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sona ermesi veya fetüsün doğum ağırlığının 500 gramdan daha az olmasını gebelik kaybı (düşük) olarak tanımlamaktadır (7).

Gebelik kaybının meydana geldiği gebelik haftasına göre farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. European Society of Human Reproduction and Embryology , 12. gebelik haftasına kadar olan kayıpları erken kayıp, 12–20. gebelik haftaları arasında olan kayıpları ise geç kayıp olarak tanımlamaktadır. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists'in gebelik kaybını fetusun canlılığa ulaşmadan önce gebeliğin kendiliğinden kaybı olarak tanımlaması sebebiyle, gebelik kayıpları bu kaynağa göre konsepsiyondan gebeliğin 24. haftasına kadar bütün gebelik kayıplarını kapsamaktadır (7).

Gebeliğin 20. haftasından önce fetus canlı iken, uterin kaynaklı vajinal kanama olmasına rağmen, servikal açıklık gözlenmiyor ise düşük tehditi (abortus imminens), servikal açıklık mevcut ve açıklıkta progresyon varsa kaçınılmaz düşük (abortus incipiens) olarak tanımlanır.

Missed abortus tanımı ise 20. gebelik haftasından önce ölmüş, 4 hafta veya daha uzun süre kavitede kalmış fetuslar için kullanılır. Kavitede kalan ölü fetusun maternal dolaşıma enfeksiyon yayması sebebiyle olan düşüklere ise septik abortus denmektedir (8).

2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

2.2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Tanımı

Tekrarlayan gebelik kaybı, 20. gebelik haftasından önce üç veya daha fazla ardışık spontan gebelik kaybı olarak tanımlanır (9). Genel olarak kabul edilen bu tanıma rağmen tekrarlayan gebelik kayıpları tanımı farklı ekoller arasında tartışma konusudur. Amerika Birleşik Devletleri ve Hollanda kılavuzları, iki veya daha fazla gebelik kayıplarını, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul ederken; İngiltere'de Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists, üç veya daha fazla birinci trimester düşüklerini tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul etmektedir (10, 11).

2.2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Görülme Sıklığı

Tanımlanmış gebeliklerin yaklaşık %15 'i kendiliğinden kayıp ile sonuçlanabilir (12). Gebelik kaybı erken dönemde oluşursa, yapılan düşük anlaşılabilir. Bu sebeple gebelik kaybının gerçek oranının tahmin edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Tüm gebeliklerin sadece %30'u canlı doğum ile sonuçlanmaktadır. Tüm üreme çağındaki kadınların ise %1-2'sinde tekrarlayan gebelik kayıpları görülmektedir (9).

İki veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftler fertil çiftlerin %3'ünü, üç veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftler ise fertil çiftlerin %1'ini oluşturmaktadır (13).

Tekrarlayan gebelik kayıplarında ilk gebelik kaybı sonrasındaki gebelikte canlı doğum şansı primigravidaların canlı doğum oranına yakın olmasına rağmen, gebelik kaybı sayısının artması canlı doğum oranını kademeli olarak azaltır. Tüm teşhis koyucu testler ve tarama testleri uygulansa bile, hastaların yaklaşık yarısında gebelik kayıplarının altında yatan neden veya nedenler tespit edilemez (13).

2.2.3. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarıyla İlgili Risk Faktörleri

Tekrarlayan gebelik kayıpları birçok risk faktörüyle ilişkilendirilmiştir. Maternal yaş, sigara ve alkol kullanımı, obezite, kafein tüketimi bu risk faktörlerinden bazılarıdır.

Maternal yaş ile kayıp sayısı doğru orantılıdır. Bu durum büyük olasılıkla altta yatan rastgele kromozom bozukluklarının sıklığıyla alakalıdır. Yaş gruplarına göre tekrarlayan gebelik kaybı oranları üzerine yapılan araştırmalara göre 42 yaş ve daha yaşlı kadınlarda %50'nin üzerinde, 20-24 yaş arası kadınlarda ise %9 civarında risk mevcuttur (14). 35 yaş altındaki kadınlarda ise gebeliğin 6. ve 12. haftaları arasında klinik düşük yapma riski %9 ve %12 arasında bulunmuştur (15). 35 yaş üstü kadınlarda trizomi riskindeki artışa bağlı olarak tekrarlayan gebelik kaybı riski de yükselmektedir (16). İleri yaş grubundaki kadınlarla yapılmış olan bazı çalışmalar, 40 yaş üzeri fertil kadınların gebelik kaybı oranlarının %45 oranında olduğunu göstermiştir (Tablo 1) (17).

Tablo 1. Maternal yaşa göre sınıflandırılmış düşük oranları (18)

Yaş	Toplam gebelik sayısı	Düşük oranı %
20-24	350.395	9
25-29	414.149	11
30-34	235.049	15
35-39	93.940	25
40-44	25.132	51
≥45	1.865	75

Gebelik sırasında tütün kullanımı 1,4 ila 1,8 kat artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir (19). Sigara dumanı maruziyeti ise 1,5-2 kat risk artışına sebep olmaktadır (20). Düzenli alkol ve kafein tüketimi ise gebelik kayıpları için 2-5 kat artmış risk ile ilişkilidir (21).

Birinci basamakta koruyucu hekimlik açısından bu risk faktörleri sorgulanmalı, kişisel alışkanlıklar ve çevresel koşullar gebelik başlamadan önce hasta ile tartışılmalıdır.

2.2.4. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi

Tekrarlayan gebelik kayıplarının; dengesiz kromozomal bozukluklar, trombofilik bozukluklar, yapısal uterin anomaliler, maternal immün disfonksiyon, endokrin bozukluklar ve çevresel etkenler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gerekli tıbbi tetkikler yapıldıktan sonra tekrarlayan gebelik kaybı vakalarının çoğunluğu ise sebebi açıklanamayan grup olarak sınıflandırılır. Bu grup içinde belirgin farklılıklar vardır ve birden çok patolojik mekanizmanın etiyolojide rol alabileceği savunulmaktadır (9). Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojik nedenleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojisi

Açıklanamayan	%40-50
İmmünolojik faktörler	%20
Endokrin anomaliler	%17-20
Anatomik bozukluklar	%10-15
Genetik faktörler	%2-5
Enfeksiyonlar	%0,5-5
Çevresel etkenler	%0,5-1

2.2.4.1. Genetik Faktörler

Gebelik kayıplarının genetik temelli en sık sebebi kromozomal anomaliler olarak gösterilmektedir (17). Kromozomal anomalilerde, oositin birinci mayoz döneminde gelişen

hatalar, zigot bölünmeye başladıktan sonraki aşamada ortaya çıkmaktadır. Sperm kaynaklı mayoz bölünme hataları da fetüste kromozomal anomalilere sebep olabilir; ancak bu oran %7 civarındadır (22). Özellikle down sendromu açısından önemli bir risk faktörü olan 35 yaş üstü gebeliklerde, oositlerdeki bölünme hatalarındaki artışın sebebi net olarak anlaşılamamıştır.

Kromozomal anomalilerden kaynaklanan kayıplar daha çok gebeliğin 10. haftasından önceki kayıplarda, non-disjunction (ayrılmama) temelinde meydana gelir. Meydana gelen kromozomal patolojilerin %56'sı trizomi, %20'si poliploidi, %18'i monozomi X ve %4'ü ise dengesiz translokasyonlardan oluşmaktadır. En sık görülen trizomiler 16., 22., 21., 15. ve 13. kromozomların trizomileridir. Trizomi 13, 18 ve 21 dışındaki bozukluklar yaşarla bağdaşmaz. Kromozomal anomalilerin sıklığı gestasyonel yaşa bağlı görünse de Ohno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada klinik öncesi gebelik kayıplarının %70'inin kromozomal anomalilere bağlı olduğu gösterilmiştir (23). Kromozomal anomali kaynaklı kayıpların oranı sonraki gebelik kayıplarında yaklaşık %5,6 oranında azalır (24).



Şekil 2. Kromozom analizi ile trizomi 18 tanısı konmuş bir olgu

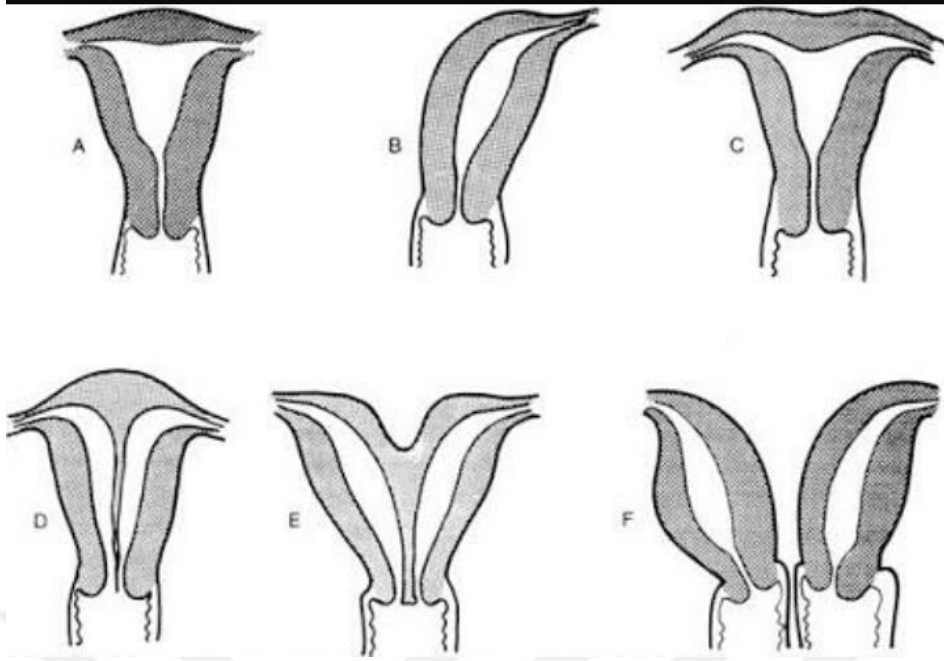
Dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerde, dengesiz kromozom yapısı sebebiyle gebelik kaybı gerçekleşme riski taşıyıcılığı gözlenen translokasyonun çeşidine ve etkilenen kromozomlara göre değişmektedir (25).

Genetik bozukluklar tekrarlayan gebelik kayıpları ile yüksek oranda ilişkilidir. Bu sebeple tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlere kromozom analizi yapılırken, eğer mümkünse düşük örnekleri de sitogenetik olarak incelenmelidir. Bu sayede ebeveynlerin taşıyıcı olmadığı de novo anomaliler saptanarak aileye sağlıklı genetik danışmanlık sunulmalı ve kromozom anomalisi saptanan çiftlere preimplantasyon genetik tanı ile canlı doğum şanslarının artabileceği konusunda bilgi verilmelidir.

2.2.4.2. Anatomik Bozukluklar

Anatomik bozukluklar, tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bu bozuklukların sonucunda, plasental yetmezlik gelişerek endometriyumun vaskülaritesi bozulmakta ve sonuçta gebelik kaybı gerçekleşmektedir (26). İntrauterin ligasyonlar, uterin polip ve myomlar en önemli risk faktörleridir. Toplumdaki kadınların yaklaşık %7-8'inde bir konjenital müllerian anomali saptanmaktadır; fakat bu oranın tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir (27, 28).

Konjenital müllerian anomalilerden (Şekil 3), bikornuat ve unikornuat uterus gibi füzyon anomalileri sonucunda genellikle ikinci trimester kayıpları ya da erken doğum riski görülmektedir. Uterin septum varlığı ise erken gebelik kayıplarında önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Arkuat uterusun tekrarlayan gebelik kayıplarına etkisi belirsizdir. Asherman sendromu ile beraber görülen uterin ligasyonların varlığında plasentanın gelişimi etkilenecek gebelik kayıplarına sebep olmaktadır (29).



Şekil 3. Müllerian füzyon anomalileri. **A.** Normal uterus **B.** Unikornuat uterus

C. Arkuat uterus **D.** Septat uterus **E.** Bikornuat uterus **F.** Didelfik uterus ve septat vajina (30)

Uterin miyomların prevalansı %30 civarındadır. Bunlar arasında özellikle beş santimetreden büyük intramural miyomlar veya her boyuttaki submukozal miyomlar tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir (31). Miyomların tekrarlayan gebelik kayıplarının fizyopatolojisindeki rolü tam olarak anlaşılammış olsa da genel görüş miyomların implantasyonu etkilediği yönündedir.

Anatomik bozuklukların düzeltilmediği hastaların yapılan retrospektif analizlerinde gebelik kaybı ve erken doğum oranlarının yüksek seyrettiği gösterilmiştir (32). Uterin anatomik anomalilerin tanısal değerlendirilmesinde histeroskopi veya histerosalpingografi (HSG) yer almaktadır. Histeroskopik septum rezeksiyonu yapılan hastaların gebelik seyirleri normal gebeliklere yakın görünmektedir, bu kadınlarda term doğum oranı yaklaşık %75, canlı doğum oranı ise yaklaşık %85'dir (32). Myomektomi işlemi, submukozal myomlarda ve 5 cm'den büyük her tür myomda önerilmekle beraber, önemli ölçüde canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (33).

Serviks yetmezliği tanısı, sıklıkla ikinci trimesterdeki tekrarlayan düşüklerin nedeni olarak gösterilmektedir. Serviks yetmezliği konjenital ya da doğum sonrası serviks yırtıklarına, servikal dilatasyona, konizasyon ve radikal trakelektomi gibi serviks cerrahilerine

bağlı olarak da gelişmektedir. Serklaj ise günümüzde servikal yetmezliğin tedavisi için en etkili tedavi yoludur (34).

2.2.4.3.Enfeksiyonlar

Bakteri, virüs ve parazitler gebelik kayıplarına neden olabilir, ancak tekrarlayan düşüklere yol açmaları beklenmemektedir. Enfeksiyöz bir ajanın tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilmesi için genital kanalda sürekli bulunması ve kadında da semptomlara yol açmaması gerekir. Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes ve listeria bu kriterlere uymamaktadır ve tekrarlayan gebelik kayıplarında rutin TORCH taraması önerilmemektedir (35).

Vajinal florada bulunabilecek klamidya, mikoplasma, HPV gibi enfeksiyöz ajanlar ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki olabileceği öne sürülmüş ancak yapılan birçok çalışmada tutarlı bir ilişki ortaya konamamıştır (35). Bakteriyal vajinozis ile tekrarlayan gebelik kaybı ve erken doğum arasındaki ilişkiyi araştıran üç ayrı randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Rutin bakteriyal vajinozis tarama ve tedavisinin tekrarlayan gebelik kaybı ve erken doğumu önlemede anlamlı bir yararı olmadığı ortaya koyulmuştur. Erken doğum öyküsü olan olgularda bakteriyal vajinozis tedavisinin bu durumun tekrarını önlemede yararlı olabileceği gösterilmiştir (36).

Mevcut bilgilere bakıldığında tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda serolojik klamidya testleri, servikal kültürler ve endometriyal biyopsi rutin olarak yapılması gereken testler arasında görülmemektedir. Ancak tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarda klinik servisit, kronik yada tekrarlayan bakteriyal vajinozis, pelvik enfeksiyon düşündürülen diğer semptomlar mevcutsa infertil kadınlarda yapıldığı gibi ileri inceleme ve tedavi gerekmektedir. Yapılan kontrolsüz çalışmalardan bazıları genital mikoplazma ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda ampirik antibiyotik tedavisinin kayıp riskini azalttığını belirtmiştir (35).

2.2.4.4.Endokrin Anomaliler

Gebelik kayıplarının yaklaşık %10'u endokrinolojik faktörlerle ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, diyabetes mellitus (DM), luteal faz defekti, hiperprolaktinemi, polikistik over sendromu (PKOS) gibi endokrinolojik sorunlar düşük etiyolojisinde yer alan hastalıklardan bazılarıdır. Regüle DM'lerde abortus oranının artmadığı, kontrolsüz DM'lerin ise abortuslara neden olabileceği bildirilmektedir (37). Kontrolsüz DM varlığında spontan abortus riski 3 kat artmaktadır. Erken gebelik döneminde HbA1c düzeylerinde yükseklik saptanan olguların ölü

doğum yapma ve spontan abortus ihtimalinin arttığı bildirilmektedir (38). Sonuç olarak tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda kan glukoz ve HbA1C düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. HbA1c konsantrasyonu yüksek bulunan kadınlara tekrar gebe kalmadan önce HbA1c düzeyinin normal seviyeye gelmesi için beklemesi önerilmelidir.

Uterusta implantasyon öncesi hazırlık döneminde bazı endokrinolojik değişiklikler kayıplara neden olabilmektedir. Luteal faz yetmezliği tekrarlayan gebelik kayıplarının tartışmalı nedenleri arasındadır (39). Korpus luteumunun özellikle ilk sekiz haftadaki yetersiz progesteron üretimi, anormal luteinizan hormon sekresyonu veya mevcut progesterona endometriumun kötü yanıtı luteal faz yetmezliği sebepleri arasında gösterilmektedir. Bu durum olguların %23'ü ile 60'ı arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (40). Midluteal fazda 12ng/ml altında seyreden serum progesteron seviyesi gebeliğin kaybedilme riskini artırmaktadır (41). Tedavide progesteron içeren vajinal suppozituarlar, korpus luteum fonksiyonunu destekleyen progesteron preparatları, eksojen hCG, gonodotrin ve klomifen sitrat uygulamaları mevcuttur. Ancak etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Literatürde luteal faz yetmezliğinin patolojik bir durum olduğunu destekleyen sınırlı sayıda veri vardır. Bu nedenle olguların değerlendirilmesinde luteal faz yetmezliği tanısı ile ilgili testlerin kullanılması önerilmemektedir (42).

Hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarının her ikisinin de üreme fonksiyonlarının bozulmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalarda tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve gebelik kayıpları arasındaki ilişki irdelenmektedir. TSH seviyeleri değerlendirildiğinde 6 mIU/ml üzerine çıkan değerler ile ölü doğum gerçekleşmesi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (43, 44). Klinik hipertiroidi ile ilişkili olarak abortus riskinde bir artış olmadığı gösterilmiştir. Çalışmalarda tiroid fonksiyon testleri normal bulunan tedavi edilmiş hipotiroidi hastalarında gebelik kaybı insidansı çok düşük rapor edilmiştir. Fakat tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi veya belirgin hipotiroidi tanısı olan ve yeterli düzeyde ekzojen tiroid hormon replasmanı almayan kadınlarında yüksek TSH düzeyleri ve üreme fonksiyon bozukluğu arasında yüksek ilişki olduğu bildirilmiştir (45, 46). TSH bozukluklarının tedavi edilebilir patolojiler olması ve tedavi sonuçlarının gebelik prognozu üzerine olumlu etkilerinden dolayı rutin bakılan tetkikler arasına TSH da dahil edilmelidir. Bazı araştırmalarda antitiroid antikorlarının da gebelik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak randomize çalışmaların sonuçlarına göre, antitiroid antikorlarının gebelik kayıpları ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Ayrıca antitiroid antikor

pozitifliğinin günümüzde etkin tedavisi de mevcut değildir (47, 48). Bu nedenle tiroid otoantikör taramasının tekrarlayan gebelik kayıplarının güncel algoritmada yeri yoktur.

Polikistik over sendromu olgularının %36–56'sında tekrarlayan gebelik kayıpları mevcuttur. Polikistik over sendromu olgularında gebelik kaybı lüteinize hormon (LH) yetersizliği, hiperandrojenemi ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında PKOS olmadan insülin rezistansı ve obezitenin birlikteliğinin tekrarlayan düşükle ilgili olduğu gösterilmiştir (49). Çalışmalarda metforminin özellikle anormal glukoz tolerans testi olanlarda gebelik kaybı oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Polikistik over sendromu ve insülin direnci olgularında metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (50). Ancak randomize kontrollü çalışmalarda abortus oranlarında klomifen sitrat ve metformin arasında bir fark olmadığı belirtilmektedir. Obez PKOS'lu kadınlarda kilo verme basit ve başlangıçta önerilmesi gereken yöntemdir. Sonuç olarak seçilmiş olgularda klinik ve laboratuvar olarak PKOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir.

Hiperprolaktineminin ovaryan granüloza hücrelerinden progesteron salınımını inhibe ederek endometriyal defektlere sebep olabileceği düşünülse de gebelik kayıplarındaki rolü net değildir (51). Bazı çalışmalarda bromokriptin tedavisiyle başarılı gebelik oranları bildirilmektedir. Bunun için hiperprolaktinemili olgularda tedavi sonrası gebelik önerilmesi düşünülebilir.

Nedeni aydınlatılamamış tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlar ve nedeni bilinen olgular karşılaştırıldığında; adetin üçüncü günü bakılan foliküler stimulan hormon (FSH) ve estradiol (E2) seviyeleri nedeni bilinmeyen tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada olguların %58'inde tekrarlayan gebelik kaybı nedeni olarak adetin üçüncü gününde FSH veya E2 yüksekliği gösterilmiştir (52). Menstrasyonun üçüncü günü FSH, E2 düzeylerinin artması oosit kalitesi ve sayısı azaltarak, kötü kaliteli oositlerin oluşumuna sebep olacaktır. Bu sebeple de embriyolarda kromozom anomalisi oluşma riski artarak düşük insidansında artmaya sebep olacaktır. Her olguda yaşına bakılmadan adetin üçüncü günü FSH düzeyine bakılması önerilmektedir.

2.2.4.5. İmmünolojik Faktörler

İmmünolojik faktörler arasında otoimmün immünolojik faktörler olarak sınıflanan ve erken dönemde tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olan Sistemik Lupus Eritomatozus ve Antifosfolipid sendrom (APAS) öncelikli olarak göz önünde bulundurulması gerekir. Bu iki

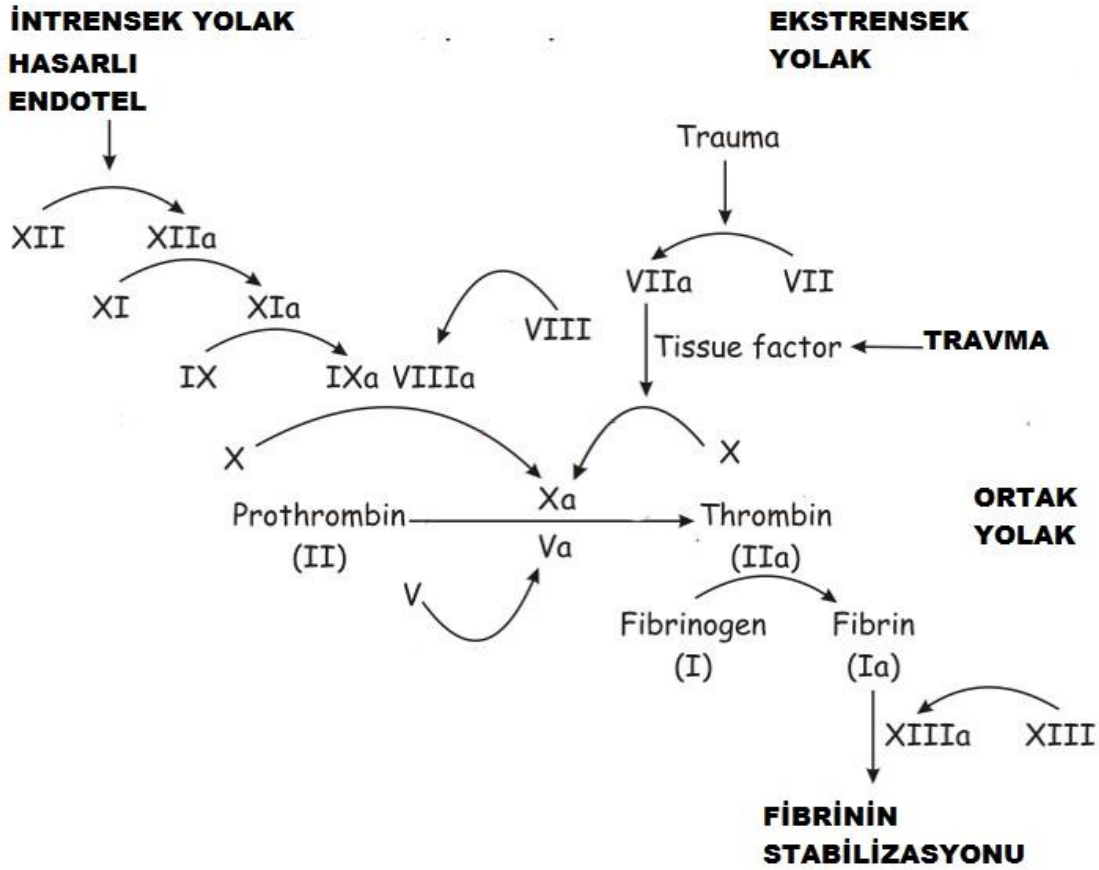
hastalık toplumda en sık görülen edinsel trombofili sebepleridir (53). Sistemik Lupus Eritomatozus ve APAS'dan edinsel trombofililer başlığında detaylı olarak bahsedilmiştir.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının alloimmün nedeni konusundaki veriler ise çelişkilidir. Öne sürülen alloimmün mekanizmalar içinde; anne-baba arasındaki HLA uyumu, maternal blokan antikor yokluğu ve maternal lökositotoksik antikorların yokluğu sayılabilir (16). Ancak öne sürülen alloimmün mekanizmalardan hiçbiri kesin olarak gösterilememiştir. Bazı klinisyenler tarafından annenin babaya karşı immün yanıtı için HLA tipleme veya lökosit popülasyonunun belirlenmesi gibi immünolojik testler önerilmektedir. Bu görüş gebelik kaybı nedeninin döllenmiş yumurtanın bir semiallojenik graft olması ve anne tarafından immünolojik olarak reddedildiği hipotezine dayanmaktadır. Ancak çoğu araştırma bu testleri desteklememektedir. Alloimmünizasyon taramasının yapılması ve buna yönelik tedavi uygulanmasının klinik prognoza olumlu etki edeceğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Birçok ampirik tedavi yöntemi tarif edilmiştir. Bunlar arasında en popüler yöntemlerden biri annenin paternal lökositlerle immünizasyonu olmuştur. Daha önce 183 hastanın katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada lökosit immünoterapisi verilmesinin kliniğe katkısı olmadığı belirtilmiştir (54). Lökosit immünoterapisi günümüzdeki bilgilere göre tekrarlayan gebelik kayıplarının tedavisinde önerilmemektedir. Lökosit immünoterapisinin yerine önerilen intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisinin etkinliğini gösteren iyi planlanmış geniş serili çalışmalar da bulunmamaktadır. Antifosfolipid sendrom dışındaki immünolojik nedenler ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişkiye bakıldığında, bağlantının çok zayıf olduğu görülmektedir.

2.2.4.6. Hemostatik Sistem Bozuklukları

Hemostatik sistem gebeliğin her üç aşamasında da (ovulasyon, implantasyon ve plasantasyon) önemli rol oynar. Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında hemostazın sağlanması için bir seri mekanizma birbiri ardına aktiflenir. Zedelenme sonrası damarda spazm gelişmesi, trombositlerin tıkaç oluşturması, koagülasyon sonucu kan pıhtısının oluşumu, fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesi ve damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılması hemostaz mekanizmalarını oluşturmaktadır.

Koagülasyon ekstresek ve intrensek yollar ile gerçekleşir. Ekstresek yol, kan damarı yırtılıp doku hasar gördüğünde, intrensek yol ise damarın iç duvarı zarar gördüğünde ya da düzensizleştiğinde hızlı bir şekilde aktive olur (Şekil 4).



Şekil 4. Koagülasyonun intrinsek ve ekstrinsek yolları

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

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, FV, FVIII, protrombin, FXII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak vardır. Plazmin seviyelerindeki değişiklik pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak etkileyebilir. Kanda bulunan faktör alfa 2 antiplazmin, plazmini bağlayarak inhibe eder. Plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının belirli bir düzeye

ulaşması gerekir (55). Aynı zamanda koagülasyon inhibitörleri de aşırı trombin oluşumunun ve trombozun önlenmesinde önemli role sahiptirler.

Trombofili teriminin genel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur. Yıllar boyu bu terim tromboza eğilim yaratan hemostaz hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Daha sonraları aşamalı olarak genetik veya akkiz tromboz gelişimine yatkınlık oluşturan faktörlerin ortaya konması ile bu terim, tromboz gelişimine eğilim olarak kullanılmaya başlamıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda koagülasyon sistemi bozukluklarının prevalansına yönelik ilk çalışmalar 1990'ların ortalarında yapılmaya başlamıştır (56).

Gebelik döneminde koagülasyon eğiliminde artış gerçekleşir. Tromboemboliler antepartum ve postpartum anne ölümlerinin en önemli nedenleri arasındadır. Hemostatik sistemin gebeliğin oluşması ve devamlılığında önemli rolü vardır. Yapılan çalışmalar trombotik eğilim (trombofili) ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Trombofili sonucunda gelişen trombolizisin engellenmesi, plasental tromboz, plasental enfarktüs, anormal prostasiklin metabolizması ve direkt sitotoksik etkiler sonucunda gebeliğin kaybı söz konusu olabilmektedir (57). Maternal intervillöz kan akımının gebeliğin sekizinci haftasından sonra geliştiği göz önünde bulundurulduğunda, özellikle birinci trimesterdeki gebelik kayıplarında, trombofilinin fizyopatolojik etkisi tartışma konusu olmuştur.

Uteroplasental akıma bağlı olarak plasentada trombin üretimi artar ve bu da koagülasyon kaskadının aktivasyonunu sağlar. Gebelikte fizyolojik olarak trombosit aktivasyonu ve artmış trombosit yıkımı gerçekleşir, bu sebeple gebelerin yaklaşık %10'unda hafif trombositopeni gözlenir. Eş zamanlı olarak, fibrinolitik sistem de plasental plazminojen aktivatör inhibitör tip-2 tarafından sürekli olarak inhibe edilmektedir. Gebelerin alt ekstremitelerinde ve uteruslarında mekanik farklılaşma ve kan akımı değişiklikler sonucu venöz göllenmeler meydana gelerek tromboz riskinde artış meydana gelmektedir. Trombofili edinsel ya da kalıtsal olabilen tromboza eğilimin arttığı bir grup pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir.

2.2.4.7. Edinsel Trombofililer

En sık görülen edinsel trombofili antifosfolipid antikor sendromudur. Antifosfolipid antikor sendrom (APAS) sistemik otoimmün bir hastalıktır (58). Sendromun klinik ve laboratuvar kısımları bulunmaktadır. Tromboz vücudun herhangi bir damarını ilgilendiriyor olabilir ve buna bağlı olarak da farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir. Arteriyel, venöz, kapiller

tromboz oluşumu klinik bulguların bir grubu ile ilgili sorunlardır. Diğer bir grubu ise kötü obstetrik girişimler oluşturmaktadır. Ön planda plasenta yetmezliği ve tekrarlayan gebelik kayıpları vardır. Laboratuvar bulgular ise antifosfolipid (APL) antikorların serum ve plazmada en az 12 hafta ara ile 2 ayrı ölçümde de pozitif tespit edilmesidir. APAS için 1999 yılında Sapporo sınıflaması ortaya konulmuş ve daha sonra 2004 yılında güncelleştirilmiştir (59). Tanı için en az bir klinik ve bir laboratuvar bulgunun bir arada bulunması gerekir.

- Klinik kriterleri:

1. Vasküler tromboz: (herhangi bir organda arterial, venöz, kapiller tromboz)

2. Gebelik morbiditesi:

- a. 10. gebelik haftası üzerinde nedeni bilinmeyen morfolojik olarak normal görünümlü gebelik kaybı (1 veya daha fazla)

- b. 10. gebelik haftasından önce nedeni belirlenemeyen 3 ve daha fazla düşük öyküsü

- c. 34. gebelik haftası öncesinde ağır preeklampsi, eklampsi veya plasenta yetmezliği nedeniyle doğurtulmak zorunda kalınan gebelik (1 veya daha fazla)

- Laboratuvar kriterleri:

1. Antikardiolipin IgG veya IgM antikorlarının en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması

2. Lupus antikuagulanın en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması

3. Anti- β 2 GPI (β 2 glikoprotein I) IgG veya IgM antikorlarının en az 12 hafta arayla yapılan iki ayrı ölçümde de pozitif saptanması.

Antifosfolipid antikorlar, kelime anlamı olarak bakıldığında fosfolipidler ile etkileşime giren antikorlar anlamındadır. Bu antikorların APAS için kullanılan klinik anlamı ise negatif yüklü fosfolipidler ile etkileşime giren otoantikorlardır. Bu otoantikorlar aslında plazmada mevcut protein yapısındaki kofaktörlere bağlanmaktadır ve eğer bu kofaktörler fosfolipidlere bağlı ise otoantikorlar dolaylı olarak fosfolipidlere etki etmektedir. Fosfolipid otoantikorlarının hedefindeki antijenik kofaktörler; β 2- glikoprotein, protrombin, protein C, protein S, annexin V, kininogenler, faktör XII ve doku plasminojen aktivatörüdür (60).

Antifosfolipid antikorları tespiti yönelik testlerden ancak iki tanesinin (lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikor) laboratuvar anlamında standartları belirlenmiş, klinik sonuçlar ile ilişkisi ortaya konulmuş ve rutin klinik kullanımda değer kazanmıştır. Fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin gibi fosfolipidlere karşı oluşan antikorları tespiti yönelik testler henüz rutin klinik kullanım için yeterli standartizasyona sahip değildir (61). Lupus antikoagulan (LA) tanısı fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerine dayanmaktadır. Fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerinde, pıhtılaşma mekanizmasında yer alan enzim ve kofaktörler lupus antikoagulanları ile etkileşime girerler ve pıhtılaşma süreleri uzar. LA testi pozitif çıkarsa bu olgu ilave testler ile doğrulanmalıdır (62). Antikardiyolipin antikorlar (ACA IgG ve ACA IgM) ELISA yöntemi ile belirlenir. IgG ve IgM için sırasıyla GPL (fosfolipide yönelik IgG) ve MPL (fosfolipide yönelik IgM) üniteleri cinsinden bildirilir. Normal bireylerin serumlarında da düşük düzeylerde ACA bulunabileceğinden APAS tanısı için orta (20-80 GPL, 20-50 MPL) ve yüksek düzeyde (>80 GPL, >50 MPL) pozitiflik gerekmektedir (63). Anti-β2-GPI antikor testi APS tanısı için güncel Sapporo sınıflaması içine konulmuş olmakla birlikte standardizasyonu ve klinik ile ilişkileri açısından tartışmalar devam etmektedir (64).

APL antikor testleri açısından aşağıdaki noktalar belirtilebilir (58):

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

Fosfolipidlere karşı oluşan otoantikorlar dışında, genellikle enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve dolaşımda geçici bir süre için bulunan antikorlar da vardır. Bu enfeksiyon bağımlı antikorlar farklı antijenik bölgelere bağlanarak APAS'a neden olmamaktadır. Otoantikorlar ile enfeksiyona bağlı antikorları ayırt etmek amacıyla test 8-12 hafta sonra tekrarlanarak antikorların sürekliliği gösterilmelidir. Normal gebeliklerde LA'ya yaklaşık %0.2 ve ACA' yaklaşık %2 sıklıkta rastlanır (65). Buna karşılık antifosfolipid antikorlar ile olumsuz obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki ise çok belirgindir. Antifosfolipid antikorlara sahip gebelerin yaklaşık %15-20'inde obstetrik komplikasyonlar gözlenir. Olumsuz obstetrik öyküsü bulunan, başka bir deyişle APAS olan gebelerin yaklaşık %50-70'inde bir sonraki gebeliklerinde de olumsuz obstetrik sonuçlar gözlenir (66). Tekrarlayan gebelik kaybı olan

olguların %7-25'inde APAS ana etyolojik etken olarak bildirilmiştir (61). Antifosfolipid antikör bulunan gebeliklerdeki fetal kayıpların %50'si ikinci ve üçüncü trimesterde gerçekleşen geç fetal kayıplardır ve bu dönemde gerçekleşen fetal ölümlerin %30'unda aPL antikörler pozitifdir. APAS olgularının %15'inde preeklampsi, %35'inde ağır intrauterin gelişme geriliği bildirilmiştir (66). APAS'ye bağlı gebelik komplikasyonlarının odak noktasında plasenta yer alır.

Antifosfolipid antikörlerin plasentada oluşturduğu hasara yönelik iki temel mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi aPL antikora bağlı oluşan trombozların neden olduğu hasarlar, diğeri ve son yıllarda daha yoğun olarak üzerinde durulan aPL antikörlerin doğrudan trofoblast ve endotel hücreleri üzerine olumsuz etkileri sonucu oluşan plasenta hasarlarıdır (67). APAS'da canlı doğum oranlarını artırmak ve gebelik komplikasyonlarını azaltmak amacıyla aspirin, kortikosteroidler, fraksiyone heparin veya LMWH, plasma değişimi ve IVIG infüzyonu uygulamaları tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadırlar. Fakat düşük doz aspirin (80 mg/gün) ve LMWH'nin (enoksaparin 1mg/kg/gün, dalteparin 5000 IU/gün, nadroparin 3800 IU/gün) birlikte kullanımı aPL pozitif gebelerde obstetrik komplikasyonları önlemede günümüz için önerilen standart tedavi protokolüdür (66). Postpartum döneme ait tromboz öyküsü olanlarda 6 hafta süreyle, tromboz öyküsü olmayanlarda ise 5 gün süreyle LMWH ile tedavisine devam edilmelidir. Bu tedavinin emzirme açısından herhangi bir olumsuz yan etkisi yoktur. Lohusalar ayrıca ileride gelişebilecek obstetri dışı gelişebilecek komplikasyonlar açısından uyarılmalıdır.

2.2.4.8.Kalıtsal Trombofililer

Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi artırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, ATIII eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği en sık görülen kalıtsal bozukluklardır.

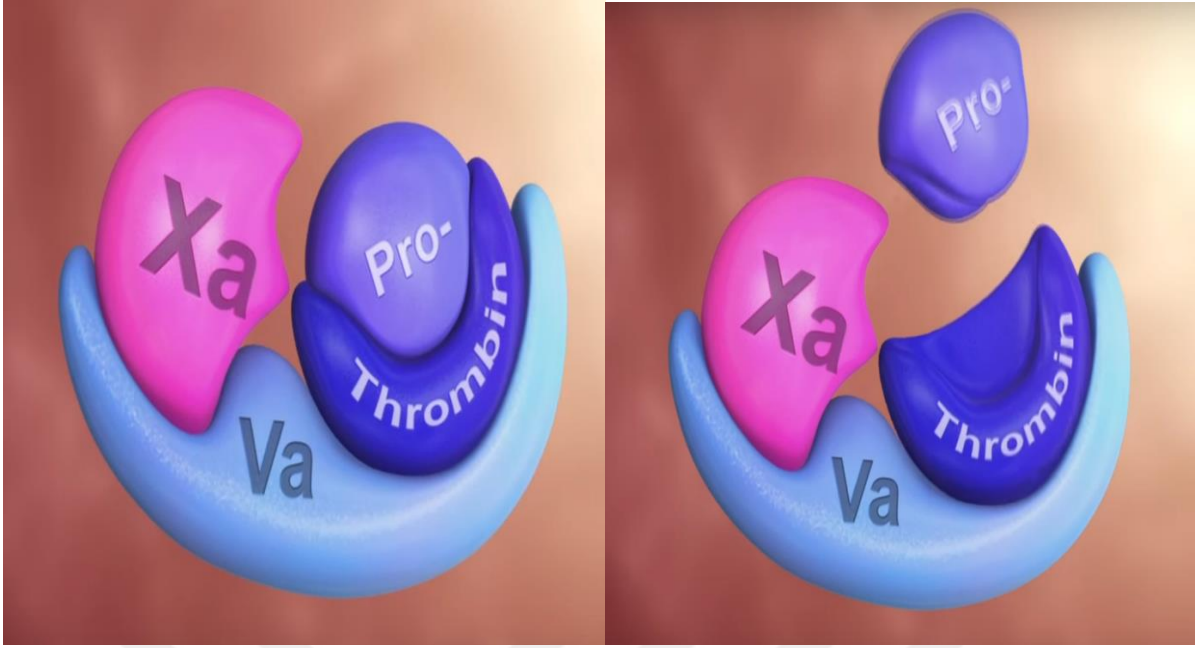
2.2.4.8.1. Faktör V Leiden Mutasyonu

Kalıtsal trombofili sebepleri içinde Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülendir. Faktör V plazma yarı ömrü 12 saat (bazılarına göre 36 saat) olan büyük bir glikoproteindir. Faktör V geni ise kromozom 1q21-q25'te olup 70 kb uzunluğunda ve 25 ekzon içermektedir. Faktör V'in asidik bölgeleri yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar (68).

Faktör V Leiden mutasyonu; aktive protein C (APC)'ye bozulmuş antikoagülan cevabın olduğu durum olarak tanımlanır. Faktör V geninde gerçekleşen nokta mutasyonu sonucunda, Faktör V proteininin 506. kodonunda arginin ve glutamin amino asitlerinin yer değiştirmesi ile meydana gelir. Sağlıklı işleyen koagülasyon kaskadında, aktif protein C faktör Va ve Villa'yı belirli kısımlardan bölerek inaktive eder. Faktör V mutasyonu varlığında, bu faktörün parçalanması inhibe edilir, gelişmiş trombin oluşumuna ve artmış pıhtı oluşumu yol açar (Şekil 5). Mutasyonun otozomal dominant paternde kalıtılır. Beyaz ırk içinde Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı %3-8 ve 1000 kişide bir homozigottur. Faktör V Leiden mutasyonu Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar ve Kızılderililer'de nadirdir.

Heterozigot durum, yaşam boyu yedi kat artmış tromboz riski ile ilişkilidir, oysa homozigot durum yaşam boyu tromboz riskini 50-100 kat artırır. Venöz tromboz tanısı konulan hastaların % 20-50' sinde heterozigot faktör V Leiden olacaktır. (69). Faktör V Leiden mutasyonu ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasında pozitif ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır (70). Yapılan çalışmalara göre canlı doğum oranını artırmak amacıyla Faktör V Leiden mutasyonu saptanan kadınlarda heparin tedavisi uygulanmaktadır. Daha önemlisi yayımlanan randomize kontrollü çalışmalar Faktör V Leiden mutasyonunu rutin taramayı, tekrarlayan düşüğü olan ve bu mutasyonu taşıyan kadınlara tromboza yönelik profilaksiyi önermektedir.

Aktive protein C direnci olan hastalar değerlendirildiğinde büyük bir kısmında faktör V Leiden mutasyonu heterozigot olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelikte kazanılmış aktive protein C direnci, daha önce oral kontraseptif kullanımı ve antifosfolipit antikor sendromu mevcudiyetinde olabilir. Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olgularının %9-38'inde APCR pozitifdir. Normal gebelikte fizyolojik olarak APCR'de artış olur. Ancak altta yatan faktör V Leiden mutasyonu veya APCR olan olgularda bu fizyolojik değişiklik daha abartılı hale gelip fetal kayıp için daha yüksek risk oluşturur (71).



Şekil 5. Protrombinin aktifleşmesi

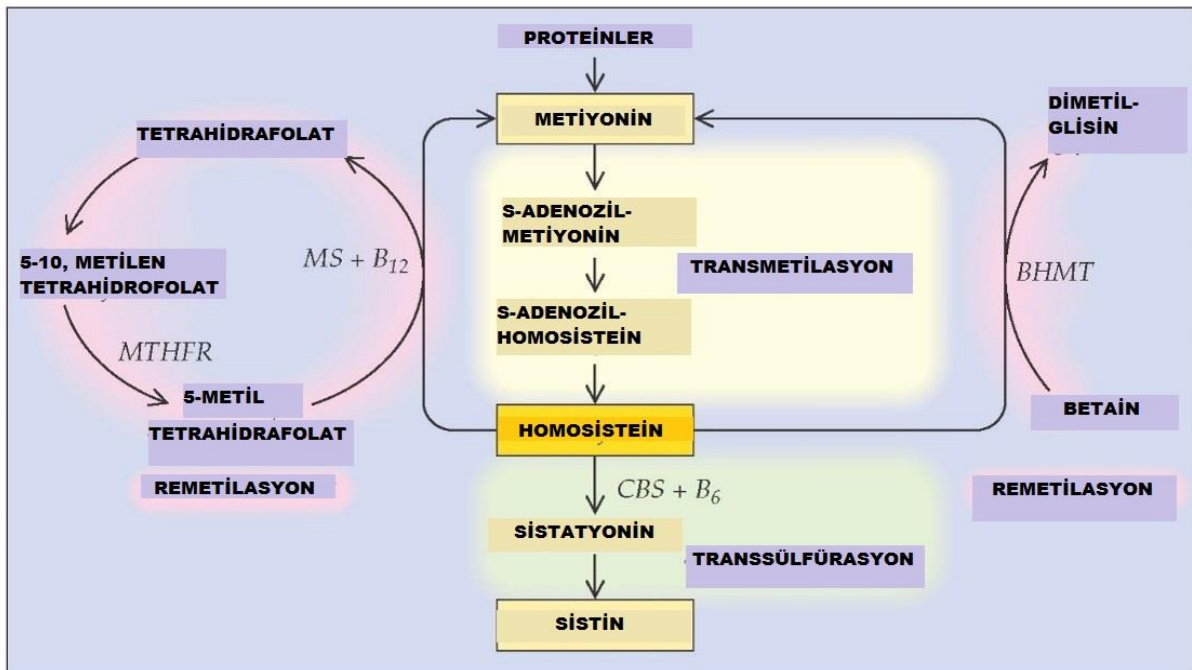
2.2.4.8.2 Protrombin G20210A Mutasyonu

Protrombin G20210A Mutasyonu ilk kez 1996 yılında trombofili etiyojisine dahil olmuştur. Protrombin geni 11. kromozomun sentromere yakın kısmında, 21 kb uzunluğunda, 14 ekzon ve 13 introndan oluşmaktadır. Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan trombin ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan protrombin fragman 1.2 oluşur (58).

Genin 20210 nükleotid pozisyonunda bir nokta mutasyonu (G→A) neticesinde Protrombin G20210A mutasyonu gerçekleşir. Mutasyon sonucunda oluşan yüksek plazma protrombin konsantrasyonları ve artmış trombin üretimi, arteriyel ve venöz tromboz riski ile ilişkilidir. Heterozigot mutasyon beyaz ırktaki prevalansı %2-3 olarak gösterilmektedir. Derin ven trombozu ile başvuran hastaların G20210A mutasyonu pozitifliği yaklaşık % 6-18 civarındadır. Buna rağmen protrombin mutasyonunun tekrarlayan gebelik kayıpları üzerine etkisi hakkında tartışmalar devam etmektedir. ABD’de yapılmış, 100’den fazla birinci trimester gebelik kaybı öyküsü olan kadınla yapılan bir araştırmada protrombin mutasyonunun önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (72). Bunun yanında üç veya daha fazla erken gebelik kaybı olan 87 Orta Doğulu kadında yapılan bir çalışmada ise protrombin mutasyonu ile gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (73).

2.2.4.8.3 Hiperhomosisteinemi – MTHFR Mutasyonu

MTHFR geni 1. kromozom kısa kolunun 363. bölgesinde yer alır. Genin toplam büyüklüğü 1980 baz çifti, tahmini molekül ağırlığı 74,6 kDa'dur. Enzim, 5,10-metilentetrahidrofolat'ı 5-metiltetrahidrofolat'a dönüştürmede görevlidir. MTHFR enzim etkinliğinin düşük olduğu iki ayrı genetik polimorfizm saptanmıştır. Homozigot bireylerde etkinlik normalin %35'ine geriler. Aynı düzeyde olmasa da heterozigot bireylerde de enzim etkinliği azalmakta, homosistein düzeyi yükselmektedir (74). MTHFR C677T mutasyonunun toplumda görülme sıklığı %12 olarak bildirilmektedir (75). Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde homozigot mutant oranının %5, heterozigot mutasyon oranı ise %35 olduğu bildirilmiştir (76). Polimorfizmin nedeni ya sistationin β sentetazda otozomal dominant defekt (popülasyonun %0,3–1,4'ü) ya da daha sık olarak C667T metilentetrahidrofolat mutasyonu için otozomal resesif homozigositedir (beyazların %6–12'sidir) (77). Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden hiperhomosisteinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir. Yeterli folat desteği mutasyonun fenotipik ekspresyonunu önleyebilir. Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur ya da remetilasyon yolu ile metionine geri çevrilir. Her iki yoldaki defektler homosistein artışına neden olur (Şekil 6).



Şekil 6. MTHFR mekanizması

Homosistein ateroskleroz ve VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar. Artmış oksidatif stres preeklampsiye predispozisyon oluşturabilir. Doku faktörü ekspresyonundaki artış, protein C aktivitesindeki azalma, plazminojen aktivatörlerindeki düşüş koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur. Tanı için açlık plazma homosistein düzeyi önerilir. Ancak tokluk sırasında kan homosistein seviyesindeki artış %10'dan az olduğundan pratikte her ikisi de kullanılabilir.

Hiperhomosistinemi açlık homosisteinindeki artışa göre 3 gruba ayrılır:

- 1) Şiddetli (> 100 µmol/ lt)
- 2) Orta (25 –100 µmol/lt)
- 3) Hafif (16-24 µmol/lt)

Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle %30-50 azalır (78). Tekrarlayan gebelik kaybı ile hiperhomosistinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. Günümüzde homosistein düzeylerinin tetkikini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.1.4.8.4 Antitrombin Eksikliği

Antitrombin III (AT III) serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir. Karaciğerde üretilen en etkili koagülandır ve plazmada düzeyi 150 mikrogram/mg'dır. Antitrombin trombinle birlikte serin proteaz yapısındaki koagülasyon faktörleri IXa, Xa, XIa ve XIIa'ya bağlanarak tekrar kullanılmalarını engeller. AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13.4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (79). AT III yetmezliği otozomal dominant olarak kalıtılır ve kalıtsal trombofilik durumların en tehlikeli olanıdır. Homozigot formu yaşamla bağdaşmaz. Hayat boyu en az %50 tromboz riski vardır. Heterozigot mutasyonun prevalansı düşüktür, 1/2000-1/5000 arasındadır. Tromboemboli öyküsü olan vakaların totalde sadece %1'inde görülmektedir (80).

AT III aktivitesi gebelikte değişkenlik göstermez. Seviyesi karaciğer sentez bozuklukları, nefrotik sendrom, akut kanama ve heparin tedavisi durumunda azalır. Warfarin AT III seviyesini artırır. Bu tip sekonder durumlarda AT III ölçümleri yanlış sonuç verir. Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip 1 defekt daha sık görülür ve hem antijen düzeyleri hem de plazma aktivitesinde paralel bir düşme görülmektedir. Bu tip defekte sebep olan pek çok delesyon, çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu ve anlamsız (nonsense) mutasyon bulunmaktadır. Tip 2 defektte antijen seviyeleri normal veya normale yakın olup, fonksiyonel bölgelerdeki mutasyonlar nedeniyle plazma

aktivitesinde azalma söz konusudur (79). Tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkisini gösteren yeterince veri bulunamadığı için bu hastaların değerlendirilmesinde AT III bakılması önerilmemektedir.

2.1.4.8.5 Protein C ve Protein S eksikliği

Protein C geni kromozom 2q14-21'de, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır. Protein S geni ise kromozom 3p11.1-11.2'de yerleşik, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır (81).

Protein C, K vitamini bağımlı 62 kD molekül ağırlıklı ve glikoprotein yapıdadır. Karaciğerde üretilmektedir ve yarıömrü 6-8 saattir. Trombinin, endotelial bir reseptör olan trombomoduline bağlanması, protein C aktivasyon hızını büyük ölçüde artırır (82). Protein C, Faktör Va ve Faktör VIIIa'yı inhibe eder. Aktive olmuş protein C'nin temel kofaktörü, 69 kD molekül ağırlıklı K vitamini bağımlı bir glikoprotein olan protein S'tir. Temel olarak karaciğer tarafından sentezlenmekle birlikte, daha az olarak endotel ve megakaryositler tarafından da sentezlenir ve yarı ömrü 42 saattir. Protein S dolaşımında %40 serbest, %60 proteine bağlı olarak bulunur.

Komplement 4b bağlayıcı protein (C4b-BP), protein S için temel bağlayıcı protein görevini görür. Sadece serbest protein S aktive olmuş protein C ile kompleks oluşturduğu için C4b-BP seviyesini artıran durumlar (gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres) protein S aktivitesini azaltır (83).

Protein C sistemi genetik bozuklukları otozomal dominant olarak geçer. Protein C eksikliği birçok mutasyon ile beraber olabildiği halde iki temel fenotip görülmektedir. Tip I eksiklikte hem immün reaktif hem de fonksiyonel olarak aktif protein C seviyesi düşmekteyken, Tip II eksiklikte immün reaktif seviyeler normalden aktivite büyük oranda düşmüştür. Protein C eksikliğindeki trombotik risk eksiklik tipine göre değişmemektedir (83). Protein C eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/200 ile 1/36000 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (84).

Protein S eksiklikleri üç temel fenotip olarak gözlenir. Tip I eksiklikte total ve serbest seviyeler düşüktür. Tip II eksiklikte serbest protein S seviyesi normaldir, fakat aktive olmuş protein C kofaktör aktivitesi azalmıştır. Tip III eksiklikte ise total protein S seviyesi normalden serbest protein S seviyesi düşüktür (83). Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (85).

Gebelikte birçok koagülasyon faktörünün seviyesinde değişiklik görülür. Protein C seviyelerine bakıldığında fonksiyonel ve antijenik anlamda değişme gözlenmez. İlk iki trimesterde total protein S seviyesi değişmezken serbest protein S anlamlı olarak düşmektedir. Bu yüzden gebe bir kadında trombofili araştırılırken protein S seviyesinin değişimi bilinmeli ve anormal sonuçlar gebelik sonrasında tekrarlanmalıdır (86).

Protein C eksikliği tanısında protein C fonksiyonel aktivitesine bakılmalıdır. Çünkü sadece antijen seviyesi bakıldığında tip II protein C eksikliği tanınmaz. Protein S eksikliği tanısı plasmadaki serbest ya da bağlı protein S bakılarak konabilir. Fakat yaşı, cinsiyet, ırk, gebelik gibi birçok nedene bağlı olarak gün içinde bile seviyeleri değişkendir. Sadece antijen seviyeleri bakıldığında tip II tanısı atlanabilir. Sadece aktivite bakıldığında bazı kantitatif protein S eksiklikleri tanınmaz. Aktivite ölçümleri de yanlış negatif sonuç verebilir. Bu yüzden tanıda fonksiyonel (protein S aktivitesi) ve immunolojik (serbest ve total protein S antijeni) laboratuvar testlerinin beraber kullanımı uygun olacaktır. K vitamini antagonist kullanımı, yüksek FVII ve LA seviyeleri durumlarında yanlışlıkla protein S ve protein C aktivitesi düşük sonuç verebilir. K vitamini antagonisti kullanan hastalarda ölçüm 2-3 hafta sonra doğru olarak yapılabilir (83).

Kalıtımsal trombofilili kadınlarda kötü obstetrik sonuçların (tekrarlayan gebelik kayıpları, fetal ölüm, fetal gelişim kısıtlılığı, dekolman plasenta) tekrarlama riskini ortaya koyan az sayıda çalışma mevcut olmasına karşın, bildirilen oranlar (%66-83) oldukça yüksektir (87). Günümüzde kalıtımsal trombofilide kötü obstetrik öyküsü olan gebelerde tromboz profilaksisi uygulanımı kanıta dayalı tıp açısından ortaya konabilmiş değildir ve kişisel tercihlere dayanmaktadır.

2.2.4.9. Çevresel Etkenler

Güncel verilere göre çevresel ajanların tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Diyetteki herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri bulunamamıştır. Sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan düşük riskini attırdığı belirtilmiştir, fakat sorumlu mekanizmalar net değildir. Sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vazokonstriktif ve antimetabolik etkilerinin plasental yetmezliğe yol açabileceği düşünülmektedir (88).

Gebeliğin ilk 8 haftasında alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilir (89). 546 kişi ile yapılan başka bir prospektif çalışmada gebelik süresince düşük düzeyde alkol tüketiminin anlamlı abortus riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (90). Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan birçok çalışmada ağır kafein tüketiminin spontan düşük riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (21). İsoetretinoin yükselmiş spontan düşük insidansı ile ilişkilidir (91). Son kanıtlar ışığında, 5 Rad'ın altında bir radyasyon dozuna maruz kalan gebelerin fetuslarında malformasyon, büyüme geriliği veya düşük açısından artmış bir fetal risk bulunamamıştır. Bu çalışmalarda 20 Rad değerinin altında radyasyona maruz kalan gebe popülasyonunda büyük konjenital malformasyonlarda artış beklenmemektedir (92).

2.3. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı hasta değerlendirmek amacıyla neredeyse tüm klinikler tarafından sık kullanılan bir laboratuvar tetkikidir. Birinci basamak açısından bakıldığında anamnez ve fizik muayene, hekimi hastalık başvurusu nedeniyle karara götürecek en önemli araçlardır. Bunun yanında laboratuvar testleri hekimin eldeki verileri akılcı bir şekilde kullanıp bunları bir kanıta dayandırmasını sağlar. Kanıta dayandırdığı bu bilgiler ışığında ayırıcı ön tanıların bir kısmını hariç bırakarak tanının desteklenmesini sağlar. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında minimum teknolojik bir donanım ile gerçekleştirilebilecek maliyet etkin bazı laboratuvar tetkikleri, birçok hastalık açısından tanı ve izlemede hekimlere yol gösterici olmaktadır.

Tam kan tetkiki içinde yer alan değerlere bakıldığında şöyle sıralanabilir: eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (HB), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW), plateletcrit (PCT), beyaz küre sayısı (WBC) ve beyaz küre bileşenleri (monosit sayısı, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, lenfosit sayısı, bazofil sayısı).

2.3.1. Eritrosit Sayısı (RBC)

Dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) sayısını göstermektedir. Anemilerin ayırıcı tanısında eritrositlerin boyutu ve hemoglobin içerikleri değerlendirilmektedir. Eritrosit sayımını lökositoz, kriyoglobulinler, makroglobulinler ve rulo formasyonu gibi durumlar etkilemektedir. Bazen mikrositik eritrositler cihaz tarafından sayılmazken; dev trombositlerin eritrosit olarak sayıldığı durumlar da söz konusudur.

Eritrosit sayısına etki eden birçok çevresel etken ve hastalık vardır. Bunlardan yüksek irtifa, sigara, hava kirliliği, bazı akciğer ve kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği, eritrosit yapımında bozukluk eritrosit sayısında artışa, diğer deyimiyile polisitemiye sebep olmaktadır. Eritrosit sayısını azaltan sebeplere bakıldığında kan kaybı, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği, kan yıkımının arttığı hastalıklar, kan yapımının bozuk olduğu kan hastalıkları, akdeniz anemisi, hemoglobinopatiler, demir eksikliği, kemik iliğini ilgilendiren hastalıklar yer almaktadır.

Eritrosit sayısının normal değerleri erişkinlerde cinsiyete göre farklı referans aralıklarıyla ifade edilmektedir. Bu değerler erkeklerde 4,7 - 6,1 milyon/mcL arasında; kadınlarda 4,2 – 5,4 milyon/mcL arasında değiştiği görülmektedir (93).

2.3.2. Hemoglobin (HB)

Hemoglobin kana kırmızı rengini veren içerisinde demir olan protein yapıda bir maddedir. Eritrositlerin oksijen ve karbondioksit transportunda hemoglobin görevlidir. Tamamen sature olmuş bir hemoglobin 1.34 ml oksijen taşır. Bir yetişkinde ortalama 600 gr hemoglobin bulunur. Bu da bir erişkinin kanında yaklaşık 800 ml oksijen dolaşabileceğini gösterir. Hemoglobin miktarı eritrosit miktarını artırıp azaltan sebeplerden aynı şekilde etkilenir. Normal değerleri kadınlarda 12,1 mg/dl – 15,1 mg/dl ; erkeklerde 13,8 mg/dl – 17,2 mg/dl değerleri arasında yer almaktadır (94).

2.3.3. Hematokrit (HCT)

Hematokrit eritrositlerin kanda kapladığı hacim anlamına gelmektedir. Eritrosit miktarını artırıp azaltan faktörler hematokriti de aynı yönde etkiler. Tam kan örneğinin uzun süre bekletilmesi eritrosit hacminin artmasına sebep olarak hematokrit değerinin normalin üzerinde çıkmasına sebep olabilir. Normal değer aralıkları kadınlar için %36,1 - %44,3; erkekler için %40,7 - %50,3 arasında değişmektedir (94).

2.3.4. Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)

Ortalama eritrosit hacmi hematokrit ve eritrosit sayısından faydalanarak hesaplanır. MCV değerinin normal sınırlarda olması “normositoz”, normal değer üzerinde olması “makrositoz”, normal değer altında olması da “mikrositoz” olarak tanımlanmaktadır.

Demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı mikrositoza en sık sebep olan etkenlerdir. B12 vitamini ve folik asit eksikliği durumunda ise ilk akla gelen makrositozdur. Normal değer aralığı 80- 95 femtolitre'dir (95).

2.3.5. Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)

Ortalama eritrosit hemoglobinin eritrosit hücresi başına düşen hemoglobin miktarını gösteren değerdir. Hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayısından yararlanılarak hesaplanır. MCH değerinin küçük olması hipokromi olarak adlandırılır. Ancak hipokromi varlığına mikrositoz da eşlik ediyorsa eritrositler normokromik olarak görünebilirler. Mikrositer anemilerde sferositoz yoksa MCH değeri de düşük bulunur. Normal değer aralığı 27 – 31 pg/ hücredir (95).

2.3.6. Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)

Sıkıştırılmış eritrositlerin belirli bir hacminde bulunan hemoglobin miktarını gösterir. Hesaplanması için hematokrit ve hemoglobin değerleri kullanılır. MCHC değerinin düşük olması durumunda eritrositlerin hipokromik olması beklenir. Demir eksikliği anemisinde MCHC değeri düşük izlenir. Normal değer aralığı 32 – 36 mg/dl'dir (95).

2.3.7. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

RDW dolaşan eritrositlerin boyutsal çeşitliliğinin ölçümüdür. Artmış RDW anizositozun varlığına işaret eder. Normal değer aralığı %11,9 – %15,5'dir. MCV değeriyle beraber değerlendirildiğinde talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Talasemi taşıyıcılığında MCV düşük, RDW değeri normal; demir eksikliği anemisinde MCV değeri düşük, RDW değeri yüksek seyretmektedir. Yani her iki hastalıkta da mikrositoz olmasına rağmen talasemi de anizositoz görülmezken, demir eksikliği anemisinde anizositoz varlığı beklenmektedir (95).

2.3.8. Trombosit Sayısı (PLT)

Trombositler hemostaz sürecinde büyük öneme sahip kan hücreleridir. Ortalama ömrü 5-9gün arasında değişir. Trombositlerle ilgili hastalıklar üç ana başlıkta incelenir. Trombosit sayısının düşmesi "trombositopeni", artması "trombositoz" olarak adlandırılır. Sayıca bir değişiklik olmamasına rağmen fonksiyonlarda değişiklik olmasına ise "trombasteni" denilmektedir. Trombosit sayısının çok düşmesi veya fonksiyonlarının bozulması kanamaya; buna karşılık sayının çok artması ise tromboza sebep olmaktadır. Trombositlerin kandaki normal değer aralığı 150.000 – 400.000 mm³ tür (95).

2.3.9. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi trombositlerin değişken boyutlarını gösteren bir testtir. MPV artışı kemik iliğinde trombosit sentezinin artırdığını göstermektedir. Böylece daha büyük, genç ve daha fonksiyonel trombositler üretilir. MPV değerinin düşük olması ise kemik

iliğinde trombosit üretiminde bir sorun olduğunu akla getirmektedir. MPV değerinin düşüklüğüyle trombosit sayısının da düşük gözlenmesi aplastik anemi açısından anlamlıdır. MPV testi genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında istenir. Trombosit hacim değişkenleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda MPV artışının birçok hastalıkla ilişkisi olduğu da gösterilmiştir. Normal değer aralığı $7,5 \mu\text{m}^3 - 11,5 \mu\text{m}^3$ tür (95).

2.3.10. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

Trombosit dağılım genişliği kanda yer alan trombosit hücrelerinin dağılım aralığına denir. İnflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, anemi, oral kontraseptifler, maligniteler PDW değerinde değişimlere sebep olabilirler. Ancak PDW değerinin tek başına düşük ya da yüksek olması herhangi bir hastalığın belirteci olarak kullanılamaz ve diğer kan sayım parametreleri ile değerlendirmek gerekir. Normal değer aralığı %8 – %18 arasında değişmektedir (95).

2.3.11. Plateletcrit (PCT)

Plateletlerin kanın yüzde kaçını oluşturduğunu gösteren plateletcrit değeri şu formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{MPV (fL)} = [(\text{plateletcrit (\%)} / \text{platelet count } (\times 10^9 / \text{l})) \times 10^5]$$

PCT değeri klinik anlamda tek başına kullanılmamaktadır. Ancak bazı hastalıkların örneğin trombositopenilerde kanama riskinin tahmin edilmesinde platelet sayısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (96).

2.3.12. Beyaz Küre Sayısı (WBC)

Beyaz kan hücreleri ya da beyaz küreler olarak adlandırılan lökositler, vücudu enfeksiyonlara ve yabancı maddelere karşı koruyan, kemik iliğinde üretilen bağışıklık sisteminin hücresel bileşenleridir. Kandaki normal değer aralığı 4.500/mcL – 11000/mcL dir. Beyaz küre bileşenlerini monositler, nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve bazofiller oluşturur (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Bu araştırma bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Araştırma verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Vaka grubunu tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle 2010-2016 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne başvuran hastalar oluşturdu. Çalışmada vaka grubu için değerlendirmeye uygun toplam 220 hastanın klinik verilerine ulaşıldı. Kontrol grubunu ise benzer yaş grubundan en az bir kez gebelik geçirmiş sağlıklı kadınlar oluşturdu.

3.2. Örneklem Seçimi

Araştırmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne 2010-2016 yılları arasında tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle 220 hastanın başvurduğu tespit edildi.

Vaka grubu için çalışmaya dahil edilme ölçütleri aşağıdaki gibi belirlendi:

- 18-40 yaş arası kadın olması
- Daha önce en az üç kez, birbiri ardına tekrarlayan gebelik kaybı olması
- Gebelik kayıplarının 20. gebelik haftasından önce gerçekleşmiş olması
- Hemogram değerlerini etkileyebilecek olası faktörleri dışarıda bırakmak için gebelik kaybının üzerinden en az 12 hafta geçmiş olması ve bu süre içerisinde yeni bir gebelik durumunun olmaması
- Herhangi bir sistemik-otoimmün hastalığın olmaması
- Çalışmaya engel teşkil edecek başka bir sağlık sorununun olmaması
- Kan alındığı tarihlerde trombosit fonksiyonlarını etkileyecek non-steroid anti-inflamatuar, oral kontraseptif, hormonal terapi, anti-trombosit ve anti-koagulan tedavi almıyor olması

Vaka grubu için çalışmadan çıkarılma ölçütleri ise aşağıdaki gibi belirlendi:

- 18-40 yaş aralığı dışında bir dönemde tekrarlayan gebelik kaybının olması
- Gebelik kayıplarının 20. gebelik haftasından sonra gerçekleşmiş olması
- Hemogram değerlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı, sistemik ya da otoimmün hastalık varlığı

Çalışmamızda vaka grubuna dahil edilme ölçütlerini karşılayan 50 hastanın verisi alındı.

Kontrol grubuna ise daha önce en fazla bir gebelik kaybı yaşamış ve en az bir canlı doğum yapmış 60 fertil kadın alındı. Kontrol grubu için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran dahil edilme ölçütlerini karşılayanlar alındı.

Kontrol grubunda ise çalışmaya dahil edilme ölçütleri aşağıdaki gibi belirlendi:

- 18-40 yaş arası kadın olma
- En az bir canlı doğum yapmış olma
- Yaptığı son doğumun üzerinden en az 12 hafta geçmiş olması
- Hiç gebelik kaybı öyküsü olmaması veya en fazla bir gebelik kaybı öyküsü olması
- Herhangi bir sistemik-otoimmün hastalığın olmaması
- Çalışmaya engel teşkil edecek başka bir sağlık sorununun olmaması
- Kan alındığı tarihlerde trombosit fonksiyonlarını etkileyecek non-steroid anti-inflamatuar, oral kontraseptif, hormonal terapi, anti-trombosit ve anti-koagülan tedavi almaması

3.3. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Kullanılacak veriler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik veritabanından elde edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubuna dahil edilme ölçütlerini sağlayan kadınların yaş ve hemogram değerleri incelenmiştir. Hemogramda trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, hemoglobin, hemotokrit, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, retikülosit sayısı, retikülosit dağılım genişliği parametreleri incelenmiştir. Ayrıca kanın yüzde kaçının plateletler tarafından oluşturulduğunu gösteren PCT değeri $MPV (fL) = [(plateletcrit (\%)/platelet count (\times 10^9/l)] \times 10^5$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

3.4. Etik Kurul ve İzinler

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.12.2016 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.00/31 sayılı izin alınmıştır (Ek-1). Ayrıca çalışmada kullanılacak verilerin elde edildiği Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nın da onayı alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik veriler için sayı ve yüzde; numerik veriler için ortalama ve standart

sapma sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu skewness ile incelendi. Çalışma ve kontrol grubu arasındaki hemogram parametrelerinin her birinin ortalamalarının farkını incelemek için Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen hemogram parametrelerinde ise nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Fark çıkan parametrelerde odds ratio hesaplandı ve güven aralığı ile birlikte verildi. İstatistiksel olarak önemlilik sınırı $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 hasta grubu ve 60 kontrol grubu olmak üzere toplam 110 kişi alınmıştır. Çalışmamıza katılan bireylerin yaş ortalaması $29,08 \pm 5,5$ yıldır. Tablo 3’de çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımı görülmektedir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımlarına bakıldığında; hasta grubunun yaş ortalaması $29,8 \pm 5,8$ yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $28,7 \pm 5,2$ yıl olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında yaş ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Tablo 3. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımı

	Hasta Grubu n=50	Kontrol Grubu n=60	p değeri
Yaş (yıl)	$29,8 \pm 5,8$	$28,7 \pm 5,2$	0,20

Çalışmaya katılan bireylerin RBC dağılımları Tablo 4’de görülmektedir. Hasta grubunun RBC ortalaması $4,7 \pm 0,4$ ve kontrol grubunun RBC ortalaması $4,8 \pm 0,3$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında RBC ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Tablo 4. Çalışmaya katılan bireylerin RBC değerlerinin dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
RBC (milyon/mcL)	$4,7 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3$	0,935

Çalışmaya katılan bireylerin HB dağılımları Tablo 5’ de gösterilmiştir. Hasta grubunun HB ortalaması $13,1\pm 1,7$ ve kontrol grubunun HB ortalaması $13,6\pm 1,1$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında HB ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 5. Çalışmaya katılan bireylerin HB dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
HB (mg/dl)	$13,1\pm 1,7$	$13,6\pm 1,1$	0,07

Çalışmaya katılan bireylerin HCT dağılımları Tablo 6’de gösterilmiştir. Hasta grubunun HCT ortalaması $40,8\pm 4,3$ ve kontrol grubunun HCT ortalaması $41\pm 3,1$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında HCT ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 6. Çalışmaya katılan bireylerin HCT dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
HCT (%)	$40,8\pm 4,3$	$41\pm 3,1$	0,888

Çalışmaya katılan bireylerin MCV dağılımları Tablo 7’de gösterilmiştir. Hasta grubunun MCV ortalaması $85,1\pm 7,2$ ve kontrol grubunun MCV ortalaması $85,3\pm 5,4$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında MCV ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 7. Çalışmaya katılan bireylerin MCV dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
MCV (femtolitre)	$85,1\pm 7,2$	$85,3\pm 5,4$	0,808

Çalışmaya katılan bireylerin MCH dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir. Hasta grubunun MCH ortalaması $27,8\pm 2,7$ ve kontrol grubunun MCH ortalaması $28,4\pm 1,9$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında MCH ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 8. Çalışmaya katılan bireylerin MCH dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
MCH (pg/hücre)	$27,8\pm 2,7$	$28,4\pm 1,9$	0,250

Çalışmaya katılan bireylerin MCHC dağılımları Tablo 9’de gösterilmiştir. Hasta grubunun MCHC ortalaması $32,4\pm 1,6$ ve kontrol grubunun MCHC ortalaması $33,3\pm 0,9$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre hasta grubunun MCHC değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulunmuştur. ($p=0,001$).

Tablo 9. Çalışmaya katılan bireylerin MCHC dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
MCHC (mg/dl)	$32,4\pm 1,6$	$33,3\pm 0,9$	0,001

Çalışmaya katılan bireylerin PLT dağılımları Tablo 10’de gösterilmiştir. Hasta grubunun PLT ortalaması $279,18\pm 61,6$ ve kontrol grubunun PLT ortalaması $270,80\pm 62,8$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında PLT ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 10. Çalışmaya katılan bireylerin PLT dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	$279,18\pm 61,6$	$270,80\pm 62,8$	0,48

Çalışmaya katılan bireylerin PDW dağılımları Tablo 11’da gösterilmiştir. Hasta grubunun PDW ortalaması $15,7\pm 1,8$ ve kontrol grubunun PDW ortalaması $14,9\pm 2,5$ olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında PDW ortalaması açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 11. Çalışmaya katılan bireylerin PDW dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
PDW (%)	$15,7\pm 1,8$	$14,9\pm 2,5$	0,056

Çalışmaya katılan bireylerin MPV dağılımları Tablo 12’da gösterilmiştir. Hasta grubunun MPV ortalaması $9,8\pm 1,7$ ve kontrol grubunun MPV ortalaması $8,3\pm 1,8$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre hasta grubunun MPV değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. ($p=0,000$).

Tablo 12. Çalışmaya katılan bireylerin MPV dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
MPV (μm^3)	$9,8\pm 1,7$	$8,3\pm 1,8$	0,000

Çalışmaya katılan bireylerin PCT hesaplamaları Tablo 13’de gösterilmiştir. Hasta grubunun PCT ortalaması $0,27\pm0,74$ ve kontrol grubunun PCT ortalaması $0,22\pm0,65$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre hasta grubunun PCT değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. ($p=0,001$).

Tablo 13. Çalışmaya katılan bireylerin PCT dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
PCT (%)	$0,27\pm0,74$	$0,22\pm0,65$	0,001

Çalışmaya katılan bireylerin RDW dağılımları Tablo 14’te gösterilmiştir. Hasta grubunun RDW ortalaması $14,5\pm2,6$ ve kontrol grubunun RDW ortalaması $13,6\pm1,3$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre hasta grubunun RDW değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. ($p=0,014$).

Tablo 14. Çalışmaya katılan bireylerin RDW dağılımı

	Hasta grubu n=50	Kontrol grubu n=60	p değeri
RDW (%)	$14,5\pm2,6$	$13,6\pm1,3$	0,014

Çalışmamızda MPV yüksekliğinin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması üzerine crosstab uygulanarak odds ratio hesaplandı (Tablo 15). Buna göre hasta grubunun %72,2'sinin, kontrol grubunun ise %27,8'inin MPV yüksekliğinin olduğu görüldü (O.R=0,25 (0,08-0,78, %95 güven aralığı)

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubu arasında MPV yüksekliğine göre dağılım

	Hasta (n=60) n(%)	Kontrol (n=50) n(%)
MPV normal	37(%40,2)	55(%59,8)
MPV yüksek	13(%72,2)	5(%27,8)

O.R=0,25 (0,08-0,78, %95 güven aralığı)

Çalışmamızda RDW yüksekliğinin vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması üzerine crosstab uygulanarak odds ratio hesaplandı (Tablo 16). Buna göre hasta grubunun %52,9'sinin, kontrol grubunun ise %47,1'inin RDW yüksekliğinin olduğu görüldü (O.R=0,7 (0,24-1,97, %95 güven aralığı)

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubu arasında RDW yüksekliğine göre dağılım

	Hasta (n=60) n(%)	Kontrol (n=50) n(%)
RDW normal	41(%44,1)	52(%55,9)
RDW yüksek	9(%52,9)	8(%47,1)

O.R=0,7 (0,24-1,97, %95 güven aralığı)

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları tüm gebeliklerin %1'ini oluşturup, anne çocuk sağlığı açısından önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık yarısında etiyoloji bilinmemektedir. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kayıpları ile hemogram değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma sonucunda tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların retrospektif olarak hemogram örnekleri incelendiğinde MPV ve RDW değerleri ile plateletcrit hesaplamalarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Tam kan sayımı basit, kolay erişilebilir, nispeten ekonomik bir testtir ve WBC, RBC, HB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, PCT, MPV, PDW parametrelerini içerir. Yapılan çalışmalara göre bazı hemogram değerleri ile farklı klinik durumlar arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Hemogram parametreleri birinci basamak sağlık hizmetleri açısından önemli bir yer tutmasına rağmen, farklı klinik durumlar açısından gösterdiği değişiklikler net olarak gösterilememiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada kronik hastalıklar, kanserler ve enfeksiyonlar ile daha çok trombosit parametrelerinin ilişkisi incelenmiştir. Özellikle değişken MPV değerinin vasküler, otoimmün ve trombofilik hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5, 6, 97, 98).

Vasküler trombozlar bakımından özellikle MPV ve PLT değerlerinin önemi fazladır. Trombositlerin protrombotik potansiyeli, trombosit boyutları ile pozitif korelasyon göstermektedir. Artan trombosit hacmi trombosit aktivitesinin olası bir işaretidir. Trombosit indeksleri protrombotik hastalıklarda araştırılmış ve bulgular yüksek MPV seviyelerinin trombosit aktivasyonu ve genişlemesinin yansıması olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar trombosit parametrelerinin, vasküler trombozların hem arteriyel (iskemik inme, miyokard infarktüsü, periferik arter trombüsları) hem de venöz (derin ven trombozu, plasental mikrostenoza sonucunda tekrarlayan gebelik kaybı) tromboz riski açısından önem taşıdığını göstermektedir (97, 99).

Tromboembolik hastalıklar gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm sebepleri arasındadır. Koagülasyonun progresif aktivasyonunun erken tanısı bu hastalıkları başarılı bir şekilde yönetmek için çok önemlidir. Trombin antitrombin kompleksi, protrombin parçaları 1+2, β -tromboglobulin, p-selektin 1 gibi koagülasyon aktivasyonunu gösteren bazı güvenilir testler bulunmuştur. Ancak bu laboratuvar testler, rutin olarak uygulanamayacak kadar zahmetli ve

pahalıdır (100). Bir çok araştırmacı hemogram ölçümlerinde platelet indekslerini inceleyerek trombosit aktivasyonunun trombosit morfolojilerinde değişikliğe sebep olduğunu göstermiştir. Hemogram parametrelerinden MPV platelet aktivasyon belirteci olarak en çok çalışılan değerdir (101-103). Ayrıca artmış PDW değerinin MPV gibi platelet aktivasyonu ile ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Tromboembolik öyküsü olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında MPV ve PDW değerleri, trombosit aktivasyonu olduğu kabul edilen hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Platelet sayısı açısından aynı kişiler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark görülmemiştir (100). Bu durum tromboemboliye yatkınlık durumlarında platelet sayısı normal bile olsa, platelet aktivasyonunu gösteren belirteçlerin de mutlaka ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Özellikle çalışma konumuzu oluşturan gebelik dönemi de koagülasyon faktörlerinin konsantrasyonlarının değiştiği bir hiperkoagülasyon durumudur. Gebelik sırasında trombosit aktivitesinin arttığı belirtilmektedir (104). Bu protrombotik durumun, gebelik sırasında abartılı bir hemostatik yanıt ile sonuçlanabileceği, uteroplental vasküler tromboza ve bundan sonra da fetal kayba yol açabileceği öne sürülmüştür (6). Gebelik varlığının hematolojik parametrelerle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada gebe grubunda; yaş ile PDW değeri arasında, gebelik haftası ile PLT değeri arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Oysa gebe olmayan kontrol grubundaki olgularda yaş ile PLT, MPV, PDW düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı çalışmada gebelik varlığıyla hematolojik parametrelerin ilişkisi incelendiğinde; gebelik durumu ile MPV değeri arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada birinci ve ikinci trimesterdeki gebelerde gebelik haftası arttıkça PLT değerinin arttığı ve gebe olmayanlara göre MPV değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (105). Bu durum gebelikte yaşanan tromboemboliye yatkınlık ve hiperkoagülasyon durumunu açıklamaktadır. Gebelikte görülen bu hiperkoagülasyon durumunun tolere edilememesi gebelik kayıplarıyla sonuçlanabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda MPV değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunması bu literatür bilgisini destekler niteliktedir.

Tekrarlayan gebelik kayıplarında etiyolojik faktör bulunamıyorsa platelet fonksiyon bozuklukları araştırılmalıdır. Çünkü uteroplental trombozisin sebebi plateletlerle ilgili olabilmektedir. Bu kapsamda bakıldığında sebebi açıklanamayana tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlar üzerinde yapılmış bir çalışmada PDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hatta aynı çalışmada artmış PDW değerinin gebelik kaybına işaret etmesi açısından MPV değerlerinden daha anlamlı olabileceği gösterilmiştir

(106). Bizim çalışmamızda PDW değerleri tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak sağlıklı kontrol grubu ile bir farklılık göstermemiştir. Çalışmalar, tromboembolik olaylara yatkınlığı olanlarda MPV'nin tek başına yüksekliği yerine PDW ile birlikte yüksekliğinin olmasının daha kıymetli olduğunu göstermiştir (107). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan ve anti-trombotik tedaviden fayda görebilecek hastalarda PDW ve diğer trombosit fonksiyon belirteçlerinin etiyolojideki yerini araştırmak için daha fazla örneklem içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok çalışma artmış trombosit volümünün trombositlerdeki artmış yıkımı yansıttığını göstermiştir. Gebelikte beraber trombositlerin yıkımında artış olmaktadır. Bu da annede geçici ve hafif bir trombositopeniye neden olur. Preeklampsili gebelere bakıldığında trombosit sayısının daha fazla azaldığı biliniyor. Bu durumun sebebi olarak artmış trombosit adhezyonu ve preeklampsili hastalarda artmış trombosit agregasyonuna bağlı yıkım olabileceği tahmin ediliyor. Preeklamptik gebelerde normal gebelere göre trombosit sayısının daha düşük olduğu ve MPV'nin daha yüksek olduğunu gözlemlenmiştir (108). Dolayısıyla MPV yüksekliğinin sadece tekrarlayan gebelik kayıplarıyla değil, aynı zamanda gebelik komplikasyonlarıyla da ilişkili olabileceği görülmektedir.

MPV trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan yaygın bir belirteç konumunda olmasına rağmen son yıllarda farklı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu anlamda literatürde MPV'nin inflamatuvar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (109-111). Romatoid artrit hastalarında platelet indeksleri, inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi arasındaki etkileşimi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada anti-TNF- α tedavisinin ve konvansiyonel tedavinin platelet indeksleri üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Bu çalışmada MPV'nin inflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi ile korelasyonunun olduğu, anti-TNF- α ve konvansiyonel tedavi uygulananlarda inflamatuvar belirteçlerin ve MPV değerlerinin anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür (111). Bu çalışmalar artmış MPV değerlerinin inflamatuvar sürecin bir parçası olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Gebelik süresince gelişen embriyo implantasyonu, plasenta oluşumu ve anjiyogenezisde sitokinler doku hasarına veya onarımına neden olan inflamasyon sürecine kompleman aktivasyonu, apoptozis gibi döngüler üzerinden aktif şekilde katılırlar (112). İnflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve INF- γ 'nın spontan abortuslarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (113). Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda inflamasyonla ilişkisi gösterilen MPV değerlerinin yüksek bulunması bu verileri desteklemektedir.

İnflamatuvar hastalıkların kan yapım aşaması üzerine çeşitli etkileri bildirilmiştir. Bu etkilerden klinik olarak en çok görüleni anemi ve trombositozdur. Bu bozuklukların, özellikle de trombositozun, proenflamatuvar sitokinler ve bir takım büyüme faktörleri aracılığı ile ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. İnflamasyonun trombositler için önemli bir uyarıcı olduğu bilinmektedir. Proenflamatuvar sitokinlerden, özellikle interlökin-6 (IL-6) enflamatuvar artritlerin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, artmış IL-6 seviyelerinin trombosit üretimini uyarabileceği ve kemik iliğinden büyük hacimli trombositlerin salınımına neden olabileceği ileri sürülmüştür (114-116). Büyük trombositler daha reaktifler ve küçük trombositlere göre granül içerikleri daha yoğundur. Bu sebeple daha fazla sitokin ve tromboksan A2 üretirler ve enflamasyonun akut evresinde büyük trombositlere ihtiyaç artar (110). Ayrıca proenflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının aşırı üretiminin, megakaryopoezis sürecini etkileyerek, sonradan kemik iliğinden küçük hacimli trombositlerin salınmasına ve böylece trombosit büyüklüğünün azalmasına sebep olabileceği de ileri sürülmüştür (117). Fizyolojik olarak ve birçok patolojik durumda trombosit sayısı ile MPV arasında sıklıkla gözlenen bu ters ilişki, dolaşımdaki trombosit kütlelerini sabit tutarak hemostazı sağlama eğilimini yansıtmaktadır (107).

İnflamasyonla seyreden otoimmün hastalıklarda MPV yüksekliğinin hastalık aktivitesiyle ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Seröz membranlardan sıklıkla plevra ve perikartta, nadiren de peritonda inflamatuvar bulguların görüldüğü SLE hastalarının MPV değerleri incelendiğinde hasta grubunda MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (98). İnflamatuvar artrit en yaygın nedenlerinden biri olan Ankilozan Spondilitli hastalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek MPV değerleri gözlenmiştir. Ankilozan spondilit gibi hastalıklarda kronik inflamasyon sonucunda kemik iliğindeki trombosit yapım sürecinin etkilenerek MPV değerlerinin değişebileceği belirtilmiştir (118). Tekrarlayan gebelik kayıplarının genetik kaynaklı en sık sebebi kromozomal anomalilerdir. Annenin dolaşım sistemi ve plasentadaki inflamatuvar sitokinlerin, birinci trimester kromozomal anomali kaynaklı düşükler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada gebelik kaybı yaşayan hastalarda inflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-10, TNF-R2 yüksek bulunmuştur. Dolaşımdaki inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması sonucu kromozomal anomalilerin gelişebileceği ve bunun da tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olabileceği görülmektedir. Çalışmamızda ortaya konulan MPV yüksekliği ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasındaki ilişkinin sebebini kromozomal anomaliler ve inflamasyon ilişkisi ile açıklayabiliriz (119).

Eritrositlerde anizositozun yani; varyasyon ve heterojenliğin göstergesi olan RDW'nin daha önce yapılan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkisine bakıldığında, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınların sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek RDW değerlerine sahip oldukları görülmüştür (120). Rutin tam kan sayımının bir parçası olan RDW genellikle anemi sınıflaması için kullanılmaktadır. Artmış RDW değerleri sıklıkla anemi ve düşük derece inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (121). Ayrıca bu parametrenin yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sigara, yüksek alkol tüketimi, kan basıncı, diabetes mellitus, lökosit sayısı ve evlenmemiş olmak gibi birçok demografik ve klinik özelliklerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (122, 123). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da RDW değerleri hasta grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Eritrositler trombüs ve pıhtı oluşumuna in vivo olarak katılırken anizositozun kırmızı kan hücrelerinin trombotik yatkınlığını artırabileceği düşünülmektedir (124). Daha önce yapılmış çalışmalarda koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner arter hipertansiyonu gibi birçok kardiyovasküler rahatsızlıkla RDW'nin artmış mortaliteyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (125). Çalışmamızda artmış RDW değerleriyle tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Gestasyonel diyabet gebelerde görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Birinci basamakta gebe takibinde 24.-28. haftalar arasında rutin olarak her gebeye oral glukoz tolerans testi ile gestasyonel diyabet taramasının yapılması önerilmektedir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gestasyonel diyabetes mellitus gelişen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri düzeyi ile birinci trimesterde bakılan RDW ve MPV arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Birinci trimesterde yükselen MPV ve RDW değerlerinin gestasyonel diyabetes mellitus gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (126). Tripolino ve arkadaşları gebe olmayan hastalara 75 gramlık glukoz ile oral glukoz tolerans testi uygulayarak RDW'nin glukoz metabolizması bozukluğu üzerindeki etkisini göstermişlerdir (126). Buna rağmen yapılan başka bir çalışmada sağlıklı gebeler ve gestasyonel diyabetes mellitus gelişen gebeler arasında RDW değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamamıştır (127). Bu testlerin birinci basamakta ikinci trimester taramaları arasında yer alabilmesi için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek RDW değerlerinin tekrarlayan gebelik kayıplarında anlamlı bir parametre olabileceği gibi gebeliğin erken ve geç dönem komplikasyonları açısından da göz önünde bulundurulması önemli olabilir.

Çalışmamızın bir diğer parametresi olan MCHC değerine bakıldığında tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlarda bu parametrenin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde MCHC'nin hemogramda ayrıca değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada depresyon ve MCHC arasında ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada kadınlarda düşük MCHC düzeyi ile depresyon skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada düşük MCHC değerlerinin gelecekteki depresyon semptomlarını öngörmek için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca MCHC'nin gelecekteki depresyon riskinin tahmininde hemoglobin değerinden daha iyi bir biyolojik işaret olabileceği ifade edilmiştir (128). Yoğun bakımda takip edilen akut miyokard infarktüsülü hastalarda bir yıllık takipler sonucunda düşük MCHC'si olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür. MCHC düşüklüğünün akut miyokard infarktüsü olan hastalarda mortalite riskini değerlendirmede bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (107). MCHC düşüklüğü ile depresyon, akut miyokard infarktüsü ve çalışmamızda olduğu gibi tekrarlayan gebelik kayıpları arasında bir ilişki olup olmadığının netleşmesi için daha çok sayıda daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada üç ve üzeri tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlarla, daha önce en fazla bir gebelik kaybı öyküsü olan, sağlıklı ve en az bir kez canlı doğum yapmış kadınların hemogram değerleri arasında herhangi bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre;

- Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre MPV değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.
- Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre RDW değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Hasta grubunun MCHC değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.
- HB, HCT, PLT, PDW, RBC, MCV, MCH değerleri açısından bakıldığında ise hasta ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmamıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda literatürde daha önce yapılan çalışmalar da göz önüne alındığında birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilen MPV ve RDW değerlerinin yüksekliği tekrarlayan gebelik kayıplarında da önemli bir belirteç olarak kullanılabilir.

Genellikle hekimlerin ihmal ettiği hemogram parametrelerinden biri olan MPV ileri teknoloji gerektirmeyen ucuz önemli bir belirteç olarak tekrarlayan gebelik kayıplarını tahmin etmede aile hekimleri tarafından daha sık kullanılabilir. Her tam kan sayımı ölçümünde bu değerlere de bakılmaktadır. Birçok hastalıkta olduğu gibi tekrarlayan gebelik kayıplarında da öneminin aydınlatılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekmektedir. İleride yapılacak çalışmalarda MPV değerinin düşmesi ile sağlıklı gebelik oluşumu arasındaki ilişkinin gösterilmesi oldukça faydalı olacaktır.

Gebelik fizyolojik olarak sürekli değişim gösteren bir süreç olduğu için tek seferlik hemogram ölçümlerinden ziyade seri halinde takip edilen değerlerin incelenmesi anlamlılık açısından daha büyük önem taşımaktadır. Nitekim aile hekimliğinde gebe takipleri sırasında en az 4 görüşme esastır. Bu görüşmelerin her birinde mutlaka hemogram değerlendirmesi de yapılmalıdır. Özellikle trombosit hacim parametrelerinin gebelikte gelişebilecek tromboz ve

gebelik kaybı açısından seri halde değerlendirilmesinin trombosit fonksiyon bozukluklarının erken tanısının konulmasında önemli rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde koruyucu hekimlik ve anne çocuk sağlığı önemli bir yer teşkil etmektedir. Aile sağlığı merkezlerinde aile hekimleri tarafından gerek rutin kadın sağlığı izlemleri yapılırken; gerekse prekonsepsiyonel bakım verilirken gebelik planlayan kadınların hemogram değerlerinin incelenmesi sırasında MPV, RDW, MCHC gibi ihmal edilen ve önemi tam aydınlatılmamış bazı parametrelere farklı bir bakış açısı kazanılmalıdır. Hastalarını değerlendirirken biyopsikososyal bakış açısı geliştirme geleneği olan aile hekimleri, aileler için büyük bir biyolojik, psikolojik ve sosyal yıkıma neden olabilen tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü bulunan her kadın hastada, hemogramı ve alt parametrelerini daha ayrıntılı değerlendirmeli ve özellikle trombosit indeksleri açısından incelemeli ve doğru bir şekilde üst basamaklara yönlendirmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. http://ailehekimligi.gov.tr/images/stories/istatistik/saglik_istatistikleri_yilligi_2012.pdf. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 Ankara2012 [
2. Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. CHINESE J EVIDENCE-BASED MED. 2005;5(9):658-66.
3. Uysal A, İncebiyık A, Hacıvelioğlu S, Gencer M, Güngör A, Coşar E. Is There Any Relationship Between Platelet Functions, Red Cell Distribution Width and Recurrent Pregnancy Loss? Trombosit Fonksiyonları ve RDW İle Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Arasında Bir İlişki Var Mıdır?
4. Van Dreden P, Woodhams B, Rousseau A, Favier M, Favier R. Comparative evaluation of Tissue factor and Thrombomodulin activity changes during normal and idiopathic early and late foetal loss: The cause of hypercoagulability? Thrombosis research. 2012;129(6):787-92.
5. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Secco GG, Casetti E, Verdoia M, et al. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. Platelets. 2010;21(7):508-14.
6. Çalışkan A, Karahan O, Demirtaş S, Yavuz C, Güçlü O, Tezcan O, et al. Derin ven trombozunda tam kan sayımı parametrelerinin araştırılması. Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi. 2014;41(1).
7. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams Obstetrics, 24e: McGraw-Hill; 2014.
8. Stubblefield PG, Grimes DA. Septic abortion. New England Journal of Medicine. 1994;331(5):310-4.
9. Stirrat GM. Recurrent abortion—a review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1983;90(10):881-3.
10. Yang G-Y, Luo H, Liao X, Liu J-P. Chinese herbal medicine for the treatment of recurrent miscarriage: a systematic review of randomized clinical trials. BMC complementary and alternative medicine. 2013;13(1):1.
11. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility. 2013;99(1):63.
12. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Rev Obstet Gynecol. 2009;2(2):76-83.
13. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2000;14(5):839-54.
14. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Bmj. 2000;320(7251):1708-12.
15. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. Fertility and sterility. 1982;38(4):447-53.
16. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Human genetics. 1985;70(1):11-7.
17. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. Human genetics Berlin: Springer-Verlag. 1987:233-44.
18. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1991;39(1):31-6.
19. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. New England Journal of Medicine. 1999;340(5):333-9.

20. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159(10):993-1001.
21. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(2):182-8.
22. Robinson W, Bernasconi F, Lau A, McFadden D. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1999;84(1):34-42.
23. Ohno M, Maeda T, Matsunobu A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;77(3):394-8.
24. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *American journal of medical genetics*. 1990;35(2):165-73.
25. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1989;33(1):14-53.
26. Wold ASD, Pham N, Arici A, editors. *Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. Seminars in reproductive medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
27. Serensen SS. Estimated prevalence of müllerian anomalies. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1988;67(5):441-5.
28. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Human reproduction*. 1997;12(10):2277-81.
29. Propst AM, Hill III JA, editors. *Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. Seminars in reproductive medicine*; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
30. Simpson J. *Disorders of Sexual Differentiation. Etiology and Clinical Delineation* (ed. 6) Academic Press. Inc, New York. 1976:40-4.
31. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(2):393-406.
32. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human reproduction update*. 2001;7(2):161-74.
33. Bajekal N, Li T-C. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Human Reproduction Update*. 2000;6(6):614-20.
34. BÜYÜKKURT S, GÜZEL AB, DEMİR SC, KADAYIFÇI O. Spontan Abortuslar; Etiyoloji: Maternal Faktörler (Anatomik Defektler, Uterus Anomalileri, Servikal Yetmezlik). *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2007;3(5):12-6.
35. Regan L, Backos M, Rai R. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline No. 17*. 2003.
36. Brucklehurst P, Hannah M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000262.
37. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989;39(3):225-31.
38. Arredondo F, Noble LS, editors. *Endocrinology of recurrent pregnancy loss. Seminars in reproductive medicine*; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

39. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1975;122(2):262.
40. Tulppala M, Björnses U-M, Stenman U-H, Wahlström T, Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertility and sterility*. 1991;56(1):41-4.
41. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. *Pregnancy loss: French clinical practice guidelines*. Elsevier; 2016.
42. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005;19(1):85-101.
43. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2016;6(2):79.
44. Allan W, Haddow J, Palomaki G, Williams J, Mitchell M, Hermos R, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of medical screening*. 2000;7(3):127-30.
45. Kharb S, Singla P, Nanda S. Maternal Serum TSH Value in Early Pregnancy and its Relation with Pregnancy Outcome. *Research Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;7(1):14-22.
46. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *Jama*. 1990;264(11):1422-5.
47. Rushworth F, Backos M, Rai Ra, Chilcott I, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Human Reproduction*. 2000;15(7):1637-9.
48. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(6):1583-6.
49. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obesity*. 2002;10(6):551-4.
50. McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59(2):118-27.
51. Porter MB, Brumsted JR, Sites CK. Effect of prolactin on follicle-stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cells. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):99-105.
52. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertility and sterility*. 2000;74(2):335-7.
53. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N. *Gebelik ve sistemik hastalıklar: Nobel Tıp Kitabevi*; 2002.
54. Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *The Lancet*. 1999;354(9176):365-9.
55. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Academic Medicine. 1961;36(5):556.
56. Preston F, Rosendaal F, Walker I, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*. 1996;348(9032):913-6.
57. Rai R, Regan L, editors. *Thrombophilia and adverse pregnancy outcome*. Seminars in reproductive medicine; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
58. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood reviews*. 2006;20(4):201-12.

59. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):295-306.
60. RAND JH, WOLGAST LR. Antiphospholipid Syndrome: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis, and Patient Management. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 2013:324.
61. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau J. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;96(1):37-50.
62. Pierangeli SS, Chen PP, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Current opinion in hematology*. 2006;13(5):366-75.
63. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Advances in immunology*. 1991;49:193-280.
64. Urbanus RT, Derksen RH, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood reviews*. 2008;22(2):93-105.
65. Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2004;16(2):129-35.
66. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003;16(2):211-25.
67. D'Ippolito S, Di Simone N, Di Nicuolo F, Castellani R, Caruso A. Antiphospholipid antibodies: effects on trophoblast and endothelial cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2007;58(2):150-8.
68. Castoldi E, Rosing J. Factor V Leiden: a disorder of factor V anticoagulant function. *Current opinion in hematology*. 2004;11(3):176-81.
69. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*. 2003;361(9361):901-8.
70. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(5):822-4.
71. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2001;16(5):961-5.
72. Pihusch R, Hiller E, Buchholz T, Rogenhofer N, Hasbargen U, Thaler CJ, et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;46(2):124-31.
73. Mahjoub T, Mtiraoui N, Tamim H, Hizem S, Finan RR, Nsiri B, et al. Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages. *American journal of hematology*. 2005;80(1):12-9.
74. Frosst P, Blom H, Milos R, Goyette P, Sheppard C, Matthews R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylene-tetrahydrofolate reductase *Nat Genet* 10: 111–113. Find this article online. 1995.
75. Uğuz N, Erden G, Güngör O, Bal C, Yıldırımkaaya M. Determination of the frequency of MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in persons with polymorphic MTHFR gene. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2012;3(4).

76. Güüleçl S, Aras Ö, Akar E, Tutar E, Omurlo K, Avci F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical cardiology*. 2001;24(4):281-4.
77. Ray J, Laskin C. Folic acid and homocyst (e) ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta*. 1999;20(7):519-29.
78. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm 1, 2. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(2):333-41.
79. Lockshin M. Review: Pregnancy loss and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 1998;7(2 suppl):S86-S9.
80. Fischer R, Sachs UJ, Heidinger KS, Eisenburger D, Kemkes-Matthes B. Prevalence of hereditary antithrombin mutations is higher than estimated in patients with thrombotic events. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(4):444-8.
81. Ebina Y, Ieko M, Naito S, Kobashi G, Deguchi M, Minakami H, et al. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(1):65-9.
82. Dahlbäck B, Zöller B, Hillarp A. Inherited resistance to activated protein C caused by presence of the FV: Q506 allele as a basis of venous thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 1996;26(Suppl. 4):301-14.
83. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 1999;54(12):754.
84. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 1981;68(5):1370.
85. Engesser L, Broekmans AW, BRIËT E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Annals of internal medicine*. 1987;106(5):677-82.
86. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(1):147-50.
87. Thurnau G, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*. 1986;68(4):881-5.
88. Wallach EE, Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertility and sterility*. 1996;66(5):679-89.
89. Floyd RL, Decouflé P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *American journal of preventive medicine*. 1999;17(2):101-7.
90. Deniz R, Baykuş Y, Kavak EÇ. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım.
91. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, et al. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(11):727-33.
92. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre-and postconception environmental radiation exposures. *Teratology*. 1999;59(4):182-204.
93. Surgenor DM. *The red blood cell*: Academic Press; 2013.
94. ÖNGEL K, TÜRKER Y. Laboratuvar Kullanımı.
95. TERZİ H, ŞENCAN M. Hematolojik Testlerin Laboratuvar Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics*. 2016;7(3):29-33.
96. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2004;10(2):175-8.
97. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: An important predictor of coronary collateral development. *Platelets*. 2013;24(3):200-4.

98. Yavuz S, Ece A. Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clinical rheumatology*. 2014;33(5):637-41.
99. Tasdemir S, Erdem HB, Sahin I, Ozel L, Ozdemir G, Eroz R, et al. Correlation with Platelet Parameters and Genetic Markers of Thrombophilia Panel (Factor II g. 20210G> A, Factor V Leiden, MTHFR (C677T, A1298C), PAI-1, β -Fibrinogen, Factor XIIIa (V34L), Glycoprotein IIIa (L33P)) in Ischemic Strokes. *Neuromolecular medicine*. 2016;18(2):170-6.
100. KA P. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;1(1):2-32.
101. Martin J, Bath P, Burr M. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *The Lancet*. 1991;338(8780):1409-11.
102. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91.
103. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke The West Birmingham Stroke Project. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;92(6):1342-8.
104. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1990;75(3):385-9.
105. Bocutoğlu AÇ, Gümral N, Mungan MT. Gebelerde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hematolojik parametrelerin karşılaştırılması. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;1(2):88-93.
106. Ural ÜM, Tekin YB, Balik G, şahin FK, Çolak S. Could platelet distribution width be a predictive marker for unexplained recurrent miscarriage? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;290(2):233-6.
107. Thompson C. From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Progress in clinical and biological research*. 1985;215:361-71.
108. YILMAZ HA, SEYYAH Y, DALGIÇ K, ÖZDEMİR İ, ARK HC. Preeklampsili Gebeler ile Normal Gebelerde Trombosit Volümünün Karşılaştırılması.
109. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
110. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology international*. 2010;30(8):1125-9.
111. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5.
112. Laird S, Tuckerman E, Cork B, Linjawi S, Blakemore A, Li T. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human reproduction update*. 2003;9(2):163-74.
113. Duclos AJ, Haddad EK, Baines MG. Presence of activated macrophages in a murine model of early embryo loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1995;33(5):354-66.
114. Bowman S. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(5):251-9.
115. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica*. 1997;82(3):375-81.

116. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001;98(9):2720-5.
117. Bath P, Butterworth R, editors. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*; 1996: LWW.
118. Koçer D, Sarıgüzel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. Evaluation of MPV Value as an Inflammatory Marker in Patients with Ankylosing Spondylitis.
119. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. Inflammatory cytokines in maternal circulation and placenta of chromosomally abnormal first trimester miscarriages. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2012.
120. Dundar O, Pektas MK, Bodur S, Bakır LV, Cetin A. Recurrent pregnancy loss is associated with increased red cell distribution width and platelet distribution width. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(4):551-8.
121. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):588-94.
122. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *European journal of heart failure*. 2011;13(12):1355-61.
123. Fujita B, Strodthoff D, Fritzenwanger M, Pfeil A, Ferrari M, Goebel B, et al. Altered red blood cell distribution width in overweight adolescents and its association with markers of inflammation. *Pediatric obesity*. 2013;8(5):385-91.
124. Gersh KC, Nagaswami C, Weisel JW. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(6):1169.
125. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(4):635-41.
126. Tripolino C, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Scavelli FB, Gnasso A. Red blood cell distribution width predicts two-hours plasma glucose levels during OGTT. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2016;62(1):63-9.
127. ERDOĞAN S, ÖZDEMİR Ö, DOĞAN HO, Sezer S, ATALAY CR, Yilmaz FM, et al. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):121-5.
128. Lee J-M, Nadimpalli SB, Yoon J-H, Mun SY, Suh I, Kim HC. Association between Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration and Future Depressive Symptoms in Women. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2017;241(3):209-17.

8. EKLER

Ek 1: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/31
Konu : Etik Kurul Kararı

08.12.2016

Sayın: Arş.Gör.Dr.Zeynep SEVER ERDEM
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması: Vaka Kontrol Çalışması" isimli bilimsel çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki _____ :
1 Adet Etik Kurul Kararı

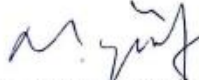


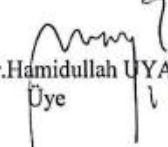
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU




KARAR

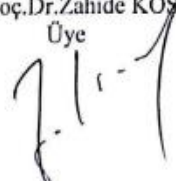
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Zeynep SEVER ERDEM	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Tam Kan Sayımı Değerleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması: Vaka Kontrol Çalışması	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 7 Karar No: 07	Tarih: 08.12.2016
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

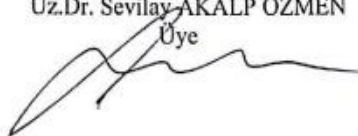

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye



Doç.Dr.Hamidullah UYANIK
Üye



Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı


Yrd.Doç.Dr.İker İNCE
Üye


Yrd.Doç.Dr.Zahide KOŞAN
Üye


Uz.Dr. Sevilay AKALP ÖZMEN
Üye


Op.Dr.Binali FIRINCI


Arş.Gör.Dr.Kamil DURMUŞ
Üye (Hukukçu)


Emrah MELETLİOĞLU
Üye