

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



HEREDİTER TROMBOFİLİLERİN TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI ve
FETAL KONJENİTAL ANOMALİLER ve PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR
İLE İLİŞKİSİ

DR. HASAN BERKAN SAYAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET SİNAN BEKSAÇ

ANKARA

2010



2349

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

ANKARA

Yazı İşleri Müdürlüğü

Sayı : B.30.2.HAC.0.70.00.01/ 431.10-2148

01.10.09

Konu :

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

İlgi: 24.09.2009 tarih ve 2329 sayılı yazınız.

Fakülteniz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. Sinan BEKSAÇ'ın, projesi incelenmiş olup, Rektörlüğümüzce uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Seyil GÜRGAN
Rektör a.
Rektör Yardımcısı

Selma G.
01.10.09

TEŞEKKÜR

Beş yıllık Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisas süresi boyunca, gerek mesleki gelişimim, gerek düşünsel gelişimim, gerekse de bilimsel düşünce, sorgulama ve araştırma yönlerindeki gelişimim için her zaman desteğini hissettiğim, çalışmalarımda yol gösteren ve teşvik eden, uzmanlık tezim boyunca danışmanlığımı yürüten, bu konudaki tecrübeleriyle yeni ufuklar açan saygı değer hocam Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ'a teşekkür eder, en derin saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitim süresi boyunca ilgilendikleri konularda en yetkin, bilgi ve beceri sahibi olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve çok değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkanı saygı değer hocam Prof. Dr. Hakan YARALI olmak üzere, Prof. Dr. Kunter YÜCE, Prof. Dr. Timur GÜRGAN, Prof. Dr. Lütfü ÖNDEROĞLU, Prof. Dr. Serdar GÜNALP, Prof. Dr. Selçuk TUNCER, Prof. Dr. Tarık AKSU, Prof. Dr. Özgür DEREN, Doç. Dr. İbrahim ESİNLER, Yrd. Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ, Yrd. Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ ve Uzm. Dr. Coşkun SALMAN saygı değer hocalarıma minnettarlığımı bildirir, en derin saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi içinde kendileri ile çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ali AYHAN ve Prof. Dr. Tekin DURUKAN hocalarıma da minnettarlığımı bildirir, en derin saygılarımı sunarım.

İhtisas eğitimim süresi içinde, çoğu zaman en yakınlarımızdan bile daha sık beraber olduğumuz, gecesiyile gündüzüyle çalıştığımız, güzel anılarla hatırladığım, üzüntülerimizi ve sevinçlerimizi birlikte paylaştığımız değerli çalışma arkadaşlarım olan araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizlerinin yapım aşamasında büyük özveri, göstermiş olduğu alaka ve yakınlıktan dolayı Dr. Zübeyde ARAT'a teşekkür ederim. Klinik patoloji laboratuvar sorumlusu Prof. Dr. Gülşen HASÇELİK'e, Pediatrik Hematoloji öğretim üyesi olan Prof. Dr. Aytemiz GÜRGEY ve Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK hocalarıma teşekkür ederim.

Gerek çalışma hayatım, gerekse de tez aşamamda bana sonsuz desteğini esirgemeyen, her zaman cana yakınlığı ve en zor günlerimde dahi yanımda olan çok değerli büyüğüm Uzm. Dr. Doruk KATLAN'a sevgi ve saygılarımı sunarım.

Hayatımın her anında, her zaman koşulsuz olarak yanımda olan, bana güvenen, beni destekleyen ve beni seven; başta değerli Annem Nuran Alpaslan ve teyzem Nurşen Demircioğlu olmak üzere aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Sayal H.B., Herediter Trombofililerin Erken Gebelik Kayıpları, Fetal Konjenital Anomaliler ve Perinatal Komplikasyonlarla Olan İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tezi. Ankara, 2010.

Otozomal dominant geçiş paterni gösteren herediter trombofililer, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (FVL), Protrombin G20210A, AT III eksikliği, Protein C-S eksikliği gibi bir grup hastalığı kapsamaktadır. Bu hastalıklar, doku ve organ sistemlerinde problem oluşturduklarında venöz trombo-emboli, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü, pulmoner trombo-emboli, benzer şekilde plasentasyon anomalileri meydana getirmesi sonucu da tekrarlayan erken gebelik kayıpları (TGK), perinatal komplikasyonlar gibi spesifik bozukluklar meydana gelmektedir. Bu çalışmada doğum hekimliğinin en büyük uğraşları ve araştırma konularından bazıları olan TGK, fetal konjenital anomaliler ve perinatal komplikasyonlar ile MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FVL ve Protrombin'i içeren herediter trombofililer grubu arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca başta düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) + düşük doz asetil salisilik asit (aspirin) tedavileri olmak üzere bunlara ek olarak verilen tedavi modaliteleri ile komplikasyon oranlarındaki ilişki irdelenmiştir.

Ocak 2000- Haziran 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi "Maternal-Fetal Tıp" (MFM) Ünitesine başvurmuş 1180 hastadan yukarıda sözü edilen herediter trombofili paneline bakılan ve belirlenen çalışma kriterlerine uyan 813 hasta, araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma, hastaların son gebelikleri prospektif, daha önceki gebelikleri ise retrospektif olacak şekilde dizayn edilmiştir. Yukarıda sözü edilen enzim mutasyonları normal olarak belirlenen hastalar (*ağırlıklı olarak kötü obstetrik öyküye neden olan/olabilecek otoimmün hastalıklar ve benzeri*) kontrol grubu, enzim polimorfizmi gösterenler ise heterozigot, homozigot ve compound heterozigot olarak sınıflandırılmıştır.

Erken gebelik kaybı olan hastalar; 1) En az bir ve daha fazla kaybı olanlar; 2) Üst üste en az iki kaybı olanlar; 3) Üst üste olmayan en az iki kaybı olanlar ve 4) Bir sağlıklı çocuğu olup üst üste iki erken gebelik kaybı olanlar şeklinde incelenmiştir. **Sonuç olarak**, MTHFR C677T homozigot mutasyonu olan olgularda en az bir erken gebelik kaybı oranı, diğer gruba göre sırasıyla %9,7 ve %2,8 idi ($p<0.001$). MTHFR A1298C homozigot mutasyonu olan olgularda en az bir erken gebelik kaybı oranı, diğer gruba göre sırasıyla %5,1 ve %1,4 idi ($p=0.007$). FVL homozigot mutasyonu olan olgularda en az bir erken gebelik kaybı oranı ise, diğer gruba göre sırasıyla %2,9 ve %0,7 idi ($p<0.01$). Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu olan olgularda, gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık olmadığı görülmüştür ($p<0.299$). **Ayrıca**, üst üste iki abortusu ve en az bir sağlıklı çocuğu olan hastalar incelendiğinde, MTHFR C677T ve A1298C enzim mutasyonları homozigot olan hasta gruplarında sınırda bir istatistiksel fark yakalanmıştır ($p<0.179$). Benzer şekilde Faktör V Leiden enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda da diğer gruba göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır ($p<0.009$).

“Genetik Problemlı Fetus”lar grubu üç ana başlık altında değerlendirilmiştir. Bunlar yapısal anomaliler, kromozomal anomaliler ve gen mutasyonlarıdır. MTHFR C677T homozigot mutasyonu olan olgularda genetik problemlı fetus oranı diğer gruba göre sırasıyla %8,6 ve %2,8 idi ($p<0.001$). MTHFR A1298C homozigot mutasyonu olan olgularda genetik problemlı fetus oranı yine diğer gruba göre sırasıyla %7,2 ve %1,4 idi ($p=0.007$). Genetik problemlı fetus grubundan kromozom anomalileri ve gen mutasyonları olan hastalar çıkarılarak sadece yapısal anomalisi olan gebelikler incelenmiştir. Buna göre bu hasta grubunda MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonu olan grubun diğer gruba göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.063$).

Sekiz yüz on iki hastanın (Mutasyonu olan olmayan tüm hastalar; herediter trombofililer, otoimmün hastalığı olanlar ve diğerleri) son gebeliklerinde tedavi alıp almadıkları ve bunların uygulamaya yönelik gebelik sonuçları değerlendirildiğinde “tedavi grup”larında erken fetal kayıp ve fetal anomali oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Son gebelikte erken fetal kayıp oranı tedavi

almayanlarda %35,8 iken, tedavi alanlarda %8,0, anomalili bebek oranı tedavi almayanlarda %8,0, tedavi alanlarda %2,8 oranlarında görülmüştür. ***Sağlıklı gebelik oranı (eve bebek götürme oranı) tedavi almayanlarda %56,2 oranında iken tedavi alanlarda %89,2 oranında görülmektedir.***

Hastaların son gebelikleri esas alınmış olup, hereditör trombofili panellerine bakılarak gebelik sonuçlarının tedaviye göre değişimleri incelenmiştir. Hereditör trombofilisi (*Homozigot veya heterozigot*) olan hastalar (*kötü obstetrik öyküsü olan veya riskli hastalar*) araştırma grubunu oluştururken, kötü obstetrik öyküsü olan veya risk altındaki diğer grup (*Trombofili mutasyonları negatif olma koşuluyla, otoimmün problemi olan gebeler veya heparin kullanımını gerekli kılacak endotel hasarı yapma potansiyeline sahip diğer sistemik hastalıkları olan gebeler*) ise karşılaştırma grubu olarak kullanıldı. “Karşılaştırma grubu’nda” a) “Erken fetal kayıp” oranı tedavi almayanlarda %26,1 iken tedavi alanlarda %7,4, b) “Genetik problemlili fetus” oranı tedavi almayanlarda %7,0 iken, tedavi alanlarda %1,2, c) “Eve bebek götürme” oranı tedavi almayanlarda %67 iken, tedavi alanlarda bu oranın %91,4 olduğu görülmüştür (p<0,001).

MTHFR C677T heterozigot mutasyonu olan olgularda a) Erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %61,1, tedavi alanlarda %7,7, b) Genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %5,6, tedavi alanlarda %3,8, c) “Eve bebek götürme” oranı tedavi almayanlarda %33,3 iken, tedavi alanlarda %88,5 olarak tespit edilmiştir (p<0,001). ***MTHFR C677T homozigot mutasyonu*** olan olgularda a) Erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %50,0, tedavi alanlarda %13,2, b) Genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %30,0, tedavi alanlarda %7,5, c) Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %20,0 iken, tedavi alanlarda %79,2 olarak tespit edilmiştir (p=0.001).

MTHFR A1298C mutasyonu bakılan hastalardan karşılaştırma grubunda a) Erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %28,1 iken tedavi alanlarda %7,2, b) Genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %9,4 iken, tedavi alanlarda %2,2, c) Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %62,5 iken tedavi alanlarda bu oranın

%90,6 olduğu görülmüştür ($p<0,001$). **MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu** olanlarda a) Erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %74,1, tedavi alanlarda %11,0, b) Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %22,2 iken, tedavi alanlarda %83,8 olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). **MTHFR A1298C homozigot mutasyonu** olanlarda a) Erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %33,3, tedavi alanlarda %6,5, b) Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %66,7 iken, tedavi alanlarda %93,5 olarak tespit edilmiştir ($p=0,115$).

Faktör V Leiden ve Protrombin enzim mutasyonu gruplarında da tedavi alanlarda almayanlara göre eve bebek götürme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Gen mutasyonu olmayan grupta her ikisi için $p<0,001$).

Perinatal komplikasyonlardan (*IUGR, Preterm Eylem, PPRM, Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları, Oligohidramnios, Polihidramnios, Ablasyo Plasenta ve benzeri*) herhangi biri görülen 166 hasta MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FVL ve Protrombin G20210A gen mutasyonları açısından değerlendirilmiş, enzim mutasyonu olmayan gruplar açısından istatistiksel farkın olmadığı gözlenmiştir. Yalnızca **Preterm Eylem ve PPRM gruplarında FVL homozigot enzim mutasyonunun istatistiksel farkı yakaladığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.01$ ve $p=0.053$).**

Sonuç olarak, erken gebelik kaybı, genetik problemlili fetus ve perinatal komplikasyon hikayesi olan hastalarda herediter trombofili taramasının yapılması ve kombine düşük doz LMWH + düşük doz aspirin tedavisi verilmesi ile komplikasyon oranlarının azalabileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Herediter trombofili, erken gebelik kaybı, genetik problemlili fetus, perinatal komplikasyonlar, düşük molekül ağırlıklı heparin, asetil salisilik asit.

SUMMARY

Sayal H. B., Early Pregnancy Losses of Hereditary Thrombophilias, Fetal Congenital Anomalies and Their Relation with Perinatal Complications, Hacettepe University Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Department Thesis. Ankara, 2010.

Hereditary thrombophilias showing autosomal dominant pattern includes a group of diseases like MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Factor V Leiden (FVL), Prothrombin G20210A, AT III Deficiency and Protein C-S Deficiency. When these diseases cause a problem in tissue and organ system and eventually cause venous thromboemboli, cerebrovascular accidents, myocardial infarction, pulmonary thromboembolism and accordingly placentation anomalies, some specific disorders like perinatal complications and recurrent early pregnancy losses (EPL) occur. In this study the relation between Hereditary Thrombophilias group, containing Prothrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C and FVL, and perinatal complications, fetal congenital anomalies and EPL which are the biggest occupations and research subjects of gynecologists are explored. Moreover, low dose low molecular weight heparin (LMWH) + low dose acetylsalicylic acid being in the first place, treatment modalities given in addition to these and the relation in the complication rates are examined.

From 1180 patient who applied to Hacettepe University Hospital ‘Maternal-Fetal Medicine’ (MFM) Unit between January 2000 and June 2010, 813 of them who comply with the study criteria and whose abovementioned hereditary thrombophilia panels are checked are included into the study. The study is designed in such a way that the last pregnancy of the patients will be prospective and previous pregnancies will be retrospective. Abovementioned patients whose enzyme mutations are detected as normal (*mainly autoimmune and similar diseases that do/may cause bad obstetric history*) are classified as control group and the ones who are showing enzyme polymorphism are classified as heterozygous, homozygous and compound heterozygous.

The patients who had early pregnancy losses are examined as; 1) Patients who had one or more losses; 2) Patients who had at least two losses successively; 3) Patients who had at least two losses not successively; 4) Patients who have a healthy children and had at least two early pregnancy losses. *As a consequence*, the rate of having at least one early pregnancy loss in cases with MTHFR C677T homozygous mutation is %9,7 and %2,8 ($p<0.001$) respective to the other group. The rate of having at least one early pregnancy loss in cases with MTHFR A1298C homozygous mutation is %5,1 and %1,4 ($p=0.007$) respective to the other group. The rate of having at least one early pregnancy loss in cases with FVL homozygous mutation is %2,9 and %0,7 ($p=0.01$) respective to the other group. In cases with Prothrombin G20210A heterozygous mutation no statistical discrepancies is observed between the groups ($p<0.299$). *Moreover*, when the patients, who had two successive abortus and at least one healthy child, are examined, a borderline statistical discrepancy is observed in the patient group with MTHFR C677T and A1298C homozygous enzyme mutations ($p<0.179$). Similarly, in the patients with Factor V Leiden homozygous enzyme mutation, an important statistical discrepancy is detected in comparison to the other group ($p<0.009$).

The group of 'Fetus with Genetic Disorders' is studied under 3 main topics. These are structural anomalies, chromosomal anomalies and gene mutations. In cases with MTHFR C677T homozygous mutation the rate of fetus with genetic disorders is %8,6 and %2,8 ($p<0.001$) respective to the other group. In cases with MTHFR A1298C homozygous mutation the rate of fetus with genetic disorders is %7,2 and %1,4 ($p=0.007$) again respective to the other group. *In the group of fetus with genetic disorders, excluding the patients with anomalies and gene mutations, only the pregnancies with structural anomalies are studied. According to this, in this patient group, the group with MTHFR A1298C homozygous enzyme mutation is statistically borderline significant when compared to the other group ($p<0.063$).*

When whether they had received treatments in their last pregnancies and their application-oriented pregnancy results of eight hundred and twelve patients (*All the patients with or without mutations; hereditary thrombophilias, the ones who have autoimmune diseases and others*) are taken into consideration, a statistically

significant discrepancy is detected in the rates of early fetal losses and fetal anomalies in ‘treatment groups’ (p<0.001). While the rate of early fetal loss in the last pregnancy is observed as %35,8 in the patients who did not receive treatments, it is observed as %8,0 in the patients who received treatment; and the rate of babies with anomalies are observed as %8,0 in patients who did not received any treatments and %2,8 in patients who received treatments. ***The rate of healthy pregnancy (take home baby rate) is seen as %56,2 in patients who did not receive any treatments and %89,2 in patients who received treatment.***

Being based on the last pregnancies of the patients, variations in the pregnancy results are studied by checking the hereditary thrombophilia panels in accordance with the treatments. While the patients (the ones who have bad obstetric history or have high-risk) with hereditary thrombophilias (Homozygous or heterozygous) are forming the research group, the other group which is under risk or has bad obstetric history (on condition that thrombophilia mutations are negative, pregnant women who have autoimmune diseases or have any other systemic diseases that have the potential to cause endothelium damage which will result in using heparin) is used as comparison group. In ‘comparison group’ a) While the ‘early fetal loss’ rate is %26,1 in patients who did not receive any treatments, it is %7,4 in patients who received treatments, b) While the rate of ‘babies with genetic disorders’ is %7,0 in patients who did not receive any treatments, it is %1,2 in patients who received treatments, c) While the ‘take home baby’ rate is %67 in patients who did not receive any treatments, it is %91,4 in patients who received treatments (p<0.001).

In cases with **MTHFR C677T heterozygous mutation** it is determined that; a) The early fetal loss rate is %61,1 in patients who did not receive any treatments and %7,7 in patients who received treatments, b) The rate of ‘fetus with genetic disorders’ is %5,6 in patients who did not receive any treatments and %3,8 in patients who received treatments, c) The ‘take home baby’ rate is %33,3 in patients who did not receive any treatments and %88,5 in patients who received treatments (p<0.001). In cases with **MTHFR C677T homozygous mutation** it is determined that; a) The early fetal loss rate is %50,0 in patients who did not receive any treatments and %13,2 in

patients who received treatments, b) The rate of ‘fetus with genetic disorders’ is %30,0 in patients who did not receive any treatments and %7,5 in patients who received treatments, c) The ‘take home baby’ rate is %20,0 in patients who did not receive any treatments and %79,2 in patients who received treatments (p=0.001).

In comparison group whose MTHFR A1298C mutation was checked, it is determined that; a) The early fetal loss rate is %28,1 in patients who did not receive any treatments and %7,2 in patients who received treatments, b) The rate of ‘fetus with genetic disorders’ is %9,4 in patients who did not receive any treatments and %2,2 in patients who received treatments, c) The ‘take home baby’ rate is %62,5 in patients who did not receive any treatments and %90,6 in patients who received treatments (p<0.001).

In cases with **MTHFR A1298C heterozygous mutation** it is determined that; a) The early fetal loss rate is %74,1 in patients who did not receive any treatments and %11,0 in patients who received treatments, b) The ‘take home baby’ rate is %22,2 in patients who did not receive any treatments and %83,8 in patients who received treatments (p<0.001). In cases with **MTHFR A1298C homozygous mutation** it is determined that; a) The early fetal loss rate is %33,3 in patients who did not receive any treatments and %6,5 in patients who received treatments, b) The ‘take home baby’ rate is %66,7 in patients who did not receive any treatments and %93,5 in patients who received treatments (p=0.115).

In Factor V Leiden and Prothrombin enzyme mutation groups, the take home baby rate of the patients who receive treatments is founded to be statistically significant when compared to the ones who did not receive and treatments (For both of them in the group that has no gene mutation p<0.001).

166 patients who have any of the perinatal complications (IUGR, preterm labor, PPRM, Hypertensive disorders, ablatio placentae and so on) were evaluated in terms of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FVL and Prothrombin G20210A gene mutations and it is observed that there is not any statistical discrepancies in the groups without enzyme mutations. It is observed that **only in Preterm Labor and**

PPROM groups, FVL homozygot enzyme mutation catches the statistical discrepancy (respectively $p=0.01$ and $p=0.053$).

As a result, in the patients who have early pregnancy losses, fetus with genetic disorders and perinatal complication histories, it is determined that the complication rates can be decreased by making hereditary thrombophilia screening and applying combined low-dose LMWH + low-dose aspirin treatment.

Key Words: Hereditary thrombophilia, early pregnancy loss, fetus with genetic disorders, perinatal complications, low molecular weight heparin, acetylsalicylic acid.

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
SUMMARY	ix
İÇİNDEKİLER	xiv
KISALTMALAR	xviii
TABLolar DİZİNİ	xxi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 PLASENTA	4
2.1.1 Tanımı ve özellikleri	4
2.1.2 Fonksiyonları	4
2.1.3 Morfolojik Özellikleri	5
2.1.4 Makroskobik Yapısı	5
2.1.5 Mikroskobik Yapısı	6
2.1.6 Plaseenta Villus Ağacı ve Özellikleri	7
2.2 İMPLANTASYON	9
2.2.1 Tanımı ve Mekanizmaları	9
2.3 PLASENTA YETMAEZLİĞİ	11
2.3.1 Tanımı	11
2.4 TEKRARLAYAN ERKEN GEBELİK KAYIPLARI	11
2.4.1 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Nedenleri	12
2.4.1.1 Epidemiyolojik nedenler	13
2.4.1.2 Genetik Nedenler	13
2.4.1.2.1 Konseptus	13
2.4.1.2.2 Ebeveynler	14
2.4.1.3 Trombofilik Nedenler	16
2.4.1.4 İmmünolojik Nedenler	17
2.4.1.5 Endokrin Nedenler	18

2.4.1.6 Anatomik Nedenler	18
2.4.1.7 Enfeksiyöz Nedenler	19
2.4.1.8 Diğer Nedenler	19
2.4.2 Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarında Önerilen Tetkikler	20
2.4.3 Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tedavi	21
2.4.4 Tekrarlama Riskleri	26
2.4.5 Ayrıntılı Tıbbi Değerlendirme Ne Zaman Gereklidir	26
2.5 FETAL KONJENİTAL ANOMALİLER	27
2.5.1 Fetal Kardiak Anomaliler	28
2.5.2 Fetal Kraniospinal ve Yüz Anomalileri	28
2.5.3 Fetal Gastrointestinal Anomaliler	29
2.5.4 Fetal Genitoüriner Anomaliler	30
2.5.5 Fetal İskelet Anomalileri	31
2.6 PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR	32
2.6.1 Preterm Doğum	33
2.6.2 Erken Membran Ruptürü	34
2.6.3 Oligohidramnios	36
2.6.4 Polihidramnios	37
2.6.5 İntrauterin Gelişme Geriliği	38
2.6.6 Fetal Makrozomi	40
2.6.7 Gebelikteki Hipertansif Bozukluklar	41
2.6.7.1 Preeklampsi	41
2.6.7.2 Eklampsi	44
2.6.7.3 HELLP Sendromu	44
2.6.7.4 Superimpoze Preeklampsi	45
2.6.7.5 Kronik Hipertansiyon	46
2.7 HEREDİTER TROMBOFİLİLER	47
2.7.1 Gebelik ve Herediter Trombofililer	51
2.7.1.1 Herediter Trombofililer ve Plasenta Patolojileri	52
2.7.1.2 Herediter Trombofililer ve Ablasyo Plasenta	55

2.7.1.3	Hereditör Trombofililer ve Preeklampsi	55
2.7.1.4	Hereditör Trombofililer ve Gebelik Kayıpları	56
2.7.1.5	Hereditör Trombofililer ve İntrauterin Gelişme Geriliği	57
2.7.2	Folik Asit	58
2.7.3	Vitamin B12	59
2.8	KOAGULASYON SİSTEMİ	60
2.8.1	Koagulasyon Kaskadı	60
2.8.2	Antikoagulan Sistem	61
2.8.3	Fibrinoliz	63
2.8.4	Gebelikte Trombozun Patofizyolojisi	63
2.9	HEREDİTER TROMBOFİLİK HASTALARDA KULLANILAN İLAÇLAR	64
2.9.1	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	64
2.9.2	Asetil Salisilik Asit	65
2.9.3	Metioninden Fakir Diyet	65
2.9.3.1	Homosistinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar	65
3.	BİREYLER VE YÖNTEM	68
3.1	BİREYLER	68
3.2	YÖNTEM	71
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	72
3.4	ETİK	72
4.	BULGULAR	73
4.1	Hastaların Özellikleri	73
4.2	Grupların Özellikleri ve Değerlendirilmesi	77
4.3	Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	84
4.4	Perinatal Komplikasyonlar İle Hereditör Trombofili Mutasyonları Sonuçları İlişkisinin İncelenmesi	88
4.4.1	İntrauterin Gelişme Geriliği	88
4.4.2	Oligohidramnios	89

4.4.3 Polihidramnios	90
4.4.4 Erken Membran Ruptürü	91
4.4.5 Preterm Eylem	92
4.4.6 Ablasyo Plasenta	93
4.4.7 Gebelikteki Hipertansif Bozukluklar	93
4.4.8 Gebelik Öyküsünde Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Görülmesi	94
5. TARTIŞMA	96
5.1 Fetal Kayıp	97
5.1.1 Erken Gebelik Kayıpları	98
5.1.2 Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları	99
5.2 Genetik Problemlili Fetus	100
5.2.1 Kromozom Anomaliler ve Gen Mutasyonları	101
5.2.2 Yapısal Anomaliler	102
5.3 Perinatal Komplikasyonlar	103
5.3.1 İntrauterin Gelişme Geriliği	103
5.3.2 Oligohidramnios	104
5.3.3 Polihidramnios	105
5.3.4 Erken Membran Ruptürü	105
5.3.5 Preterm Eylem	107
5.3.6 Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları	109
5.3.7 Gebelikte Görülen Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Varlığı	111
5.4 Tedavi	111
6. SONUÇLAR	115
7. KAYNAKLAR	120

KISALTMALAR

µm	: Mikrometre
ACA	: Anti Kardiolipin Antikor
ACOG	: American College of Obsterics and Gynecologists
AFP	: Alfa Feto Protein
AIUM	: The American Institute of Ultrasound in Medicine
ALT	: Alanin Amino Transferaz
APS	: Anti Fosfolipid Antikor Sendromu
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AS	: Amniotik Sıvı
ASD	: Atrial Septal Defekt
AST	: Aspartat Amino Transferaz
AT III	: Antitrombin III
AVSD	: Atrio-Ventriküler Septal Defekt
CI	: Güven Aralığı
DES	: Dietil Stil Bestrol
DIC	: Dissemine Intravascular Coagulation
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FDA	: US Food and Drug Administration
FVL	: Faktör V Leiden enzimi
GIS	: Gastro-İntestinal Sistem
GÜS	: Genito-Üriner Sistem
hCG	: <i>Human</i> Koryonik Gonadotropin
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSG	: Histero-salpingo Grafı
IL	: İnterlökin
IU	: İnternasyonal unite
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon

IVIG	: İntra Venöz İmmün Globülin
İUex	: intrauterin exitus
L	: Litre
LA	: Lupus Antikoagulanı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz Enzimi
LH	: Luteinizan Hormon
LMWH	: <i>Low molecular weight</i> (düşük molekül ağırlıklı) heparin
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre Civa Basıncı
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Enzimi
NADPH	: Nikotin Amid Dinükleotid Fosfat
NK	: Naturel Killer Cell
OR	: Odds Ratio
PABA	: p-Amino Benzoik Asit
PAI-1	: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1
PAI-2	: Plasminojen aktivatör inhibitörü-2
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PGD	: Preimplantasyon Genetik Tanı
PPex	: Postpartum exitus
PPROM	: Erken membran rüptürü
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist
SD	: Standart Sapma
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TF	: Doku Faktörü
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü
TGK	: Tekrarlayan Gebelik Kaybı
Th 1-2	: T Hepler Cell 1-2
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TREATS	: The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening Study

TTTS : Twin To Twin Tansfüzyon Sendromu
UFH : Anfaraksiyone heparin
VSD : Ventriküler Septal Defekt

TABLO DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.4.1 İlk Üç Ayda Klinik Tanı Konulan Spontan Düşüklerde Kromozomal Yapı	15
Tablo 2.4.2 TEGK ile İlişkili Kalıtsal ve Kazanılmış Trombofililer	17
Tablo 2.4.3 Konjenital Uterin Anomalisi Olan Kadınlarda Gebelik Sonuçları	19
Tablo 2.4.4 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Önerilen Tetkikler	21
Tablo 2.4.5 TEGK Olan Hastalarda Nedene Yönelik Tedavi Seçenekleri	24
Tablo 2.4.6 Ardışık Spontan Düşükleri Olan Kadınların Tekrarlama Riskleri	25
Tablo 2.4.7 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Tedavi Seçenekleri	25
Tablo 2.6 Şiddetli Preeklampsi Kriterleri	42
Tablo 2.7.1 Trombofililerin Sınıflandırılması	47
Tablo 2.7.2 Konjenital Trombofilili Nedenleri ve Özellikleri	48
Tablo 2.7.3 Kalıtsal Trombofililer ile İlişkili Plasental, Maternal ve Fetal Kötü Obstetrik Sonuçlar	49
Tablo 2.7.4 Kalıtsal Trombofililer ve Kötü Obstetrik Sonuçlar Arasındaki İlişki	57
Tablo 4.1.1 Hastaların Yaş Ortalaması ve Obstetrik Hikaye Özellikleri	73
Tablo 4.1.2 Fetal Genetik Problemlerin Sayı ve Yüzde Dağılımı	74
Tablo 4.1.3 Perinatal Komplikasyonların Dağılımları	74
Tablo 4.1.4 MTHFR C677T ve MTHFR A1298C Enzim Mutasyonu Olan Hastalarda Homosistein, Folik Asit ve Vitamin B12 Dağılımları	75
Tablo 4.1.5 MTHFR Enzim Mutasyonları Dağılımı	76
Tablo 4.1.6 Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A Enzim Mutasyonu Dağılımı	76

Tablo 4.2.1 Obstetrik Öykülerine Göre Hasta Grupları	77
Tablo 4.2.2 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR C677T – MTHFR A1298C Enzim Mutasyonları	79
Tablo 4.2.3 Obstetrik öykü gruplarında Faktör V Leiden –Protrombin enzim mutasyonları	81
Tablo 4.3 Son Gebeliğinde Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması	84

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.7.1 Metilasyon Yolakları	50
Şekil 2.7.2 MTHFR Enzimi ve DNA Sentezi	52
Şekil 2.8.1 Koagülasyon Sistemi	61
Şekil 2.8.2 Plasmin Aktivasyonu ve Fibrin Yıkım Mekanizması	62
Şekil 4.1 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR C677T Enzimi	78
Şekil 4.2 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR A1298C Enzimi	78
Şekil 4.3 Obstetrik Öykü Gruplarında Faktör V Leiden Enzimi	80
Şekil 4.4 Obstetrik Öykü Gruplarında Protrombin G20210A Enzimi	80
Şekil 4.5 İzole Yapısal Anomali Grupları İle Herediter Trombofilili Gruplarının Karşılaştırılması	81
Şekil 4.6 MTHFR Enzim Mutasyonları İle İki ve/veya Daha Fazla Olan Erken Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması	82
Şekil 4.7 Faktör V Leiden Enzim Mutasyonları İle İki ve/veya Daha Fazla Olan Erken Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması	83
Şekil 4.8 MTHFR C677T Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması	85
Şekil 4.9 MTHFR A1298C Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması	86
Şekil 4.10 Faktör V Leiden Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması	86
Şekil 4.11 Protrombin G20210A Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması	86
Şekil 4.12 İntrauterin Gelişme Geriliğinin Herediter Trombofililer İle Karşılaştırılması	89

Şekil 4.13 Oligohidramniosun Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	90
Şekil 4.14 Polihidramniosun Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	91
Şekil 4.15 Erken Membran Ruptürünün Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	92
Şekil 4.16 Preterm Eylemin Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	93
Şekil 4.17 Gebelikteki Hipertansif Bozuklukların Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	94
Şekil 4.18 Gebelik Öyküsünde Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Olan	
Hasta Gruplarının Herediter Trombofililer İle	
Karşılaştırılması	95

1.GİRİŞ

Amaç

Çalışmanın amacı, gebelik komplikasyonları ile sık ve önemli olduğu ön görülen herediter trombofili mutasyonları arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve klinik açıdan öneminin vurgulanmasıdır.

Kapsam ve Varsayımlar

Doğum hekimliğinin amacı, anne sağlığı ve sosyal değerler göz önünde tutularak sağlıklı bebeklerin doğurtulması ve topluma kazandırılmasıdır.

Amaca ulaşmak için, iyi sağlık politikalarına, uygun alt yapıya ve hizmet organizasyonlarına ihtiyaç vardır. Ailelerin evlilik ve gebelik öncesinde değerlendirilmeleri planlama ve hizmet açısından önemlidir. Gebelik takibinde, birinci basamak temel sağlık hizmetleri (antenatal bakım ve prenatal tarama) ile üçüncü/dördüncü basamak tanı ve tedavi hizmetleri (Prenatal tanı ve perinatal takip) arasındaki entegrasyon perinatal morbidite ve mortalitenin kabul edilebilir düzeylerde tutulabilmesi için şarttır.

Klinik açıdan amaca ulaşmak için gebelik komplikasyonları ile mücadele etmek gerekmektedir. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve moleküler tıp'taki gelişmeler gebelik olgusuna farklı bakmamıza neden olmaktadır. Gebelik, klinik uygulamalar açısından erken gebelik dönemi (22. gebelik haftasına kadar) ve geç gebelik dönemi olarak (23. gebelik haftası sonrası) ayrıştırılabilmektedir. Yirmi üçüncü gebelik haftası “viabilite sınırı” ve 24. gebelik haftası ise perinatal dönemin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla terminolojilerin bu kapsamda tanımlanması ve ele alınması daha iyi olacaktır. Kabaca “gebelik komplikasyonları” başlığı altında topladığımız *erken gebelik dönemi fetüs kayıpları* (erken gebelik kayıpları) ve perinatal dönem (*gebeliğin 24. Haftasından post-partum 28. Güne kadar olan dönem*) komplikasyonları veya *perinatal komplikasyonlar* modern doğum hekimliğinin savaş alanlarıdır.

Perinatal morbidite/mortalite ile mücadele etmek için “erken fetal kayıplar” ve “perinatal komplikasyonların” nedenlerini bilmek gerekmektedir. Sorun, doğum hekimliğinde pek çok bilinmeyeninin olmasıdır. Başta doğum mekanizması olmak üzere, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preterm eylem gibi perinatal komplikasyonlarında nedenleri arasında pek çok soru işareti vardır. Plasenta ise başlı başına soru ve sorunlar yumağıdır.

Plasenta, klinik açıdan, “fetusun perfüzyonunu” sağlayan, ara yüz konumunda “feto-maternal bir yapıdır”. Bir anlamda, bir damar organizasyonudur. **Plasenta damar modeli** beraberinde pek çok bilinmeyeni barındırır da, ara yüz damarlarından arteriyel olanı (spiral arterler), değişime uğrayarak, interstisyel ve endovasküler trofoblastlarca kontrol altına alınmaktadır. Venöz yapı (spiral venler) ise histopatolojik yapı olarak ven olmasına rağmen arter gibi davranarak alt kademe plasenta damarlarından gelen kanı “koryon villüs”lerinin bulunduğu intervillöz mesafeye taşımaktadır. Intervillöz mesafede toplanan kan (*düşük basınç ortamı ve düşük oksijen içeren kan*) ile villöz trofoblastlar tarafınca denetim altında olan fetal damarlar arasında (koryon villüs) oksijen ve esansiyel besinlerin transferi yapılmaktadır.

Bu çalışmanın da kapsadığı “varsayım”, arter kılıklı spiral venlerin endotel yapılarının zedelenmeleri halinde “**erken gebelik dönemi fetus kayıpları**”nın görüleceği ve “**perinatal komplikasyonların**” gözükeceğidir. Bu durumda, endotel harabiyetine neden olabilecek amino asit metabolizması problemleri (*homosistinemi* vb), otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, bezin zincirinin aksaması sonucu oluşan vitamin eksiklikleri (B12, folat vb.), herediter trombofililer (*Faktör V Leiden mutasyonu* vb.) ve benzeri risk faktörlerinin fetus kayıplarına ve perinatal komplikasyonlara neden olabileceğini ön görebiliriz.

Bu çalışma da; belirtilen bilgi, literatür bulguları ve varsayımlar üzerinden yola çıkılarak herediter trombofililer ile “erken fetal kayıpları” ve “perinatal komplikasyonlar” arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca, **söz konusu durumlarda, düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin ve/veya düşük doz salisilik asit**

uygulamalarının etkinliği değerlendirildi. Bu anlamda, obstetrik öykü, özgeçmiş, soygeçmiş, sağlık durumu, risklere yönelik laboratuvar test sonuçları ve gebeyse fetusun değerlendirilmesi sonucunda gerekli hastalardan Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) 677 ve 1298 enzim mutasyonları, Faktör V Leiden mutasyonu ve Protrombin G20210A mutasyonları istendi. İlgili diğer laboratuvar sonuçları ve hasta bilgileri ile birlikte bir veri tabanı oluşturuldu (MFM-Pediatrik Hematoloji Veri Tabanı). Detay “gereç ve yöntemler bölümünde verilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PLASENTA

2.1.1. Tanımı ve Özellikleri

İnsan türünde evrimin sonucu olarak beyin kapasitesi artmıştır. Diğer bütün türlerden daha ileri ve gelişmiş beyin yapısı için gerekli oksijen ve besinleri sağlamak amacıyla da insan plasentası maternal dokuların içine daha derin olacak şekilde gömülmüştür [1]. İnsana özgü plasenta oluşumu anne açısından çeşitli riskler içerir. Tek eşlilik, fertilitite oranlarının düşük olması, österusun bulunmaması, yüksek düşük oranları gibi seksüalite ve sosyal yaşam ile ilişkili geliştirdikleri koruyucu mekanizmalar sayesinde insan türü de üreme ile ilişkili riskleri azaltmaya çalışmıştır [2].

2.1.2. Fonksiyonları

Plasantanın başlıca fonksiyonlarını şu şekilde sıralanabilir:

1. Fetusa gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması
2. Atıkların ve karbondioksitin fetustan uzaklaştırılması
3. Endokrin etkisi ile annede gebelik ve doğum ile ilişkili değişikliklerin oluşturulması
4. Yabancı cisim olan fetusun reddinin önlenmesi
5. Gebeliğin sağlıklı olarak devamı için gerekli spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulması
6. Fetusun zararlı etkilerden korunması

İnsan plasentası hemakoryol tipte bir plasentadır. Hemokoryal tip plasentaların iki ana özelliği vardır:

1. Fetal ve maternal dolaşımın birbirinden tamamen ayrıldığı, birbirine karışmazlar
2. Maternal kan direk olarak trofoblastlar ile temas halindedir

2.1.3. Morfolojik Özellikleri

Maternal ve fetal dolaşım arasındaki tabakalarda şu şekildedir:

1. Sinsityotrofoblastlar
2. Sitotrofoblastlar (1.trimesterde devamlılık gösterir, 2. ve 3. trimesterde kesintilidir)
3. Trofoblast bazal lamina
4. Ekstraembriyonik mezoderm kaynaklı fetal konnektif doku
5. Fetal endotel

Gebelik haftası ilerledikçe iki dolaşım arasındaki bariyer mesafe olarak değişiklik gösterir. Sinsityotrofoblastların kalınlığı ortalama 20 μm 'den 3.5 μm 'ye iner [3]. Sitotrofoblastlar devamlılığını yitirir ve miadındaki bir plasentada villus yüzeyinin ancak %20'sinde bulunur [4]. Ortalama villus çapı küçülür, yeni oluşan villuslar eskilerine kıyasla daha küçüktür ve fetal damarlar yüzeye daha yakındır [4]. Bu değişiklikler 1.trimesterde 50-100 μm olan materno-fetal difüzyon mesafesini, miadında bir gebelikte yaklaşık 4-5 μm 'na kadar indirir [4]. Bütün bu değişimler fetusun artan metabolik gereksinimlerini karşılamaya yöneliktir.

2.1.4. Makroskobik Yapısı

Plasenta makroskobik olarak disk şeklinde bir organdır. Maternal ve fetal yüzü vardır. Maternal yüzü bazal plate olarak adlandırılır, lobüle yapıdadır ve her bir lobüle kotiledon adı verilmektedir. Maternal yüzde yaklaşık 10-40 adet kotiledon vardır [3]. Fetal yüzü koryonik plate olarak adlandırılır. Fetal yüzden umbilikal kordon çıkar.

Histolojik olarak değerlendirildiğinde plasentayı oluşturan yapıya villus adı verilir. Villus yapısı implantasyondan yaklaşık 1 hafta sonra (postkonsepsiyon 12-15. gün) plasenta ekstraembriyonik mezoderm ve trofoblast (sito ve sinsityo) tabakalarından oluşur. Sitotrofoblastların tek sıra sinsityotrofoblast ile çevrili olduğu trofoblast kolonları Birincil (primary) Villusları oluşturur. Trofoblast kolonlarının içine alttaki ekstraembriyonik mezodermin girmesi ile İkincil (secondary) Villuslar oluşur (postkonsepsiyon 15-20. gün). Postkonsepsiyon 3. haftadan (21. gün) itibaren

trofoblast kolonları içindeki mezodermal hücrelerden hemangiojenik prekürsör hücreler ortaya çıkar ve yapı Üçüncül (tertiary) Villus adını alır. Üçüncü villus, içinde fetal dolaşımın başladığı ve bu anlamda fonksiyonel olarak olgunluğa erişmiş villustur. Plasentada damarlanmanın başladığı dönem yaklaşık postkonsepsiyonel 21. gün, adet 35. günü ve embriyonun 4-somit aşamasında olduğu dönemdir [5].

2.1.5. Mikroskopik Yapısı

Plasenta villusu ortada villöz stroma ve onu çevreleyen sito-sinsityotrofoblast hücrelerinden meydana gelir. Villöz stroma, fetal mezoderm kökenlidir ve stromada fetal damarlar, damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, konnektif doku hücreleri ve değişik sayıda fetal makrofajlar (Hofbauer hücreleri) bulunur. Fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler parakrin etkileriyle fetal damarların kontraksiyonu ve dilatasyonunu, bu yolla da fetal dolaşımı ve materno-fetal perfüzyonu düzenlerler [4]. Konnektif doku hücreleri heterojen bir grup oluştururlar ve konnektif doku elemanlarını üreterek villusun stabilitesini sağlarlar. Hofbauer hücrelerinin fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, salgıladıkları büyüme faktörleri ve sitokinler ile villus yapısında bulunan hücrelerin büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir [4].

Villuslar makroskopik olarak ağaç gibi yapılanmışlardır. Her bir villöz ağaç (60-70 adet), plasentanın koryonik plateinden kalın bir kök ile çıkar ve ileriye doğru gittikçe dallanır. Bunlardan çoğu intervillöz mesafede serbestçe yüzer, az bir kısmı ise maternal stroma içine girer. Serbest olanlara yüzen (floating), maternal stroma içine girenlere ise çapalanan (anchoring) villus adı verilir. Her bir villus ağacı ve etrafındaki intervillöz mesafe fonksiyonel bir ünite oluşturur. Bu fonksiyonel üniteye plasentone adı verilir ve plasentada 60-70 adet plasentone bulunur [4]. Her bir plasentone 2-4 cm büyüklüğündedir [4].

2.1.6. Plasenta Villus Ağacı ve Özellikleri

Bir villus ağacında bulunan yapılar, büyüklükleri, stroma karakterleri ve fetal damarların özelliklerine göre 5 tipe ayrılabilir [4]:

1. Stem Villus; ağacın köküdür. Kalınlıkları 100 µm'den birkaç mm'ye kadar değişir. Kompakt yapıda fibröz stroma içerir ve villöz yapının mekanik desteğini sağlar. Stem villusun ortasında yerleşimli arter, ven ve geniş arteriol ve venüller vardır. Fetal damarlar ile intervillöz mesafedeki maternal dolaşım arasında geniş mesafe vardır. Dolayısıyla gaz ve besin alış-verişinde aktif rol almazlar.

2. Uzun Matür Intermediate Villus; kalınlıkları 80-120 µm dolayındadır ve son jenerasyon stem villuslardan çıkarlar. Intermediate villuslarda stroma daha gevşektir, fetal dolaşıma ait arteriol, venül ve kapillerler bulunur.

3. Terminal Villus; matür intermediate villusların yüzeyinden dışarı doğru çıkan tomurcuklanmalardır. Terminal villuslar ağacın en uç noktalarıdır ve villus yapısının %30-40'ını oluştururlar. Intervillöz mesafedeki maternal dolaşım ile fetal dolaşım arasında en yakın mesafenin sağlandığı bölgelerdir. Terminal villuslarda fetal ve maternal dolaşım arasındaki mesafe 0.5-2 µm'ye kadar iner. Fetal dolaşım sinozoidler haline dönüşmüştür. Fetal kan göllenmiş ve akım hızı iyice azalmıştır. Besin ve gaz alış-verişi başlıca, her iki dolaşımında ileri derecede yavaşladığı ve birbirine en yakın mesafeye geldiği terminal villuslarda gerçekleşmektedir.

4. İmmatür Intermediate Villus; stem villusun uç noktasında bulunan gelişmekte olan villus yapısıdır. Çoğunlukla immatür plasentalarda bulunur. Matür plasentalarda ise villus gelişiminin devam ettiği plasentonun merkezinde bulunabilirler. Gevşek konnektif doku, Hofbauer hücreleri, fetal arteriol ve venüller bulunur.

5. Mezenkimal Villus; Bunlarda geçici yapılanmalardır ve erken gebelik haftalarındaki immatür plasentalarda bulunurlar. İmmatür intermediate villusların

öncüleridir. Villus ağacında intermediate villusların üzerinde tomurcuklanma şeklinde gözlenirler.

Birinci trimesterde villus ağacının gelişimi hızlıdır, immatür intermediate ve mezenkimal villuslar saptanır. Gebeliğin ortalarına kadar villus ağacı gelişirken, yapı olarak pek değişmeden çoğalır. Fetus gelişiminin plasenta gelişimini aştığı ve daha hızlı olduğu gebeliğin ikinci döneminden itibaren immatür villus tipleri (mesenkimal ve immatür intermidiate) matür formlara dönüşür [4]. Bu değişim ile villöz ağacın büyümesi yavaşlar; ancak buna karşılık fonksiyonel anlamda iş yapan terminal villusların oluşumu artar. Terminal villus oluşumunun, fetal kapiller gelişimin uyarılması sonucu geliştiği düşünülmektedir [6]. Matür intermediate villuslarda arterioller, uzun kapillerler oluşmaktadır. Kapiller gelişimi, kendisini çevreleyen villus yapısından hızlı olduğundan, kendi etrafına döner ve sonuç olarak da kıvrımlı sinüzoidler ortaya çıkar. Ortaya çıkan sinüzoidler de villus yüzeyinden dışarıya doğru çıkıntı oluşturarak terminal villusları oluşturur.

Hemokoryal plasentanın bir özelliği olarak maternal kan damar içinde değil, serbest olarak villusların etrafında dolaşır. Maternal kanın serbest olarak dolaştığı alana intervillöz mesafe denir. Gebeliğin ilk 2-3. haftasında spiral arterlerin lümenleri trofoblastik hücrelerin oluşturduğu bir tıkaç ile kapatılır. Gebeliğin başında intervillöz mesafede gerçek bir dolaşım ve maternal kan akımı yoktur, maternal kandan süzülen plazma mevcuttur. Erken gebelik ürünü plazmadan oluşan bir besi yeri içindedir [7]. Bu olay öncelikle gebelik ürününün kan akımının basıncı ile mekanik anlamda süpürülüp gitmesini önler. Ayrıca da gebeliğin erken döneminin (özellikle 7-13. hafta) düşük oksijen basınçlı ve nispeten anaerobik ortamda gelişmesine olanak sağlar [8]. Onuncu gebelik haftasından itibaren trofoblastik tıkaçlar açılmaya başlar, geçiş dönemi olan 10-14. gebelik haftalarında primitif plasentanın 2/3'ü yok olur. Ekstraamniotik kavite kapanır ve intervillöz mesafede gerçek maternal kan akımı başlar [8].

Bazal platede intervillöz mesafeye açılan yaklaşık 50-100 spiral arter ve 50-200 maternal venöz çıkış vardır [4]. Spiral areterler intervillöz mesafeye villöz ağacın

(plasentonun) merkezinin bulunduğu yerden açılırlar. İntervillöz mesafedeki kanın drene olduğu uterus venleri ise villöz ağacın periferine yerleşimlidir. Dolayısıyla intervillöz mesafedeki kan akımı fiske tarzında organize olmuştur. Bu şekilde organizasyon, intervillöz mesafedeki maternal kanın, her ağacın merkezinde en fazla iken perifere doğru azalır [9].

2.2. İMPLANTASYON

2.2.1. Tanımı ve Mekanizmaları

İmplantasyon, uterus kavitesi içinde serbestçe yüzen blastokistin apozisyon, adhezyon ve invazyon evrelerini tamamlamak üzere endometrium epitelyum tabakasına yapışıp, stromasını delerek yerleşmesidir. İmplantasyon normal bir siklusun postovulatuvar 4. veya 5. günü başlar ve yaklaşık 5 gün sürer. İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için blastokist endometriumun reseptif olduğu devrede endometrial kavite olmalıdır. Genomik ve non-genomik olaylar sonucu embriyo hücreleri kendi aralarında, endometrium glandüler ve stromal hücreler kendi aralarında ve embriyo-endometrium hücreleri kendi aralarında endokrin, parakrin ve otokrin ürünlerle haberleşme halindedir. Bu ürünlerin bazıları seks steroidleri, Hcg, büyüme faktörleri, sitokinler, adhezyon molekülleri, ekstraselüler matriks proteinleri ve prostoglandinlerdir [10].

İmplantasyon başarısızlığının klinik anlamı çok önemlidir. Tüm gebeliklerin %30 ile %50'si, ayrıca klinik olarak tanımlanabilen 6 haftadan daha büyük gebeliklerin %15'i canlı doğumla sonlanmaz [11,12]. Diğer taraftan IVF programlarında implantasyon oranları yaklaşık %25-35 arasında bildirilmektedir [13].

Blastokist implantasyonunda ana nokta, kalıcı ve geçici gen ekspresyonlarının ve fonksiyonel regülasyonların ortak sonucu olarak hücre yüzey integrin proteinlerinin up regülasyonudur. İntegrinler farklı heterodimerik yapıya sahip proteinlerdir. Genellikle regülatuar sinyalleri düzenler ve iletirler. Böylece anne ve bebek arasında ilk iletişim başlamış olur [14]. Ayrıca integrinler koryon villusların desiduayı

delmesini, maternal intertisyum ve intravasküler alana yapışmasını ve bağlanmasını da sağlamaktadırlar [15].

İntegrinler arasında en çok çalışma yapılanı L-selektindir. Zonası yırtılmış blastokist tarafından eksprese edilir [16]. L-selektin, reseptif endometriumun glandüler epitelinde eksprese edilen özel bir karbonhidrat türevi liganda bağlanarak görevini yapar. Adhezyon sağlayan proteinlerden en önemli olanları HSPG, HB-EGF ve Osteopontin'dir. Bu adhezyon molekülleri trofoblastların üzerindeki EGF ve integrin reseptörlerine bağlanır. İnvazyon yapan trofoblastlar non-polimorfik HLA Class I antijenlerini eksprese ederler. Bu antijenler NK hücre aktivitesini düzenler [17].

Bu moleküler mekanizmaları kullanarak kolonlar halinde myometriumu invaze eden trofoblastlar başlangıçta maternal damar yapısı için adeta bir tıkaç, tampon görevi görür ve hipoksik bir durum yaratarak daha yüksek oksijen tansiyonuna embriyonik hücrelerin maruz kalmasını sınırlar [18]. Ekstravillöz trofoblastlar daha ileri doğru giderek spiral arter ve venleri invaze ederler. Maternal endotelin yerini alırlar. Hatta damar duvarındaki düz kasları invaze ederler. Artan oksijen tansiyonu hücrel diferansiyasyonu ilerletirken proliferasyonu baskılar [19]. Maternal spiral arteriollerin yeniden yapılanması ile çapları genişler ve düşük dirençli damar yatağına dönüşümü sağlanır.

Diğer taraftan trofoblastların endometrium epitelin bazal membranını ve stromayı invazyonu, tümörlerin invazyonuna benzetilebilir. İmplantasyon esnasında integrin ve metalloproteinazlarda bazı değişiklikler olur [20]. Endometriumun ekstraselüler matriksi fibronektin, laminin ve kollajenden zengindir. Trofoblastlar ise bu ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanacak integrinleri eksprese ederler. Trofoblastların ilerlemesi, trofoblastların yüzeyindeki integrinlerin lokalizasyon ve ekspresyonlarındaki değişimlerle şekillenir ve yönlendirilir. Villöz sitotrofoblastlar $\alpha 6\beta 4$ integrinlerini (laminin reseptör) eksprese etmektedir. Daha sonra da $\alpha 5\beta 1$ integrin (fibronektin reseptör) ekspresyonuna dönüşmesi, invaziv özellik kazanması açısından önemli bir değişikliktir [21]. Trofoblastların ilerlemesi esnasında $\alpha 1\beta 1$ integrin eksprese eden hücreler, maternal kan damarlarına yakın olan ekstraselüler

matrikse hücum eder ve tutunurlar. Sonrasında invaziv sitotrofoblastlar endovasküler sitotrofoblastlara dönüşerek, spesifik endotelial integrin olan $\alpha\beta3$ eksprese ederler [22].

IL-1, IL-6, IL-10, IL-11, IL-15, TNF- α , EGF, LIF, TGF- β , İnsülin Like Growth Factor 1 ve 2 gibi bazı önemli sitokinler endotel stromasında bulunan metalloproteinaz enzimlerini regüle ederek, invazyon üzerinde çeşitli kademelerde rol oynamaktadırlar.

2.3. PLASENTA YETMEZLİĞİ

2.3.1. Tanımı

Olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkili iki ana epidemiyolojik faktör vardır [23]:

1. Erken doğum
2. Plasenta oluşum sorunu ya da plasenta yetmezliği

Plasentasyon sorunu intrauterin gelişim kısıtlılığı, oligohidramnios, preeklampsi, intrauterin fetal kayıp ve yenidoğanda nörolojik hasar gibi morbidite ve mortalite sebepleri ile ilişkilidir. Plasenta yetmezliğine bağlı gelişen intrauterin hipoksi ve perinatal asfiksi, perinatal morbidite ve mortalitenin çok önemli bir nedenidir.

2.4. TEKRARLAYAN ERKEN GEBELİK KAYIPLARI

Tekrarlayan gebelik kayıpları gebeliğin en fazla görülen komplikasyonudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gebelik kayıplarını bir embriyonun ya da 500 mgr ve altındaki bir fetusun annesinden atılması ya da alınması olarak tanımlar [24]. Gebelik kayıpları için en fazla kabul edilen tanım konseptusun viabilite kazanmadan önce spontan atılmasıdır.

Tekrarlayan erken gebelik kayıpları (TEGK) 20-24. gebelik haftasından önce en az 3 gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır [25]. Tanımda kayıpların art arda olması ve canlı doğumun bulunması kavramları yoktur. Canlı doğumu olmayan olgulara primer

TEGK, olanlara ise sekonder TEGK denir. Fertil popülasyonda TEGK sıklığı, kayıp sayısı 3 veya daha üzeri olarak alındığında %1-2; 2 veya üzeri alındığında ise %5 oranlarında bildirilmektedir [26]. Her gebelikte düşük riski vardır ve bu oran klinik olarak tanı konulmuş gebelikler için yaklaşık %10-15 dolayındadır [27]. Bahsedilen %15 oranı dikkate alındığında, şansa bağlı olarak 3 kere düşük yapma olasılığı $0,15^3=0,003-0,004$ 'tür. Tekrarlayan gebelik kayıpları için bildirilen %1-2 oranı tamamen şansa bağlı oluşabilecek %0,3 oranından çok yüksektir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar 2. 3. ve 4. düşük öyküsü olan kadınların bir sonraki gebeliklerinin de düşük ile sonuçlanma risklerini sırasıyla %24, %30 ve %40 olarak bildirmektedir [28]. Dolayısıyla gebeliklerin tekrarlayan şekilde kaybedilmesinin altında yatan nedenler olmalıdır.

İnsan gebeliği aslında zorlu bir yolculuktur ve gebeliklerin çoğu kaybedilir. Oluşan gebeliklerin yaklaşık %50-70'i 1. trimester'i tamamlamadan düşük ile sonuçlanır [29]. Gebelik kayıplarının önemli bir kısmı (yaklaşık %40'ı) kişi gebe olduğunun farkında olmadan ve ancak Hcg ölçümleri ile ortaya konabilen klinik anlamda adet gecikmesi olmadan veya 1-2 gün gecikme sonrası oluşan kayıplardır [30]. Düşük olasılığı gebelik haftası ilerledikçe azalır. Gebelik kesesinin saptanıp embriyonun görülmediği durumda %11,5, kese içinde 5 mm embriyo ve kalp atımı gözlemlendiğinde %5 ve 11. gebelik haftasına ulaşıldığında ise %3'ün altında düşük riski bulunur [31,32]. 12. gebelik haftasından önceki düşükler erken düşük, sonrasındakiler ise geç düşük olarak isimlendirilirler.

2.4.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI NEDENLERİ

Mevcut tanı metodları ile TEGK'nın ancak yaklaşık yarısında (%50) neden belirlenebilmektedir [33].

2.4.1.1. EPİDEMİYOLOJİK NEDENLER

Anne Yaşı

Gebelik öyküsüne bakılmaksızın yaşa bağlı artan anormal kromozomlu gebelikler ya da azalan over ve uterus işlevleri nedeniyle düşük riski artan anne yaşı ile yükselir. Geniş prospektif kayıt çalışmasında bilinen gebeliklerde yaşa bağımlı riskler şöyle bulunmuştur [34]:

- 12-19 yaş arası %13,3
- 20-24 yaş arası %11,1
- 25-29 yaş arası %11,9
- 30-34 yaş arası %15,0
- 35-39 yaş arası %24,6
- 40-44 yaş arası %51,0
- 45 yaş ve üstünde %93,4

Son zamanlarda paternal yaşın düşük risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Geniş bir Avrupa çalışması, çiftlerde kadınların 35 yaş ve üstü ve erkeklerin 40 yaş ve üstü olduklarında artmış düşük riski olduğunu rapor etmiştir [35].

2.4.1.2. GENETİK NEDENLER

2.4.1.2.1. Konseptus:

Kromozom anomalisi olan gebeliklerin çoğu (%90) kaybedilirken, olmayanların çoğu ise yoluna devam eder. Bu açıdan düşükler bir anlamda da doğal seleksiyonu gösterir. Spontan düşük materyellerinde kromozom anomali sıklığı yaklaşık %50-60 dolayındadır [36]. TKG olanlarda da düşük materyalinde kromozom anomalisi sıklığı %30-60 dolaylarında bildirilmektedir [37]. Dolayısıyla düşük materyalindeki kromozom anomalisi sıklığı açısından bakıldığında TKG ile spontan düşükler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır [27]. Bu bilgiye karşılık, tekrarlayan aneuploid düşüklerin bulunduğunu ve aneuploid düşük yapan birinin diğer

düşüğünün de aneuploid olma olasılığının yüksek olduğunu ve tekrarlayan aneuploidinin bir TGK nedeni olduğunu düşünen araştırmacılar da mevcuttur [38].

2.4.1.2.2. Ebeveynler:

TGK olan çiftlerin %2-5'inde ebeveynlerin birinde yapısal dengeli kromozom anomalisi saptanır. Normal popülasyonda bu oran %0,2'dir [39]. Ebeveynlerde saptanan kromozom anomalileri çoğunlukla dengeli translokasyon ve inversiyon şeklindedir. Ayrıca daha yüksek oranda da maternal kaynaklıdır [39]. De Braekeleer ve Doa'nın (1990) 20.000 TGK olan çifti içeren 200 çalışmayı irdeledikleri çalışmalarında ebeveynlerinde saptanan kromozom anomalileri; resiprokal translokasyon %1,3, Robertsonian translokasyon %0,6, inversiyon %0,2, seks kromozom aneuploidisi %0,1 ve supernumerary kromozom %0,003 oranında saptanmıştır. Skewed X-kromozom inaktivasyonun (dişi hücrelerinde maternal veya paternal kaynaklı X kromozomlarından birinin seçici olarak inaktive olması) TGK olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [40,41]. Genç anne yaşı, 3 veya daha fazla düşük öyküsü, ebeveynlerin kardeş ya da annelerinde de tekrarlayan gebelik öyküsü bulunması paternal kromozom anomalisi olasılığını arttırmaktadır [42]. Paternal kromozom anomalisi saptanan çiftlerin canlı çocuk sahibi olma olasılıkları genel anlamda %50-70 dolayındadır [26]. Ancak bu oran mevcut kromozom bozukluklarının tipi ile yakından ilişkilidir ve bu konuda deneyimli bir genetisyen tarafından genetik danışma verilmelidir.

Tablo 2.4.1 İlk Üç Ayda Klinik Tanı Konulan Spontan Düşüklerde Kromozomal Yapı

KROMOZOMAL YAPI	SIKLIK	YÜZDE
Normal 46,XX veya 46,XY		54.1
Triploidi		7.7
69,XXX	2.7	
69,XYX	0.2	
69,XXY	4.0	
Diğer	0.8	
Tetraploidi		2.6
92,XXXY	1.5	
92,XXYY	0.55	
Açıklanamayan	0.55	
Monozomi X		18.6
Yapısal Anomaliler		1.5
Seks Kromozomal Polizomi		0.2
47,XXX	0.05	
47,XXY	0.15	
Otozomal Monozomi		0.1
Kromozomlar İçin Otozomal Trizomi		22.3
1	0	
2	1.11	
3	0.25	
4	0.64	
5	0.04	
6	0.14	
7	0.89	
8	0.79	
9	0.72	
10	0.36	
11	0.04	

Tablo 2.4.1 Devamı

12	0.18	
13	1.07	
14	0.82	
15	1.68	
16	7.27	
17	0.18	
18	1.15	
19	0.01	
20	0.61	
21	2.11	
22	2.26	
Çift Trizomi		0.7
Mozaik Trizomi		1.3
Diğer Anormalliklerle veya Belirlenemeyen		0.9

2.4.1.3. TROMBOFİLİK NEDENLER

Trombofilik nedenler edinsel veya konjenital olabilir. Edinsel trombofilik antifosfolipid sendromudur. Antifosfolipid antikorlar TGK olan gebelerin %15'inde, genel popülasyonun ise %2'sinde mevcuttur [43]. Antifosfolipid sendromu tedavi edilmez ise canlı doğum oranı %10 dolayındadır [44]. Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda antifosfolipid antikorlara bakılması ve uygun tedavisinin yapılması önerilmektedir [25]. Konjenital trombofilik hastalıklar hiperkoagülasyona yol açan, otozomal dominant geçiş gösteren gen mutasyonlarıdır. Bu grup bozukluklar Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat Redüktaz, Protein C, Protein S ve Antitrombin III'ü kapsar. Konjenital trombofililer ile TGK arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir meta-analiz çalışmasında faktör V Leiden mutasyonu ile erken TGK arasında zayıf (OR 2.0 %95 CI 1.1-3.6), geç TGK arasında ise daha kuvvetli (OR 7.8, %95 CI 2.8-21.7) bir ilişkinin olduğu; protrombin G20210A mutasyonu ve protein S eksikliği ile zayıf, metilentetrahidrofolat mutasyonu, protein C ve antitrombin eksikliği ile anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı sonucu çıkmıştır [45].

Kovalevsky ve ark. (2004) yaptığı diğerk bir meta-analizde de faktör V Leiden ve protrombin G20210A gen mutasyonu ile TGK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Konjenital trombofilik faktörler ile geç tekrarlayan kayıplar (2. trimester) arasındaki ilişki daha belirgin olmasına karşın, erken TGK ile şüphelidir. İki veya daha fazla trombofilik faktörün birden bozuk olması, gebelik olumsuzlukları riskini arttırmaktadır [26]. TGK olan olgularda faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, aktive protein C rezistansı ve açlık homosisteini bakılması önerilebilir [26].

Tablo 2.4.2 TEGK ile İlişkili Kalıtsal ve Kazanılmış Trombofililer [26]

Trombofilik Faktör	Prevelans
MTHFR (C677T veya A1298C)	%10 Homozigot
Faktör V Leiden (G1691A)	%5 Heterozigot
Protrombin (G20210A)	% 2-3 Heterozigot
Protein S Eksikliği	%0.1 - %0.2
Protein C Eksikliği	%0.2 - %0.3
Antitrombin III Eksikliği	%0.25 - %0.55
Kazanılmış Aktive Protein C Rezistansı (APCR)	%11
Kazanılmış Hiperhomosisteinemi	%5-7

2.4.1.4. İMMÜNOLOJİK NEDENLER

Paternal antijenlere karşı oluşan aşırı veya dengesiz maternal immün cevap ve sitokin üretiminin TGK nedeni olabileceği kabul edilmektedir [46]. TGK olan gebelerin periferik dolaşimleri ve endometriyumlarındaki Naturel Killer hücre miktarı ve aktivitelerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir [47]. Maternal immün sistemin, paternal human lökosit antijeni (HLA) yabancı olarak algılayıp ona karşı oluşturduğu alloantikolar (APCA, Ab2, MLR-Bf) fetusu kaplayarak reddini önleyebilir. Koruyucu nitelikteki bu alloantikoların yetersizliği TGK'na yol açabilir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan eşlerde HLA benzerliği ve buna bağlı olarak da alloantikoların yetersizliği gösterilmiştir [48]. Endometriyum düzeyinde etkili olan faktörler (sitokinler, büyüme faktörleri vs.) implantasyon sorunlarına yol açarak

TGK nedeni olabilirler. Kompleman inhibitör proteinler, maternal regülatör T-hücreler, tryptophan katabolizan enzimler ve immuno-regülatuar sitokinlerin maternal-fetal immüntoleransta etkili olduğu ve bu mekanizmalardaki bozuklukların gebelik reddine neden olabileceği gösterilmiştir [49,50].

2.4.1.5. ENDOKRİN NEDENLER

TGK ile maternal endokrin sorunlar arasındaki ilişki, üzerinde uzun süredir çalışılan bir konudur. Ancak kanıta dayalı tıp açısından değerlendirildiğinde bu ilişkinin çok açık kanıtları mevcut değildir. Kan şekeri regülasyonunun kötü olduğu diyabet ve yetersiz tedavi edilen hipotiroidizm düşüğe neden olabilir [26]. Hiperprolaktinemi ile TGK arasında ilişkinin olmadığı kabul edilmektedir [28]. TGK olan olguların %8'inde foliküler fazda LH hipersekresyonunun olduğu gösterilmiştir [51]. Polikistik over sendromu sıklığı TGK olan olgularda genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır [52]. PCOS olgularında gözlenen LH hipersekresyonu ve hiperandrojenemi ile TGK arasında bir ilişki olduğu düşünülmeyle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmaların bu yönde bir ilişkinin bulunmadığı yönündedir [53,54]. PCOS'da gözlenen periferik insülin rezistansının metformin ile tedavisinin, gebelik kayıplarını azalttığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır [55,56]. Luteal faz defekti ile TGK arasındaki ilişki kanıtlanabilmiş değildir ve luteal fazda endometrium biyopsisi ve progesteron ölçümü önerilmemektedir [25,57].

2.4.1.6. ANATOMİK NEDENLER

Genel popülasyonda uterus anomalisi (Müllerian anomali) oranı %5 dolayındadır [39]. TGK olan olgularda bildirilen uterus anomalisi oranları ise %1,8 ile %37,6 arasında değişmektedir [58]. Uterus anomalisi prevalansı geç düşükleri olanlarda erken düşükleri olanlara kıyasla daha yüksektir [59]. Unicornuate ve didelphys uterusun TGK'ya neden olmadığı kabul edilmektedir [60]. Arcuate ve uterus septus ile TGK arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir [60]. Arcuate uterusun daha çok geç, septusun ise erken TGK'ya neden olabileceği gösterilmiştir [26]. İntrauterin

adhezyonların ve myomların (submüköz ve intramural) implantasyonu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir [33].

Tablo 2.4.3 Konjenital Uterin Anomalisi Olan Kadınlarda Gebelik Sonuçları [58]

Uterin Anomali	Gebelik Sayısı	Abortus Oranı(%)	Preterm Doğum Oranı (%)	Term Doğum Oranı (%)	Canlı Doğum Oranı (%)
Unikornus	260	36.5	16.2	44.6	54.2
Didelfis	152	32.1	28.3	36.2	55.9
Bikornus	627	36	23	40.6	55.2
Septat	499	44.3	22.4	33.1	50.1
Arkuat	241	25.7	7.5	62.7	66

2.4.1.7. ENFEKSİYÖZ NEDENLER

Bakteri, virüs ve parazitler düşüklere veya gebelik kayıplarına neden olabilir; ancak tekrarlayan düşüklere yol açmaları beklenmemektedir. TGK’da rutin TORCH taraması önerilmemektedir [26]. Bakteriyel vajinozis ile tekrarlayan düşük ilişkisini araştıran Cochrane derlemesinin sonucuna göre bakteriyel vajinozis tedavisinin TGK’ya fayda sağlamadığı; ancak preterm doğumu önleme açısından yararlı olabileceğini göstermektedir [61].

2.4.1.8. DİĞER NEDENLER

İyonize radyasyon, organik çözücüler, alkol, kurşun, civa gibi toksik ajanlar düşüğe neden olabilirler [48]. Kafein, hipertermi ve sigara ile düşük arasındaki ilişki çok belirgin değildir [47]. Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu, pseudoksantoma elastikum gibi nadir konnektif doku hastalıkları, disfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, Wilson hastalığı gibi maternal hematolojik hastalıklar TGK nedeni olabilirler [48]. Tekrarlayan gebelik kayıpları anksiyete, depresyon, inkar, kızgınlık, yetersizlik, gibi duygusal tepkilere ve evlilik sorunlarına neden olabilir. Söz konusu psikolojik faktörler psiko-nöro-endokrin ağı etkileyerek strese bağlı düşüğe neden olabilir [62,63].

2.4.2. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA ÖNERİLEN VE ÖNERİLMEYEN TETKİKLER

1. American Colleges of Obstetrics and Gynecologists (2001) ve Royal College of Obstetrics and Gynecologists (2003) TGK olan olgularda maternal ve paternal kromozom analizi yapılmasını önermektedir. Düşük materyallerinin sitogenetik incelenmesi yarar sağlamakla birlikte, rutin olarak önerilmemektedir [25].

2. Tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda antifosfolipid antikorlara bakılması önerilmektedir [25]. Faktör V Leiden, aktive protein C resistansı, açlık homosistein ve protrombin gen mutasyonu bakılması önerilebilir [26].

3. Endometrial veya periferik NK, sitokinler, maternal HLA-DR ve HLA-G rutin taranamalıdır, araştırma amaçlı incelenebilir [47].

4. Tiroid hormonları, tiroid otoantikörleri ve okült diyabet taraması önerilmemektedir [25,64]. Ancak tiroid hormonları ve HbA1c bakılması kolay ve gebelik prognozu açısından yararlı olabileceğinden, isteğe bağlı olarak bakılabilir. Luteal faz progesteron ölçümü ve endometrium biyopsisi önerilmemektedir [25].

5. Rutin HSG önerilmemekte; ancak pelvik ultrasonografi ile uterusun değerlendirilmesi önerilmektedir [25].

6. TORCH ve bakteriyel vajinozis taraması önerilmemektedir [25]

Tablo 2.4.4 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Önerilen Tetkikler

ÖYKÜ
Kayıpların gerçekleştiği gebelik haftaları, embriyo veya fetusun canlılığı Çevresel toksin veya ilaçlar Bilinen enfeksiyon varlığı Akraba evliliği Ailede TGK öyküsü
MUAYENE
Genel ve jinekolojik muayene Pelvik ultrasonografi
LABORATUAR
Eşlerde karyotip analizi LA, ACA IgG ve IgM Trombofili (Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, APC Rezistansı, Homosistein) Gerekli durumlarda HSG, Histereskopi

2.4.3. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA TEDAVİ

Üç veya üzeri düşüğü olan bir kişinin hiçbir tedavi uygulanmaksızın canlı çocuk sahibi olma olasılığı %60 (%40-70) dolayındadır [65]. TGK olan bir kişinin tekrar düşük yapma riski, maternal yaş ve düşük sayısı arttıkça artmaktadır [65]. Üç, dört veya beş düşüğü olan birinin tekrar düşük yapma olasılıkları sırasıyla %30, 40 ve 69 dolayındadır [28]. TGK olan olgularda ancak %40-50'sinde düşük nedeni saptanabilmektedir [33]. Nedeni bilinmeyen 3 düşüğü olan bir çiftin tedavi edilmeden canlı doğum yapma olasılığı %70-75'ler dolayındadır [66]. Dolayısıyla TGK olgularında uygulanan tedavi seçeneklerinin etkinliğini gösterebilmek güçtür.

Genel prensip olarak da etkinliği açık olarak gösterilmemiş tedavi metodlarını yalnızca bir şey yapmış olmak anlamında kullanmak doğru değildir.

Psikolojik Destek: Nedeni bilinmeyen TGK olgularında psikolojik desteğin düşük olasılığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Stray-Pedersen (1984) ve Clifford ve ark. (1997) psikolojik destek verilen TGK olgularında verilmeyenlere kıyasla (sırasıyla %86 vs %33 ve %74 vs %49) canlı doğum oranının arttığını bildirdiler. RCOG (2203) nedeni bilinmeyen TGK olan olgularda psikolojik desteğin gerekli olduğu ve çiftlere %75 dolayında çocuk sahibi olabilecekleri bilgisinin verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Progesteron: Oral, intramusküler ve vajinal yoldan uygulanan progesteron 50 yıldır düşüğu önlemek amacı ile kullanılmaktadır. Oates-Whitehead ve ark. (2007) düşük tehdidi olan 1098 gebede progesteron vs plasebo kullanımının araştırıldığı 14 çalışmayı irdeledikleri meta-analizlerinde progesteronun düşük riskini azaltmadığını (OR 1.05 %95 CI 0.83-1.34) belirlediler. Aynı meta-analizde 3 veya daha fazla düşük öyküsü olan gebelerde progesteron kullanımının düşük riski üzerine etkisinin araştırıldığı 93 gebeyi içeren 3 çalışma (Swyer 1953; Le Vine 1964; Goldzieher 1964) TGK'larında progesteron kullanımının düşük riskini az oranda azalttığını (OR 0.39 %95 CI 0.17-0.91) yönünde sonuç ortaya çıkmasına karşın, 40 yıl önceki çalışmalara ve az sayıda olguya dayandığı için tartışmalıdır. RCOG (2003) TGK'larında progesteron kullanımının yararı konusunda yeterli kanıtın bulunmadığını bildirmektedir. Son yıllarda progesteronun immün sistem üzerinde, özellikle de endometrium proinflamatuvar Th-1 (T hepler cell) sitokin üretimini daha elverişli Th-2 üretimine dönüştürerek, düşüğu önleyici etkileri olabileceği yönünde bulgular vardır [67]. Sonuç olarak progesteronun yararı konusunda yeterli bulgu bulunmamakla birlikte bu konuda daha geniş sayıda olgu içeren kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Human Koryonik Gonadotropin (Hcg): Çok merkezli plasebo kontrollü çalışma erken gebelikte Hcg kullanımının obstetrik sonuçlar açısından anlamlı bir yarının olmadığını göstermiştir [68]. Diğer bir çalışmada ise TGK ve oligomenoresi olan olgularda (n=23) Hcg kullanımının yararı olabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır

[69]. RCOG (2003) TGK'larında Hcg kullanımının yararı konusunda yeterli kanıt bulunmadığı ve araştırma amacı ile denenebileceği sonucuna varmıştır.

Antikoagülanlar; Aspirin ve/veya heparin, TGK nedeni olarak APS ve herediter trombifili saptanan olgularda rutin olarak kullanılmaktadır [47]. TGK olan APS olgularında aspirin ve heparin kullanımının irdelendiği meta-analizde tedavinin gebelik kaybını %54 oranında azalttığı belirlenmiştir [70]. Ancak bu sonuç başlıca çalışmaya dayanmaktadır ve aspirin ve/veya heparin kullanımının TGK açısından etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [71]. RCOG (2003) APS ve TGK olan olgularda aspirin + heparin tedavisini önermektedir. Aspirin'e (75mg/gün) gebelik testi pozitif olunca başlanmalı, tedaviye fetal kalp atımları gözlenince LMWH eklenmeli ve 34. gebelik haftasına kadar devam edilmelidir [72]. Tromboz öyküsü olan olgularda gebelik süresince ve postpartum dönemde de heparine devam edilmelidir. Heparin kullanan gebelerde trombosit sayısı takibi yapılmalıdır (ilk 3 hafta, her hafta ve daha sonra 4-6 haftada bir) [72]. APS veya herediter trombofili olmayan TGK olgularında antikoagülan kullanımının yaralı olduğuna yönelik yeterli kanıt yoktur [73].

İmmün Sistem Baskılayıcı veya Düzenleyici Ajanlar; Aşırı immün cevabı önlemek veya azaltmak ve/veya maternal-fetal immünolojik ilişkiyi olumlu yönde düzenlemek amacı ile steroid, hücrel transfüzyon tedavileri (paternal lökosit, 3. kişi lökosit veya trofoblast membran), anti-TNF- α veya intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavileridir. Anti- TNF- α tedavisi granülomatoz hastalıkları SLE, demiyelinizasyon hastalıkları ve konjestif kalp yetmezliğine [74], yüksek ve tekrarlayan dozlarda glukokortikosteroid kullanımı da erken membran rüptürü, preeklampsi ve gestasyonel diyabet [75] gibi komplikasyonlara neden olabilir ve TGK olgularında anlamlı yararları gösterilememiştir [47]. IVIG tedavisinin özellikle NK hücrelerin sistemik ve lokal etkilerini azaltarak düşüklere engel olabileceği düşünülmektedir; ancak oldukça pahalı bir tedavi seçeneğidir [47]. Yukarıda bahsedilen immün modilatör tedavilerin hiç biri FDA onayı almamış olup; ancak klinik çalışma amaçlı olarak kullanılabilecekleri bildirilmektedir.

Vitamin Profilaksisi; Konsepsiyon öncesi veya erken gebelikte vitamin desteğinin düşük riskini azalttığına yönelik yeterli kanıt yoktur [76].

IVF ve Preimplantasyon Genetik Tanı (PGD); Nedeni bilinmeyen ve ebeveynlerde dengeli kromozom anomalisi saptanan olgularda in vitro oluşturulan embriyolarda PGD ile kromozom anomalisi dışlandıktan sonra transfer etmenin çocuk sahibi olma olasılığını arttırabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda yeterli randomize çalışma yoktur ve IVF işleminin maliyeti dikkate alındığında, genel anlamda önerilen bir tedavi seçeneği değildir [26].

Cerrahi Tedavi Yöntemleri; Tanının kesin ve TGK ile ilişkisinin açıkça ortaya konulduğu titizlikle seçilmiş servikal yetmezlik ve uterus septus olgularında serklaj ve histeroskopik septus rezeksiyonu yararlı olabilir [60].

Tablo 2.4.5 TEGK Olan Hastalarda Nedene Yönelik Tedavi Seçenekleri [26]

Neden	Tedavi
Genetik	Genetik konsültasyon, Karyotip analizi?
Dengeli Translokasyon	PGD ile tanı için İVF? veya Oosit donasyonu?
Anatomik	
Müllerian Anomali	Histeroskopik septum rezeksiyonu
Asherman Sendromu	Histeroskopik adezyon rezeksiyonu
Leiomyom	Histeroskopik submüköz myom rezeksiyonu
Endokrin	
PKOS	Metformin
Hipotiroidi	Tiroid hormon replasmanı
Luteal Faz Defekti	Progesteron desteği
Hiperprolaktinemi	Bromokriptin, kabergolin
Diabetes Mellitus	Uygun diabet tedavisi gerekirse insülin
Enfeksiyon	Endometrit için veya altta yatan enfeksiyon için antibiyotik tedavisi
Otoimmün (APAS)	Düşük doz aspirin + profilaktik dozda LMWH (SLE gibi bir sistemik otoimmün hastalık veya tromboz hikayesi olmaması şartıyla), İVİG?
APAS Olmayan Trombofililer	Kombine trombofilik defekt varsa terapötik LMWH
	İzole defekt varsa ve tromboz açısından güçlü aile hikayesi yoksa profilaktik LMWH,
	Hiperhomosisteinemi varsa vitamin B6, B12 ve folik asit takviyesi, diyetle rağmen yüksekse LMWH
Çevresel	Sigara, alkol, kafein, toksin maruziyeti kısıtlaması

PGD: Preimplantasyon Genetik Tanı, İVF: İnvitro Fertilizasyon, PKOS: Polikistik Over Sendromu, APAS: Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu, LMWH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Tablo 2.4.6 Ardışık Spontan Düşükleri Olan Kadınların Yaklaşık Tekrarlama Riskleri

	Önceki Düşükler	Risk (%)
Canlı Çocukları Olan Kadınlar	0	5-10
	1	20-25
	2	25
	3	30
	4	30
Canlı Çocuğu Olmayan Kadınlar	3	30-40

Tablo 2.4.7 Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Olgularda Tedavi Seçenekleri

Kanıtla Dayalı Tedavi Seçenekleri	
Psikolojik Destek Heparin+Aspirin	Nedeni bilinmeyen TGK Hereditör Trombofililer, Antifosfolipid Sendromu
Daha Fazla Randomize Kontrollü Çalışma Gerektiren	
Heparin+Aspirin IVF ve PGD Progesteron Folik asit IVIG 3. kişi lökosit	Hereditör Trombofililer 35 yaş üzeri ebeveynlerinde dengeli translokasyon taşııcılığı Nedeni bilinmeyen TGK Hiperhomosistinemi Nedeni bilinmeyen sekonder TGK Nedeni bilinmeyen TGK
Kanıtlanmış Yararı Olmayan	
Paternal lökosit ve trofoblast membran infüzyonu Multivitamin desteği	
Yararında Çok Zararlı Olan	
Kortikosteroid tedavisi	

2.4.4. TEKRARLAMA RİSKLERİ

Daha önceden düşükleri olan kadınlarda kayıp oranları kesinlikle artmıştır; fakat bir zamanlar düşünüldüğü kadar da değildir. Onlarca yıldır obstetrisyenler habitual abortus kavramına inanmışlardır. Üç kayıptan sonra, kayıp riskinin ani olarak arttığı düşünüldü. Bu tür inanışlar üç kayıptan sonra düşük olasılığının %80-90 olduğu Malpas'ın [77] 1938'deki hesaplamalarına dayanıyordu. Bunun sonucu olarak ardışık spontan üç düşük, kadınların onlarca yıldır habituel abortus yapanlar olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Bu risk durumları sadece bir yanlışı ifade etmiyor, ne yazık ki hala çeşitli tedavi planlarının araştırıldığı klinik çalışmalarda bilinçaltı kontrol grubu olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu uygulama yersiz bazı müdahalelerin kabul edilmesine yol açmıştır ki, bunların içinde en talihsiz olanı dietilstilbestrol tedavisidir.

Warburton ve Fraser [78] 1964 yılında tekrarlayan düşük olasılığını, kadınların daha önceki bir, iki , üç hatta dört spontan düşük deneyimlerine bakılmaksızın sadece %25-30'a yükseldiğini göstermiştir. Bu görüş daha sonra yaşayan çocuğu olmayanlardaki kayıp oranının biraz daha arttığı gözlemi ile sonraki birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır [79]. En düşük risk (%5) önceden düşüğü olmayan nullipar kadında görülmüştür [80]. Sitogenetik olarak normal olan düşüklerin anormal olanlara göre tekrarlama riski hafifçe daha yüksektir [81].

Bütün yukarıda bahsedilen faktörler göz önüne alındığında tedavi yapılmasa bile prognoz iyidir ve öngörülen başarı oranı %70'dir. Bu nedenle etkinliklerini değerlendirmek için tedavi edici rejimlerin %70'den fazla başarıya ulaşması gerekmektedir.

2.4.5. AYRINTILI TIBBİ DEĞERLENDİRME NE ZAMAN GEREKLİDİR

Bir defa dahi düşük yapsa, çiftlere öneride bulunmak ve tekrarlayan risk oranlarını belirtmek gerekir. Bununla birlikte, her çift için ayrıntılı değerlendirmeye ve testlere gerek yoktur. Geleneksel olarak 2 veya 3 düşüktan sonra çiftlere mutlaka araştırma

önerilmelidir. Üç düşüğe kadar beklemenin bilimsel bir temeli yoktur. Ancak Kraliyet Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RCOG) tarafından bu standart olarak kullanılmaktadır. American Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti (ACOG) tekrarlayan düşükleri iki veya üç ardışık düşük olarak tanımlar. Belki sayı savunulabilir ama ardışık olması çok tartışmalıdır. Bir çift değerlendirmeye alındığında hekim tarafından tüm testler yapılmalıdır. İki düşük sonrası üçüncü düşüğe kadar bazı incelemeleri ertelemenin hiçbir mantığı yoktur.

2.5. FETAL KONJENİTAL ANOMALİLER

Her gebe kadın, yapısal kusuru olmayan sağlıklı bir çocuk sahibi olmayı arzular. Genel popülasyonda major anomalili çocuk sahibi olma riski %3-5 civarındadır. Amniosentez, koryon villus örnekleme, kordosentez gibi invaziv testler tanısal araçlardır ve tarama testleri değildirler. Fetal aneuploidi tanısında bu testler neredeyse %100 doğruluğa olanak sağlamaktadır; ancak beraberinde gebelik kaybı riski de taşımaktadırlar.

1970'lerden başlayarak günümüze kadar artan ilgi, beceri ve doğruluk payı ile birlikte ACOG ve AIUM tarafından önerilen 2.trimester fetal anomali taraması günümüzde en çok tercih edilen yöntem olarak görülmektedir. Yapan kişinin becerisine dayalı bir yöntem olmakla birlikte %88'e varan oranlarda güvenilir tarama olanağı sunan bir yöntemdir. RADIUS, Eurofetus gibi ultrasound tarama metodunun güvenilirliğini araştıran çalışmaların major anomali saptama oranları %61 iken, major anomali sensitivitesi ise %74 olarak bulunmuştur. Çok heterojen bir grup olan ve anomali saptanma oranları %17'den (yüz anomalileri), %88'e (SSS ve üriner sistem anomalileri) kadar değişen fetal konjenital anomaliler hakkında, kliniğimizde görülmeleri sıklığı ve tezin konusu kapsamında neden-sonuç ilişkisi olması nedeniyle kısa bilgiler verilecektir.

Fetal konjenital anomaliler 6 ana grup altında incelenmektedir.

2.5.1. FETAL KARDİAK ANOMALİLER

Konjenital kalp hastalıkları canlı doğumların %0,4-1,1'inde ortaya çıkar [82] ve tüm konjenital hastalıklara bağlı infant ölümlerinin %35'inden sorumludur [83] Kardiovasküler anomaliler sıklıkla diğer anomalilerle birlikte görülür [84,85]. Kardiyak yapısal anomaliler 4 ana başlık altında toplanabilir:

1. Septal Defektler
 - i. ASD
 - ii. VSD
 - iii. AVSD
 - iv. Hipoplastik Sol Ventrikül
2. Kalp Çıkış Yolu Tıkanmaları
 - i. Aort Stenozu ve Aort Kavsı Koarktasyonu
 - ii. Pulmoner Stenoz
3. Konotrunkal Malformasyonlar
 - i. Büyük Arter Transpozisyonu
 - ii. Fallot Tetralojisi
 - iii. Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
 - iv. Trunkus Arteriosus
4. Kalbin Tümörleri

2.5.2. FETAL KRANİOSPİNAL ve YÜZ ANOMALİLERİ

Kraniospinal anomaliler in utero en sık teşhis edilen anomalilerdir. Fetal sinir sistemi embriyolojik ve fetal hayatın tüm aşamalarında gelişim halinde olduğundan, gebelik sürecinde gelişimsel bozukluklara, vasküler, infeksiyöz ve travmatik olaylara son derece hassastır. Maternal ilaç kullanımı, alkol, infeksiyöz ajanlar, diğer teratojenlere maruz kalınması sonucu değişik derecelerde kraniospinal anomaliler izlenmektedir. Yarık damak veya dudak en sık rastlanan doğumsal yüz deformiteleridir [86]. Bu tür anomaliler açısından risk altındaki kadınların genellikle etnik, ırk, coğrafi özellikler gibi epidemiyolojik unsurlar taşımaları yanı sıra antikonvülzan kullanımı, alkol kullanımı, yüksek doz A vitamini maruziyeti, yetersiz folik asit ve vitamin B12

alımı, dengeli translokasyon taşıyıcı ebeveynler ve diyabetik kadınlar olarak çeşitli teratojenik ajanların maruziyetine de kalmış olmaları olasıdır.

Bu anomalilerin sınıflandırılması şu şekildedir:

1. Açık Nöral Tüp Defektleri
 - i. Anensefali
 - ii. Sefalosele
 - iii. Spina Bifida
2. Hidrosefali
3. Holoporencefali
4. Yüz Yarıkları
 - i. Dudak Yarıkları
 - ii. Damak Yarıkları
5. Dandy-Walker Malformasyonu
6. Galen Veni Anevrizması
7. Hidranensefali
8. Mikrosefali
9. Korpus Kallosum Agenezisi
10. İntrakranial Kanama ve Porencefali
11. Koroid Pleksus Kisti
12. Kistik Hiyroma
13. Kaudal Regresyon Sendromu

2.5.3. FETAL GASTROİNTESTİNAL ANOMALİLER

İntrauterin dönemde ultrasonografi ile ya da anne serumundaki bazı markerlar (AFP) yardımıyla en sık tanı konulan fetal GIS malformasyonları omfalosele, gastroşizis ve diafragma hernisidir. Fetal GIS anomalileri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Omfalosele
2. Gastroşizis
3. Konjenital Diafragma Hernisi
4. Trakeaösefageal Fistülle Birlikte Olan ya da Olmayan Ösefagus Atrezisi
5. Mesane ve Kloakal Ekstrofiler

6. Duedonal Atrezi
7. Jejunal ve İleal Atrezi
8. Kalın Barsak Obstruksiyonu
9. Anal Atrezi
10. İmperfore Anüs
11. Mekonyum İleusu ve Peritoniti
12. Hiperekojen Barsak
13. Hepatik Kalsifikasyonlar
14. Fetal Abdomendeki Ekolusen Yapılar
 - i. Omental Kistler
 - ii. Mezenterik Kistler
 - iii. Over Kistleri
 - iv. Urakal Kistler
 - v. Hepatik Kistler
 - vi. Koledokal Kistler
 - vii. Barsağın Duplikasyon Kistleri
 - viii. Retroperitoneal Kistler

2.5.4. FETAL GENİTOÜRİNER ANOMALİLER

Genitoüriner anomaliler, heterojen malformasyonların geniş bir spektrumunu içerir. Üriner trakt dilatasyonları ve malformasyonları, 1/250-1000 arasında değişen, relatif olarak yaygın bir dağılım gösterir.

Üronefrolojik anomalilerin tersine, izole genital malformasyonlar nadir anomalilerdir. Minör anomalilerin tanısı neredeyse imkansızdır ve ambiguus genitalya tanısı konulduğunda aileyi bilgilendirme ileri derecede zordur.

FETAL ÜROPATİLER

1. Üretero-Pelvik Bileşke Obstruksiyonu
2. Megaüreter
3. Üreterosel

4. Mesane Çıkış Obstruksiyonu
5. Veziko-Üreteral Reflü
6. Prune-Belly Sendromu

BÖBREK ANOMALİLERİ

1. Sayısal Anomaliler
 - i. Renal Ageneziler
 - ii. Böbrek Duplikasyonu
 - iii. Fazla Sayıda Böbrek
2. Pozisyon Anomalileri
 - i. Ektopik Böbrek
 - ii. Atnalı Böbrek
3. İzole, Büyüklük ve Yapısal Anomaliler
 - i. Renal Hipoplaziler
 - ii. Multikistik Displazi
 - iii. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
 - iv. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
 - v. Transient Nefromegali

ANORMAL GENİTALYA

1. İnmemiş Testis
2. Hipospadias
3. Perineal Tümörler
4. Konjenital Herni
5. Penoskrotal Transpozisyon
6. Fetal Üretranın Distal Obstruksiyonu
7. Ambiguus Genitalya (Konjenital Adrenal Hiperplazi)

2.5.5. FETAL İSKELET ANOMALİLERİ

Oldukça heterojen ve sıklıkla kalıtsal geçiş gösteren bir grup hastalığı kapsayan iskelet anomalileri, fetusun doğumundan itibaren herhangi bir problem yaşamadan sağlığını sürdürebilecek bir durumdan, tamamen ölümcül sonuçlar doğurabilecek

yapısal kusurlara kadar çeşitlilik göstermektedir. Konunun ana başlıkları şu şekildedir:

1. Kısa Uzun Kemikler: Ciddi Simetrik
2. Kısa Uzun Kemikler: Orta Simetrik
3. Kısa Uzun Kemikler: Asimetrik
4. Eğri Femur/Kırıklar
5. Kemiklerin/Ekstremitelerin Yokluğu
6. Fazla Kemik
7. Pozisyonel Deformiteler
8. Küçük Toraks
9. Omurga Deformiteleri
10. Hidrops
11. Zayıf Kemikleşme

2.6. PERİNATAL KOMPLİKASYONLAR

Gebeliğin klasik bilgilere göre 28. haftasından, doğum sonrası ilk bir haftaya kadar olan dönem perinatal dönem olarak adlandırılmaktadır. Bu sürenin başlangıcı ile ilgili tartışmalar olmakta ve resmi olarak guideline'lara girmemekle birlikte bir çok klinik bu sürenin başlangıcını 24., hatta 22. hafta olarak kabul etmektedir.

Geç gebelik komplikasyonları olarak adlandırılan bu grup komplikasyonlar, ilk neonatal yoğun bakımın tanımlanmasından itibaren bilimsel ve teknolojik gelişmelerin neticesinde eskisi kadar korkulan sorunlar olmaktan çıkmıştır. Ancak halen etyolojisi ile ilgili derin bilgi eksikliği veya konsensus olmaması, gebe kadınların tam bir sağlıklı çocuk doğurma arzuları, erken doğum, hipertansiyon gibi komplikasyonlar neticesinde artan maternal-fetal morbidite ve mortalite, maliyet sınırlılıkları bu komplikasyonlar hakkında daha detaylı bilgi birikimi ve önleyici tedaviler konusunda detaylı araştırmalara neden olmaktadır.

2.6.1. PRETERM DOĞUM

Preterm doğum gebeliğin 37. menstrüel haftasının tamamlanmasından önce olan doğumlar veya adet döneminin ilk gününden itibaren 259 gün öncesi doğan bebek olarak tanımlanır ve doğum ağırlığı önemli değildir. Güncel verilere göre preterm doğum sıklığı canlı doğumlarda %12,5 civarındadır [87]. 32. haftadan önce olan doğumlar ise tüm doğumların %2'sini teşkil etmektedir [88].

Preterm doğumlardaki artış, yardımcı üreme tekniklerinin artan kullanımına [89] ve 32-34. haftadan sonra anne veya fetusun sağlığını tehdit eden medikal veya obstetrik komplikasyonlar oluştuğunda artan doğum tercihine bağlanabilir [90].

Tanımdan bağımsız olarak perinatal mortalitenin en önde gelen nedeni preterm doğumdur. Perinatal mortalite, gebelik yaşı arttıkça ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Preterm doğuma öncü çok sayıda maternal ve fetal tanı mevcuttur. Preterm eylem, prematür membran rüptürü, preeklampsi, ablasyo plasenta, çoğul gebelik, plasenta previa, IUGR, yetersiz veya aşırı amniotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, korio-amnionit, servikal yetmezlik, gestasyonel diyabet, maternal astım hikayesi, ilaç suistimali, pyelonefrit gibi tıbbi problemler preterm doğumla ilişkilidir. Preterm doğuran kadınlarda daha sık bildirilen maternal özellikler ise siyah ırk, düşük sosyo-ekonomik durum, kötü beslenme, periodontal hastalık, gebelik öncesi düşük ağırlık, doğum öncesi bakımın yetersiz olması, anne yaşının <18 veya >35 olması, ağır iş, yüksek stres, sigara, genito-üriner enfeksiyon veya kolonizasyon, servikal hasar veya anormallik, uterin anomali veya fibroidler, aşırı uterin kontraktilite, preterm doğum hikayesi olması, 1 cm'den fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den fazla silinme olarak ifade edilebilir. Preterm doğum öyküsü sonraki gebeliklerde, erken doğum riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır.

Term ve preterm gebelik, doğumun ortak mekanizmasının parçası olduğu düşünülen anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal ortak özelliklere sahiptir. Bu mekanizma;

1. Artmış uterin kontraktileteyi
2. Servikal olgunlaşmayı
3. Membran/desidual aktivasyonu içine alır.

Ancak miadındaki spontan eylem, doğumun ortak mekanizmasının fizyolojik aktivasyonu sonucunda oluşursa, preterm eylem/doğum da bu mekanizmanın patolojik aktivasyonu sonucudur. Aktivasyondan sorumlu saldırı her bir mekanizmanın asenkron olarak olaya katılmasına yol açabilir. Asenkroni klinik olarak bu süreç serviksi etkilerse servikal yetmezlik, süreç miyometriumu etkilerse preterm uterin kontraksiyonlar, kötü etki korio-amniotik membranları hedeflerse preterm membran rüptürü olarak karşımıza çıkabilmektedir.

2.6.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Spontan uterin aktivitenin başlamasından önce, bir latent dönemle birlikte fetal membranların rüptürü olarak tanımlanabilir. Bu latent dönemin uzunluğu çeşitli tanımlarda değişmekle birlikte 8 saate kadar uzayabilir.

Olguların çoğu 37. haftadan sonra görülmekle beraber EMR'nin genellikle tüm gebeliklerin %10'unda oluştuğu kabul edilir [91]. Eğer 37. haftadan önce EMR gelişirse bu durum preterm erken membran rüptürü olarak adlandırılır. Preterm erken membran rüptürü tüm gebeliklerin yaklaşık %2'sinde görülür [92-94].

EMR hem maternal hem de fetal ciddi riskler içermektedir. EMR'de subklinik korio-amnionit riski%30'lara kadar izlenebilmektedir [95,96]. Uygun ve zamanında tedavi seçenekleri ile maternal sistemik enfeksiyon seyrek olarak görülmektedir. Özellikle EMR vakalarında kortikosteroid, antibiyotik ve tokolitik ajanlar gibi çok sayıda terapötik ajanların kullanımı ek maternal riskler meydana getirmektedir. EMR'li kadınlarda %4-7 oranında ablasyo plasenta görülmektedir ki, bu kadınlarda vajinal kanamanın varlığı ciddi bir şekilde değerlendirilmelidir [97-100].

EMR gelişen vakaların plasentalarının patolojik incelemesi, marjinal kord insersiyonu ve battledore plasenta insidansının arttığını göstermekte olup, bu

olgulardaki artmış plasenta retansiyonu insidansını açıklamaktadır [101]. Bu da primer ve sekonder postpartum kanama insidansındaki artış ile ilgili olabilir. Bu diğer komplikasyon da, ayrıca EMR ile birlikte %10 oranında görülen endometrit ve myometrit ile ilişkilidir.

EMR'nin etyolojisinde yer alan faktörler şunlardır: Lokal sitokinlerin artması, matriks metallo proteinazlar ile matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri arasındaki dengesizlik, membranların zayıflamasına neden olan kollejenaz ve proteaz aktivitesindeki artış, uterin kasılma aktivitesindeki artan stresler ve polihidramnios gibi intrauterin basıncı arttıran faktörlerin varlığı şeklinde sayılabilir[102-105]. Çeşitli bağ dokusu hastalıkları, genitouriner yol enfeksiyonları, anormal genital yol kolonizasyonu, korio-amnionit, 2. ve 3. ay kanamaları, düşük vücut kitle indeksi (<19.8 kg/m²), çinko ve askorbik asit gibi besinsel eksiklikler, annede sigara kullanımı, servikal kolonizasyon veya serklaj, gebelikteki akciğer hastalıklarında, preterm eylem ve semptomatik uterin kontraksiyon varlığında görülme olasılığında artış söz konusudur [102,105].

Preterm membran rüptürü ile ilişkili perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktör prematüredir. EMR olan olguların %80'inden fazlasında 7 gün içerisinde doğum gerçekleşir [106,107]. Korioamnionit insidansı %30 olmasına karşın bildirilmiş neonatal sepsis insidansı sadece %2-4'tür. [108-110]. Artan miktarda epidemiyolojik veri, intrauterin enfeksiyon ile neonatal periventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve takiben serebral palsy gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [111]. Yakın dönemde ortaya çıkan kanıtlar bu hasarın enfeksiyondan ziyade plasental inflamasyonun başlattığı araşidonik asit ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) lokal üretiminin sorumlu olduğu düşünülen fetal inflamatuvar yanıt sendromunun sonucu olduğu düşünülmektedir [112].

Özellikle uzamış preterm erken membran rüptürü ve gelişen oligohidramnios, yüz anomalileri, ekstremite pozisyon defektleri, pulmoner hipoplazi ve fetal büyüme kısıtlaması ile karakterize neonatal morbiditeyi arttırabilir [101]. EMR ile ilişkili kord prolapsusu, kord kompresyonu ve ablasyo plasenta gelişme olasılığının artması

nedeni ile fetal hipoksi daha fazla görülür. Malprezantasyon insidansının artması ve amnion mayi hacminin azalması sonucu doğumların mekanik zorlukları olabileceği neticesinde neonatal morbidite de artacaktır.

2.6.3. OLİGOHİDRAMNİOS

Amniotik sıvı (AS) fetus için büyüme ve gelişmeye uygun, düşük dirençli, koruyucu bir çevre sağlamaktadır. Esas olarak AS hacmi amniotik aralığa giren ve çıkan amniotik sıvının toplamıdır ve fetal sıvı dengesini yansıtmaktadır. AS hacmindeki artma ve azalma tanımları sonografik kriterlere dayanmaktadır. En derin vertikal cebin ve amniotik sıvı indekslerinin ölçümlerini kapsamaktadır. Amniotik sıvı indeksi dört kadranda ölçülen en derin vertikal cebin toplamıdır ve gebelik boyunca amniotik hacminin değerlendirilmesinde oldukça sensitiftir [113,114].

Oligohidramnios, kordon veya fetal ekstremitelerin bulunmadığı en derin vertikal cep ölçümünün 3,2,veya 1cm'in altında olması olarak tanımlanır; sırasıyla son iki ölçüm orta ve ciddi oligohidramnios işaret eder. Gestasyonel yaşa göre amniotik sıvı indeksinin 5 persentilin altında olması, günümüzde daha popüler bir tanımsa da yeni bir çalışma bu yaklaşımın oligohidramnios tanısının yanlışlıkla fazla konulduğunu göstermektedir [115]. Shipp ve ark. ciddi oligohidramnios tanısının, çoğu vakanın 13-21 ve 34-42 haftalar arasında tanı aldığı, bimodal dağılım gösterdiğini kaydetmişlerdir [116]. Oligohidramnios 2. trimesterde tanımlandığında, 3.trimestere göre sağkalım hızı düşüktür (%10 vs %85).

Oligohidramniosun nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Preterm premature rupture of membranes (PPROM)
2. IUGR
3. Postmatürite
4. Fetal Anomaliler
 - i. Renal agenezi veya displazi
 - ii. Üretral obstruksiyon
 - iii. Bilateral polikistik/multikistik böbrek

5. Konjenital Viral Enfeksiyon
6. Diabetes İnsipidus
7. Maternal Dehidratasyon

Pulmoner hipoplazi ve iskelet deformiteleri uzamış oligohidramniosun en sık görülen komplikasyonlarıdır. Hem maternal hem de fetal risk faktörü ise artmış sezaryen oranlarıdır.

2.6.4. POLİHİDRAMNİOS

Polihidramnios en derin vertikal cep ölçümünün 8 cm veya daha fazla ya da amniotik sıvı indeksinin gestasyonel yaşa göre 95 percentilin üzerinde bulunması olarak tanımlanır. Polihidramnios en son yapılan çalışmalara göre tüm gebeliklerin %0,2'sini komplike etmektedir. Polihidramniosun en sık görülen sebepleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Maternal
 - i. Diabetes mellitus
 - ii. Madde bağımlılığı
 - iii. Lityum tedavisi
2. Fetal
 - i. GI sisteme sıvı geçişinde obstruksiyon
 - ii. İntestinal atrezi
 - iii. Ösefageal kompresyon(torasik ya da mediastinal kitle, diafragmatik herni dahil)
 - iv. Yutmada nörolojik yetersizlik
 - v. Santral sinir sistemi lezyonları (ör: anensefali)
 - vi. Kromozomal anomaliler (ör: trizomi 18)
 - vii. Kas distrofileri
 - viii. Fetal poliüri
 - ix. Twin to twin transfüzyon sendronu
 - x. Yüksek debili kardiak yetmezlik
 - xi. Fetal anemi (ör: hidrops fetalis)

xii. Konjenital enfeksiyon (ör: sifiliz, viral hepatit)

Polihidramnios hafif (8-12 cm), orta (12-15 cm) veya şiddetli (>15 cm) olabilir. Şiddetli polihidramnios olguların sadece %5'inde görülür [117]. İdiopatik polihidramniosun teşhis edilebilmesi olayın şiddeti ile ilişkilidir. En geniş vertikal cep 12 cm'den büyük olgularda %75-91'inde neden tanımlanabilirken, en geniş vertikal cep 8-12 cm olan olgularda bu oran %17-29'dur [117,118]. Eğer sonografik değerlendirme normal ise major anomali riski hafif polihidramniosta %1, orta polihidramniosta %2 ve şiddetli polihidramniosta %11'dir [119].

Maternal komplikasyonlar en çok uterin distansiyona bağlıdır ve abdominal rahatsızlık, uterin irritasyon, post-partum kanama ve respiratuar fonksiyonlarda bozulmayı kapsar [120,121]. Membran rüptürü ile birlikte intrauterin basınçtaki ani düşüş, plasental ablasyona neden olabilmektedir [122,123]. Aşırı uterin distansiyon nadiren de olsa üreter obstruksiyonuna neden olabilmektedir [124,125].

2.6.5. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

İki ana fetal büyüme bozukluğu; fetal makrozomi ve fetal intrauterin gelişme geriliği, artmış perinatal mortalite ile kısa ve uzun dönem morbidite oranlarıyla ilişkilidir. 1963 yılında Lubchenco ve ark. çalışmaları göstermiştir ki, yenidoğanların doğum ağırlığının persentillere göre sınıflandırılması, önemli prognostik avantajlar sağlar. Çünkü bu sınıflandırmayla IUGR olan yenidoğanlar saptanabilir ve ömür boyu çeşitli sağlık olayları ile ilgili artmış morbidite risklerinin bulunduğu tespit edilebilir [126,127].

Kompartmanlara göre gelişme geriliği sebepleri şu şekilde gösterilebilir:

1. Maternal Faktörler

- i. Kardio-pulmoner hastalık
- ii. Böbrek hastalığı, Asidoz
- iii. Anemi, Ateş
- iv. İlaçlar (DES, Anti-neoplastikler, narkotikler)
- v. Sigara, Alkol

- vi. Trombofilik hastalıklar
 - vii. Hipertansiyon (kronik, gestasyonel, preeklampsi)
 - viii. Düşük maternal vücut kitle indeksi/Malnütrisyon
2. Fetal Faktörler
- i. Enfeksiyon
 - ii. Kalp hastalığı
 - iii. Malformasyonlar
 - iv. Kromozomal bozukluklar
 - v. Osteogenesis imperfekta
3. Plasental Faktörler
- i. Ablasyo plasenta, Plasenta previa
 - ii. Tromboz, İnfarkt (Fibrin birikimi)
 - iii. Desiduitis
 - iv. Plasentitis, Vaskülitis, Ödem
 - v. Korio-amnionit
 - vi. Plasental kistler, Korioanjioma
4. Uterin Faktörler
- i. Azalmış utero-plasental kan akımı
 - ii. Desidual spiral arterlerin ateroskleroza
 - iii. Konnektif doku hastalıkları
 - iv. Preeklampsi
 - v. Diabetes mellitus
 - vi. Fibromyoma
 - vii. Morfolojik bozukluklar

Plasental besin sağaltımı ile ilgili her durum, plasental fonksiyonu etkileyebilir. Başlangıçtaki gestasyonel hafta, hasarın büyüklüğü ve adaptasyon mekanizmalarının başarısı ciddiyeti belirler. Hafif plasental bozukluk, organ fonksiyonunu ve hücresele düzeyde maturasyonu etkileyebilir. Ancak belirgin bir perinatal gelişme geriliğine neden olmaz. Daha ciddi plasental bozuklukta, intrauterin hayatta fetal gelişme geriliği ve organ adaptasyon yanıtları belirginleşir. Plasental ve fetal adaptasyon mekanizmaları yetersiz kaldığı zaman, çeşitli fetal organlarda değişiklikler ve

dekompanzasyon belirtileri ortaya çıkar. Hipoksik bir çevrede fetal yaşamı devam ettirebilmek için verilen adaptasyon yanıtları, akut iskemi-reperfüzyon gibi durumlarda hasara verici olabilir.

Embriyonik besin ihtiyacını karşılayabilen difüzyon, fetal yaşamın ve büyümenin devamında yetersiz kalabilir. Tipik olarak trofoblastik invazyon myometriumun desidual bölümünde meydana gelir, spiral ve radial arterler düşük rezistanslı damarlara dönüşmezler [128-130] Vazo-aktif maddelerin artan salınımı, vasküler aktiviteyi artırır ve hipoksinin indüklediği anjiogenez yetersiz kalırsa, plasental otoregülasyon bozulur. Maternal plasental yatak infarktları ve fetal villöz obliterasyon ve de fibrozis, plasental kan akımı rezistansını artırıp etkin değişim alanını azaltarak, maternal-fetal perfüzyon bozukluğuna yol açar. [131-134].

2.6.6. FETAL MAKROZOMİ

Gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğum kilosunun 4000 gr'dan fazla olmasıdır [135]. Parentel boy ve ırk gibi genetik faktörler, gebelik sırasındaki maternal hiperglisemi doğum ağırlığının en önemli belirleyicisidirler. Diğer önemli risk faktörleri sırasıyla şunlardır: Makrozomik infant öyküsü, gebelik öncesi maternal obezite, aşırı maternal kilo alımı, multiparite, erkek fetus, postterm gebelik, hispanik ırk, maternal uzunluk ve 20 yaştan küçük maternal yaştır.

Aşırı fetal büyüme; aşırı substrat varlığı, uygun plasentasyon, fetal insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-leptin aksının aşırı uyarılmasından kaynaklanabilir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde kalp, karaciğer, dalak, timus, adrenal bez, subkutanöz yağ ve omuzlar gibi insülin duyarlı dokular glikojen ve yağ depolayabilir. Büyüme paternindeki bu değişiklikler fetal, neonatal ve maternal risklerden büyük ölçüde sorumludur. Fetal riskler omuz distosisi, brakial pleksus hasarı, respiratuar distress sendromu ve neonatal hipoglisemi olarak sıralanabilir. Maternal riskler ise uzazmış eylem, derin perine laserasyonları, artmış postpartum kanama, artmış trombo-embolik olaylar ve artmış sezaryen oranlarıdır.

2.6.7. GEBELİKTEKİ HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR

Gebeliğin hipertansif bozuklukları maternal ve perinatal morbidite nedeni olup emboli sonrası en sık görülen ikinci maternal mortalite nedenidir [136]. Gestasyonel hipertansiyonun klinik süreci ilerleyicidir. Sürekli kötüleşme ile karakterizedir ve sadece doğum ile sonlandırılabilir. Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebeliklerin %12-22'sinde komplikasyon yaratır ve yaklaşık olarak anne ölümlerinin %17,6'sından sorumludur [137,138]. Preeklampsi ve eklampsiyi içeren gestasyonel hipertansiyon, vakaların %70'inden sorumludur; ancak kronik hipertansiyon gebelikte oluşan hipertansif bozuklukların %30'undan sorumludur [139]. Gestasyonel hipertansiyon genç primigravidlerin hastalığıdır ve dolayısıyla bu grupta insidans yüksektir. Preeklampsinin gerçek insidansı bilinmemektedir; ancak yaklaşık olarak %5-8 civarında olduğu bildirilmektedir [140,141]. Long ve Oats tarafından bildirilen 2434 tekiz primigravid gebelikte insidans %14,1, multiparlarda %5,7'dir. Otuz beş yaşın üzerindeki hastalarda artmış gestasyonel hipertansiyon insidansı, tanısı konamayan kronik hipertansiyon üzerine süperempoze gestasyonel hipertansiyonu yansıtır. İkiz gebeliği olan (%25,9) ve önceki gebeliğinde gestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda, gestasyonel hipertansiyon insidansı artmıştır [142,143]. Diğer risk faktörleri pregestasyonel diyabet, vasküler veya bağ dokusu hastalıkları, nefropati, antifosfolipid antikör sendromu, obezite, pozitif aile öyküsü ve siyah ırk olarak sayılabilir [140,144,145].

Dünya çapında yaygın çalışmalara rağmen gestasyonel hipertansiyonun etyolojisi bilinmemektedir. Sınıflaması, tanısı ve tedavisi hakkında hala net bir konsensus bulunmamaktadır.

2.6.7.1. PREKLAMPSİ

Preeklampsi öncesinde normal kan basıncı olan kadında, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri veya herikisinin birlikte olması ile tanımlanır. Ödem, görme bozukluğu, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi birçok başka bulgu ve semptom ile beraber olabilir. Preeklampside eksik olduğu görülen, plasentanın trofoblastik

invazyonunun derecesi üzerine literatürün büyük bölümü odaklanmıştır [19,146,147]. İki tipi tanımlanmıştır: Hafif preeklampsi ve şiddetli preeklampsi.

Tablo 2.6 Şiddetli Preeklampsi Kriterleri

Hasta istirahatatta iken en az 6 saat ara ile ölçülen kan basıncının 160 mmHg ve 110 mmHg diastolik kan basıncının üzerinde olması.
24 saatte toplanan idrarda en az 5 gr veya 4 saat arayla bakılan semi kantitatif asseyde 3+ 4+ proteinüri
Oligüri. 24 saat idrar çıkışının 500 ml'den az olması
Serebral veya görme bozuklukları, değişmiş bilinç, baş ağrısı, skotom, görme bulanıklığı
Pulmoner ödem ve siyanoz
Glisson kapsülü gerilmesine bağlı epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısı. Genellikle ağrı hepatik yırtılma öncesinde görülür.
Nedeni belli olmayan bozulmuş karaciğer fonksiyonları
Trombositopeni (Hasarlanan vasküler endotelde açığa çıkan kollajene plateletlerin tutunması sonucu olduğu tahmin edilmektedir).
İntrauterin gelişme geriliği

Preeklampside, normalde %25 oranında azalması beklenen total periferik direncin olmaması durumu söz konusudur [148,149]. Hipertansiyona ek olarak hemokonsantrasyon belirgin vasküler değişikliktir; çünkü preeklampsi veya eklampsi olan kadınlarda gebeliğe bağlı normal hipervolemi olmayabilir [150]. Endojen hormonlara (anjiotensin II, katekolaminler, vazopressin) vasküler duyarlılıktaki değişikliklerin, preeklampside görülen kan basıncı ve vasküler direnç artışlarında rolü olduğu görülmektedir. Normal gebelikte anjiotensin II'nin basınç etkisine yanıt süresi gecikmelidir [151].

Anjiotensin II tarafından vasküler tonus ve kan basıncı kontrolü, muhtemelen vasküler endotel tarafından prostoglandin sentezlenmesi ile yönlendirilir. Anjiotensin II'ye vasküler cevap, prostoglandin inhibitörleri, indometazin ve aspirin kullanılması ile azaltılabilir [152,153]. Gestasyonel hipertansiyon yüksek fibronektin seviyeleri, düşük antitrombin III seviyeleri ve düşük α -2-antiplazmin seviyeleri ile ilişkilidir [154,155]. Bu değişiklikler endotel hasarını (yüksek fibronektin seviyeleri), pıhtılaşmayı (düşük antitrombin III seviyeleri) ve fibrinolizisi (düşük α -2-antiplazmin seviyeleri) gösterebilir [156-158].

Normal insan gebeliğinde plasenta yatağındaki spiral arterler trofoblastların duvarına migrasyonu ile muskulo-elastik dokularını kaybederler. Bu trofoblasta bağlı değişiklikler intervillöz boşluktan myometriyumun iç 1/3'üne kadar spiral arterin tüm uzunluğu boyunca görülür. Bu işlem spiral arterleri genişletir ve gebe uterusuna artmış kan akımı sağlayan düşük dirençli, yüksek basınçlı, yüksek akım sistemini oluşturur [159]. Bu değişikliklerin ilk aşaması spiral arterlerin desidual bölümünde görülür ve ilk trimesterde oluşur. İkinci aşama 16. gestasyonel haftada başlar ve myometriuma doğru ilerler [159].

Gestasyonel hipertansiyonu, gestasyonel yaşa göre ufak fetusu ve diabetes mellitus olan kadınlarda trofoblasta bağlı değişiklikler desidual arterler ile sınırlıdır. Spiral arterlerin myometrial bölümlerinde muskulo-elastik yapı devam etmektedir ve vazomotor etkenlere karşı duyarlıdır [159]. Normotensif kadınlara göre hipertansif hastalarda utero-plasental perfüzyonun 2-3 kat azalması buna bağlıdır [160].

Gestasyonel hipertansiyonda uteroplazental damarlarda görülen bazı histolojik değişiklikler patognomonik olarak değerlendirilir ve akut ateroskleroz olarak adlandırılır [161]. Mikroskobik vasküler bulgular, endotel hücre hasarı, bazal membran bozulması, platelet birikmesi, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücrelerin proliferasyonu ve myo-intimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, myo-intimal ve düz kas hücrelerinde yaygın lipid nekroz ve daralmış damar lümenine yol açan vazospazmlı düz kas hücrelerindeki artıştır [161-163].

2.6.7.2. EKLAMPSİ

Eklampsi, durumu preeklampsi için uygun kriterlere uyan ve epilepsi gibi konvülzyonlara yol açan bir nörolojik hastalığı olmayan kadında yeni başlayan Grand mal nöbetleri olması ile tanımlanır [164]. Eklampsi insidansı yaklaşık 1600 gebelikte 1'dir [138]. Eklampsi terme doğru daha sık görülür ve yaklaşık %50'si doğum öncesi görülür [138,165]. Geri kalan %50'si ise eşit olarak intrapartum ve postpartum dönemlerde görülür [138,165]. İlk konvülzyon doğumdan 48 saat sonrasında görülür ise diğer nedenler araştırılmalıdır [140].

Eklampsi hastalarında proteinüri ve ödem varlığı değişkendir. Şiddetli preeklampsinin belirtileri ve semptomları konvülzyonlardan önce görülür; ancak konvülzyonların oluşması için gerekli değildir [166]. Laboratuvar bulguları preeklampsideki bulgulara benzerdir.

Gebelik, travay veya puerperiumda konvülzyon görüldüğünde aksi ispatlanana kadar tanı eklampsidir. Konvülzyon ve komaya neden olacak diğer durumlar irdelenmelidir. Bunlar; epilepsi, intrakranial kanama, trombo-emboli, serebral anevrizma rüptürü, menenjit, ensefalit, serebral tümörler ve hiperventilasyon sendromudur [140].

2.6.7.3. HELLP SENDROMU

HELLP Sendromu şiddetli preeklampsi ve eklampsinin komplikasyonu olarak anılır. Preeklampsi veya eklampsi ile komplike olan vakaların %9,7'sinde HELLP Sendromu görülmektedir [167]. Daha önce HELLP Sendromu sonucu doğum yapan kadınların sonraki gebeliklerinde aynı durumun tekrarlama sıklığı %25 olarak bildirilmiştir [168].

HELLP Sendromu antepartum hastaların %70'inde görülür. Geri kalan kısım postpartum dönemde görülmektedir [138]. Şiddetli preeklampside olduğu gibi

HEELP Sendromunda da ablasyo plasenta, renal yetmezlik, preterm doğum ve maternal ya da bebek ölümü gibi durumların sıklığı artmıştır [169,170].

HELLP Sendromunun tanısı laboratuvar bulgularına dayanır ve şunları içerir:

1. Hemolizis. Mikro-anjiopatik Hemolitik Anemi. Büyük bölümü indirekt (>1.2 mgr/dl) olarak artmış bilirubin seviyesi ve artmış LDH seviyesi (>600 IU/L) tanıyı doğrular

2. Yükselmiş Karaciğer Enzimleri. AST, ALT, LDH seviyeleri artmıştır. Sağ üst kadran ağrısı hepatik hücre hasrarı ile ilişkili olabilir ve karaciğer enzimlerinde artışa neden olabilir. Hepatik lezyon, sinüzoidler içinde fibrine benzer materyalin depolandığı parankimal nekrozdur. Ciddi parankimal nekrozda kanama kapsül altı bölgeye yayılıp Glisson kapsülünü gerdiren hematoma neden olabilir

3. Düşük Trombosit Sayısı. Trombosit sayısı 100.000/ mm³'den azdır.

Weinstein, Sibai ve ark. göre bulgular ve semptomlar insidans sıklıklarına göre şu şekildedir:

- Sağ üst kadran veya epigastrik ağrı
- Bulantı ve kusma
- Baş ağrısı
- Palpasyonda sağ üst kadran hassasiyeti
- 110 mmHg'den yüksek diastolik kan basıncı
- İdrar stripinde 2+'den fazla proteinüri
- Ödem

2.6.7.4. SÜPERİMPOZE PREEKLAMPSİ

Süperimpoze preeklampsi veya eklampsi tanısı, 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu olan bir kadında yeni başlayan proteinüri olarak tanımlanır. Diğer kriterler, proteinüride ani artış (eğer zaten varsa), hipertansiyonda ani artış ve kronik hipertansif vasküler veya renal hastalığı olan kadında hemoliz, artmış karaciğer

enzimleri ve düşük trombosit sayısı (HELLP Sendromu) gelişmesidir. Baş ağrısı, skotomlar veya epigastrik ağrısı olan kronik hipertansiyonlu kadınlar da süperimpoze preeklampsi olabilir.

2.6.7.5. KRONİK HİPERTANSİYON

Kronik hipertansiyon 20. gebelik haftası öncesinde sürekli devam eden 140/90 mmHg ve üzeri kan basıncı veya postpartum 6 haftadan uzun süren hipertansiyon olarak tanımlanır. Gebeliğin ortasında fizyolojik olarak kan basıncındaki düşüş nedeniyle kronik hipertansiyonu olan hastalar gebelikte uzun süre normotensif sınırlarda seyrederek. Bu da az prenatal bakım alanlarda tanıyı güçleştirmektedir. Kronik hipertansiyonda yüksek kan basıncı esas pato-fizyolojik olaydır; ancak preeklampside yüksek kan basıncı altta yatan nedendir. Dolayısıyla her iki durumun anne ve bebek üzerine etkileri farklıdır ve yönetimi de farklılık gösterir.

Çalışma grubuna ve kriterlere göre değişmekle birlikte gebelikte kronik hipertansiyon insidansı %0,5-3'dür. Gebelikte görülen kronik hipertansiyonun %90'ının nedeni esansiyel hipertansiyondur. Sekonder hipertansiyonun belli başlı nedenleri ise; renal hastalıklar (glomerulonefrit, nefropati, reno-vasküler hastalık), endokrinolojik hastalıklar (vasküler tutulumlu diyabet, tirotoksikozis, feokromasitoma) ve kollajen ve vasküler (SLE, skleroderma) hastalıklardır.

Komplike olmayan orta kronik hipertansiyonlu hastalarda (sistolik kan basıncı 140-159 mmHg, diastolik kan basıncı 90-109 mmHg arasında) genellikle maternal ve perinatal morbidite ve mortalite oranları artmamıştır. Ancak ciddi hastalıkta (sistolik kan basıncı 160 mmHg'nin üzerinde, diastolik kan basıncı 110 mmHg'nin üzerinde) veya süperimpoze preeklampsi durumlarında, anne ve bebeğin riski dramatik olarak artar. Diğer risk faktörleri; 40 yaş üzeri anne yaşı, 15 yılı geçen hipertansiyon öyküsü, erken gebelik döneminde 160/110 mmHg üzerinde kan basıncı, sınıf B-F diyabet, renal hastalık, kollajen doku hastalıkları ve aort koarktasyonudur [171].

Maternal riskler hipertansiyonun şiddetlenmesi, süperimpoze preeklampsi, konjestif kalp yetmezliği, intraserebral kanama, akut renal yetmezlik, DIC, ablasyo plasenta ve bunların herhangi birine bağlı ölümü içerir. Bunlar içinde süperimpoze preeklampsi ve ablasyo plasenta en sık görülen komplikasyonlardır. Süperimpoze preeklampsi veya ablasyo plasenta insidansı antihipertansifler ile etkilenmemektedir [171].

Fetal morbidite ve mortalite oranları direk hipertansiyonun şiddeti ile ilgilidir. IUGR, prematürite bu hastalık grubu içinde fetal morbidite ve mortaliteyi en fazla etkileyen komplikasyonlardır. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda orta 3. trimester intrauterin ölüm oranı yüksektir.

2.7. HEREDİTER TROMBOFİLİLER

Trombofili, konjenital veya edinsel nedenler ile kuagülasyon sistemindeki dengenin pıhtılaşma lehine bozulmasına yol açan ve kişideki tromboz riskini arttıran bozukluklar olarak tanımlanmaktadır [172]. Kalıtsal trombofililer, isminden de anlaşılacağı üzere gen mutasyonları sonucu oluşan ve anneden veya babadan fetusa geçen kalıtsal hastalıklardır. Pıhtılaşma sisteminde veya damar içindeki kanın normal akışkanlığını sağlayan dengede rol alan pek çok faktörü ilgilendiren gen mutasyonları, sistemi tromboz lehine bozarak trombofiliye yol açabilir. En sık rastlanılan konjenital trombofili nedenleri Faktör V Leiden, Protrombin G20210A (Faktör II), Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) gen mutasyonları ve Antitrombin III (AT III), Protein C, Protein S eksiklikleridir [173].

Tablo 2.7.1 Trombofililerin Sınıflandırılması

Konjenital	Edinsel
Faktör V Leiden Mutasyonu	Lupus Antikoagülanı
Protrombin G20210A	Antikardiyolipin Antikorlar
MTHFR C677T ve A1298C	APC Rezistansı
Mutasyonları	Hiperhomosistinemi
Antitrombin III Eksikliği	
Protein C ve S Eksiklikleri	

Talo 2.7.2 Konjenital Trombofili Nedenleri ve Özellikleri

	Genel Popülasyon Sıklık (%)	Kalıtsal Geçiş	Etki
FVL Heterozigot	3.6-8.0	Otozomal Dominant	APC yoluyla FVa inaktivasyonu bozukluk
Homozigot	0.1-0.02		
Protrombin	1-4	Otozomal Dominant	Protrombin ve trombin artış
Homozigot MTHFR	10-20	Otozomal Resesif	Homosistein remetilasyonunda bozuklar
Antitrombin III	0.17-0.02	Otozomal Dominant	Trombin ve diğer enzimler inaktivasyon bozukluk
Protein C	0.14-0.5	Otozomal Dominant	FVa ve FXIIIa inaktivasyon bozukluk
Protein S	0.2	Otozomal Dominant	FVa ve FXIIIa inaktivasyon bozukluk

Tablo 2.7.3 Kalıtsal Trombofililer ile İlişkili Plasental, Maternal ve Fetal Kötü Obstetrik Sonuçlar

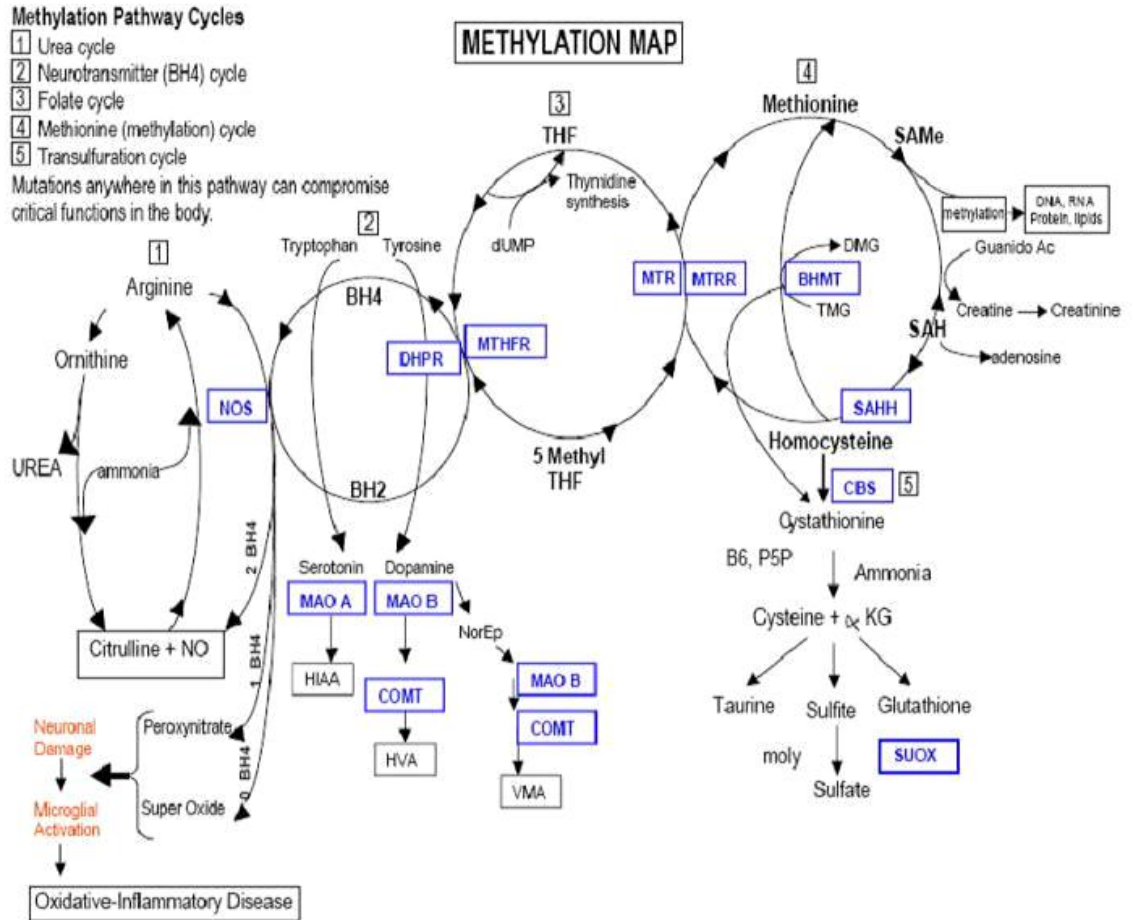
Plasenta
Tromboz ve İnfarktlar Ablasyo Plasenta
Maternal
Venöz Trombo-emboli Arteriyel Tromboz Preeklampsi
Fetus
Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Fetal Gelişim Geriliği Fetal Kayıp İnme

Faktör V Leiden Mutasyonu (FVL); Faktör V molekülünün 506 numaralı aminoasidi glutamin yerine arginin'in geçmesine neden olan gen mutasyonudur. Normal pıhtılaşma sisteminde aktive protein C (APC) faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder. Faktör V'de mutasyon olduğu durumlarda, APC'ye bağlı inaktivasyon gerçekleşemez. APC direnci söz konusu olur ve tromboza eğilim artar. Mutasyon her iki allelde birden (homozigot) veya birinde (heterozigot) olabilir ve otozomal dominant geçiş gösterir [174]. Homozigot ve heterozigot faktör V Leiden mutasyonunun genel popülasyondaki sıklığı sırasıyla %0,02-0,1 ve %3,6-8'dir.

Protrombin G20210A Mutasyonu; Protrombin, faktör Xa ve Va kompleksi ile trombine çevrilir. Protrombin geninde tek nükleotid bazının (G20210A) mutasyonu plazma protrombin düzeylerinde artışa neden olur. Genel popülasyonda protrombin G20210A mutasyonu sıklığı %1-4 oranlarında bildirilmektedir [173,175].

MTHFR C677T ve A1298C Gen Mutasyonları ve Hiperhomosisteinemi; Homosistein, metionin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir amino asittir.

Homosistein, cystathionine B-redüktaz (transsulfarizasyon yolu) ile katabolize edilir veya 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz (remetilizasyon yolu) ile methionine dönüştürülür [176]. Homosistein metabolizmasında rol alan bu yollardaki defektler hiperhomosisteinemiye neden olur. Otozomal dominant geçişli cystathionine B-redüktaz yetersizliği (genel popülasyonda sıklığı %0,3-1,4) veya otozomal resesif geçişli MTHFR gen mutasyonu (C677T, genel popülasyondaki sıklığı %10-20) hiperhomosisteinemi nedenidir [177]. MTHFR aktivitesindeki düşüğe bağlı ortaya çıkan hiperhomosisteinemi; ancak folat veya aşırı vitamin B6 veya B12 yetersizliğinde klinik anlamda belirgin hale gelir [178]. Dolayısıyla yeterli folat desteği, MTHFR gen mutasyonuna bağlı ortaya çıkabilecek hiperhomosisteinemi önler. Hiperhomosisteinemi tanısı, açlık homosistein düzeylerine göre; ağır (>100 µmol/L), orta (25-100 µmol/L) ve hafif (16-24 µmol/L) olarak konulur ve gebelikte düzeyler yaklaşık %30-50 oranında azalır [176]. Homosistein, doku faktörlerinin aktivitelerini azaltarak tromboz riskini artırır [176].



Şekil 2.7.1 Metilasyon Yolakları

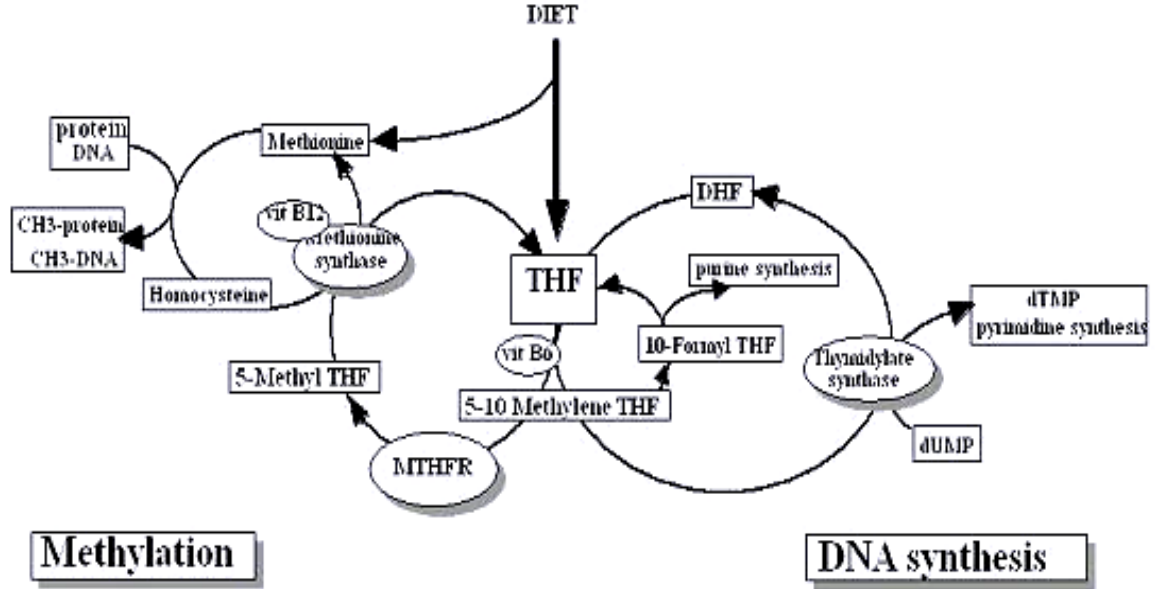
Antitrombin III Yetersizliği; Antitrombin karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür ve en etkili doğal antikoagülandır. Birinci kromozom üzerinde bulunan AT III geni tarafından kodlanır [179]. Serin proteaz yapısında olan pıhtılaşma faktörlerine (trombin, faktör Xa, IXa, XIa, ve XII) bağlanarak pıhtılaşma mekanizmasında tekrar kullanılmalarını geriye dönüşümsüz olarak engeler ve eksikliğinde pıhtılaşmaya eğilim artar [179]. AT III yetersizliği otozomal dominant geçiş gösterir ve homozigot formu yaşam ile bağdaşmaz [180]. Heterozigot AT III yetersizliği sıklığı genel popülasyonda %0,17-0,2 oranlarında bildirilmektedir [175]. Yetersiz miktar ve aktivitenin birlikte azaldığı (Tip I) veya yalnızca aktivitenin azaldığı (Tip II) formlarında olabilir. AT III aktivitesi gebelikte değişmez [172].

Protein C ve Protein S Yetersizliği; Protein C ve S karaciğer tarafından üretilen K-vitamini bağımlı serin proteaz inhibitörleridir. Protein C ve S bir kompleks oluşturarak aktive faktör V'i inaktive eder ve trombin oluşumunu azaltır. Yetersizliklerinde trombin üretimi ve pıhtılaşmaya eğilim artar. Protein C ve S yetersizliği otozomal dominant geçiş gösterir ve homozigot formları yaşamı tehdit eden neonatal purpura fulminansa yol açar [179]. Genel popülasyonda heterozigot Protein C ve S yetersizliği sırasıyla %0,3 ve %0,2 oranlarında bildirilmektedir [173]. Protein C düzeyleri gebelikte değişmez; buna karşılık Protein S seviyeleri gebelikte azalır ve yetersizliğinin tanısı gebelik dışında yapılan ölçümler ile konulmalıdır [181].

2.7.1. GEBELİK VE HEREDİTER TROMBOFİLİLER

Gebelikte tromboza eğilim 4-10 kat artar [182]. Karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri ve aktif protein C direnci artar, protein S azalır ve fibrinoliz aktive olur [183]. Sonuç olarak gebelikte pıhtılaşma aktive olur ve fibrin üretimi artar. Bunu karşılamak için de fibrinoliz uyarılır ve fibrin yıkım ürünleri artar. Gebelikte fibrinopeptid A, fibrin yıkım ürünleri ve trombosit salgı ürünleri, sırasıyla koagülasyon, fibrinoliz ve in vivo trombosit aktivasyonunun göstergeleri olarak artar [184]. Gebelikteki bu durum düşük seviyeli kompanse dissemine intravasküler koagülasyon ile uyumludur. Kişide mevcut kalıtsal bir trombofili söz konusu ise

gebelik, klinik anlamda sorunun açığa çıkmasına neden olur. Başka bir deyişle herediter trombofililer plasentada, annede ve fetusta kötü obstetrik sonuçlara yol açar.



Şekil 2.7.2 MTHFR Enzimi ve DNA Sentezi

2.7.1.1. HEREDİTER TROMBOFİLİLER VE PLASENTA PATOLOJİLERİ

Plasenta maternal ve fetal dolaşım arasında yer alır. İntervillöz mesafe ve spiral arterlerde trofoblastlar maternal dolaşım ile direkt temas halindedir. Fetal dolaşım ise endotel hücreleri ile çevrilidir ve trofoblastlar ile direkt temas etmez. Bu yapılanmanın bir sonucu olarak maternal dolaşım, hem maternal hem de fetal trombofilik mutasyonlardan (trofoblastlarda eksprese edilirse), fetal dolaşım ise yalnızca fetustaki trombofilik mutasyonlardan etkilenir. Herediter trombofilik olan gebelerin plasentalarında gözlenen histopatolojik bulgular şu şekilde özetlenebilir:

1. Desidual Vaskülopati: Spiral arterlerin desidual segmentlerinde gözlenen gebeliğe özgü fizyolojik değişikliklerin gerçekleşmemesidir. Spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon, damar duvarında fibrinoid birikimin olmaması ve düz kas hücrelerinin sebat etmesi ile karakterizedir ve plasentada infarktlara yol açar. Histolojik olarak spiral arter duvarında hiyalinizasyon, kalınlaşma, mononükleer

hücre infiltrasyonu ve köpük hücreli makrofaj infiltrasyonu, lümen de ise akut ateros ve tromboz gözlenir [185].

2. Desidua Bazalindeki Spiral Arter Lümeninde Tromboz; Spiral arter kas ve intima hücrelerinde proliferasyon, fibrinoid nekroz, endotel hasarı ve tromboz oluşumudur.

3. Plasentada İnfarktlar; Tromboz lümende tam tıkanıklığa yol açarak plasentada infarktlar oluşturabilir. İnfarktlar histolojik olarak villusların bir araya gelerek intervillöz mesafenin kaybolduğu, trofoblastlarda nekrozun görüldüğü ve sonuç olarak da ince fibrinoid bir yapının üzerinde hayalete benzer villuların gözlendiği yapılardır [185]. Desidual arterlerdeki tromboz kanlandırdığı bölgede kama şeklinde villöz infakta neden olur. Tıkalı damarda ortaya çıkan iskemi ve reperfüzyon da damar duvarında rüptür, retroplasental kanama ve ablasyo plasentaya yol açabilir [186]. Üçüncü trimester plasentalarında küçük infarktlara rastlamak normaldir; ancak 1. ve 2. trimester plasentalarında infarkt bulgusu patolojiyi gösterir [185]. İnfarktlar plasentanın önemlice bir kısmını (>%60) kapsadıklarında fetal hipoksi, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, ablasyo plaseenta ve neonatal nörolojik komplikasyonlara neden olur .

4. Sinsityal Knotting; Terminal villuslardaki kapillerlerde aşırı proliferasyon ve dallanmadır. Hipoksiye bağlı villöz yüzey alanını arttırmak amaçlı koruyucu bir mekanizmadır. Özellikle erken gebelik haftalarında terminal villusların %30'undan fazlasının sinsityal knot içermesi, plasentanın yetersiz perfüzyonunu gösterir [188].

5. Maternal Taban İnfarktı; Maternal dolaşımında staz, intervillöz mesafede desidua bazalis, bazal yatak ve kök villuslar etrafında fibrin birikimine neden olur [185]. Intervillöz fibrin birikiminin ağır formu olan ve yoğun perivillöz fibrin birikimi veya maternal taban infarktı olarak adlandırılan patolojide, distal villöz yapının büyük bir kısmı fibroid matriks içine gömülmüştür [185]. Plasentada yaygın ve aşırı perivillöz fibrin birikiminin de perinatal morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu ve herediter trombofililer ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [189].

6. Fetal Trombotik Vaskülopati; Fetal trombotik vaskülopati (FTV) plasentadaki kök villus damarlarının tromboz sonucu tıkanması, hemorajik endovaskülit, damar duvarının inflamatuvar veya mekonyuma bağlı hasarı sonucu oluşur ve damarlarda tıkanıklığın olduğu bölümün distalinde dolaşım durur. Intervillöz mesafede maternal dolaşımın devam etmesi; fakat villuslarda fetal dolaşımın gözlenmemesi (avasküler villus) FTV için patognomoniktir [190]. Fetal dolaşımında tromboz ve avasküler villus bulgusu ile fetal serebral hasar arasında yakın ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir [191]. Plasenta kitlesinin %40-60'ını kapsayan FTV ani fetal kayıplara yol açar [185].

7. Kronik Villitis ve Vaskülit; Villöz stromanın kronik inflamasyonudur ve çoğunlukla vaskülit ile birliktedir. Histolojik olarak villöz stroma ve çevresindeki intervillöz mesafede nötrofil, lenfosit, monosit ve eosinofil infiltrasyonu, villus damarlarında vaskülit, villuslarda ise nekroz ve infarktlar gözlenir [185].

Sonuç olarak plasentanın iki dolaşımı vardır: Fetal ve Maternal. Fetal dolaşım villus yapısının içinde, maternal dolaşım ise intervillöz mesafededir. Maternal veya utero-plasental dolaşım yetersizliği desidual vaskülopati, plasental infarkt, sinsityal knotting gibi, fetal damarlardaki tromboz ise avasküler villus, kronik villitis ve vaskülit gibi patolojik bulgulara yol açar. Trombofililer ile plasenta patolojileri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, bir başka deyişle trombofililere özgü plasenta patolojilerini ortaya koymak oldukça güçtür. Trombofililer dışında; fakat trombofililerde daha sık karşılaşılan preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta gibi durumlarda da benzer patolojiler gözlenmektedir. Ağır preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, dekolman veya intrauterin fetal kayıp gibi kötü obstetrik sonuçlar gelişen, trombofilili mutasyonu olan ve olmayan gebelerin plasentalarının kıyaslandığı çalışmada, trombofilili olan gebelerin plasentalarında daha fazla sayıda ve yaygın villöz infarktlar ve desidual damarlarda fibrinoid nekroz saptanmıştır [192]. Buna karşılık herediter trombofilisi olan ve olmayan gebelerin plasentalarındaki patolojik bulgular arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [193]. Dolayısıyla trombofililere özgü plasenta bulgularını ortaya koymak için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara

gereksinim vardır. Fetal oklusif patolojiler açısından bakıldığında, fetal trombofilik mutasyonlar genel anlamda tek başlarına klinik sorun yaratmamakla birlikte, fetal kan akımında azalma (umbilikal damar problemleri, kalp yetmezliği, hiperviskosite vs), endotel veya trombositlerde aktivasyon (sitokinler, mekonyum, anti-platelet antikorlar vs) ile birlikte olduklarında klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir [186].

2.7.1.2. HEREDİTER TROMBOFİLİLER VE ABLASYO PLASENTA

Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizde, trombofili ve ablasyo plaseenta arasındaki ilişkiyi irdeleyen 7 çalışmanın (922 olgu) ortak sonucu heterozigot faktör V Leiden (OR 4.70; %95 CI 1.13-19.59) ve heterozigot protrombin G20210A mutasyonlarının (OR 7.71; %95 CI 3.01-19.76) ablasyo riskini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.

2.7.1.3. HEREDİTER TROMBOFİLİLER VE PREEKLAMPSİ

Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi irdeleyen 25 çalışmanın (11.183 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (5 çalışma, OR 1.87, %95 CI 0.44-7.88), heterozigot FVL (14 çalışma, OR 2.19 %95 CI 1.46-3.27), heterozigot protrombin (8 çalışma, OR 2.54 %95 CI 1.52-4.23), hiperhomositeinemi (2 çalışma, OR 3.49, %95 CI 1.21-10.11), homozigot MTHFR (12 çalışma, OR 1.37, %95 CI 1.07-1.76), AT III eksikliği (1 çalışma OR 3.89, %95 CI 0.16-97.19), protein C eksikliği (1 çalışma, OR 5.15 %95 CI 0.26-102.22) ve protein S eksikliği (3 çalışma, OR 2.83, %95 CI 0.76-10.67) olarak bulunmuştur. Meta-analizlerin ortak sonucu herediter trombofililerin preeklampsi riskini arttırdığıdır. Son yıllarda ortaya konan daha homojen çalışmalar ve meta-analizler, ağır ve erken klinik bulgu veren preeklampsi ile herediter trombofili arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu, buna karşılık hafif preeklampside aynı ilişkinin bulunmadığı yönündedir [194]. Herediter trombofilisi olan olguların gebeliklerinde tekrarlayan kötü obstetrik sonuçlar (ağır preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, dekolman vs.) daha yüksek oranlarda görülmektedir [195].

2.7.1.4. HEREDİTER TROMBOFİLİLER VE GEBELİK KAYIPLARI

Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve tekrarlayan erken gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi irdeleyen 15 çalışmanın risk değerlendirilmesinde; FVL (8 çalışma, OR 1.91, %95 CI 1.01-3.66), heterozigot protrombin (7 çalışma, OR 2.70, %95 CI 1.37-5.34), hiperhomosisteinemi (1 çalışma, OR 4.21, %95 CI 1.28-13.87) ve homozigot MTHFR (3 çalışma OR 0.86, %95 CI 0.44-1.69) olarak bulunmuştur. Tekrarlamayan 2. trimester kayıpları ile FVL ve heterozigot protrombin arasında ise sırasıyla (3 çalışma OR 4.12, %95 CI 1.93-8.81) ve (2 çalışma, OR 8.6, %95 CI 2.18-33.95) olarak saptanmıştır. Geç fetal kayıpların irdelendiği 15 çalışmanın değerlendirilmesinde; homozigot FVL (1 çalışma, OR 1.98; %95 CI 0.40-9.69), heterozigot FVL (6 çalışma, OR 2.06, %95 CI 1.10-3.86), heterozigot protrombin (5 çalışma, OR 2.66, %95 CI 1.28-5.53), hiperhomosisteinemi (1 çalışma, OR 0.98, %95 CI 0.17-5.55), homozigot MTHFR (6 çalışma, OR 1.31, %95 CI 0.89-1.91), AT III eksikliği (1 çalışma, OR 7.63, %95 CI 0.30-196.36), protein C eksikliği (2 çalışma, OR 3.05, %95 CI 0.24-38.51) ve protein S eksikliği (2 çalışma, OR 20.09, %95 CI 3.70-109.15) olarak bulunmuştur. Meta-analizlerin değerlendirilmesinde homozigot FVL, heterozigot protrombin G20210A ve hiperhomosisteinemi erken gebelik kayıpları ile ilişkili olarak saptanmıştır. Yirmidördüncü hafta üzerindeki fetal kayıplar ile en anlamlı ilişki ise protein S yetersizliği arasında saptanmış, heterozigot FVL ve protrombin mutasyonlarında da gözlenmiştir. Fetal kayıp riskini anlamlı olarak arttırdığı gözlenen FVL ve protrombin mutasyonlarının geç fetal (>24 hafta) kayıp riskini, erkene kıyasla daha anlamlı şekilde arttırdığı anlaşılmaktadır.

Hereditör trombofililere bağlı fetal kayıplar, plasenta damarlarında artmış tromboz, infarktlar ve utero-plasental yetmezlik sonucu oluşabilir. Fetusta mevcut trombofili de plasentanın fetal kısmında trombozlara yol açarak fetal kayıp etyolojisinde rol alabilir [196]. Hereditör trombofililer, tromboz dışında implantasyon ve trofoblast farklılaşmasında sorunlara yol açarak da kayıplara neden olabilir.

2.7.1.5. HEREDİTER TROMBOFİLİLER VE İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) arasındaki ilişkiyi irdeleyen 5 çalışmanın (195 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (1 çalışma, OR 4.64, %95 CI 0.19-115.68), heterozigot FVL (3 çalışma, OR 2.68, %95 CI 0.59-12.13), heterozigot protrombin (4 çalışma, OR 2.92, %95 CI 0.62-13.70), homozigot MTHFR (2 çalışma, OR 1.24, %95 CI 0.84-1.82) olarak bulunmuştur. Meta-analizde çalışma sayısının az olması değerlendirmeyi güçleştirmektedir; ancak herediter trombofililerde IUGR riskinin arttığına yönelik bir eğilim mevcuttur [197]. Gibson ve ark. (2006) yaptığı çalışma fetustaki mevcut trombofilinin de IUGR riskini arttırabileceğini göstermiştir.

Tablo 2.7.4 Kalıtsal Trobofililer ve Kötü Obstetrik Sonuçlar Arasındaki İlişki

	Erken Fetal Kayıp	Geç Fetal Kayıp	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi	IUGR	Ablasyo Plasenta
FVL Heterozigot		++	-?	++	+	++
FVL Homozigot	+	+	-?		+	
Protrombin Heterozigot	+	++	-?	+	+	++
Protrombin Homozigot			-?			
Antitrombin III		++	-?	++		
Protein C		+	-?	+		+
Protein S		++	-?	++		+
MTHFR		+	-?	+	+	+
Hiperhomosist einemi	+		-?	++		

2.7.2. FOLİK ASİT

Folik asit veya folat birer molekül p-aminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asit'e bağlanmış pteridin bazından oluşur. İnsanlar PABA sentezleyemediği için glutamati pteroiik asite bağlayamazlar. Bu yüzden diyetlerinde folat bulunmasını gereksinirler. Karaciğerde ana folat, bir pentaglutamil konjugatıdır.

Etkin folat bir tetrahidrofolattır (H4folat). Diyetdeki folat türevleri emilim için özgül barsak enzimleri tarafından monoglutamil folata kırılır. Bunun büyük bölümü barsak hücreleri içinde, indirgeyici ekivalan vericisi olarak NADPH kullanan folat redüktaz enzimi tarafından tetrahidrofolata indirgenir. Tetrahidrofolat poliglutamata olasılıkla dokulardaki işlevsel koenzimlerdir.

H4folat etkinleştirilmiş tek karbonlu birimlerin taşıyıcısıdır. H4folat tarafından taşınan tek karbonlu birimler çeşitli oksidasyon basamaklarını içeren bir diziyi temsil etmekte olup, bunlar metil, metilen, metenil, formil ve formimino'dur. Bunların tümü metabolik olarak birbirine çevrilebilir.

Serin bir metilen grubu halinde bulunan tek karbonlu birimin ana kaynağı olup, glisin ve N5,N10-metilen-H4folat vermek üzere H4folata geri dönüşümlü olarak aktarılır. Oluşan bu son madde, tek karbon birimlerinin metabolizmasında merkezi rol alır. Bu madde N5-metil-H4folata indirgenebilmekte olup, bu da kofaktör olarak metilkobalaminin rol aldığı homosisteinin metiyonine metillenmesinde önemli rol oynar. Alması olarak bu madde N5-N10-metenil-H4folata oksitlenebilir ve daha sonra ya N10-formil-H4folata veya N5-formil-H4folata hidrate edilebilir. Bu son madde folinik asit adıyla da bilinmekte olup, indirgenmiş folatın verilmesi için kullanılabilen kararlı bir formdur.

N5,N10-metilen-H4folat, DNA sentezi ve eritrosit oluşumu için gereken bir öncül olan timidilat üretimine metil grubu sağlar. Metilenin metil grubuna indirgenmesi ile eş zamanlı olarak H4folatın dihidrofolata oksidasyonu görülür ve bunun tekrar kullanımı için H4folata çevrilmesi zorunludur. DNA için timidilat sentezi hayatidir.

2.7.3. VİTAMİN B12

Vitamin B12 (kobalamin) bir porfirin halkasına benzer karmaşık bir halka çatısına (korrin halkası) sahip olup, bu halkanın merkezine bir kobalt iyonu eklenmiştir. Vitamin B12'nin emilimine ileumda bulunan reseptör noktalar aracılık etmekte olup, bu amaçla vitaminin mide mukozasındaki parietal hücreler tarafından salgılanan ileri derecede özgül bir glikoprotein olan intrinsik faktör'e bağlanmış olması gerekir. Vitamin emildikten sonra transkobalamin adlı bir plazma proteinine bağlanır. Dokulara taşınma için transkobalamin II gerekir. Vitamin karaciğerde tanskobalamin I'e bağlı halde depolanır (suda çözünür bir vitamin için özgündür).

Kanda taşındıktan sonra serbest kobalamin, hücrelerin sitozolüne hidroksikobalamin olarak salınır. Sitozolde ya metilkobalamine dönüşür veya 5'-deoksiadenozilkobalamine dönüşmek üzere mitokondrilere girer.

Metilkobalamin homosisteinin metiyonine ve metiltetrahydrofolatın tetrahydrofolata ortak dönüşümünde koenzimdir. Bu tepkimenin kobalamine bağlı metil grubu metiyonin vermek üzere homosisteine aktarılır ve kobalamin daha sonra tetrahydrofolat vermek üzere N5-metiltetrahydrofolat'tan metil gurubunu uzaklaştırır. Bu tepkimenin metabolik yararları metiyonin depolarının sürdürülmesi ve pürin, pirimidin ve nükleik asit sentezine katılacak tetrahydrofolat sağlanmasıdır.

İntrinsik faktör eksikliği nedeniyle vitaminin emilimi önlediğinde ortaya çıkan tabloya pernisiyöz anemi denir. Eksiklik metiyonin sintaz tepkimesinin bozulması yol açar. Tetrahydrofolat eksikliği ile sonuçlanan pürin ve pirimidin sentezi bozukluğu folatın metiltetrahydrofolat halinde tutulmasının (folat tuzağı olarak da bilinir) bir sonucudur. Homosistinüri ve metilmalonik asidüri görülür.

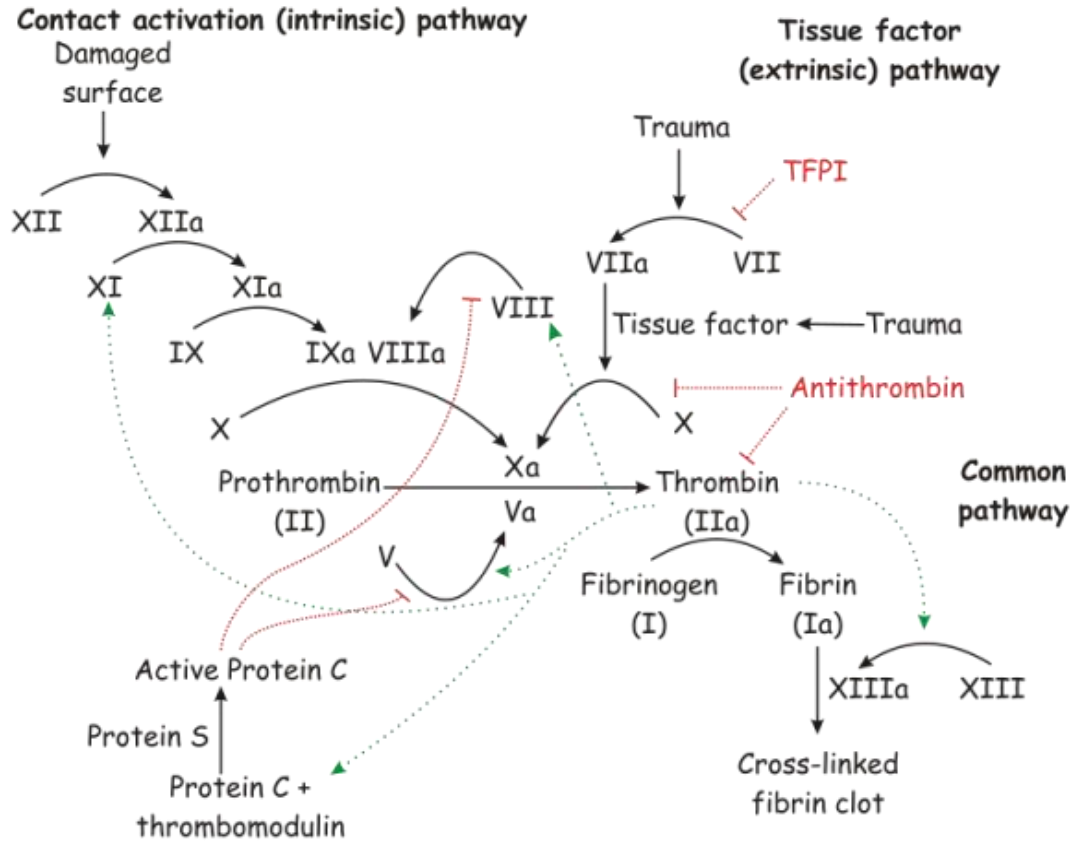
2.8. KOAGÜLASYON SİSTEMİ

2.8.1. KOAGÜLASYON KASKADI

Doku faktörü (TF), hücre membranına bağlı bir glikoprotein, hemostaz ve koagülasyon kaskadını başlatan primer faktördür [198]. TF epitelyal, stromal ve tüm vücuttaki perivasküler hücreler tarafından ve gebelikte de endometrial stromal hücreler ve uterin desidua tarafından temel olarak üretilmektedir [198,199]. TF kanda, aktive trombositler üzerinde düşük miktarda, amnion sıvısında ise yüksek miktarda bulunmaktadır. Bu da amnion sıvı embolisindeki koagülopatiden sorumludur. Şunu da belirtmek gerekir ki, intrauterin yaşam, ilginç olarak trombosit ve fibrinojen yokluğunda mümkün iken; doku faktörü yokluğunda mümkün değildir [200]. Pıhtılaşma TF'nün faktör VII'ye bağlanmasıyla başlatılır.

Her ne kadar doku faktörü hemostazın başlatıcısı olsa da, pıhtılaşmada nihai belirleyici trombindir. Çünkü trombin trombositleri aktive etmek ve fibrin üretmekle kalmaz, aynı zamanda kritik pıhtılaşma faktör ve kofaktörlerini de (V, VII, VIII ve XIII) aktive eder. Endotel hasrını takiben ve ortamda iyonize kalsiyum varlığında, perivasküler hücre ya da trombositlere bağlı olan TF, anyonik hücre zarı fosfolipidleri üzerindeki faktör VII ile kontakt haline gelir. Faktör VII'nin düşük bir intrinsik pıhtılaşma aktivitesi vardır; fakat TF'ne bağlandıktan sonra oto-aktive olabilir. Ayrıca trombin, faktör IXa, Xa ya da XIIa ile de aktive olabilir [198]. TF/FVIIa kompleksi faktör X ve IX'u aktive ederek koagülasyon sürecini başlatır. Faktör IXa kofaktörü olan faktör VIIIa ile kompleks oluşturur ve indirekt olarak faktör X'u aktive eder. Faktör Xa bir kez oluşuktan sonra, kofaktörü olan Va ile bağlanarak protrombini (faktör II) trombine (faktör IIa) çevirir. Kofaktörler V ve VIII'in her biri trombin ya da faktör Xa tarafından aktive edilebilir. Aktif faktör VII, aktive trombositlerin yüzeyindeki faktör XI'i aktive eder. Bu ise faktör IX aktivasyonu için alternatif bir yol teşkil eder. Faktör XII plasminle olduğu gibi, kallikrein/kininojen tarafından da aktive edilebilir. Hemostazın anahtar olayı, trombinin fibrinojeni parçalayıp fibrini oluşturduğunda gerçekleşmektedir. Fibrin

monomerleri kendiğilinden polimerize olur ve trombinle aktive edilen faktör XIIIa sayesinde aralarında çapraz bağlar oluşur.



Şekil 2.8.1 Koagülasyon Sistemi

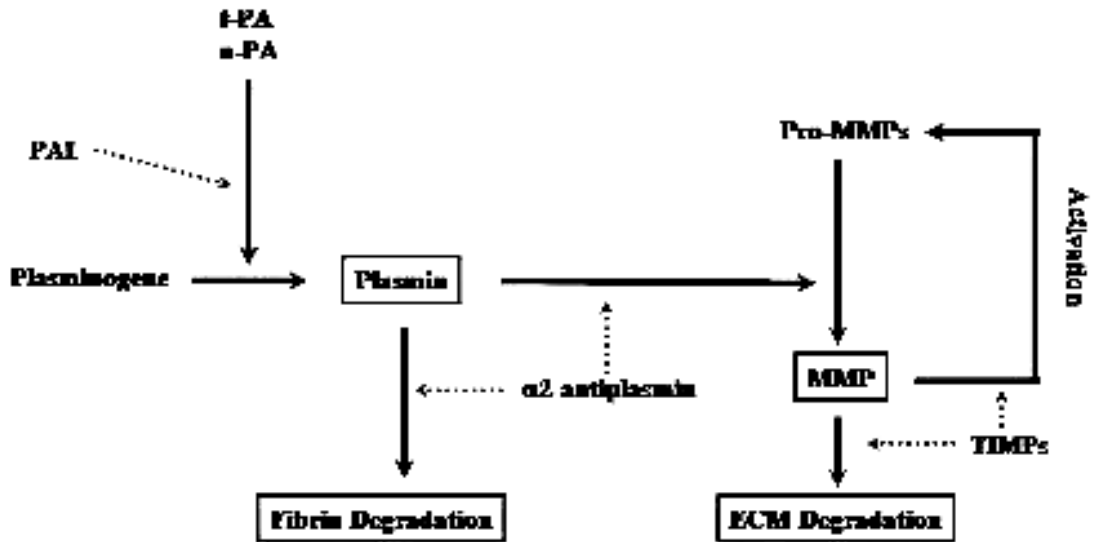
2.8.2. ANTİKOAGÜLAN SİSTEM

Hemostatik sistemin uygunsuz bir şekilde aktivasyonu, yani tromboz antikoagülan sistem tarafından engellenmektedir. Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) protrombinaz kompleksine (faktör Xa/TF/VIIa) bağlanarak TF aracılı pıhtılaşmayı durdurur [201]. Ancak faktör XIa üretimi bu bloğu atlayabilir. Bunun yanında TFPI aracılı protrombinaz inhibisyonu öncesindeki 10-15 saniyede pıhtılaşmayı bir süre destekleyecek yeterlilikte faktör Va, VIIIa, IXa ve trombin üretebilir. Neticede kanın akışkanlığını sağlamak için ek fizyolojik antikoagülan moleküllere ihtiyaç vardır.

Paradoksal olarak trombin trombomodüline bağlanarak ve bu kompleksin protein C'yi aktive etmesini (APC) sağlayarak antikoagülan sistemde temel bir rol oynamaktadır. APC anyonik endotel hücre yüzeyi fosfolipidlerine ya da endotel hücre protein C reseptörüne bağlanarak faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder [202]. Bu olayda protein S, APC'nin aktivitesini arttıran önemli bir kofaktördür. APC aracılı faktör VIIIa inaktivasyonunda faktör Va'da önemli bir kofaktördür.

Faktör Xa protein Z bağımlı proteaz inhibitörü (ZPI) tarafından da inhibe edilebilir. ZPI her ne kadar faktör XIa'yı protein Z'den bağımsız olarak inhibe edebilse de, kofaktörü olan protein Z ile kompleks oluşturduğunda inhibitör aktivitesi 1000 kat artar [203]. Protein Z eksikliği kanamaya da tromboza da yatkınlık yaratabilir; fakat son durum özellikle de diğer trombofililerin varlığında daha baskındır.

Trombin aktivitesi, trombini faktör Xa'ya inaktive etmeye yarayan bir grup serin proteaz (ör: heparin kofaktör II, α -2 makroglobulin, antitrombin) tarafından yönetilir. Bu grup içerisindeki en aktif inhibitör antitrombin III'dür. AT III, trombin ve faktör Xa'ya ve daha sonra heparin ve diğer glikozaminoglikanlara bağlanarak AT III'ün trombin inaktivasyon hızını 1000 kat artırır [204,205].



Şekil 2.8.2. Plasmin Aktivasyonu ve Fibrin Yıkım Mekanizması

2.8.3. FİBRİNOLİZ

Fibrinoliz aşırı trombozun engellenmesinde bir diğer kritik unsurdur. Fibrin içerisine gömülü olan doku tipi plazminojen aktivatörü plasminojeni parçalayarak plasmin üretir. Bu ise fibrini fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Bu maddeler fibrinolizin indirek ölçütüdür. Fibrin yıkım ürünleri trombin aktivitesini de inhibe edebilir. Bu sınırlı olduğunda istenilen bir sonuç iken, aşırı olduğunda dissemine intravasküler koagülasyona yol açar. İkinci bir plazminojen aktivatörü olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, endotelial hücreler tarafından üretilir. Ayrıca fibrin pıhtısının prematür yıkımından meydana gelebilecek kanamaları önleyen bir dizi fibrinoliz inhibitörü mevcuttur. Trombositlerden ve endotelial hücrelerden doku tipi plazminojen aktivatörünün bir inhibitörü olan tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) salgılır. Gebelikteki desidua da PAI-1 açısından zengin bir kaynaktır. Plasentada ise çoğunlukla PAI-2 üretilir [206]. Trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü trombin-trombomodülin kompleksi tarafından da aktive edilebilen bir diğer fibrinolitik inhibitördür [207]. Trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü fibrini parçalayarak plazminle inaktivasyona dirençli hale getirir.

2.8.4. GEBELİKTE TROMBOZUN PATOFİZYOLOJİSİ

Gebelikte implantasyon, plasentasyon ve doğumla ilgili hemostatik zorluklara hazırlık olarak desidual ve sistemik hemostatik sistemlerde karakteristik fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Progesterona cevap olarak desidual TF ve PAI-1 ekspresyonu önemli ölçüde artar ve gebelik öncesinde ihmal edilebilir düzeyde olan PAI-2 miktarı terme kadar artar [206,207]. Gebelikte hemostazı kuvvetlendiren; fakat tromboza da yatkınlık yaratan sistemik değişiklikler meydana gelmektedir. Örneğin fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu ikiye katlanırken, faktör VII, VIII, IX, X, XII düzeylerinde %20-1000 kat kadar artış meydana gelmektedir. Bunlar doğuma hazırlık olarak termde tepe konsantrasyonlarına ulaşırlar [208,209]. Von Willebrand faktörü düzeyleri de termde %400 kadar artar [208]. Buna karşılık protrombin ve faktör V düzeyleri değişmez. Faktör XIII ve XI düzeyleri orta derecede azalır. Aynı zamanda serbest protein S düzeyinde %40 azalma gözlenir. Bu

da APC'ye karşı genel bir rezistans oluşmasına neden olmaktadır [208]. Sezaryen ile doğum ve enfeksiyon, serbest protein S düzeylerinde daha fazla bir düşüşe sebep olur ki, bu nedenle bu hastalarda pulmoner trombo-emboli daha yüksek oranlarda görülmektedir. Koagülasyon parametreleri postpartum 3 hafta sonrasına kadar erken bir dönemde düzelebilir; fakat bazal değerlerine postpartum 6. haftada dönerler.

Gebelikte tromboz riski, gebe kadında meydana gelen fiziksel değişikliklerle de ilişkilidir. Alt ekstremitelerdeki venöz staz, inferior vena cava ve pelvik venlerin büyümekte olan uterus tarafından kompresyona uğramasından kaynaklanır [210,211]. Sigmoid kolon uterusu sağa doğru rotasyonuna yatkınlık yaratmasına rağmen, ultrasound bulguları ile sol bacak venlerinde gebelik boyunca daha yavaş akım hızları varlığı belirlenmektedir [212]. Bu durum çok sayıda çalışmanın sol bacakta tromboz insidansını sağ bacaktakinden daha yüksek olduğunu göstermesinin nedenini açıklamaktadır [213-215]. Dolaşımda artan östrojen seviyeleri ile prostasiklin ve nitrik oksitin lokal üretiminin artmasına ikincil derin ven kapasitansında, hormon bağımlı artış da artmış tromboz riskine katkıda bulunmaktadır.

2.9 HEREDİTER TROMBOFİLİK HASTALARDA KULLANILAN İLAÇLAR

2.9.1 DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH'ler; deltaparin, enoxiparin, tinzaparin vs.) anfraksiyone heparinin (UFH) güvenilir, emniyetli ve daha az yan etkisi olan bir alternatifidir. Standart heparinin enzimatik manipulasyonu ile eşdeğer düzeyde antifaktör Xa aktivitesi olan; fakat antitrombin aktivitesi hiç olmayan ya da çok az olan daha düşük molekül ağırlıklı moleküller elde edilir. LMWH'lerin yarı ömürleri daha uzundur ve antifaktör Xa aktivitesi ile vücut ağırlığı arasında subkutan yolla uygulanan anfraksiyone heparine göre daha yüksek oranda korelasyon mevcuttur. Fakat gebe hastalarda antifaktör Xa aktiviteleri takip edilmelidir. Bu hastalarda bağlanma, dağılım, metabolizma ve atılım çok daha fazla değişkenlik

göstermektedir. LMWH'ler (gebelik kategorisi B) plasentadan geçmez ve anne sütüne karışmaz. LMWH'lerle ilişkili daha düşük bir kanama riski mevcuttur. Ne var ki, terapötik LMWH uygulamalarından sonra 18-24 saat içinde rejyonel anestezi kontrendikedir. Dolayısıyla 34-36. gebelik haftalarında veya preterm doğum beklentisi olan hastalarda LMWH'lerin kesilmesi uygun olacaktır. Protamin kanamayı azaltabilse de LMWH'lerin antifaktör Xa aktivitesini geri çevirmekte o kadar da etkili değildir. LMWH'in her 100 antifaktör Xa ünitesi için için 1 mgr dozunda protamin a PTT değerlerini normale getirebilir; fakat antifaktör Xa düzeyleri yalnızca %80 geri çevrilebilir [216,217]. LMWH alanlarda tip 2 heparin induced trombositopenia riski de düşüktür; fakat yine de trombosit sayıları 4. günden 14. güne kadar her 2-3 günde bir kontrol edilmelidir [218-220].

2.9.2. ASETİL SALİSİLİK ASİT

Trombosit agregasyonunu inhibe ederek trombo-profilaktik etki gösterir. Aspirin tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak trombotik etki ile gebelik kaybı yaşadığı düşünülen hastalarda kullanmanın faydalı olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur [221]. Gebelikte ilk trimester yüksek doz kullanımını 2-3 kat artmış gastroşizis riski ile ilişkilendiren çalışmalar vardır [222]. Aspirinin geç gebelik komplikasyonları içinde, özellikle hipertansif bozukluklarda daha önceden benzer problemler yaşayan hastalara verilmesi literatürde de geniş yer bulmakta ve önerilmektedir.

2.9.3. METİONİNDEN FAKİR DİYET

2.9.3.1. Homosisteinemi Tedavisine İlişkin Yaklaşımlar

Artmış homosistein konsantrasyonunun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir [223]. Ağır hiperhomosisteinüri tedavisinde B₆ vitamininin etkili olduğu, homosistein düzeyini %50 düşürebileceği, vasküler olayları azaltabileceği bildirilmiştir. Pridoksine dirençli bireylerde folik asit (B₉ vitamini) ve B₁₂ vitamini suplementasyonunun faydalı

olabileceği belirtilmiştir [224]. Bununla birlikte bu yönde en etkili madde folik asittir. Folik asidin B₆ vitamini ve B₁₂ vitamini ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir. Folik asit, B₁₂ vitamini ile birlikte kullanılırsa, plazma homosistein seviyesini %32, tek başına kullanılırsa %25 oranında düşürür. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 µg'lık doz arasında fark bulunamamıştır. Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400 µg folat içeren multivitamin preparatlarının (içinde B₆ ve B₁₂ vitamini olan) tedavi için yeterli olduğu ileri sürülmüştür [223]. Vitamin desteğine ek olarak, Deminice ve ark. [225], düşük metiyonin alımının plazma homosistein düzeyini düşürebileceğini bildirmişlerdir. Homosisteinin tek öncüsü metiyonindir. Diyetle alınan protein ise metiyoninin ana kaynağıdır. Hücre içinde, metiyonin birçok metilasyon reaksiyonu için metil grubu sağlayan S-adenozilmetiyonine, o da S-adenozilhomosisteine dönüşür. S-adenozilhomosistein homosisteine metabolize olur. Homosistein ise ya tekrar metiyonine remetillenir ya da transsülfürasyon yolunda sisteine ve sülfata dönüşür. Tek oral doz serbest metiyonin, saatler içinde, doza bağımlı olarak plazma total homosistein konsantrasyonunu artırır. Verhoef ve ark. proteinden zengin diyetle alınan proteine bağlı metiyoninin, postprandiyal plazma total homosistein konsantrasyonunu arttırdığını saptamışlardır. Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan müdahale çalışmalarında yüksek proteinli diyetlerin veya saf metiyonin supplementlerinin etkisi araştırılmıştır. Diyete eklenen alışla gelmiş proteine bağlı metiyonin alımının 4-6 katı dozunda saf metiyonin açlık total homosistein konsantrasyonunu arttırdığı; buna karşılık düşük dozların böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Yüksek protein ile düşük protein alımının karşılaştırıldığı müdahale çalışmalarının sonucunda ya bir etki gözlenmemiş ya da açlık total homosistein düzeyinin düştüğü görülmüştür. Bu çalışmalarda diyetle daha yüksek miktarda protein alımının açlık plazma total homosistein konsantrasyonunu arttırmaması birkaç şekilde yorumlanabilir. İlki, ratlarda olduğu gibi, insanlar da gelişmiş homosistein katabolizması ile artan metiyonin alımına adaptasyon geliştirebilirler. Böylece gece boyunca total homosistein azalabilir. İkincisi, serinin metiyonine oranının ya da sisteinin metiyonine oranının yüksek olması, postprandiyal total homosistein artışını düzenleyebilir. Böylece açlık total homosistein düzeyinin etkilenmemesi sağlanabilir. Üçüncüsü, yüksek protein

alımıyla ilişkili olarak ekstra B vitaminleri alımı metiyoninin total homosistein düzeyini arttırıcı etkisini dengeleyebilir. Verhoef ve ark. kardiyovasküler hastalık riski üzerine yüksek plazma total homosistein konsantrasyonunun etkisini araştırdıkları çalışmalarının sonucunda yüksek proteinli diyetin gün içinde total homosistein konsantrasyonunu arttırdığını; ancak açlık total homosistein konsantrasyonunu arttırmadığını saptamışlardır [226].

Sağlıklı bireylerde oksidatif stress ile ilişkili hiperhomosisteinemiye bağlı vasküler lezyonlardan korunmada, serbest radikal inhibitörü olması nedeniyle C vitamininin etkin olabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada da preeklampside korunmada C ve E vitamini suplementasyonunun faydalı olabileceği saptanmıştır [224].

Konjenital hiperkoagülasyonu olan hastalarda vitamin suplementasyonuna ek olarak antikoagülant tedavisinin de önerilebileceği bildirilmiştir. Bu profilaksi, birinci trimester boyunca kalsiparin tedavisini, ikinci trimester boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisini, üçüncü trimester boyunca ve postpartum dönemde de kalsiparin tedavisini içermektedir [224].

3.BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya dahil edilen hastalar Ocak 2000 - Haziran 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Maternal-Fetal Tıp Ünitesine başvuran yüksek riskli gebelik kategorisinde değerlendirilen 1180 hasta arasından seçilmiştir. Aynı yıllar arasında Anabilim dalında toplam 13728 gebelik takibi ve doğumu gerçekleştirilmiştir. Bu 1180 hastanın 813'üne değişik nedenlerle herediter trombofili taraması yapılmıştır.

Çalışmanın hedefleri şu şekilde idi:

1. Herediter trombofililer ile erken fetal kayıplarının ilişkisini araştırmak
2. Herediter trombofililer ile genetik problemlili fetus ilişkisini araştırmak
3. Herediter trombofililer ile perinatal gebelik komplikasyonlarının ilişkisini araştırmak
4. Tüm bu ilişkilerin düşük molekül ağırlıklı heparin (+aspirin) tedavisi ile sonuçların ne

şekilde gelişeceğini incelemek

Hasta grupları incelen herediter trombofili test sonuçlarına göre:

- Karşılaştırma Grubu (normal)
- Heterozigot
- Compound Heterozigot
- Homozigot olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

Hasta Verilerinin Toplanması

Hastaların obstetrik öykülerine, perinatal morbidite ve mortalite sonuçlarına, son gebelikte aldığı tedaviye “veri tabanı” üzerinden ve gerekli durumlarda;

- Hasta dosyaları taranarak
- Hastalar telefon ile aranıp anket formu doldurularak

- Elektronik kayıt sistemi incelenerek (Epikrizler, ilaç raporları, doğum raporları)
- Doğum kayıt defterleri incelenerek
- Ameliyathane, günlük cerrahi kayıt defteri incelenerek ulaşıldı

Hastaların Laboratuvar inceleme sonuçlarına;

- Hasta dosyalarından
- Elektronik laboratuvar sonuçları kayıt sisteminden
- Doğum defterlerinden ulaşıldı

Çalışmaya Alınma/Alınmama Kriterleri:

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Ocak 2000 – Haziran 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında muayene olmuş olması ve herediter trombofili mutasyonları açısından araştırılmış olması
- Hastaların son gebeliklerinin Hacettepe Üniversitesinde sonuçlanmış olması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- Hastanın gebeliğinin başka bir hastanede sonuçlanmış olması
- Bilinen genetik bir translokasyon taşıyıcılığı olması
- Bilinen uterin anomalisinin olması
- Bilinen klinik açıdan anlamlı myomunun olması

Toplanılan verilerden hastanın;

- Yaşı
- Geçmiş obstetrik öyküsü (gravida, parite, abortus, D&C, intaruterin ex, postpartum ex, preterm doğum, ektopik, yaşayan sayısı)
- Geçmiş obstetrik komplikasyonlar öyküsü (preterm eylem, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramnios, polihidramnios, ölü doğum, preeklampsi, eklampsi)
- Son gebeliğinin sonucu
- Herediter trombofili paneli
- Hastanın almış olduğu tedavi biçimi değerlendirme için alınmıştır.

Hasta Değerlendirme Kriterleri:

- Hastanın son gebeliğinden önceki gebelikleri herediter trombofili varlığında tekrarlayan erken fetal kayıpları, genetik problemlili fetus varlığını ve perinatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.
- Hastanın son gebeliğinin sonucu herediter trombofili varlığında düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin etkinliğini ortaya koymak üzere ayrı tutulmuştur.
- Son gebeliğin kullanıldığı kısım araştırmacı için prospektif hasta takiplerini, tez öğrencisi için retrospektif hasta değerlendirmesini içermektedir.

Herediter trombofili varlığı ile erken fetal kayıpları, genetik problemlili fetus ve perinatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için son gebelikten önceki gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Herediter trombofili pozitif hastalara verilen düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz asetil salisilik asit tedavisinin perinatal sonuçlar üzerine olan etkisini araştırmak için Hacettepe Üniversitesi'nde takip edilen son gebeliklerinin sonuçları kullanılmıştır.

Obstetrik öyküsünde ASRM 2008 kriterleri doğrultusunda 22. haftadan küçük, en fazla bir yaşayan olması şartıyla, ardışık iki veya daha fazla erken gebelik kaybı olan hastalar, ya da ACOG 2000 kriterleri doğrultusunda ardışık veya ardışık olmayan en az üç erken gebelik kaybı, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul edildi. Bu şekilde hem literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırma yapma imkanı sağlandı, hem de kendi hasta popülasyonumuzun özellikleri neticesinde literatüre kazandırılması planlanan sonuçlar elde edildi. RCOG'un 2005 kriterlerine uygun kapsamda, her bir erken gebelik kaybı grubu da yeni fikirlerin oluşması, literatürde sayı, tekrarlama şekli (üst üste ya da ardışık olmayan) konusunda konsensus olmaması neticesinde, bu olguların da incelenmesi gerektiği araştırmacının önerileri arasında yer almaktadır.

Genetik problemlili fetus, konsepsiyonun oluşumundan itibaren, doğumun gerçekleşmesine anına kadar olan, intrauterin hayatta fetusu değişik seviyelerde etkileyen ve sonucunda geniş bir spektrum çerçevesinde yapısal, genetik olarak hatalı, metabolik ve zihinsel ve bedensel gelişimi olumsuz yönde etkileyecek kusurlu

bebekleri ifade etmektedir. Burada genetik problemden kastedilen, belirtildiği üzere gelişimin ilk basamaklarından itibaren maternal, paternal ya da her ikisinden kaynaklı genetik aktarımın neticesinde ya da teratolojik etkilerin fetusun kromozom sayılarını, gen dağılımlarını veya protein ekspresyonunu olumsuz yönde etkilemesi sonucu meydana gelmesidir. Genetik olarak etkilenmiş fetal hücrelerin önemli yapısal proteinleri az veya çok eksprese etmeleri, gelişim sürecinde hayati öneme sahip apoptoz ve aponekroz basamaklarının normal sürecinden farklı olarak aktive ya da deaktive edilmesi, genetik olarak etkilenmiş fetusların oluşmasına, bu da sonuçta yapısal ve kromozomal düzeyde anormalliklerin meydana gelmesine neden olmaktadır.

Genetik problemlili fetus kavramı ise üç ana alt başlık altında ele alınmıştır:

1. Yapısal Anomaliler
2. Kromozom Anomalileri
3. Gen Mutasyonları

Yapısal anomaliler gözle görünür anormallikleri (ör: gastroşizis, ekstremite kısalıkları, mikrosefali vs.) kapsamaktadır. Kromozomal anomaliler 46,XX veya 46 XY kromozom setlerinin sayısal bozukluklarını (ör: 47, XY tri 21, 69,XXX, 45, X0) ifade etmektedir. Gen mutasyonları da tek gen hastalıklarını ya da değişik düzeylerde kromozomların içinde meydana gelen hataları (ör: tay-sacks hastalığı, kistik fibrozis, 46, XY del 22q, 46 XX, inv 4p vs.) açıklamaktadır.

3.2. Yöntem

DNA İzolasyonu: Hasta ve aile bireylerinden EDTA'lı tüpe alınan 10 cc periferik kanlardan DNA izolasyon kitleri ve gerektiği durumlarda standart manual metodlarla genomik DNA izole edilmekte ve araştırmada kullanılmak üzere -20°C de saklanmaktadır.

RT-PCR'la Mutasyon Tarama: İnsan genomundaki MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FAKTÖR V G1691A, FAKTÖR II G20210A SNP'leri tesbit edebilmek için (Fluorescence Resonance Energy Transfer) FRET tekniği ile Real-time PCR kullanılarak hızlı tespit yöntemi kullanılmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışma SPSS 15.0for Windows programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar ki kare analizi ile yapıldı. Pearson ki-Kare analizinin koşulları sağlanamadığı durumlar dört gözlü tablolar için Fisher exact test, çok gözlü tablolarda Monte carlo exact test ile yorumlandı. Alfa anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

3.4. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü 24.09.2009 tarihinde toplanan Hacettepe Üniversitesi Senatosu Etik Kurulunca uygun görülmüştür.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya Ocak 2000 - Haziran 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. Maternal - Fetal Tıp ünitesine başvuran hastalardan, Faktör V Leiden enzim mutasyonu (FVL), Protrombin G20210A enzim mutasyonu, Metilentetrahidrofolat Redüktaz enzim mutasyonları C677T ve A1298C (MTHFR) açısından incelenmiş 813 hasta dahil edilmiştir. (Maternal-fetal tıp ve hematoloji veri tabanı). Çalışma popülasyonunun temel özellikleri ve obstetrik hikayeleri tablo 4.1.1’de verilmiştir:

Tablo 4.1.1 Hastaların Yaş Ortalaması ve Obstetrik Hikaye Özellikleri

	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	31,2	5,2	31	17	45
Gravida	3,1	1,7	3	1	14
Parite	1,1	1,0	1	0	6
Abortus sayısı	1,0	1,4	0	0	8
Boş gebelik	0,0	0,3	0	0	4
Ektopik gebelik	0,0	0,2	0	0	2
Molar gebelik	0,0	0,1	0	0	1
İntrauterin ex	0,2	0,6	0	0	4
Postpartum ex	0,2	0,6	0	0	5
Tıbbi terminasyon	0,1	0,3	0	0	3
D&C	0,0	0,2	0	0	2
Yaşayan bebek	0,9	0,7	1	0	5

Gravidası 1 olan gebeler çıkarıldığı zaman geriye kalan gebelerin obstetrik hikayelerinde erken gebelik kaybı en az bir kere 386 (%47,5) hastada, en az iki kere (sırası önemli değil) 218 (%26,8) hastada, en az üstü üste iki kere 199 (%24,5) hastada görülmüştür. Üç yüz kırk altı (%42,6) hastanın son gebeliği hariç en az bir yaşayan sağlıklı çocuğu mevcuttu. Obstetrik öyküde en az bir yaşayan sağlıklı çocuğu ve üst üste iki kere erken gebelik kaybı olan 76 (%9,3) hasta vardı.

Hastaların 176’sında (%21,6) değişik genetik problemlili fetus hikayesi mevcuttu. Fetal genetik problemlerin %3,3’ü kromozom anomaliler, %2,0’si gen mutasyonlar,

%16,3'ü yapısal anomaliler idi. Santral sinir sistemi %5,2, Kardio-vasküler sistem %3,4, Kromozomal anomaliler %3,3, Genito-üriner sistem anomalileri %3,0 oranlarında en sık gözlenen anomaliler idi. (Tablo 4.1.2). Fetusun yapısal anomalilerin %11,2'si orta hat defekt idi (orta hat defektleri: nöral tüp defektleri, kardiak konotrunkal anomaliler, karın ön duvarı defektleri).

Tablo 4.1.2 Fetal Genetik Problemlerin Sayı ve Yüzde Dağılımı

Genetik Problemlerin Tipleri		
1.Yapısal Anomaliler	Sayı	%
Santral sinir sistemi	42	5,2
Kardio-vasküler sistem	28	3,4
Genito-üriner sistem	24	3,0
Diafragma hernisi	9	1,1
Karın ön duvarı defektleri	6	0,7
İskelet anomalileri	5	0,6
Çoklu fetal anomaliler	5	0,6
Yüz anomalileri	3	0,4
Gastro-intestinal sistem anomalileri	1	0,1
2.Kromozom Anomalileri	27	3,3
3.Gen Mutasyonları (Tek/Çoklu?)	16	2,0
4.Diğer Kompleks Problemler		
Non-immun hidrops fetalis	8	1,0
Genodermatozlar	2	0,2

Obstetrik öyküde hastaları perinatal komplikasyonları; preterm eylem 99 (%12,2), gebeliğin hipertansif hastalıklarından herhangi biri 46 (%5,6), erken membran rüptürü (EMR) 26 (%3,2), oligohidramnios 21 (%2,6), intrauterin gelişme geriliği (IUGR) 20 (%2,5), polihidramnios 8 (%1,0), ablasyo plasenta 2 (% 0,2) hastada mevcuttu (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3 Perinatal Komplasyonların Dağılımları

Perinatal Komplasyonlar	Sayı	%
Preterm eylem	99	12,2
Hipertansif bozukluklar	46	5,6
Erken membran rüptürü	26	3,2
Oligohidramnios	21	2,6
İntrauterin gelişme geriliği	20	2,5
Polihidramnios	8	1,0
Ablasyo plasenta	2	0,2

Obstetrik öyküde geç gebelik kayıpları (>22 hafta) en az bir intrauterin ex 128 (%15,7), en az bir postpartum ex 101 (%12,4) hastada mevcuttu. Hastaların 57'sinde (%7,0) en az bir tıbbi terminasyon hikayesi vardı.

Tablo 4.1.4'de MTHFR enziminin alt polimorfizm grupları için homosistein, folik asit ve vitamin B12 değerleri ve bunların p değerleri görülmektedir.

Tablo 4.1.4 MTHFR C677T ve MTHFR A1298C Enzim Mutasyonu Olan Hastalarda Homosistein, Folik Asit ve Vitamin B12 Dağılımları

MTHFR C677T		N	Ortalama	SD	Ortanca	p
Homosistein	Normal	235	8,2	5,5	7,5	0,132
	Heterozigot	117	9,3	7,4	8,0	
	Homozigot	24	9,4	4,4	8,7	
Folik Asit	Normal	251	17,4	56,9	13,5	0,288
	Heterozigot	120	32,3	181,9	14,3	
	Homozigot	22	14,1	6,1	15,4	
Vitamin B12	Normal	253	321,9	155,6	282,5	0,418
	Heterozigot	119	322,2	258,5	280,0	
	Homozigot	22	267,3	113,9	236,6	
MTHFR A1298C						
Homosistein	Normal	321	8,7	6,4	7,5	0,536
	Heterozigot	43	7,9	3,0	7,5	
	Homozigot	8	9,4	3,5	8,9	
Folik Asit	Normal	334	23,3	119,6	14,1	0,203
	Heterozigot	46	13,8	5,2	12,8	
	Homozigot	8	10,9	5,7	7,6	
Vitamin B12	Normal	335	324,3	201,1	281,0	0,451
	Heterozigot	46	294,1	120,4	271,5	
	Homozigot	8	239,8	51,7	247,0	

MHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonu değerlendirme sonuçlarında homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzey ortalamalarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Bkz. Tablo 4.1.4).

Hastaların herediter trombofili paneli incelendiğinde MTHFR C677T'de %7,8 homozigot, %36,5 heterozigot, MTHFR A129C8'de %4,6 homozigot, %22,5

heterozigot enzim mutasyonu olduğu görülmüştür. Hastaların %58,3'ünde MTHFR enzim mutasyonlarından herhangi biri mevcuttur (Tablo 4.1.5).

Tablo 4.1.5 MTHFR Enzim Mutasyonları Dağılımı

MTHFR Enzim Mutasyonu	Sayı	%
Normal	338	41,7
Homozigot C677T	69	8,5
Homozigot A1298C	37	4,6
Heterozigot C677T	189	23,3
Heterozigot A1298C	79	9,7
Heterozigot 677+1298 (compund heterozigot)	99	12,2
Toplam	811	100

Faktör V Leiden enzim mutasyonu hastaların %1,6'sında homozigot %18,1'inde heterozigot, Protrombin G20210A enzim mutasyonu ise hastaların %4,0'ünde heterozigot olarak saptanmıştır. Hastaların %23,1'inde Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A enzim mutasyonları heterozigot olarak gözlenmiştir (Tablo 4.1.6).

Tablo 4.1.6 Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A Enzim Mutasyonu Dağılımı

Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A Enzim Mutasyonu	Sayı	%
Normal	619	76,9
Homozigot Faktör V Leiden	13	1,6
Homozigot Protrombin G20210A	2	0,2
Heterozigot Faktör V Leiden	142	17,6
Heterozigot Protrombin G20210A	26	3,2
Heterozigot Faktör V Lieden + Protrombin G20210A	3	0,4
Toplam	805	100

Hastaların %33,5'i son gebelikleri öncesindeki gebeliklerinde; düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) (Clexane 0,2, Fraxiparin 0,3 veya İnnohep 0,35cc/gün®), düşük doz asetil salisilik asit (babyprin, coraspirin, 80-100mg/gün®), metioninden kısıtlı diyet veya bunların bir arada olduğu tedavilerden herhangi birini almışlardır. Tedavi seçeneklerinden; %78,2'sine (n=636) LMWH, %79,1'ine (n=642) düşük doz aspirin, %76,9'una (n=625) LMWH + Aspirin ve hiperhomosisteinemi olduğu düşünülen vakalar %45,3 (n=368) olup bu hastalara da

metioninden kısıtlı diyet verilmiştir. Hastaların son gebeliklerinde ünitemiz tarafından %80,0'ine düşük doz LMWH + düşük doz aspirin tedavisi verilmiştir. Hastaların son gebelikleri araştırmacı açısından prospektif çalışma niteliğinde olup, herediter trombofili enzim mutasyonları neticesinde meydana gelen komplikasyonların belirtilen tedavi modaliteleri ile sonuçlarının karşılaştırıldığı ana grubu oluşturmaktadır.

4.2. Grupların Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalar gebelik öykülerine göre 3 ana gruba ayrılmıştır:

1. Normal obstetrik öyküsü olan 'karşılaştırma grubu'

2. 'En az bir fetal kayıp' öyküsü olanlar

3. 'Genetik problemlili fetus' veya tıbbi terminasyon öyküsü olanlar

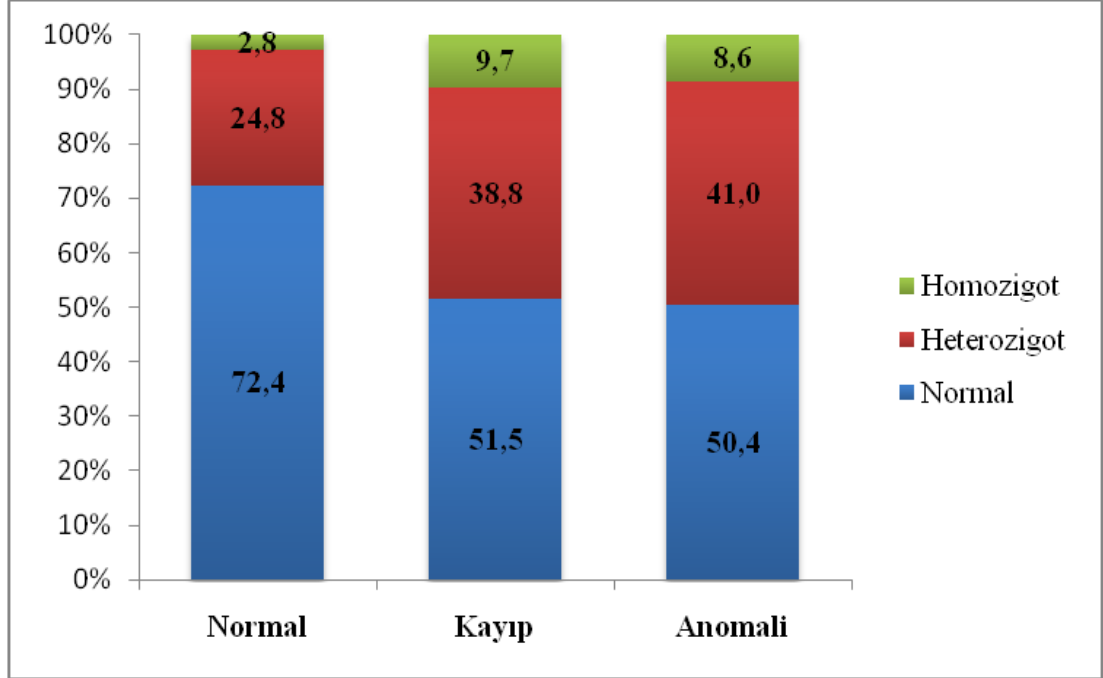
Hastaların 413 tanesinde (%59,2), gebelik hikayelerinin herhangi bir dönemimde en az bir fetal kaybı olduğu, 139 tanesinde (%19,9) en az bir genetik problemlili fetus ya da tıbbi terminasyon öyküsü olduğu görülmüştür. Hastaların 146'sında (%20,9) daha önceki gebeliklerinde erken fetal kayıp, genetik problemlili fetus ya da geç gebelik komplikasyonlarından herhangi biri mevcut değildi. Bunlar karşılaştırma grubu olarak kullanılmıştır (Tablo 4.2.1)

Tablo 4.2.1 Obstetrik Öykülerine Göre Hasta Grupları

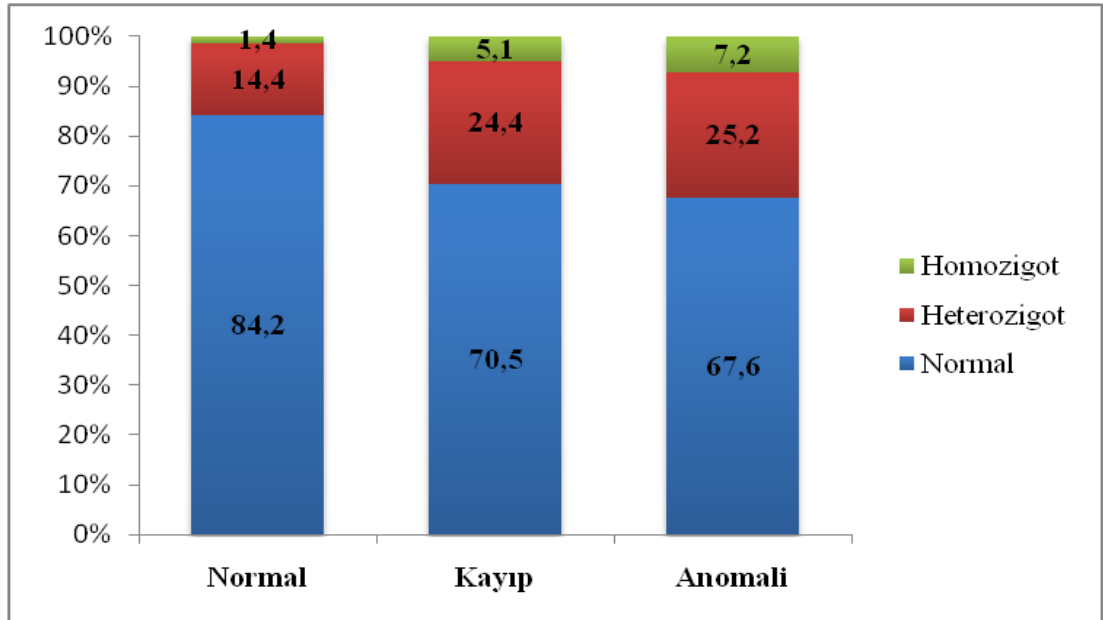
Gebelik Öyküsü	Sayı	%
Normal obstetrik öykü	146	20,9
En az 1 fetal kayıp öyküsü	413	59,2
En az 1 genetik problemlili fetus öyküsü	139	19,9
Toplam	698	100,0

MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot mutasyonları erken fetal kayıp ve genetik problemlili fetus bulunan gruplarda istatistiksel olarak önemli oranda artmış bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.007$). Ayrıca MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları bu gruplarda istatistiksel olarak önemli olmamasına rağmen daha yüksek oranlarda gözlemlenmiştir (Şekil 4.1-4.2). Birleşik (compound) heterozigot (677/1298) görülme sıklığı ise her iki grupta da istatistiksel

olarak önemli biçimde görülmektedir ($p<0.001$). Tablo 4.8’de MTHFR enzim mutasyonlarının dağılımı verilmektedir.



Şekil 4.1 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR C677T Enzimi



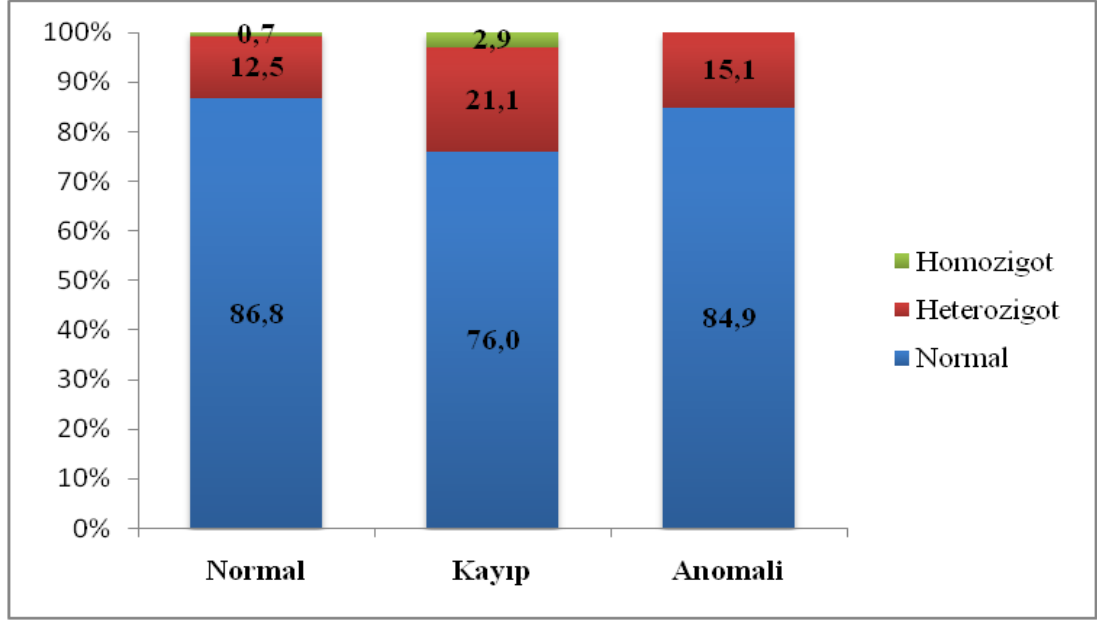
Şekil 4.2 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR A1298C Enzimi

Tablo 4.2.2 Obstetrik Öykü Gruplarında MTHFR C677T – MTHFR A1298C Enzim Mutasyonları

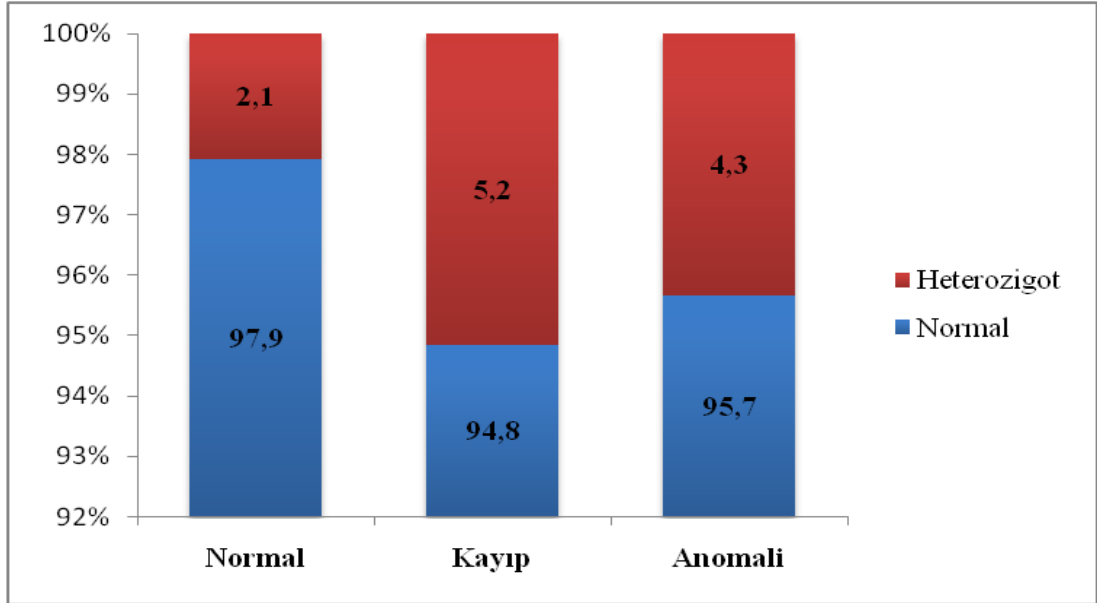
	Normal		Kayıp		Anomali	
	N	%	N	%	N	%
Normal	94	64,4	147	35,7	46	33,3
Homozigot 677	5	3,4	42	10,2	13	9,4
Homozigot 1298	2	1,4	21	5,1	10	7,2
Heterozigot 677	24	16,4	105	25,5	34	24,6
Heterozigot 1298	10	6,8	45	10,9	14	10,1
Heterozigot 677+1298	11	7,5	52	12,6	21	15,2
Toplam	146	100	412	100	138	100

Gruplar faktör V Leiden mutasyonu açısından değerlendirildiğinde, homozigot mutasyon görülme sıklığı erken fetal kayıp grubunda istatistiksel olarak önemli biçimde ($p<0.01$) artış göstermektedir. Aynı bulgu genetik problemlili fetus grubunda söz konusu değildir. Heterozigot mutasyon görülme sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak fark göstermemektedir (Şekil 4.3). Protrombin G20210A mutasyonu, gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir ($p<0.299$) (Şekil 4.4).

Faktör V Leiden heterozigot ve Protrombin G20210A heterozigot mutasyonlarının birlikte görülme sıklığı erken fetal kayıp grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli değildir; zira daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.



Şekil 4.3 Obstetrik Öykü Gruplarında Faktör V Leiden Enzimi

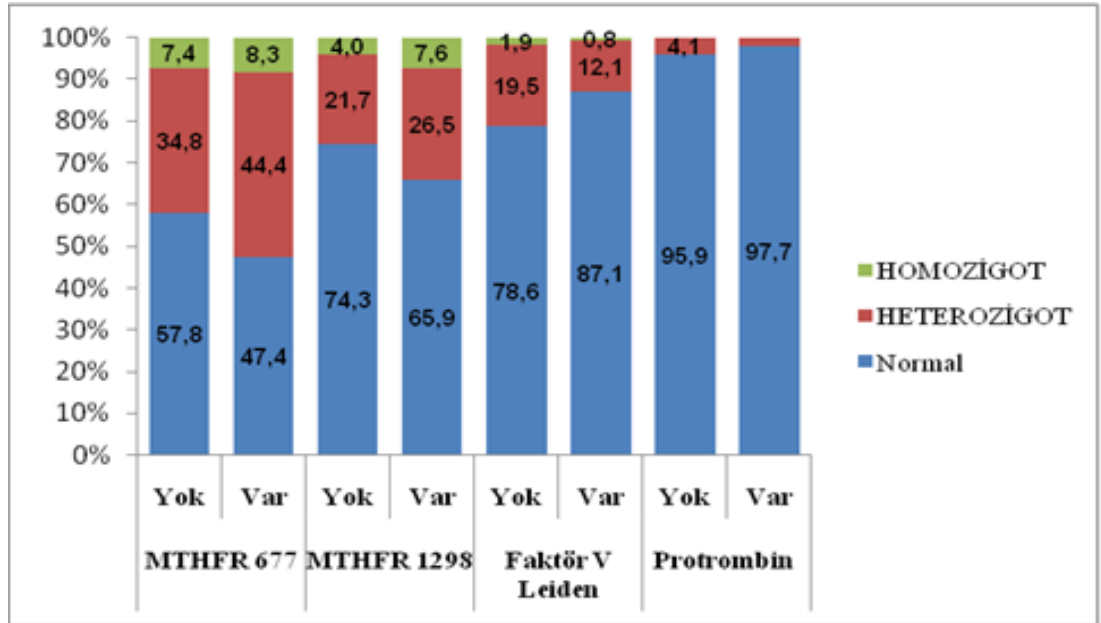


Şekil 4.4 Obstetrik Öykü Gruplarında Protrombin G20210A Enzimi

Tablo 4.2.3 Obstetrik Öykü Gruplarında Faktör V Leiden – Protrombin G20210A Enzim Mutasyonları

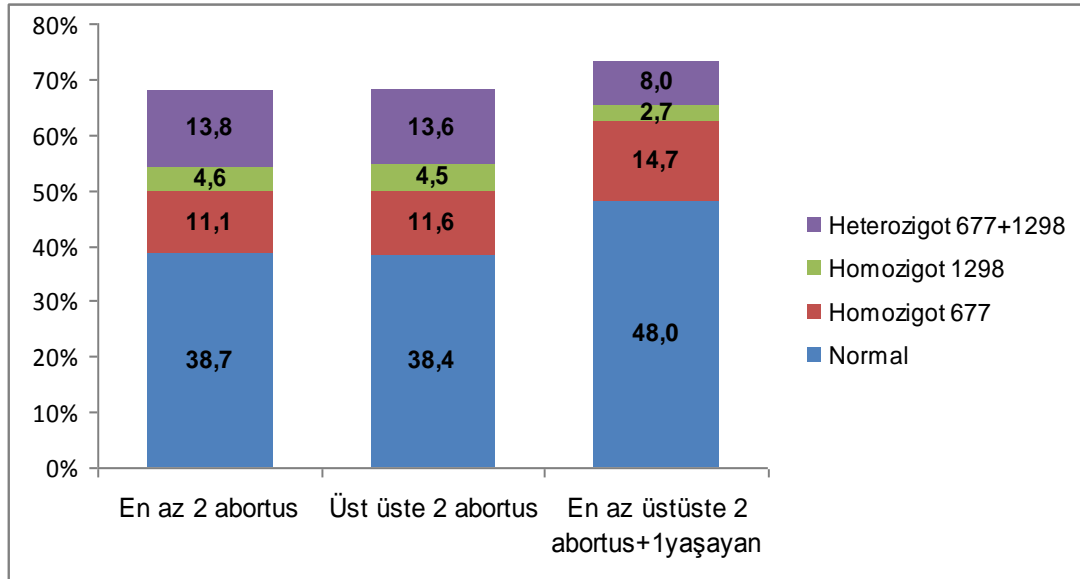
	Normal		Kayıp		Anomali	
	N	%	N	%	N	%
Normal	122	84,7	294	72,1	112	81,2
Homozigot FVL	1	0,7	12	2,9	0	0,0
Heterozigot FVL	18	12,5	83	20,3	20	14,5
Heterozigot P20210A	3	2,1	16	3,9	6	4,3
Heterozigot FVL+P20210A	0	0,0	3	0,7	0	0,0
Toplam	144	100	408	100	138	100

Genetik problemlili fetus grubunda kromozom anomalileri ve gen mutasyonları olan hastalar çıkarıldığında sadece yapısal anomalisi olan gebelikler incelenmiş olmaktadır. Buna göre bu hasta grubunda MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonunun istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olduğu görülmektedir ($p < 0.063$) (Şekil 4.5).

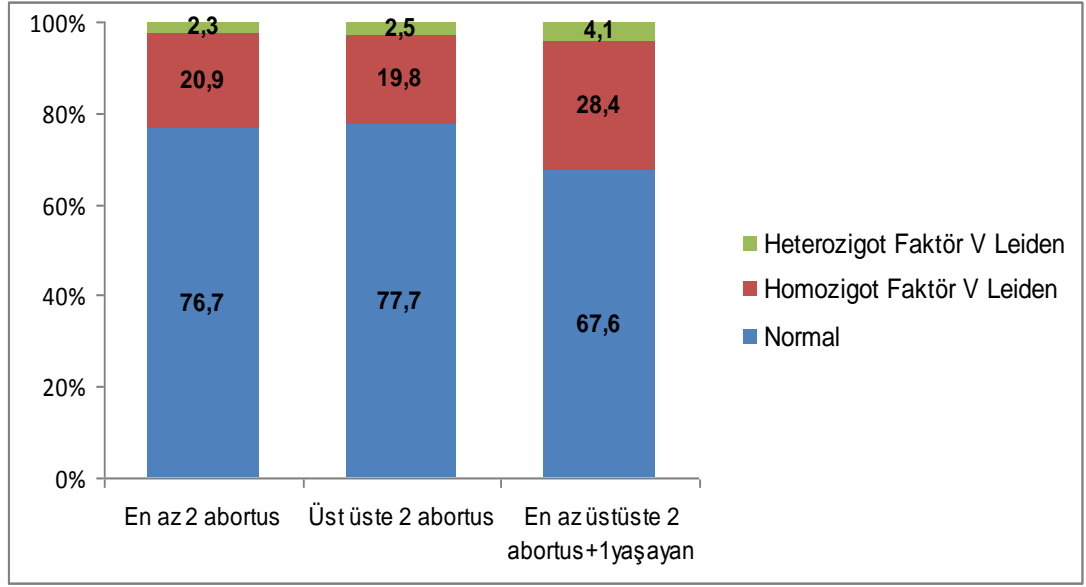


Şekil 4.5 İzole Yapısal Anomali Grupları İle Hereditör Trombofili Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışma grubundaki hastaların erken fetal kayıp sayıları literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmak üzere en az bir veya daha fazla, en az iki abortus (sırası önemli değil), en az üst üste iki abortus ve gebelik öyküsünde sağlıklı çocuğu olup en az iki üst üste abortusu olan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Hasta grupları MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonları ve Faktör V Leiden enzim mutasyonları olmak üzere iki ana grup halinde incelenmiştir. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonları normal, homozigot ve compound heterozigot olarak gösterilmiştir. Faktör V Leiden enzim mutasyonları ise homozigot ve heterozigot olarak gösterilmiştir. Hasta sayısı yeterli düzeyde olmadığı için Protrombin G20210A enzim mutasyonları ve sonuçları verilememiştir. Her iki enzim mutasyonu grubundaki hastalar sadece grupları içinde olduğu enzim mutasyonlarını taşımaktadırlar. Diğer enzim mutasyonlarından herhangi birini taşıyan hastalar analize dahil edilmemiştir.



Şekil 4.6 MTHFR Enzim Mutasyonları İle İki ve/veya Daha Fazla Olan Erken Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması



Şekil 4.7 Faktör V Leiden Enzim Mutasyonları İle İki ve/veya Daha Fazla Olan Erken Gebelik Kayıplarının Karşılaştırılması

En az iki abortusu olan grup incelendiğinde, hem MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonlarında hem de Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda, karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır (sırasıyla $p < 0.561$ ve $p < 0.269$).

Üst üste iki abortusu olan gruplar incelendiğinde, hem MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonlarında hem de Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda, karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır (sırasıyla $p < 0.442$ ve $p < 0.370$).

Üst üste iki abortusu ve en az bir sağlıklı çocuğu olan hastalar incelendiğinde, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonlarında sınırda bir istatistiksel fark yakalanmıştır ($p < 0.179$). Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda ise karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır ($p < 0.009$) (Şekil 4.6 ve 4.7).

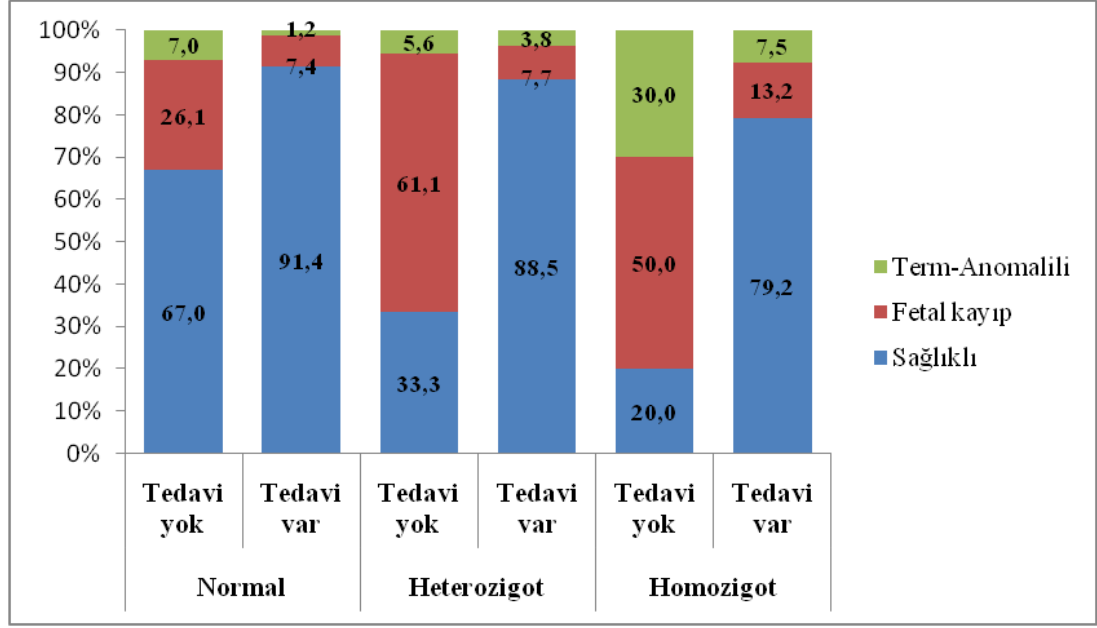
4.3. Tedavi Durumuna Göre Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

812 hastanın son gebeliklerinde tedavi alıp almadıkları ve bunların bu duruma göre gebelik sonuçları değerlendirildiğinde tedavi gruplarında erken fetal kayıp ve genetik problemlili fetus oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi almayanlarda son gebelikte erken fetal kayıp oranı %35,8, tedavi alanlarda %8,0, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %8,0, tedavi alanlarda %2,8 oranlarında görülmüştür. Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %56,2 oranında iken tedavi alanlarda %89,2 oranında görülmektedir.

Tablo 4.3 Son Gebeliğinde Tedavi Alan ve Almayan Hastaların Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

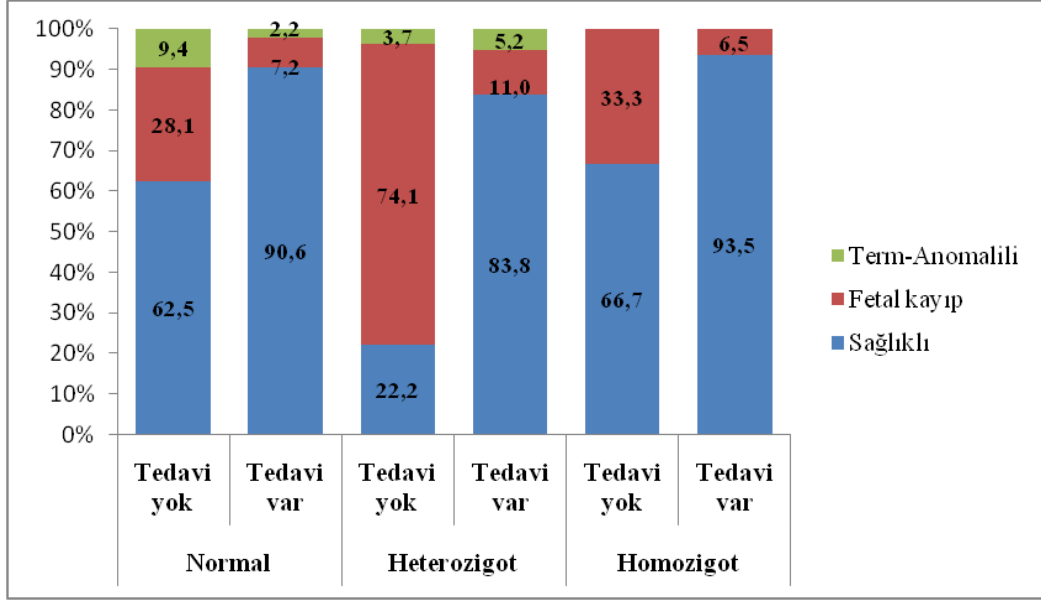
	Son Gebelik Durumda Tedavi			
	Yok		Var	
	N	%	N	%
Erken Fetal Kayıp	58	35,8	52	8,0
Genetik Problemlili Fetus	13	8,0	18	2,8
Eve Bebek Götürme	91	56,2	580	89,2
Toplam	162	100,0	650	100,0

Hastaların son gebelikleri esas alınarak hereditör trombofili panellerine bakılarak gebelik sonuçları tedaviye göre değişimleri incelenmiştir. MTHFR C677T mutasyonu bakılan hastalardan karşılaştırma grubunda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %26,1 iken tedavi alanlarda %7,4, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %7,0 iken, tedavi alanlarda %1,2, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %67,0 iken tedavi alanlarda bu oranın %91,4 olduğu görülmüştür ($p<0.001$). MTHFR C677T mutasyonu heterozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %61,1, tedavi alanlarda %7,7, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %5,6, tedavi alanlarda %3,8, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %33,3 iken, tedavi alanlarda %88,5 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). MTHFR 677 mutasyonu homozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %50,0, tedavi alanlarda %13,2, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %30,0, tedavi alanlarda %7,5, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %20,0 iken, tedavi alanlarda %79,2 olarak tespit edilmiştir ($p=0.001$) (Şekil 4.8).



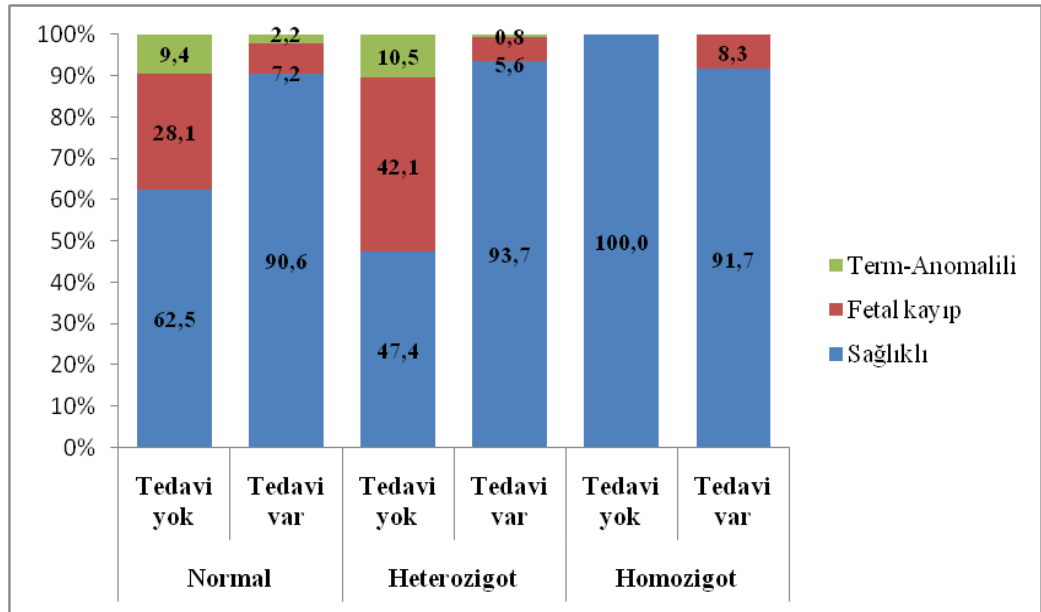
Şekil 4.8 MTHFR C67T7 Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması

MTHFR A1298C mutasyonu bakılan hastalardan enzim mutasyonu karşılaştırma grubunda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %28,1 iken tedavi alanlarda %7,2, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %9,4 iken, tedavi alanlarda %2,2, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %62,5 iken tedavi alanlarda bu oranın %90,6 olduğu görülmüştür ($p<0.001$). MTHFR A1298C mutasyonu heterozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %74,1, tedavi alanlarda %11,0, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %22,2, tedavi alanlarda ise %83,8 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). MTHFR A1298C mutasyonu homozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %33,3, tedavi alanlarda %6,5, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %66,7, tedavi alanlarda ise %93,5 olarak tespit edilmiştir ($p=0.115$) (Şekil 4.9).

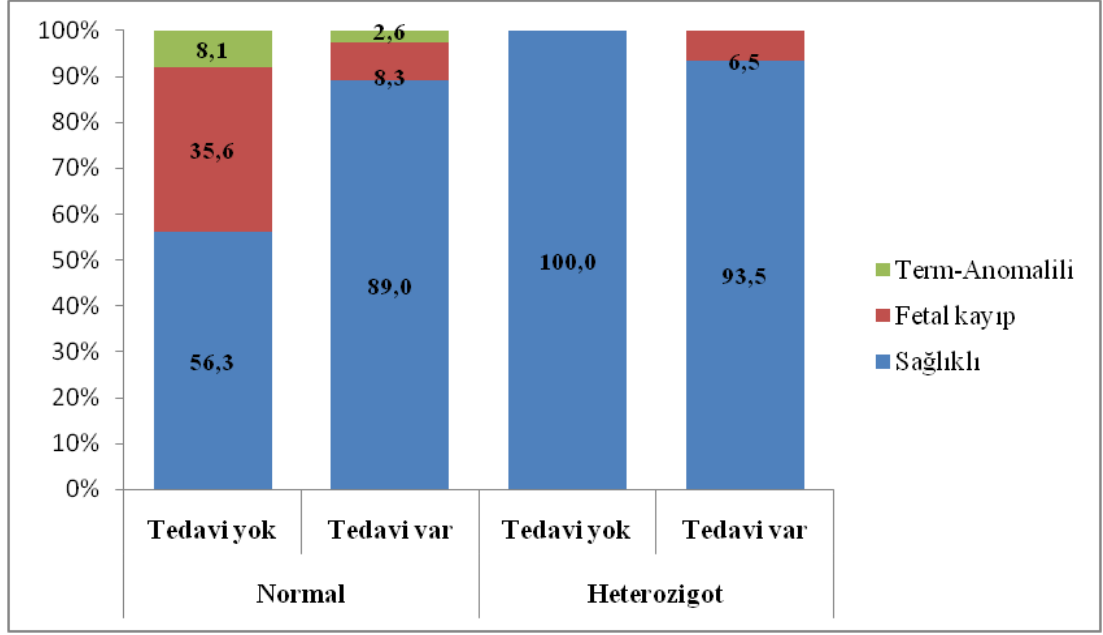


Şekil 4.9 MTHFR A1298C Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması

Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A enzim mutasyonu sonuç gruplarında da tedavi alanlarda, tedavi almayanlara göre eve bebek götürme oranı istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Gen mutasyonu olmayan grupta her ikisi için $p < 0.001$) (Şekil 4.10-4.11).



Şekil 4.10 Faktör V Leiden Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması

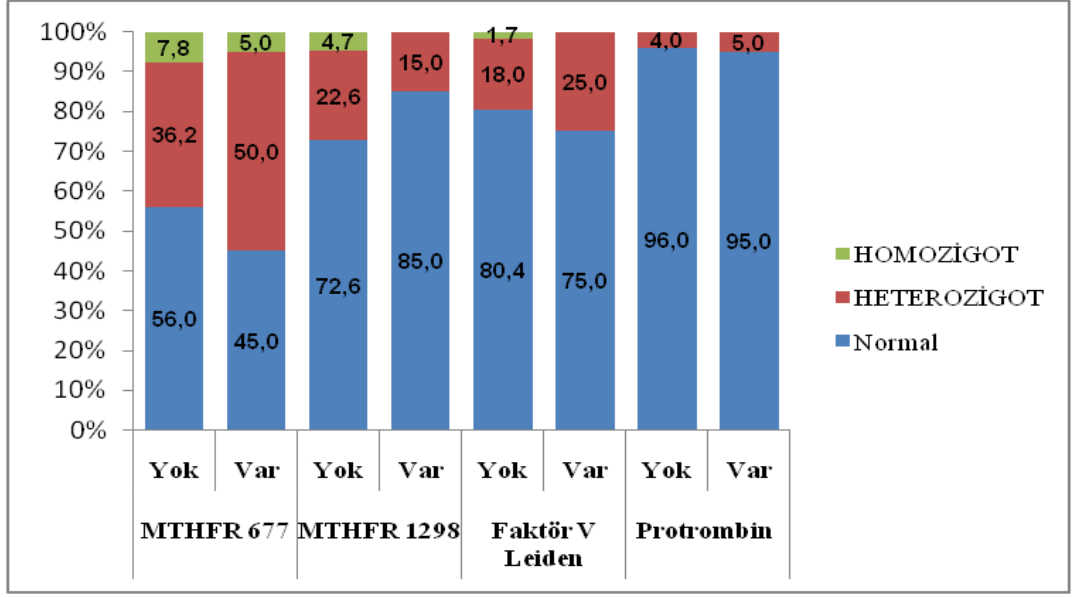


Şekil 4.11 Protrombin G20210A Enzim Mutasyonu Bakılan Hastaların Son Gebelik Sonuçlarının Tedavi Alan ve Almayan Gruplarla Karşılaştırılması

4.4. Perinatal Komplikasyonlar İle Herediter Trombofili Mutasyonları Sonuçları İlişkisinin İncelenmesi

4.4.1. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

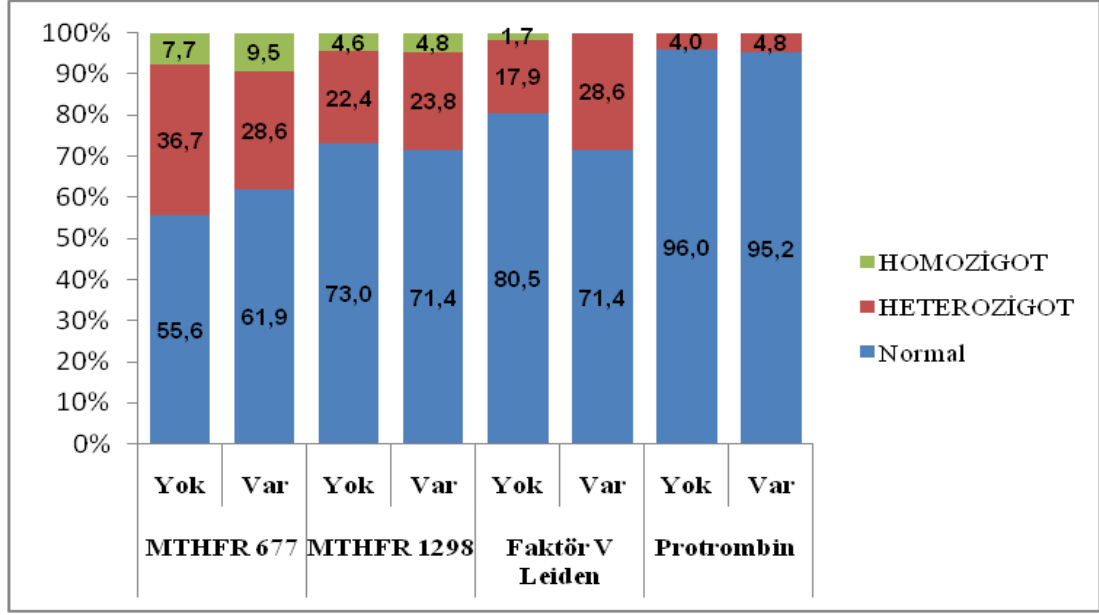
Hastalar MTHFR C677T enzim mutasyonu ve IUGR açısından incelendiğinde, gebelik hikayesinde IUGR saptanan 20 hastanın 9'unda (%45,0) MTHFR C677T enzim mutasyonu normal, 10'unda (%50,0) heterozigot, 1'inde de (%5,0) homozigot olduğu görülmüştür. Hastalar MTHFR A1298C enzim mutasyonu ve IUGR açısından incelendiğinde gebelik hikayesinde IUGR saptanan 20 hastanın 17'sinde (%85,0) MTHFR A1298C enzim mutasyonu normal, 3'ünde (%15,0) heterozigot olduğu görülmüştür. Homozigot gen mutasyonu olan herhangi bir gebede bu komplikasyon izlenmemiştir. Hastalar faktör V Leiden enzim mutasyonu ve IUGR açısından incelendiğinde gebelik hikayesinde IUGR saptanan 20 hastanın 15'inde (%75,0) faktör V Leiden enzim mutasyonu normal, 5'inde (%25,0) ise heterozigot olduğu görülmüştür. Homozigot gen mutasyonu olan herhangi bir gebede bu komplikasyon izlenmemiştir. Hastalar Protrombin G20210A mutasyonu ve IUGR açısından incelendiğinde gebelik hikayesinde IUGR saptanan 20 hastanın 19'unda (%95,0) Protrombin G20210A enzim mutasyonu normal, 1'inde (%5,0) heterozigot olduğu görülmüştür. IUGR olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0.438$, $p=0.395$, $p=0.627$, $p=0.561$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12 İntrauterin Gelişme Geriliğinin Herediter Trombofililer İle Karşılaştırılması

4.4.2. Oligohidramnios

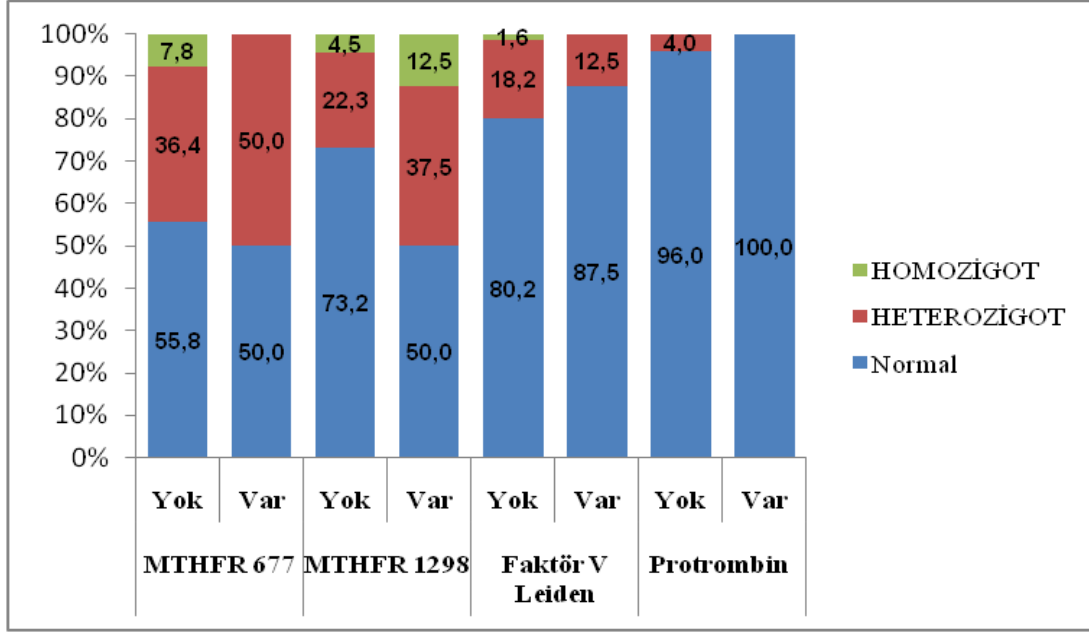
Perinataoloji kliniğimizde takip edilen hastalar MTHFR C677T enzim mutasyonu ve oligohidramnios görülme sıklıkları açısından değerlendirildiğinde, 21 hastanın 13'ünde (%61,9) bu enzim mutasyonunun normal, 6'sında (%28,6) heterozigot, 2'sinde (%9,5) homozigot olduğu görülmüştür. Bu hastalar MTHFR A1298C enzim mutasyonu ve oligohidramnios görülme sıklıkları karşılaştırıldığında 21 hastanın 15'inde (%71,4) bu enzim mutasyonunun normal olduğu, 5'inde (%23,8) heterozigot olduğu, 1'inde de (%4,8) homozigot olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar faktör V Leiden enzim mutasyonu ve oligohidramnios görülme sıklıkları karşılaştırıldığında 21 hastanın 15'inde (%71,4) bu enzim mutasyonunun normal olduğu, 6'sında (%28,6) heterozigot olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda Protrombin G20210A enzim mutasyonu ve oligohidramnios görülme sıklıkları karşılaştırıldığında 21 hastanın 20'sinde (%95,2) bu enzim mutasyonunun normal olduğu, 1'inde de (%4,8) heterozigot olduğu tespit edilmiştir. Oligohidramnios olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0.739$, $p=0.987$, $p=0.396$, $p=0.579$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13 Oligohidramniosun Hereditör Trombofililer İle Karşılaştırılması

4.4.3. Polihidramnios

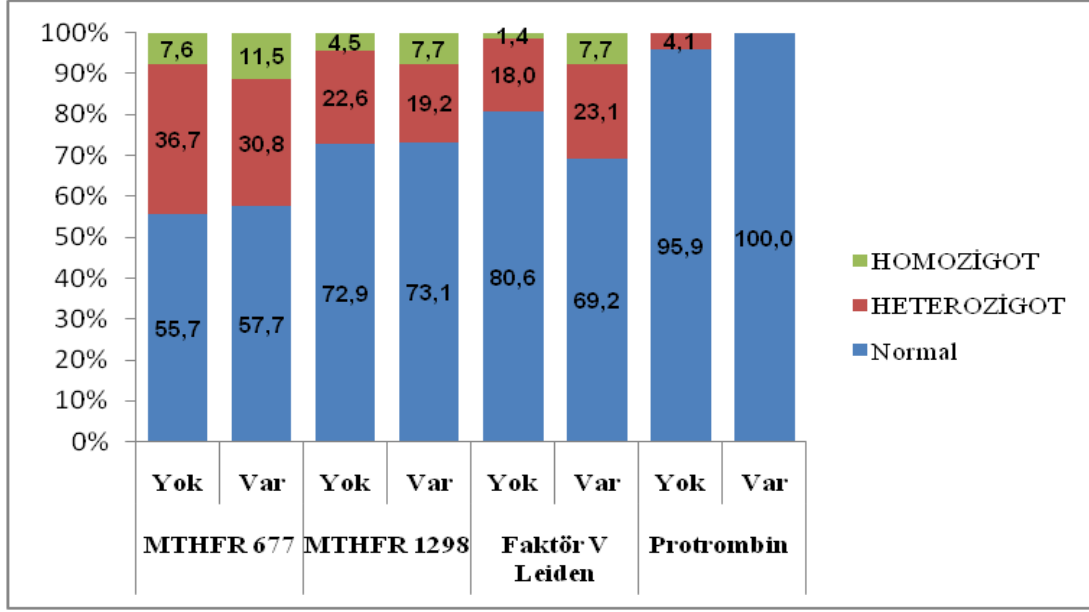
Perinataoloji kliniğimizde takip edilen hastalar MTHFR C677T enzim mutasyonu ve polihidramnios görülme sıklıkları açısından değerlendirildiğinde, 8 hastanın 4'ünde (%50,0) bu enzim mutasyonunun normal, 4'ünde (%50) heterozigot olduğu görülmüştür. Bu hastalar MTHFR A1298C enzim mutasyonu ve polihidramnios görülme sıklıkları açısından karşılaştırıldığında 8 hastanın 4'ünde (%50,0) bu enzim mutasyonunun normal olduğu, 3'ünde (%37,5) heterozigot olduğu, 1'inde de (%12,5) homozigot olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda faktör V Leiden enzim mutasyonu ve polihidramnios görülme sıklıkları karşılaştırıldığında 8 hastanın 7'sinde (%87,5) bu enzim mutasyonunun normal olduğu, 1'inde (%12,5) heterozigot olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda Protrombin G20210A enzim mutasyonu ve polihidramnios görülme sıklıkları karşılaştırıldığında 8 hastanın tamamında enzim mutasyonunun normal olduğu saptanmıştır. Polihidramnios olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0.583$, $p=0.287$, $p=0.850$, $p=1.000$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Polihidramniosun Hereditör Trombofililer İle Karşılaştırılması

4.4.4. Erken Membran Ruptürü (EMR)

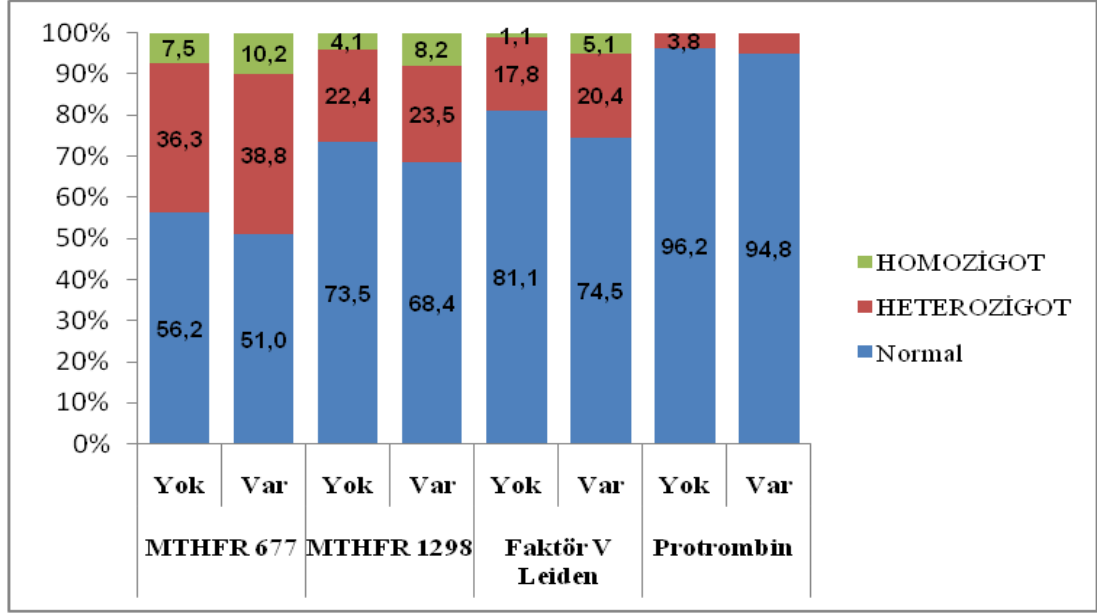
Yüksek riskli gebelik polikliniğinde ve yataklı serviste takip edilen EMR olguları MTHFR C677T enzim mutasyonu açısından değerlendirildiğinde, bu komplikasyon gelişen 26 hastanın 15'inde (%57,7) enzim mutasyonunun normal olduğu, 8'inde (%30,8) heterozigot olduğu ve 3'ünde de (%11,5) homozigot enzim mutasyon varlığı olduğu saptanmıştır. Bu 26 olgu MTHFR A1298C enzim mutasyonu açısından incelendiğinde 19'unda (%73,1) mutasyonun olmadığı, 5'inin (%19,2) heterozigot olduğu, 2'sinde de (%7,7) homozigot olduğu saptanmıştır. Aynı hasta grubu faktör V Leiden enzim mutasyonu için araştırıldığında bu 26 hastanın 18'inde (%69,2) enzimin normal olduğu, 6'sının (%23,1) heterozigot olduğu, 2'sinin %7,7) homozigot olduğu görülmektedir. Aynı hasta grubu Protrombin G20210A mutasyonu için araştırıldığında bu 26 hastanın tamamında enzim mutasyonunun olmadığı görülmüştür. EMR olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında Faktör V Leiden enzim mutasyonu varlığı EMR olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı. Gruplar arasında diğer enzim mutasyonu değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0.687, p=0.709, p=0.053, p=0.619) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 Erken Membran Ruptürünün Hereditör Trombofililer İle Karşılaştırılması

4.4.5. Preterm Eylem/Doğum

Hasta grubumuzdaki 98 kişi preterm eylem ve MTHFR C677T enzim mutasyonu açısından araştırılmıştır. Bunlarda 50'si (%51,0) normal, 38'i (%38,8) heterozigot, 10'u ise (%10,2) homozigot idi. Bu hastalar MTHFR A1298C enzim mutasyonu açısından değerlendirildiğinde, 67'si (%68,4) normal, 23'ü (%23,5) heterozigot taşıyıcısı, 8'i de (%8,2) homozigot enzim taşıyıcısı oldukları saptanmıştır. Hastalar faktör V Leiden enzim mutasyonu ile birlikte incelendiğinde 73'ünün (%74,5) normal gen taşıyıcısı oldukları, 20'sinin (%20,4) heterozigot oldukları, 5'inin ise (%5,1) homozigot oldukları tespit edilmiştir. Hastalar Protrombin G20210A enzim mutasyonu ile birlikte incelendiğinde 92'sinin (%94,8) normal gen taşıyıcısı oldukları, 5'inin ise (%5,1) heterozigot oldukları tespit edilmiştir. EMR olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında Faktör V Leiden enzim mutasyonu varlığı Preterm eylem olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Gruplar arasında diğer enzim mutasyonu değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0.501$, $p=0.181$, $p=0.010$, $p=0.577$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 Preterm Eylemin Hereditör Trombofililer İle Karşılaştırılması

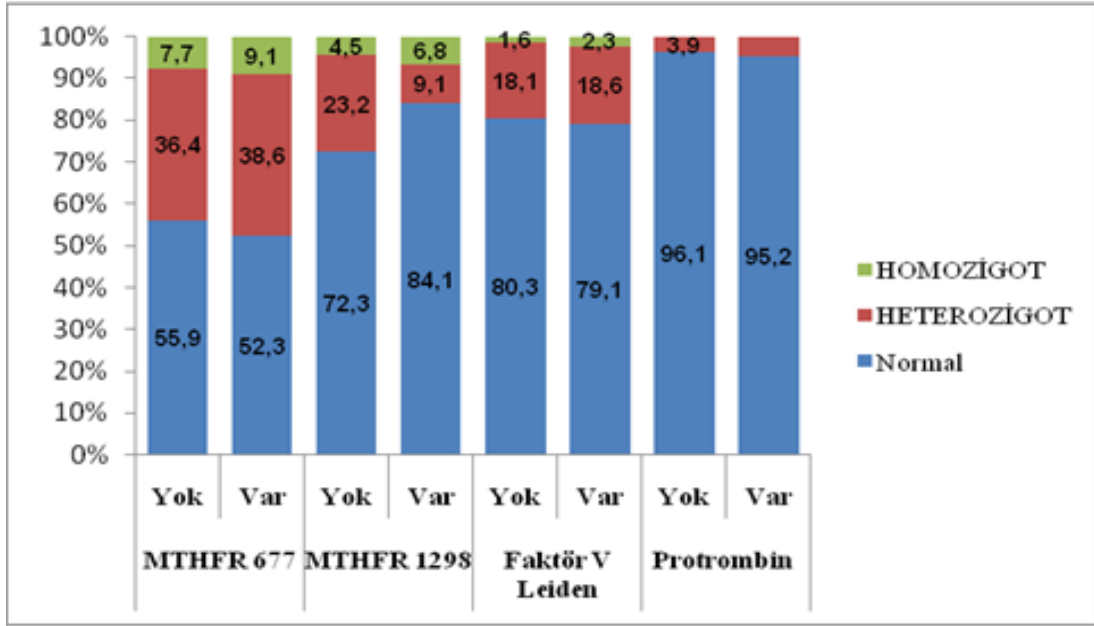
4.4.6. Ablasyo Plasenta

Yüksek riskli gebelik hikayeleri olduğu bilinen 2 hastalarımızın ablasyo plasenta olanları, MTHFR C677T enzim mutasyonu açısından değerlendirildiğinde 1 hastanın enzim mutasyonunun olmadığı, 1 hastanın ise homozigot olduğu görülmüştür.

4.4.7. Gebelikteki Hipertansif Bozukluklar

Perinatoloji bölümümüzde takip edilen 44 hasta preeklamsi, eklampsi, gestasyonel hipertansiyon, HELLP Sendromu ve kronik hipertansiyon grubu tüm olarak, gebeliğin hipertansif bozuklukları olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarımız MTHFR C677T enzim mutasyonu yönünden incelendiğinde, 23'ünün (%52,3) normal olduğu, 17'sinin (%38,6) heterozigot olduğu, 4'ünün de (%9,1) homozigot gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Bu hastalarımız MTHFR A1298C enzim mutasyonu yönünde değerlendirildiklerinde 37 tanesinin (%84,1) normal olduğu, 4'ünün (%9,1) heterozigot, 3'ünün (%6,8) homozigot gen mutasyonu taşıyıcısı oldukları görülmüştür. Hastalar faktör V Leiden enzim mutasyon taşıyıcılığı açısından incelendiğinde 34'ünün (%79,1) normal, 8'inin (%18,6) heterozigot ve 1'inin de

(%2,3) homozigot olduğu saptanmıştır. Hastalar Protrombin G21210A enzim mutasyon taşıyıcılığı açısından incelendiğinde 40'ının (%95,2) normal, 2'sinin (%4,8) heterozigot olduğu saptanmıştır. Hebelikte hipertansif bozukluğu olan olmayan hastaların enzim mutasyon değerlendirme sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0.789, p=0.082, p=0.925, p=0.681) (Şekil 4.17).

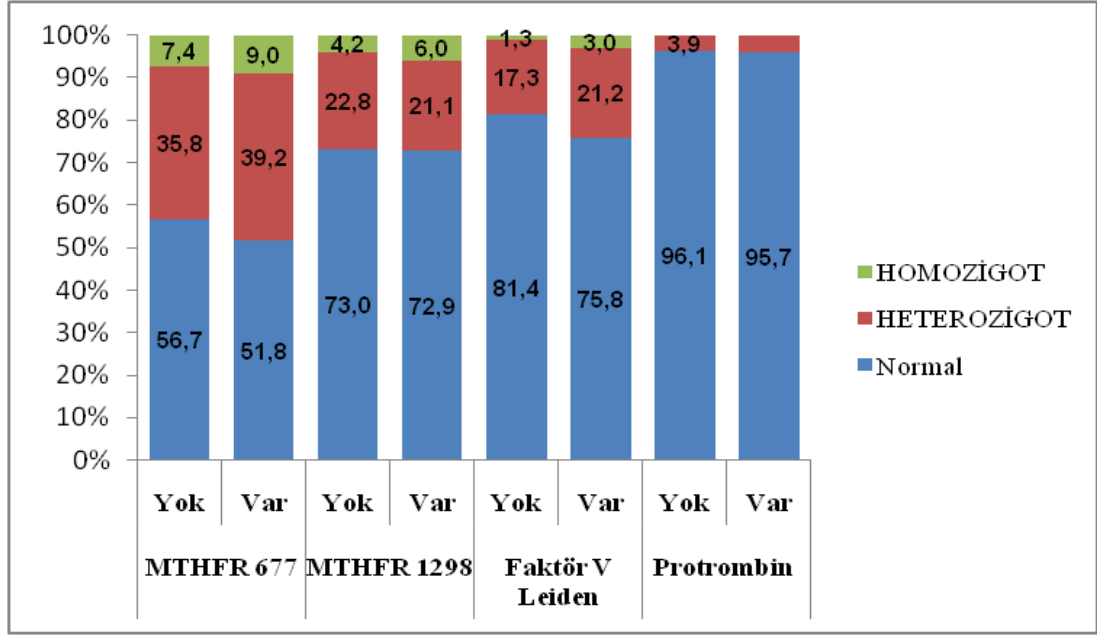


Şekil 4.17 Gebelikteki Hipertansif Bozuklukların Hereditör Trombofililer İle Karşılaştırılması

4.4.8. Gebelik Öyküsünde Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Görülmesi

Hastalarımızın 166 tanesinde gebelik öykülerinde tek olarak bahsedilen komplikasyonların en az birinin görülmesi oranları incelenmiştir. Buna göre bu komplikasyonlardan en az birinin görülmesi ile MTHFR C677T enzim mutasyonu karşılaştırıldığında, 86'sının (%51,8) normal olduğu, 65'inin (%39,2) heterozigot olduğu ve 15'inin de (%9,0) homozigot gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Hastalar MTHFR A1298C enzim mutasyonu yönünden tarandığında 121'inin (%72,9) normal olduğu, 35'inin (%21,1) heterozigot olduğu ve 10'unun (%6,0) homozigot olduğu görülmüştür. Bu komplikasyonların faktör V Leiden ile

olan ilişkisi incelendiğinde 125'i (%75,8) normal, 35'i (%21,2) heterozigot, 5'i de (%3,0) homozigot olarak saptanmıştır. Bu komplikasyonların Protrombin G20210A ile olan ilişkisi incelendiğinde 157'si (%95,7) normal, 7'si (%4,3) ise heterozigot oldukları saptanmıştır. Herhangibir perinatal komplikasyonu olan grupta olmayanlara göre enzim mutasyonu değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0.493, p=0.574, p=0.124, p=0.835) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18 Gebelik Öyküsünde Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Olan Hasta Gruplarının Herediter Trombofililer İle Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Gebeliğin bilinmeyen ve üzerinde en çok durulan, aynı zamanda bizim çalışmamıza da konu olan erken fetal kayıplar, genetik problemlili fetus ve geç gebelik komplikasyonları geniş literatür derlemelerinin bulunduğu; fakat üzerinde net bir konsensusun olmadığı konu başlıklarıdır. Son zamanlarda önemi basit bir pıhtılaşma bozukluğu olmaktan öteye taşınmış olan herediter trombofilik hastalıklar grubu, bahsedilen komplikasyonların neden sonuç ilişkisi açısından en çok bilinmeyen olanlarındandır. Herediter trombofilik hastalıklar toplumda nispeten yaygın olarak görülen, detaylı yapılabilen inceleme metodları sayesinde ortaya konulmuş ve daha yeni alt grupları üzerinde çalışılan hastalıklardır. Gebeliğin trombotik olaylara eğilim yarattığı göz önüne alındığında, bu hastalıkların neden ve sonuçlarının daha net ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel çıkış noktası, mevcut bilgi ve teknoloji ile belirlenebilen herediter trombofilik hastalık grubunun erken fetal kayıplara, genetik problemlili fetus oluşumuna neden olduğuna ve maternal morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen çeşitli perinatal komplikasyonlara neden olduğu hipotezine dayanmaktadır.

Çalışmamızın temel amacı; doğum hekimlerine, herediter trombofilik hastalık öyküsü olan ya da olması muhtemel gebelerle karşılaştıklarında, olabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi sahibi olmalarını sağlamak, bu gibi durumlarla ne şekilde ve hangi güvenilir bilimsel metodlarla başa çıkabilecekleri konusunda fikir sahibi olmalarını sağlamak, hatta bir çok araştırmacıya yeni ufukların açılmasını sağlamaktır.

5.1. Fetal Kayıp

Tekrarlayan erken gebelik kayıpları (TGK) gebeliğin sık gözlenen komplikasyonlarındandır. Bu komplikasyonun nedenleri irdelendiğinde %50'sinden fazlasında gerçek bir neden ortaya konamamaktadır. [33]. Çalışma grubumuzdaki hastaların 386'sında (%47,5) en az bir kere, 218 (%26,8) tanesinde en az iki kez (üst üste veya değil), 199 (%24,5) tanesinde de üst üste en az 2 erken gebelik kaybı

olduğu görülmektedir. Stephenson ve ark. (2007) yaptığı çalışmaya göre fertil popülasyonda kayıp sayısı, en az 3 olarak alındığında %1-2, 2 veya üzeri alındığında ise yaklaşık %5 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir [26]. Bizim çalışma grubumuzun, verilen bu sayılar dikkate alındığında erken gebelik kaybı açısından oldukça yüksek bir oran taşıdığını söyleyebiliriz ki çalışma grubumuzun yüksek riskli gebelik grubunda olduğu zaten birey ve yöntem kısmında detaylı irdelenmiştir. Exalto ve ark. (2007) yaptığı çalışmaya göre tanı konmuş her gebelikte, gebelik sayısından bağımsız %10-15 erken kayıp riski belirlenmiştir[27]. “RCOG 2003 kriterlerine göre tekrarlayan gebelik kaybı tanımı, 22. gebelik haftasından önce en az 3 (üst üste olma şartı yok) gebelik kaybı olarak tanımlanmıştır [25]. ESHRE erken gebelik kayıplarını üst üste 3 veya daha fazla olarak tanımlamıştır. Benzer şekilde ACOG erken gebelik kayıplarını üst üste en az 2 veya 3 kayıp şeklinde tanımlamaktadır”. Şansa bağlı olarak 3 kere düşük yapma olasılığı %0,3-0,4 olarak hesaplanmaktadır. Dolayısıyla RCOG kriterleri göz önüne alındığında, %1-2 erken gebelik kaybı olasılığı %0,3-0,4 kayıp olasılığından çok yüksek oranda olduğu anlaşılmaktadır. Gene Regan ve ark. (2007) yaptığı bir çalışmada 2., 3. ve 4. gebelik kayıp oranları olan kadınların bir sonraki kayıp olma olasılıkları sırasıyla %24, 30 ve 40 olarak bulunmuştur [234]. (Bkz. Tablo 2.4.6)

Daha önceden düşükleri olan kadınlarda kayıp oranları kesinlikle artmıştır; fakat bir zamanlar düşünüldüğü kadar değildir. Onlarca yıldır obstetrisyenler “habitual abortus” kavramına inanmışlardır. Üç kayıptan sonra, kayıp riskinin ani olarak arttığı düşünüldü. Bu tür inanışlar üç kayıptan sonra düşük olasılığının %80-90 olduğu Malpas’ın [77] 1938’deki hesaplamalarına dayanıyordu. Bunun sonucu olarak ardışık spontan üç düşük, kadınların onlarca yıldır habituel abortus yapanlar olarak adlandırılmasına neden olmuştur. Bu risk durumları sadece bir yanlışı ifade etmiyor, ne yazık ki hala çeşitli tedavi planlarının araştırıldığı klinik çalışmalarda bilinçaltı kontrol grubu olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu uygulama yersiz bazı müdahalelerin kabul edilmesine yol açmıştır ki, bunların içinde en talihsiz olanı dietilstilbestrol tedavisidir.

Warburton ve Fraser [78] 1964 yılında tekrarlayan düşük olasılığını, kadınların daha önceki bir, iki , üç hatta dört spontan düşük deneyimlerine bakılmaksızın sadece %25-30'a yükseldiğini göstermiştir. Bu görüş daha sonra yaşayan çocuğu olmayanlardaki kayıp oranının biraz daha arttığı gözlemi ile sonraki birçok çalışma tarafından doğrulanmıştır [79]. **En düşük risk (%5) önceden düşüğü olmayan nullipar kadında görülmüştür** [80]. Sitogenetik olarak normal olan düşüklerin anormal olanlara göre tekrarlama riski hafifçe daha yüksektir [81].

Bu sonuçlardan anlaşılıyor ki; aslında her bir erken gebelik kaybı kendi içinde değerlendirildiğinde, normal fertil popülasyon baz alınarak incelenecek olursa, kayıp açısından oldukça yüksek risk taşımaktadır. Bu oran bizim çalışma grubumuzu da oluşturan yüksek riskli fertil popülasyona uyarlandığında, riskin her 4 gebeden bir veya ikisinin düşük yapma olasılığının bulunduğunu göstermektedir. **Sonuç olarak ilk gebelikten itibaren yüksek riskli olduğu kabul edilmiş gebelerin, bu yüksek komplikasyon oranlarından etkilenmemesi amacı ile erken tanı ve tedavi planlanması gerektiği görüşündeyiz.**

5.1.1 Erken Gebelik Kayıpları

Çalışmamızda (813 hasta) *en az bir fetal kaybı olan hastalar incelendiği zaman;* **Homozigot MTHFR C677T enzim mutasyonu** “erken gebelik kaybı olmayan karşılaştırma grubunda” %2,8 iken, kaybı olan grupta %9,7 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde, **homozigot MTHFR A1298C enzim mutasyonu** “erken gebelik kaybı olmayan karşılaştırma grubunda” oran %1,4 iken, en az bir erken gebelik kaybı olan grupta %5,1 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Benzer oranlar, **homozigot Faktör V Leiden mutasyonu**, “kayıbı olmayan karşılaştırma grubunda” %0,7 iken, “en az bir kaybı olan olgularda” %2,9 olduğu tespit edilmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır. **İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalayamasalar da, her 3 mutasyonun heterozigot formlarında ” fetal kayıp artışı gözlenmektedir (Bkz. Şekil 1,2,3,4).**

5.1.2. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıpları

Litaratüre uygunluk açısından çalışma grubumuzdaki hastalar; a) En az 2 üst üste erken gebelik kaybı; b) En az 2 (üst üste olmayabilir) erken gebelik kaybı ve c) En az bir yaşayan sağlıklı doğumu olup, üst üste 2 erken gebelik kaybı olan olgular şeklinde irdelenmiştir. Bulgular kısmında görüldüğü üzere söz konusu gruplarda herediter trombofililerin görülme sıklığı tıbbi açıdan önemlidir. Hasta popülasyonumuz istatistiksel değerlendirmeye alındığında; “*en az üst üste iki erken gebelik kaybı olan*” ve “*en az iki erken gebelik kaybı olan*” hasta gruplarında, MTHFR C677T ve A1298C enzim mutasyonları, ve Faktör V Leiden mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu husus karşılaştırma grubunun özelliğinden kaynaklanmaktadır. Karşılaştırma grubu, ağırlıklı olarak endotel harabiyeti ile seyreden plasentanın vasküler hastalıklarına sebep olabilecek otoimmün hastalıkları ve diğer riskli gebelikleri içermektedir. ***Ancak, en az bir yaşayan ve üst üste iki erken fetal kayıp öyküsü olan olgularda, Faktör V Leiden enzim mutasyonu (homozigot ve heterozigot) istatistiksel olarak önemli bir biçimde ön plana çıkmaktadır (p<0.009).*** Heterozigot bulgulardaki durum tartışmaya açıktır.

Robertson ve ark. (2005) yapmış oldukları TREATS çalışmasında herediter trombofili ve erken gebelik kayıpları hakkında 15 çalışmayı kapsayan meta-analiz sonuçları neticesinde, Faktör V Leiden homozigot enzim mutasyonunun erken gebelik kayıpları ile ilişkisi olduğu saptanmıştır [251]. Buna karşılık Morales-Machin A. ve ark. (2009) 80 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, MTHFR C677T homozigot olan 30 hastanın, bu enzim mutasyonu olmayan 50 hastayla karşılaştırıldığında, TGK açısından aralarında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [231]. Xu L. ve ark. (2007) yaptığı çalışmada MTHFR C677T homozigot olan 112 hastanın, bu mutasyonu olmayan ve bir adet sağlıklı doğumu olan 100 hasta ile karşılaştırıldığında TGK açısından anlamlı olarak farkın olduğu; buna karşın aynı hasta grubunda FVL ve Protrombin G20210A gen mutasyonu bakıldığında istatistiksel olarak herhangi bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir [235]. Sotiriadis A. ve ark. (2007) yaptığı bir başka çalışmada ise, en az iki gebelik kaybı olan olgularda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, FVL ve Protrombin G20210A gen

mutasyonları homozigot olanlar incelenmiş, bunlardan yalnızca MTHFR A1298C homozigot olanlarında en az iki gebelik kaybı için anlamlı sonuç elde edildiği bildirilmiştir [236]. Bunlar gibi literatürde birtakım çalışmaların sonuçları da benzer şekilde olup, çalışma grupları sayılarının yetersiz oluşu, bazı çalışmaların “*case-control-study*” şeklinde olup kontrol gruplarının olmayışı bu çalışma sonuçlarının her birinin birbirinden farklı şekilde sonuçlandığı şeklinde görülmektedir. Bizim çalışma planımızın ve hasta grubumuzun özellikleri ile bu çalışmalardan daha fazla istatistiksel gereklilikleri sağladığı kanaatindeyiz. Hem hasta sayısının fazla oluşu, hem de bunların *diğer bir riskli gebelik grubuyla* karşılaştırılmış olması, hem de birey ve yöntem kısmında açıklandığı üzere, çalışmaya alınma/alınmama kriterleri net olarak belirlenip uygulandığı için daha bilimsel verilere ulaşıldığını düşünmekteyiz.

Tüm bu verilerin ışığında bir çift hekime başvurduğunda hastanın tüm yönleriyle, uygun bir tanı algoritması dahilinde değerlendirilmesi gerektiği görüşündeyiz. Literatürde genel olarak en az iki düşüğün olması gerektiği savunulmakta, bu düşüklerin art arda ya da art arda olmayan şekillerde olabileceği görüşü hakimse de, bir düşüğü olan hastada ikinci düşüğünün olmasını beklemek veya iki düşüğü olan hastada üçüncü düşüğünün olmasını beklemenin herhangi bir mantığı olmadığı kanaatindeyiz.

5.2. Genetik Problemlili Fetus

Araştırma’da hasta popülasyonunun özelliği nedeni ile “genetik problemlili fetus” kavramı kullanılmıştır. “Genetik problemlili fetus” kavramı yapısal anomalileri, sitogenetik problemlileri ve kalıtsal geçiş gösteren gen mutasyonlarını kapsamaktadır.

Kromozom anomalisi olan gebeliklerin önemli bir kısmı kaybedilirken, olmayanların çoğu yoluna devam eder. Bu açıdan düşükler bir anlamda da doğal seleksiyonu gösterir. “Spontan düşük” materyallerinde kromozom anomalisi sıklığı yaklaşık %50-60 dolayındadır [36]. TKG olanlarda da düşük materyalinde kromozom anomalisi sıklığı %30-60 dolaylarında bildirilmektedir [37]. Dolayısıyla düşük materyalindeki

kromozom anomalisi sıklığı açısından bakıldığında TGK ile spontan düşükler arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır [27]. Bu bilgiye karşılık tekrarlayan aneuploid düşüklerin bulunduğunu ve aneuploid düşük yapan birinin diğer düşüğünün de aneuploid olma olasılığının yüksek olduğunu ve tekrarlayan aneuploidinin bir TGK nedeni olduğunu düşünen araştırmacılar da mevcuttur [38] (Bkz. Tablo 2.4.1)

5.2.1. Kromozom Anomalileri ve Gen Mutasyonları

TGK olan çiftlerin %2-5'inde ebeveynlerin birinde yapısal dengeli kromozom anomalisi saptanır. Normal popülasyonda bu oran %0,2'dir [39]. Ebeveynlerde saptanan kromozom anomalileri çoğunlukla dengeli translokasyon ve inversiyon şeklindedir, ve ağırlıklı olarak maternal kaynaklıdır [39]. De Braekeleer ve Doa'nın (1990) 20,000 TGK olan çifti içeren 200 çalışmayı inceledikleri çalışmalarında ebeveynlerinde saptanan kromozom anomalileri; resiprokal translokasyon %1,3, Robertsonian translokasyon %0,6, inversiyon %0,2, seks kromozom aneuploidisi %0,1 ve supernumerary kromozom %0,003 oranında saptanmıştır [237]. Skewed X-kromozom inaktivasyonun (dişi hücrelerinde maternal veya paternal kaynaklı X kromozomlarından birinin seçici olarak inaktive olması) TGK olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [40,41]. Genç anne yaşı, 3 veya daha fazla düşük öyküsü, ebeveynlerin kardeş ya da annelerinde de tekrarlayan gebelik öyküsü bulunması paternal kromozom anomalisi olasılığını arttırmaktadır [42]. Paternal kromozom anomalisi saptanan çiftlerin canlı çocuk sahibi olma olasılıkları genel anlamda %50-70 dolayındadır [26]. Ancak bu oran mevcut kromozom bozukluklarının tipi ile yakından ilişkilidir ve bu konuda deneyimli genetikçiler tarafından danışma verilmelidir.

Çalışmamızda, "*genetik problemlili fetüs*" hasta grubu, herediter trombofililer açısından incelendiğinde önemli bulgular elde edilmiştir. "RADIUS", "Eurofetus" gibi çalışmaların sonuçları dikkate alındığında, yapısal anomali'li fetus saptama oranları %60'lar civarındadır. Sensitivite ise %74'te sınırlı kalmaktadır. Prenatal tarama ve tanı yöntemleri gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır.

Araştırmamız da, daha önce “genetik problemlili fetüs” hikayesi olan hastalar “herediter trombofililer” açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye aldığımız 813 hastanın yukarıda sözü edilen sebeplerden herhangi biri varlığı durumunda, istenmiş olan herediter trombofilili gen mutasyonları sonuçlarında; MTHFR C677T homozigot mutasyonu olan hastalardan, eve sağlıklı bebek götürme oranı %2,8 iken genetik problemlili fetus olanların oranı %8,6 olarak tespit edilmiştir. MTHFR A1298C gen mutasyonu homozigot olan hastalarda eve sağlıklı bebek götürme oranı %1,4 iken genetik problemlili fetus oranı %7,2 olarak tespit edilmiştir. **Her iki enzim mutasyonunun homozigot olduğu hastalar, kontrol grubu olan mutasyonu olmayan karşılaştırma grubu hastaları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın yakalandığı görülmüştür.** Keza aynı çalışma grubundaki MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot gen mutasyonu olan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı fark yakalanamamış olsa da, artan derecede güçlü bir ilişkinin olduğu görülmektedir (Bkz. Şekil 1-2).

5.2.2. Yapısal Anomaliler

Obstetrik öyküsünde “yapısal anomalili” fetüs söz konusu olan hastalarda, MTHFR A1298C homozigot mutasyonun istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu görülmektedir (Şekil 5). Hobbs CA ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada, MTHFR C677T enzim mutasyonu heterozigot/homozigot olan 572 kadının, çevresel etkenlerle birlikte (obezite, sigara, alkol tüketimi vs.) konjenital kalp hastalıklılı fetus oranı, normal risksiz ve enzim mutasyonu olmayan gruba göre 1,5 ile 4,6 kat arasında (çevresel etkenin özelliklerine de bağlı olarak) artış olduğu gösterilmiştir [227]. Benzer bir çalışmayı da Li D. ve ark. (2009) yapmışlar ve MTHFR C677T homozigot gen mutasyonu olanlarda konjenital kalp hastalığı oranını yüksek bulmuşlardır [230].

Chen X. ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada nöral tüp defektili olan 65 olgu incelenmiş, bunların beyin dokularında DNA hipometilasyonu olduğu, bunun da MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot olan olgularda görüldüğü, bu gen mutasyonunun hipometilasyona yol açtığı görülmüştür. Buradan anlaşılmaktadır ki,

maternal MTHFR gen mutasyonları yanı sıra, OR olarak aktarılan fetal MTHFR gen mutasyonları da genetik problemlili fetus oluşumuna katkıda bulunmaktadır [228]. Zhu J. ve ark. (2010) yayınlamış oldukları makalelerinde, MTHFR C677T heterozigot/homozigot olan olgularda yarık dudak veya birlikte yarık damak oranının istatistiksel olarak anlamlı risk taşıdığı gösterilmiştir [229]. Mills J.L. ve ark. (2005) yapmış oldukları bir çalışmada 25 euploid omfalosel’li çocuğun, 59 tane normal olan gruptaki çocuk ile karşılaştırılması yapılmıştır. Sonuç olarak MTHFR C677T homozigot olan olguların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı olduğu tespit edilmiştir [238].

Bu sonuçların tümü birlikte ele alındığında, herediter trombofilili enzimleri ile genetik problemlili fetus oluşumu kavramı, günümüzde folat eksikliği ile nöral tüp oluşumu kavramı sınırlarını çoktan aşmıştır. MTHFR C677T gen polimorfizmi yıllardır bilinen ve üzerinde çalışılan, önemi anlaşılmaya başlanmış bir antitedir. MTHFR A1298C polimorfizmi ise özellikle son iki yıldır üzerinde ciddiyle eğinilen ve hem obstetri, hem infertilite hem de onkoloji alanlarında ilgi duyulan bir polimorfizm haline gelmiştir. Bizim çalışma grubumuzda her iki polimorfizmin homozigot olanları, gen mutasyonu olmayan kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel farkın yakalandığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak genetik problemlili fetus olgularının da tıpkı TGK gibi ele alınmasında hekim ve hasta açısından faydası olduğu görüşündeyiz.

5.3. Perinatal Komplikasyonlar

5.3.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

Gebelik öyküsünde intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan 20 hasta, herediter trombofilili açısından irdelenmiştir. *MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonları ile IUGR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Bkz. Şekil 10)*. Yetersiz veri, IUGR tanımının net olmaması ve etyolojik açıdan geniş bir spektrum ile karşı karşıya bulunulması sıkıntı yaratmıştır.

Plasentanın vasküler yapısı ile ilgili problemler ile IUGR arası ilişki araştırma konusudur (128-134). Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) arasındaki ilişkiyi irdeleyen 5 çalışmanın (195 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (1 çalışma, OR 4.64, %95 CI 0.19-115.68), heterozigot FVL (3 çalışma, OR 2.68, %95 CI 0.59-12.13), heterozigot Protrombin G20210A (4 çalışma, OR 2.92, %95 CI 0.62-13.70), homozigot MTHFR C677T (2 çalışma, OR 1.24, %95 CI 0.84-1.82) olarak bulunmuştur [251]. Meta-analizde çalışma sayısının az olması değerlendirmeyi güçleştirmektedir; ancak herediter trombofililerde IUGR riskinin arttığına yönelik bir eğilim mevcuttur [197]. Gibson ve ark. (2006) yaptığı çalışma fetus'daki trombofilinin de IUGR riskini arttırabileceğini göstermiştir [239]. Facco ve ark. (2009) yapmış oldukları meta-analizde trombofili ve IUGR arasındaki ilişki incelenmiştir. MTHFR C677T homozigot ve Faktör V Leiden homozigot olgularda anlamlı derecede artış olduğundan bahsedilmiş; fakat bu çalışmaların case control study olmaları ve kontrol gruplarının olmaması çalışmaların yeterince güvenilir olmadığı şeklinde yorumlanmıştır [240].

5.3.2. Oligohidramnios

Oligohidramnios tanısı almış 21 hasta herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu olan hastalar “karşılaştırma grubu” hastalarıyla kıyaslandıklarında *istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir (Bkz. Şekil 11)*. Literatürde, bu konuda yeterli bulgu ve bilgi yoktur. Shipp ve ark.(2008) ciddi oligohidramnios tanısının, 13-21 ve 34-42 haftalar arasında tanı aldığı ve bimodal dağılım gösterdiğini kaydetmişlerdir [116]. Oligohidramnios 2. trimesterde tanımlandığında, 3. trimestere göre sağkalım hızı düşüktür (%10 vs %85). Pulmoner hipoplazi ve iskelet deformiteleri uzamış oligohidramnios'un en sık görülen komplikasyonlarıdır.

5.3.3. Polihidramnios

Çalışmamızdaki hasta grubunda gebelik öyküsünde polihidramnios olan 8 hasta, herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu incelenmiş, normal enzim alleleri izlenen karşılaştırma grubu hastalarıyla kıyaslandıklarında **istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir** (Bkz. Şekil 12).

Polihidramnios hafif (8-12 cm), orta (12-15 cm) veya şiddetli (>15 cm) olabilir. Şiddetli polihidramnios olguların sadece %5’inde görülür [117]. İdiopatik polihidramniosun teşhis edilebilmesi olayın şiddeti ile ilişkilidir. En geniş vertikal cep 12 cm’den büyük olgularda %75-91’nde neden tanımlanabilirken, en geniş vertikal cep 8-12 cm olan olgularda bu oran %17-29’dur [117,118]. Eğer sonografik değerlendirme normal ise major anomali riski hafif polihidramniosta %1, orta polihidramniosta %2 ve şiddetli polihidramniosta %11’dir [119].

5.3.4. Erken Membran Ruptürü

Çalışmamızdaki hasta grubunda gebelik öyküsünde erken membran rüptürü (EMR) olan 26 hasta, herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve Protrombin G20210A gen mutasyonu incelenmiş, normal enzim alleleri izlenen karşılaştırma grubu hastalarıyla kıyaslandıklarında istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. **Faktör V Leiden enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir** (Bkz. Şekil 13).

Olguların çoğu 37. haftadan sonra görülmekle beraber EMR’nin genellikle tüm gebeliklerin %10’unda oluştuğu kabul edilir [91]. Eğer 37. haftadan önce EMR gelişirse bu durum “preterm erken membran rüptürü” olarak adlandırılır. “Preterm erken membran rüptürü” tüm gebeliklerin yaklaşık %2’sinde görülür [92-94]. EMR hem maternal hem de fetal ciddi riskler içermektedir. EMR’de subklinik korio-amnionit riski %30’lara kadar izlenebilmektedir [95,96]. Uygun ve zamanında tedavi

seçenekleri ile maternal sistemik enfeksiyon seyrek olarak görülmektedir. Özellikle EMR vakalarında kortikosteroid, antibiyotik ve tokolitik ajanlar gibi çok sayıda terapötik ajanın kullanımı ek maternal riskler meydana getirmektedir. EMR'li kadınlarda %4-7 oranında ablasyo plasenta görülmektedir ki, bu kadınlarda vajinal kanamanın varlığı ciddi bir şekilde değerlendirilmelidir [97-100].

EMR'nin etyolojisinde yer alan faktörler şunlardır: Lokal sitokinlerin artması, matriks metallo proteinazlar ile matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri arasındaki dengesizlik, membranların zayıflamasına neden olan kollejenaz ve proteaz aktivitesindeki artış, uterin kasılma aktivitesindeki artan stresler ve polihidramnios gibi intrauterin basıncı arttıran faktörlerin varlığı şeklinde sayılabilir[102-105]. Çeşitli bağ dokusu hastalıkları, ürogenital yol enfeksiyonları, anormal genital yol kolonizasyonu, korio-amnionit, 2. ve 3. ay kanamaları, düşük vücut kitle endeksi (<19.8 kg/m²), çinko ve askorbik asit gibi besinsel eksiklikler, annede sigara kullanımı, servikal kolonizasyon veya serklaj, gebelikteki akciğer hastalıklarında, preterm eylem ve semptomatik uterin kontraksiyon varlığında görülme olasılığında artış söz konusudur [102,105]. Preterm membran rüptürü ile ilişkili perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktör prematüritedir. EMR olan olguların %80'inden fazlasında 7 gün içerisinde doğum gerçekleşir [106,107]. Korio-amnionit insidansı %30 olmasına karşın bildirilmiş neonatal sepsis insidansı sadece %2-4'tür. [108-110]. Artan miktarda epidemiyolojik veri intrauterin enfeksiyon ile neonatal periventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve takiben serebral palsi gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [111]. Yakın dönemde ortaya çıkan kanıtlar bu hasarın enfeksiyondan ziyade plasental inflamasyonun başlattığı araşidonik asit ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) lokal üretiminin sorumlu olduğu düşünülen fetal inflamatuvar yanıt sendromunun sonucu olduğu düşünülmektedir [112].

Özellikle uzamış preterm erken membran rüptürü ve gelişen oligohidramnios, yüz anomalileri, ekstremite pozisyon defektleri, pulmoner hipoplazi ve fetal büyüme kısıtlaması ile karakterize neonatal morbiditeyi arttırabilir [101]. EMR ile ilişkili kord prolapsusu, kord kompresyonu ve ablasyo plasenta gelişme olasılığının artması

nedeni ile fetal hipoksi daha fazla görülür. Malprezantasyon insidansının artması ve amnion mayi hacminin azalması sonucu doğumların mekanik zorlukları olabileceği neticesinde, neonatal morbidite de artacaktır.

5.3.5. Preterm Eylem/Doğum

Çalışmamızdaki hasta grubunda gebelik öyküsünde preterm eylem olan 98 hasta, herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve Protrombin G20210A gen mutasyonu incelenmiş, normal enzim alleleri izlenen karşılaştırma grubu hastalarıyla kıyaslandıklarında istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir. **Faktör V Leiden enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Şekil 14).**

Preterm doğum gebeliğin 37. menstrüel haftasının tamamlanmasından önce olan doğumlar veya adet döneminin ilk gününden itibaren 259 gün öncesi doğan bebek olarak tanımlanır ve doğum ağırlığı önemli değildir. Güncel verilere göre preterm doğum sıklığı canlı doğumlarda %12,5 civarındadır [87]. 32. haftadan önce olan doğumlar ise tüm doğumların %2'sini teşkil etmektedir [88].

Preterm doğumlardaki artış yardımcı üreme tekniklerinin artan kullanımına [89] ve 32-34. haftadan sonra anne veya fetusun sağlığını tehdit eden medikal veya obstetrik komplikasyonlar oluştuğunda artan doğum tercihinine bağlanabilir [90]. Tanımdan bağımsız olarak perinatal mortalitenin en önde gelen nedeni preterm doğumdur. Perinatal mortalite gebelik yaşı arttıkça ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Preterm doğuma öncü çok sayıda maternal ve fetal tanı mevcuttur. Preterm eylem, prematür membran rüptürü, preeklampsi, ablasyo plasenta, çoğul gebelik, plasenta previa, IUGR, yetersiz veya aşırı amniotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, korio-amnionit, servikal yetmezlik, gestasyonel diyabet, maternal astım hikayesi, ilaç suistimali, pyelonefrit gibi tıbbi problemler preterm doğumla ilişkilidir. Preterm doğuran kadınlarda daha sık bildirilen maternal özellikler ise; siyah ırk, düşük sosyo-ekonomik durum, kötü beslenme, periodontal hastalık, düşük gebelik öncesi ağırlık,

doğum öncesi bakımın yetersiz olması, anne yaşının <18 veya >35 olması, ağır iş, yüksek stres, sigara, genitoüriner enfeksiyon veya kolonizasyon, servikal hasar veya anormallik, uterin anomali veya fibroidler, aşırı uterin kontraktilite, preterm doğum hikayesi olması, 1 cm'den fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den fazla silinme olması olarak ifade edilebilir. Preterm doğum öyküsü sonraki gebeliklerde erken doğum riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır.

Term ve preterm gebelik, doğumun ortak mekanizmasının parçası olduğu düşünülen anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal ortak özelliklere sahiptir. Bu mekanizma;

1. Artmış uterin kontraktiliteyi
2. Servikal olgunlaşmayı
3. Membran/desidual aktivasyonu içine alır.

Ancak miadındaki spontan eylem, doğumun ortak mekanizmasının fizyolojik aktivasyonu sonucunda oluşursa, preterm eylem/doğum da bu mekanizmanın patolojik aktivasyonu sonucudur. Aktivasyondan sorumlu saldırı her bir mekanizmanın asenkron olarak olaya katılmasına yol açabilir. Asenkronide klinik olarak bu süreç serviksi etkilerse servikal yetmezlik, süreç miyometriumu etkilerse preterm uterin kontraksiyonlar, kötü etki korio-amniotik membranları hedeflerse preterm membran rüptürü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uvuz F. ve ark. (2010) yapmış oldukları çalışmada, preterm doğum yapan 50 kadın, herediter trombofili gen mutasyonları açısından incelenmiş, normal olan diğer 50 kadını içeren kontrol grubuna göre; bu enzim mutasyonlarından herhangi birine sahip kadınlarla istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş [232]. Valdez L.L. ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada 162 preterm doğumu olan kadında FVL, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T gen mutasyonlarını incelemişler, kontrol grubuna göre bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir [241].

5.3.6. Gebeliğin Hipertansif Problemleri

Çalışmamızdaki hasta grubunda gebelik öyküsünde gebeliğin hipertansif bozukluklarından herhangi biri olan 44 hasta, herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu incelenmiş, normal enzim alleleri izlenen karşılaştırma grubu hastalarıyla kıyaslandıklarında *istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir (Bkz. Şekil 15).*

Preeklampsi öncesinde normal kan basıncı olan kadında, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon, proteinüri veya her ikisinin birlikte olması ile tanımlanır. Ödem, görme bozukluğu, baş ağrısı ve epigastrik ağrı gibi birçok başka bulgu ve semptom ile beraber olabilir. Litaratürün büyük bölümü preeklampside eksik olduğu görülen plasentanın trofoblastik invazyonunun derecesi üzerine odaklanmıştır [19,146,147].

Gestasyonel hipertansiyonu, gestasyonel yaşa göre ufak fetusu ve diabetes mellitus olan kadınlarda, trofoblasta bağlı değişiklikler desidual arterler ile sınırlıdır. Spiral arterlerin myometrial bölümlerinde muskulo-elastik yapı devam etmektedir ve vazomotor etkenlere karşı duyarlıdır [159]. Normotensif kadınlara göre hipertansif hastalarda utero-plasental perfüzyonun 2-3 kat azalması buna bağlıdır [160].

Gestasyonel hipertansiyonda uteroplazental damarlarda görülen bazı histolojik değişiklikler patognomonik olarak değerlendirilir ve akut ateroskleroz olarak adlandırılır [161]. Mikroskopik vasküler bulgular, endotel hücre hasarı, bazal membran bozulması, platelet birikmesi, mural trombus, fibrinoid nekroz, intimal hücrelerin proliferasyonu ve myo-intimal hiperplazi, düz kas hücre hiperplazisi, myo-intimal ve düz kas hücrelerinde yaygın lipid nekroz ve daralmış damar lümenine yol açan vazospazmlı düz kas hücrelerindeki artıştır [161-163].

Robertson ve ark. (2005) TREATS çalışmasında yaptıkları meta-analizlerinde, trombofili ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi irdeleyen 25 çalışmanın (11.183 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (5 çalışma, OR 1.87, %95 CI 0.44-7.88), heterozigot FVL (14 çalışma, OR 2.19 %95 CI 1.46-3.27), heterozigot Protrombin

G20210A (8 çalışma, OR 2.54 %95 CI 1.52-4.23), hiperhomositinemi (2 çalışma, OR 3.49, %95 CI 1.21-10.11), homozigot MTHFR C677T (12 çalışma, OR 1.37, %95 CI 1.07-1.76), AT III eksikliği (1 çalışma OR 3.89, %95 CI 0.16-97.19), protein C eksikliği (1 çalışma, OR 5.15 %95 CI 0.26-102.22) ve protein S eksikliği (3 çalışma, OR 2.83, %95 CI 0.76-10.67) olarak bulunmuştur [251]. Meta-analizlerin ortak sonucu herediter trombofililerin preeklampsi riskini arttırdığıdır. Son yıllarda ortaya konan daha homojen çalışmalar ve meta-analizler ağır ve erken klinik bulgu veren preeklampsi ile herediter trombofili arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu, buna karşılık hafif preeklampside aynı ilişkinin bulunmadığı yönündedir [194]. Herediter trombofili olan olguların gebeliklerinde tekrarlayan kötü obstetrik sonuçlar (ağır preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, dekolman vs.) daha yüksek oranlarda görülmektedir [195]. Kang A. ve Struben H.'nin (2008) yapmış oldukları bir çalışmada FVL heterozigot ve MTHFR C677T homozigot olan olgularda preeklampsi riskinin arttığı bildirilmiştir [242]. Nurk E. ve ark. (2006) yapmış oldukları bir çalışmada FVL heterozigot/homozigot olan olgularda preeklampsi riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı (OR 1,63, %95 CI 1.15-2.30) gösterilmiştir [243]. Benzer şekilde Hernandez-Diaz S. ve ark. (2005) çalışmada MTHFR C677T homozigot olan olgularda gestasyonel hipertansiyon riskinin orta derecede arttığı belirtilmiştir [244].

Eklampsi, durumu preeklampsi için uygun kriterlere uyan ve epilepsi gibi konvülzyonlara yol açan bir nörolojik hastalığı olmayan kadında yeni başlayan Grand mal nöbetlerin olması ile tanımlanır [164]. Eklampsi insidansı yaklaşık 1600 gebelikte 1'dir [138]. Eklampsi terme doğru daha sık görülür ve yaklaşık %50'si doğum öncesi görülür [138,165]. Geri kalan %50 ise eşit olarak intrapartum ve postpartum dönemlerde görülür [138,165]. İlk konvülzyon doğumdan 48 saat sonrasında görülür ise diğer nedenler araştırılmalıdır [140].

HELLP Sendromu, şiddetli preeklampsi ve eklampsinin bir komplikasyonu olarak anılır. Preeklampsi veya eklampsi ile komplike olan vakaların %9,7'sinde HELLP Sendromu görülmektedir [167]. Daha önce HELLP Sendromu sonucu doğum yapan kadınların sonraki gebeliklerinde aynı durumun tekrarlama sıklığı %25 olarak

bildirilmiştir [168]. HELLP Sendromu antepartum hastaların %70'inde görülür, geri kalan kısım postpartum dönemde görülmektedir [138]. Şiddetli preeklampside olduğu gibi HEELP Sendromunda da ablasyo plasenta, renal yetmezlik, preterm doğum ve maternal ya da bebek ölümü gibi durumların sıklığı artmıştır [169,170].

5.3.7. Gebelikte Görülen Herhangi Bir Perinatal Komplikasyon Varlığı

Çalışmamızdaki hasta grubunda gebelik öyküsünde geç gebelik komplikasyonlarından herhangi biri olan 166 hasta (Bkz. Tablo 4.1.3), herediter trombofili açısından irdelenmiştir. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A gen mutasyonu incelenmiş, normal enzim alleleri izlenen karşılaştırma grubu hastalarıyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farkın olmadığı gözlenmiştir (Bkz. Şekil 16).

Sonuç olarak geç gebelik komplikasyonları ayrı ayrı veya tümü birlikte ele alındığında, literatürden de anlaşılacağı üzere yeterli sayıda çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Üzerinde durulan konular özellikle gebeliğin hipertansif bozuklukları ile herediter trombofililer şeklinde olduğu görülmektedir. **Bizim çalışma grubumuzda preterm eylem/doğum ve preterm prematür membran rüptürü olan olgularda FVL enzim mutasyonu olan grupların, enzim mutasyonu olmayan karşılaştırma grubuyla ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farkın olduğu şeklindedir.**

5.4. Tedavi

Herediter trombofili tanısı almış gebelerde, “**düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin**” uygulamasının “eve bebek götürme” hızını etkileyip etkileyemeyeceği incelendi. Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarımıza, karşılaştıkları veya olası karşılaşılabilecekleri sorunlara yönelik tedavi uygulamalarımız olmuştur. Bunlar, daha önce değinildiği üzere, düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), düşük doz asetil salisilik asit (aspirin), folik asit suplementasyonu, vitamin B ve C suplementasyonu ve hiperhomosisteinemi olduğu düşünülen vakalara önerilen

metioninden kısıtlı diyet şeklinde sayılabilir. Trombofili'nin cinsine göre tedavinin kişiselleştirilmesi gerekmektedir.

Son gebelikler, araştırmacı açısından prospektif araştırma özelliği taşımaktadır. Çalışma grubumuzdaki 812 hastadan 650 tanesine “**endotel harabiyeti ile seyreden plasentanın vasküler hastalıkları**” (*herediter trombofililer, otoimmün hastalıklar, amino asit metabolizması bozuklukları, enfeksiyonlar vb*) nedeni ile spesifik tedavi yanısıra “düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin” uygulaması yapıldı.

Sekizyüzoniki hastanın son gebeliklerinde tedavi alıp almadıkları ve bunların bu duruma göre gebelik sonuçları değerlendirildiğinde “*tedavi gruplarında*” **fetal kayıp** ve **genetik problemlili fetus** görülme sıklığında **istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).**

Tedavi almayanlarda son gebelikte erken “**fetal kayıp**” %35,8, tedavi alanlarda %8; “**Genetik problemlili fetus**” tedavi almayanlarda %8, tedavi alanlarda %2,8 oranlarında görülmüştür. Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %56,2 oranında iken tedavi alanlarda %89,2 oranında görülmektedir (Bkz. Tablo 4.3.1). Herhangi bir tedavi modalitesinin uygulanması için gerekli görülen başarı oranının %70 olduğu düşünüldüğünde, bizim çalışma grubumuzun son gebeliğinde eve bebek götürme oranı tedavi alanlarda %63 olarak tespit edilmiştir.

Herediter trombofili değerlendirilmesi ile son gebelik tedavi sonuçlarının karşılaştırılması irdelendiğinde, MTHFR C677T heterozigot/homozigot, MTHFR A1298C heterozigot/homozigot, Faktör V Leiden heterozigot/homozigot ve Protrombin G20210A heterozigot olan tüm gruplarda tedavi alanlar ve almayanların, erken fetal kayıp, genetik problemlili fetus ve eve bebek götürme oranları grupları ile karşılaştırıldığında, çok çarpıcı düzeylerde olumlu bulgular gözlenmektedir (Bkz. Şekil 8-9-10-11).

Aspirin ve/veya heparin TGK nedeni olarak APS ve herediter trombofili saptanan olgularda rutin olarak kullanılmaktadır [47]. TGK olan APS olgularında aspirin ve

heparin kullanımının irdelendiği meta-analizde tedavinin gebelik kaybını %54 oranında azalttığı belirlenmiştir [70]. Ancak bu sonuç başlıca birkaç çalışmaya dayanmaktadır ve aspirin ve/veya heparin kullanımının TGK açısından etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [71]. RCOG (2003) APS ve TGK olan olgularda aspirin + heparin tedavisini önermektedir. Aspirin'e (75mg/gün) gebelik testi pozitif olunca başlanmalı, tedaviye fetal kalp atımları gözlenince LMWH eklenmeli ve 34. gebelik haftasına kadar devam edilmelidir [72]. Tromboz öyküsü olan olgularda gebelik süresince ve postpartum dönemde de heparine devam edilmelidir. Heparin kullanan gebelerde trombosit sayısı takibi yapılmalıdır (ilk 3 hafta, her hafta ve daha sonra 4-6 haftada bir) [72]. APS veya herediter trombofili olmayan TGK olgularında antikoagülan kullanımının yararlı olduğuna yönelik yeterli kanıt yoktur [73]. Konsepsiyon öncesi veya erken gebelikte vitamin desteğinin düşük riskini azalttığına yönelik yeterli kanıt yoktur [76].

Deruelle P. ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada düşük doz LMWH + düşük doz aspirin tedavisinin 12-14. gebelik haftalarında başlanıldığı takdirde preeklampsiyi potansiyel olarak önlediğini bildirmişlerdir [245]. Kaandorp S.P. ve ark. (2010) yaptıkları çalışma sonucunda, bir gruba sadece aspirin tedavisi vermişler, bir gruba LMWH + aspirin tedavisi vermişler, diğer gruba da placebo vermişlerdir. Sonuçlarında hiçbir grubun birbirinden farklı olmadığı, hatta sadece aspirin verilen grubun sağlıklı gebelik eldesi oranında plasebo grubundan oldukça düşük oranda olduğu vurgulanmıştır [246]. Brenner B. ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada tekrarlayan gebelik kayıpları üzerine verilen LMWH tedavilerinden enoxiparini tercih etmişler ve bunun günlük dozunun 40mgr/gün - 80mgr/gün şeklinde olmasına vurgu yapmışlardır [247]. Warren ve ark. (2009) yapmış oldukları çalışmada herhangi bir şikayeti olmayan, öyküsünde bir anormallik bulunmayan; fakat herediter trombofilisi olduğu tespit edilmiş 75 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, profilaktik olarak LMWH verildiği takdirde, kontrol grubuna göre anlamlı olarak sağlıklı gebelik yüzdesi elde edildiğini bildirmişlerdir. Rodger M.A. ve ark (2008) yaptıkları çalışmanın sonucu olarak plasenta-ilişkili (associated) durumlarda (preeklampsi, ablasyo plasenta, IUGR, erken gebelik kaybı vs.) LMWH kullanmanın, hastada şayet herediter trombofilik hastalıklardan herhangi biri mevcut ise olumlu gebelik

sonuçları alınması yönünde gerekli olduğu belirtilmiştir [248]. Urban G. ve ark (2007) yapmış oldukları bir çalışmada daha önceki öyküsünde IUGR ve/veya preeklampsi olan 84 multiparöz kadının sonraki gebeliklerinde aynı komplikasyonların gelişimi incelemiştir. Bu arada hastaların 52'sine tek başına aspirin, 32'sine ise LMWH + aspirin verilmiştir. Sonuçlar önceki gebelikleri ile karşılaştırıldığında tek başına aspirin tedavisinin ve daha yüksek oranda LMWH + aspirin tedavisinin bu iki komplikasyon gelişimini çarpıcı bir oranda azalttığını açıklamışlardır [249]. Glueck C.J. ve ark. (2008) yayınlamış oldukları makalelerinde, FVL heterozigot/homozigot olduğu bilinen hastalara, ilk gebeliği veya sonraki gebelikleri olsun, LMWH tedavisinin verilmesinin gebelik sonuçlarında iyileşme gösterdiği şeklindedir [250]. Gris J.C. ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada daha önce tek bir gebelik kaybı olan FVL ve Protrombin G20210A heterozigot mutasyonları olduğu tespit edilen 160 gebenin 80'ine tek başına aspirin ve 80'ine LMWH + aspirin tedavileri verilmiştir. 19 hastanın aspirinle, 69 hastanın ise LMWH + aspirin tedavisi ile sağlıklı doğum gerçekleştirdiği görülmüştür [233].

Sonuç olarak kendi çalışmamız sonuçları ve yukarıda sözü edilen çalışmalar tümü ile değerlendirildiğinde birçok konuda genel bir öngörü olduğu; ancak tam anlamıyla net bir konsensusun olmadığı görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına ağırlık verilmiştir. Biriken literatür bilgisi, çalışma kurgularındaki iyileştirmeler, daha iyi kontrol gruplarının oluşturulması, yanlılığın azaltılması gibi faktörler daha belirleyici ve üzerinde düşünülmesi gereken çalışmalar olmuşlardır ki, bunlar da genel hatları ile bu bölümde klinisyenlerin dikkatine sunulmuştur. Tüm bilimsel alanlarda olduğu gibi tıbbi konularda da ve elbette kendi çalışmamız olan herediter trombofili ve ilişkili gebelik komplikasyonları konularında çok daha iyi kurgulanmış, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmanın tasarımı nedeniyle neden-sonuç ilişkileri kurmak olanaklı değildir. Sadece saptanan bulgular arasında ilişki olup olmadığına bakılmıştır.

6. SONUÇLAR

◆ Obstetrik hikayesinde en az bir erken gebelik kaybı olan, genetik problemlili fetus hikayesi olan, geç gebelik komplikasyonlarından (perinatal komplikasyonlar) herhangi biri olan hastalarda, bu komplikasyonlardan herhangi birine neden olabilecek etyolojik faktörlerden birinin de herediter trombofili hastalık grubu olduğu düşünölmektedir.

◆ MTHFR C677T enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görölmesi oranı %2,8'den %9,7'ye yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görölmektedir.

◆ MTHFR A1298C enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görölmesi oranı %1,4'ten %5,1'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görölmektedir.

◆ Faktör V Leiden enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görölmesi oranı %0,7'den %2,9'a yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görölmektedir.

◆ MTHFR C677T enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görölmesi oranı %24,8'den %38,8'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görölmektedir.

◆ MTHFR A1298C enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görölmesi oranı %14,4'den %24,4'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görölmektedir.

◆ Faktör V Leiden enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görülmesi oranı %12,5'ten %21,1'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ Protrombin G20210A enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda en az bir erken gebelik kaybı görülmesi oranı %2,1'den %5,2'ye yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ MTHFR C677T ve MTHFR A1298C enzim mutasyonu değerlendirme sonuçları ile homosistein, folik asit ve Vitamin B12 düzey ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bunun sebebinin hastaların antenatal dönemden itibaren folik asit ve vitamin B12 takviyesi alması olduğu düşünülmektedir.

◆ MTHFR C677T enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %2,8'den %8,6'ya yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir.

◆ MTHFR A1298C enzim mutasyonu homozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %1,4'ten %7,2'ye yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir.

◆ MTHFR C677T enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %24,8'den %41'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ MTHFR A1298C enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %14,4'den %25,2'ye yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ Faktör V Leiden enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %12,5'ten %15,1'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ Protrombin G20210A enzim mutasyonu heterozigot olan hastalarda genetik problemlili fetus görülmesi oranı %2,1'den %4,3'e yükselmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark yakalamaması ile birlikte artan düzeyde bir ilişkinin olduğu görülmektedir.

◆ Genetik problemlili fetus grubundaki hastalarda sadece yapısal anomalileri olanlar incelendiğinde, MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonu olan hastaların istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu görülmektedir.

◆ En az iki abortusu olan grup incelendiğinde, hem MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonları hem de Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda, karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır.

◆ Üst üste iki abortusu olan gruplar incelendiğinde, hem MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonları hem de Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda, karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmamıştır.

◆ Üst üste iki abortusu ve en az bir sağlıklı çocuğu olan hastalar incelendiğinde, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C homozigot enzim mutasyonları olan hastalarda sınırdaki bir istatistiksel fark yakalanmıştır. Faktör V Leiden enzim mutasyonları olan hastalarda ise karşılaştırma grubuna göre istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır.

◆ Tedavi almayanlarda son gebelikte erken fetal kayıp oranı %35,8, tedavi alanlarda %8,0, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %8,0, tedavi alanlarda %2,8 oranlarında görülmüştür. Eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %56,2 oranında iken tedavi alanlarda %89,2 oranında görülmektedir.

◆ MTHFR C677T mutasyonu bakılan hastalardan enzim mutasyonu normal olan karşılaştırma grubunda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %26,1 iken tedavi alanlarda %7,4, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %7,0 iken, tedavi alanlarda %1,2, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %67,0 iken tedavi alanlarda bu oranın %91,4 olduğu görülmüştür.

◆ MTHFR C677T mutasyonu heterozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %61,1, tedavi alanlarda %7,7, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %5,6, tedavi alanlarda %3,8, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %33,3 iken, tedavi alanlarda %88,5 olarak tespit edilmiştir.

◆ MTHFR C677T mutasyonu homozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %50,0, tedavi alanlarda %13,2, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %30,0, tedavi alanlarda %7,5, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %20,0, tedavi alanlarda %79,2 olarak tespit edilmiştir.

◆ MTHFR A1298C mutasyonu bakılan hastalardan enzim mutasyonu normal olan karşılaştırma grubunda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %28,1, tedavi alanlarda %7,2, genetik problemlili fetus oranı tedavi almayanlarda %9,4, tedavi

alanlarda %2,2, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %62,5 iken tedavi alanlarda bu oranın %90,6 olduğu görülmüştür.

◆ MTHFR A1298C mutasyonu heterozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %74,1, tedavi alanlarda %11,0, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %22,2, tedavi alanlarda %83,8 olarak tespit edilmiştir.

◆ MTHFR A1298C mutasyonu homozigot olanlarda erken fetal kayıp oranı tedavi almayanlarda %33,3, tedavi alanlarda %6,5, eve bebek götürme oranı tedavi almayanlarda %66,7, tedavi alanlarda %93,5 olarak tespit edilmiştir.

◆ Faktör V Leiden ve Protrombin enzim mutasyonu sonuç gruplarında da tedavi alanlarda almayanlara göre eve bebek götürme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksektir.

◆ Geç gebelik komplikasyonları hasta sayılarındaki yetersizlikten ötürü, herediter trombofili enzim mutasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yakalayamamışlardır. Ancak preterm eylem/doğum ve PPRM olgularında Faktör V Leiden enzim mutasyonu olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı fark yakalanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Chaline J (2003) Increased cranial capacity in hominid evolution and preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 59: 137-152
2. Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC (2002) Evolutionary adaptations to pre-eclampsia/eclampsia in humans: low fecundability rate, loss of oestrus, prohibitions of incest and systematic polyandry. *Am J Reprod Immunol*, 47: 104-111
3. Benirschke K and Kaufmann P (1995) *The Pathology of The Human Placenta*, 3rd Ed. New York: Springer-Verlag
4. Kaufmann P and Kingdom J (1999) Development of the placenta and its circulation. In Rodeck CH and Whittle MJ (eds). *Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practise*. Churchill and Livingstone, London, pp 93-110
5. Demir R, Kaufmann P, Castelluci M (1989) Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat*, 136: 190-203
6. Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E (1985) The fetal vascularisation of term human placental villi. II intermedier and terminal villi. *Acta Embriyol*, 173: 203-214
7. Burton GJ and Jauniaux E (2004) Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to Preeclampsia *J Soc Gynecol Investig*, 11: 342-352
8. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ (2003) Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*, 162: 115-125
9. Huppertz B and Peeters LLH (2005) Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*, 8: 157-167
10. Dey SK, Lim H, Das SK (2004) Molecular cues to implantation. *Endocrine Reviews*, 25: 341-373
11. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF (1982) Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril*, 38: 447-453
12. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319:189-194
13. European IVF Monitoring Programme (2005) Assited reproductive technology in Europe, 2001. Result generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 20: 1155-1176

14. Feretti C, Bruni L, Dangles-Marie V (2007) Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Hum Reprod Update*, 13: 121-141
15. Red Horse K, Zhou Y, Genbacev O (2004a) Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*, 114: 744-754
16. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA (2003) Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, 299: 405-408
17. Pijnenborg R (2002) Implantation and immunology: maternal inflammatory and immune cellular responses to implantation and trophoblast invasion. *Reprod Biomed Online*, 4: 14-17
18. Genbacev OD, Zhou Y, Ludlow JW (1997) Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*, 277: 1669-1672
19. Zhou U, Fisher SJ, Jantapour M (1997) Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion *J Clin Invest* 99: 2139-2151
20. Alexander CM, Hansell EJ, Behrendtsen O (1996) Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during Mouse embryo implantation. *Development*, 122: 1723-1736
21. Merviel P, Challier JC, Carbillon L (2001) The role of integrins in human embryo implantation. *Fetal Diagn Ther* 16: 364-371
22. Alsat E, Malassine E, Tarrade A (1999) Le cytotrophoblaste humain, un casse-tete pour le biologiste. *Medecine. Science*, 11: 1236-1243
23. Scharf A, Seppelt M, Sohn C (2003) Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 110: S119-S126
24. WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1977; 56: 247-253
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2003) The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. *RCOG Guideline No. 17*
26. Stephenson M and Kutteh W (2007) Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*, 50:132-145

27. Exalto N, Christiansen OB, Farquharson FG, Jauniaux E (2007) Early pregnancy failure: a review. *Eur Clinics Obstet Gynaecol*, 2:171-179
28. Regan L, Braude PR, Trembath PL (1989) Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*, 314:253-257
29. Jauniaux E, and Burton GJ (2005) Pathophysiology of Hisyological Changes in Early Pregnancy Loss. *Placenta*, 26: 114-123
30. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG (1996) Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, 65: 503-509
31. Goldstein SR (1994) Enbryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol*, 84: 294-297
32. Pandya P, Snijders RJM, Psara N, Hibert L, Nikolaides KH (1996) The prevalence of non-viable pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am. J Obstet Gynecol*, 183: 1008-1012
33. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S (2002) Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*, 8:463-481
34. Nybo Anderson AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al: Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-1712
35. De la Rochebrochard E, Thonneau P: Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: Results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1646-1656
36. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM (2002) Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 8:333-343
37. Dawood F, Farquharson R, Quenby S (2004) Recurrent Miscarriage. *Curr Obstet Gynaecol*, 14: 247-253
38. Simpson JL (2007) Causes of Fetal Wastage. *Clin Obstet Gynecol*, 50: 10-30
39. Porter TF and Scott JR (2005) Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 19:85-101
40. Uehara S, Hashiyada M, Sato K, et al (2001) Preferential X-chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 76:908-914
41. Beever CL, Stephenson MD, Penaherrera MS, et al (2003) Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomi in women ascertained on the basis of recurrent

- spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet*, 72:399-407
42. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, et al (2005) Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case control study. *BMJ*, 331:137-139
 43. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al (1989) The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*, 161: 369-373
 44. Rai R, Clifford K, Cohen H, Regan L (1995) High prospective fetal loss rate in untreated pregnancy of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies *Hum Reprod*, 10: 3301-3304
 45. Rey E, Kahn SR, David M, et al (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 361:901-908
 46. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, et al (2003) A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*, 9:163-174
 47. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N (2006) Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 21; 2216-2222
 48. Pandey MK, Rani R, Agrawal S (2005) An update in recurrent spontaneous abortion *Arch Gynecol Obstet*, 272:95-108
 49. Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, et al (2001) Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nature Immunology*, 2:64-68
 50. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG (2004) Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology*, 5:266-271
 51. Li TC, Tuckerman E, Laird S, et al (2000) Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*, 107:1471-1479
 52. Rai R, Backos M, Rsworth F, Regan L (2000) Polycystic ovaries and recurrent miscarriage- a reappraisal. *Hum Reprod*, 15:612-615
 53. Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC (1998) Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril*, 69:682-690

54. Nardo LG, Rai R, Backos M, et al (2002) High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 77:348-352
55. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, et al (2001) Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appear to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*, 75:46-52
56. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, et al (2002) Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 77:669-673
57. Potdar N and Konje JC (2005) The endocrinological basis of recurrent miscarriages. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 17:424-428
58. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P (2001) Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*, 7:161-174
59. Acien P (1997) Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod*, 12:1372-1376
60. Acien P and Acien M (2004) Evidence-based management of recurrent miscarriage. Surgical management. *International Congress Series*, 1266: 334-335
61. Brocklehurst P, Hannah M, McDonald H (2000) Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000262
62. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A (1991) Recurrent miscarriage-outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 31: 320-322
63. Clifford K, Rai R, Regan L (1997) Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*, 12:387-389
64. American College of Obstetricians and Gynecologists (2001) Management of recurrent early pregnancy loss. *ACOG practise bulletin*. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC.
65. Carp HJA (2004) Medical management of recurrent miscarriage-evidence-based approach. *International Congress Series*, 1266: 328-334
66. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG (1999) A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 14:2868-2871

67. Ragusa A, de Carolis C, dal Lago A, et al (2004) Progesteron supplement in pregnancy: an immunologic therapy *Lupus*, 13:639-642
68. Harrison RF (1992) Human chorionic gonadotrophin (Hcg) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 47:175-179
69. Quenby S and Farquharson RG (1994) Human chorionic gonadotrophin supplementation in recurring pregnancy loss: A controlled trial. *Fertil Steril*, 62: 708-710
70. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2005) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD002859
71. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, et al (2000) Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 183:1008-1012
72. Greaves M, Cohen H, Machin SJ and Mckie I (2000) Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Heatat*, 109:704-715
73. Di Nisio M, Peters LW and Middeldorp S (2005) Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipis syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD004734
74. Claudepierre P, Deprez X, Goupille P, et al (2005) Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring: clinical tool guide. *Joint Bone Spine* 72, S1-S5
75. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2002) Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*, 99:135-144
76. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA (2005) Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD004073
77. Malpas P: A study of abortion sequences. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 45:932, 1938
78. Warburton D, Fraser FC: Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetic unit. *Am J Hum Genet* 16:1, 1964
79. Poland BJ, Miller JR, Jones DC, et al: Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *AM J Obstet Gynecol* 127:685, 1977

80. Regan L: A prospective study on spontaneous abortion. In Beard RW, Sharp F (eds): Early Pregnancy Loss : Mechanisms and Treatment. London, Springer-Verlag, 1988, p 22
81. Boue J, Boue A: Chromosomal analysis of two consecutive abortuses in each of 43 women. *Humangenetik* 19:275, 1973
82. Hoffman JIE: Congenital heart disease: Incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:25-43
83. Buskens E, Grobbee DE, Wladimiroff JW, Hess J: Routine screening for congenital heart disease: A prospective study in the Netherlands. In Wladimiroff JW, Piloni G (eds): *Ultrasound and the Fetal Heart*. Casterton Hall, UK, Parthenon Publishing, 1996, pp 71-80
84. Copel JA, Piloni G, Kleiman GS: Congenital heart disease and extra-cardiac malformations: Associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1987;154:1121-1130
85. Allan LD, Sharland GK, Chita SK, et al: Chromosomal anomalies in fetal congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:8-11
86. Stewart RE: Craniofacial malformations: Clinical and genetic considerations. *Pediatr Clin North Am* 1978;25:485
87. Martin JA, Hamilton BE, Menacker F, et al: Preliminary Births for 2004: Infant and Maternal Health. Hyattsville, Maryland, National Center for Health Statistics. Health E-stats. 11-15-2005
88. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final Data for 2003. Hyattsville, Maryland, National Center for Health Statistics, 2005, p 54
89. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M: Assisted reproductive technology surveillance, United States, 2003. *MMWR* 55:2, 2006
90. Ananth CVP, Joseph KSM, Oyelese YM, et al: Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 Through 2000. *Obstet Gynecol* 105:1084, 2005
91. Mead PB, Management of the patient with premature rupture of the membranes: A review. *Clin Perinatol* 1980;7:243-255
92. Gibbs RS, Blanco JD: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:671-679

93. Graham RL, Gilstrap LC, Hauth JC, et al: Conservative management of patients with premature rupture of fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1982;59:607-610
94. Cox SM, Williams ML, Leveno KJ: The natural history of preterm ruptured membranes: What to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 1988;71:558-562
95. Levy DL, Arquembourg PC: Maternal and cord blood complement activity: Relationship to premature of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:38-40
96. Garite TJ, Freeman RK: Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539-545
97. Breese MW: Spontaneous premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:1086-1088
98. Nelson DM, Stempel LE, Zuspan FP: Association of prolonged preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae. *J Reprod Med* 1986;31:249-253
99. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ: Premature rupture of the membrane: A risk factor for the development of abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1235-1238
100. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA: Preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae: Is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:672-676
101. Allen SR: Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:685-693
102. Skinner SJM, Campos GA, Liggins GC: Collagen content of human amniotic membranes: Effect of gestation length and premature rupture. *Obstet Gynecol* 57:487, 1981
103. Athayde N, Edwin SS, Romero R, et al: A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 179:1248, 1998
104. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 338:663, 1998
105. Lavery JP, Miller CE, Knight RD: The effect of labor on the reologic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol* 60:87, 1982
106. Taylor J, Garite TJ: Premature rupture of the membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984;64:615-620

107. Beydoun SN, Yasin SY: Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:471-479
108. Knudsen FU, Steinrud J: Septicaemia of the newborn associated with ruptured foetal membranes, discoloured amniotic fluid or maternal fever. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:725-731
109. Cederqvist LL, Zervoudakis IA, Ewool LC, Litwin SD: The relationship between prematurely ruptured membranes and fetal immunoglobulin production. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:784-788
110. Siegel JD, McCracken GHJr: Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981;304:642-647
111. Svigos JM: The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: Yet another challenge and dilemma for the obstetrician. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:170-176
112. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al: The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202
113. Moore TR: Superiority of the four-quadrant sumo over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(3):762-767
114. Moore TR, Cayle JE: The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):382-388
115. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S: The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1581-1588
116. Shipp TD, Bromley B, Pauker S, et al: Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7(2):108-113
117. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK: Polyhydramnios: Ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987;69(1):21-25
118. Barkin SZ, Pretorius DH, Beckett MK, et al: Severe polyhydramnios: incidence of anomalies. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148(1):155-159
119. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al: Hydramnios: Anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):134-139

120. Caldeyro-Barcia R: Uterine contractility in polyhydramnios and the effects of withdrawal of the excess of amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1957;73:1238-1254
121. Steinberg LH, Hurley VA, Desmedt E, Beischer NA: Acute polyhydramnios in twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30(3):196-200
122. Weiner CP, Heilskov J, Pelzer G, et al: Normal values for human umbilical venous and amniotic fluid pressure and their alteration by fetal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):714-717
123. Fisk NM, Vaughan J, Talbert D: Impaired fetal blood gas status in polyhydramnios and its relation to raised amniotic pressure. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:7-13
124. Vintzilos AM, Turner GW, Campbell WA, et al: Polyhydramnios and obstructive renal failure: A case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(7 Pt1):883-885
125. Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WN, Bowes W Jr: Hydramnios and maternal renal failure: Relief with fetal therapy. *Obstet Gynecol* 1984;64(3 Suppl):26S-28S
126. Battaglian FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967;71:159-163
127. Berstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction: The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206
128. Pijnenborg P, Bland JM, Robertson WB, Brosens I: Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-413
129. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:656-663
130. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al: A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-674
131. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P: Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1977;9:271-286
132. Pardi G, Marconi AM, Cetin I: Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses: A review. *Placenta* 2002;23(Suppl A):S136-S141

133. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al: Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-411
134. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, et al: Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischaemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389-394
135. Boyd ME, Usher RH, McLean FH: Fetal macrosomia: Prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1989;161:1523-1527
136. Konin LM, MacKay AP, Berg CJ, et al: Pregnancy-related-mortality surveillance: United States, 1987-1990. *Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summary* 1997;46:17-36
137. American College of Obstetrics and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin No: 33 Obstet Gynecol* 2002;99:159-167
138. Sibai BM: Preeclampsia-eclampsia. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil* 1990;13:1-45
139. Sibai BM: Chronic hypertension during pregnancy. In Sciarra J (ed): *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 1-8
140. Cunningham FC, Gant NF, Leveno KJ, et al: Hypertensive disorders in pregnancy. In *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 567-618
141. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension: Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-28
142. Long PA, Oats JN: Preeclampsia in twin pregnancy: Severity and pathogenesis. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1987;27:1-5
143. Campbell DM, Macgillivray I, Carr-Hill R: Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:131-140
144. Walker JJ: Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-1265
145. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al: Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women: The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-1010

146. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al: Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-960
147. Fox H: The placenta in pregnancy hypertension. In Rubin PC (ed): *Handbook of Hypertension*, vol. 10. *Hypertension in Pregnancy*. New York, Elsevier, 1988, pp 16-37
148. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assesment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439-1442
149. Kirshon B, Cotton DB: Invasive hemodynamic monitoring in the obstetric patient. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:579-590
150. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-963
151. Abdul-Karim R, Assali NS: Pressor response to angiotonin in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:246-251
152. Everett RB, Worley RJ, MacDonald PC, Gant NF: Effect of prostoglandin synthase inhibitors on response to angiotensin II in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:1007-1010
153. Sanchez-Ramos L, O'Sullivan MJ, Garrido-Calderone J: Effect of low dose aspirin on angiotensin II pressor response in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:193-194
154. Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, et al: Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:331-336
155. Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, et al: Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:719-722
156. Eriksen HO, Kern Hansen P, Brocks V, Jensen BA: Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:25-28
157. Weiner CP, Brandt J: Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of pre-eclampsia-eclampsia. *Am J O bstet Gynecol* 1982;142:275-281
158. Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, et al: Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;65:301-306

159. Brosens IA: Morphological changes in the uteroplacental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 1977;4:573-593
160. Browne JCM, Veall N: The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953;60:141-147
161. Zeek PM, Assali NS: Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Pathol* 1950;20:1099-1109
162. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I: The ultrasuctural of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:164-174
163. Shanklin DR, Sibai BM: Ultrastructural aspects of preeclampsia: I. Placental bed and uterine boundary vessels. *Am J Obstet Gynecol* 1989;63:365-370
164. American College of Obstetrics and Gynecologists: Management of preeclampsia. *Technical Bulletin* 1986; No:91.
165. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson GD: Eclampsia: V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:581-586
166. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, et al: Eclampsia I. Observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981;58:609-613
167. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, et al: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-509
168. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, et al: Recurrence risk of severe preeclampsia/eclampsia associated with HELLP syndrome. *Proc Soc Gynecol Invest* 1990;10:101
169. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-1006
170. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:924-928
171. Sibai BM: Chronic hypertension in pregnancy. *Clin Perinatol* 1991;18:833-844
172. Stella CL and Sibai BM (2006) Thrombophilia and Advers Maternal-Perinatal Outcome *Clin Obstet Gynecol*, 49;850-860

173. Kujovich (2004) Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*, 191:412-424
174. Lockwood C (2001) Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med*, 6:3-14
175. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al: Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 3:949-954
176. Adelberg AM and Kuller JA (2002) Thrombophilias and Recurrent Miscarriage. *Obstet Gynecol Surv*, 57; 703-709
177. Ray J, Laskin C (1999) Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta*, 20:519-529
178. Jacques P, Bostom A, Williams R (1996) Relation between folate status a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93:7-9
179. Varga E (2007) Inherited Thrombophilia: Key Points for Genetic Counseling. *J Genet Counsel*, 16;261-277
180. Hirsh J, Piovella F, Pini M (1989) Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical fetuses. *Am J Med*, 87:34S-38S
181. Clarke P, Brennan J, Conkie JA, et al: Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*, 1998;79:1166-1170
182. Brenner B (2004) Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood*, 103:4003-4009
183. Greer IA (2003) Thrombophilia: implications for pregnancy outcome *Thrombosis Research*, 109; 73-81
184. Gerbasi FR, Bottoms SS, Farag A, et al: Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1990;75:385-392
185. Raspollini MR, Oliva E, Roberts DJ (2007) Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. *J Matern Neonat Med*, 20:113-123
186. Redline RW (2006) Thrombophilia and Placental Pathology. *Clin Obstet Gynecol*, 49:885-894

187. Benirschke K, Kaufmann P, Baerger R: *Patology of the human placenta*. 5th ed. New York: Springer, 2006
188. Kaufmann P and Scheffen I (1992) Placental development. In: Polin RA, Fox WW, editors. *Neonatal and fetal medicine- physiology and pathophysiology*. Vol. I. Orlando, USA: Saunders; pp 47-55
189. Mndsager NT, Bendon R, Mostello D, et al: Maternal flor infarction of the placenta: Prenatal diagnosis and clinical significance. *Obstet Gynecol*, 1994;83:750-754
190. Redline RW, Ariel I, Baregen RN, et al: Fetal vascular obstructive lesions: Nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol*, 2004;7:443-452
191. Redline RW, O'Riordan MA (2000) Placental lesions associated with cerebral palsy and neurological impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med*, 124:1785-1791
192. Many A, Screiber L, Rosner S, et al: Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041-1044
193. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, Nikkels PGJ (2002) Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta*, 23:337-342
194. Nagy B, Toth T, Rigo J Jr, et al: Detection of factor V Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet*, 1998;53:478-481
195. Kupferminc M (2005) Thrombophilia and Preeclampsia: The Evidence So Far. *Clin Obstet Gynecol*, 48:406-415
196. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K (1997) Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol*, 177:402-405
197. Gibson CS, MacLennan AH, Janssen NG, et al: Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 194:947.e1-947.e10
198. Nemerson Y: Tissue factor and hemostasis. *Blood* 71:1; 1988

199. Preissner K, de Boer H, Pannekoek H, de Groot P: Thrombin regulation by physiological inhibitors: the role of vitronectin. *SDemin Thromb Hemost* 165:1335, 1996
200. Mackman N: Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1015, 2004
201. Broze G: The rediscovery and isolation of TFPI. *J Thromb Haemost* 1:1671, 2003
202. Dahlback B: Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol* 79:109, 2004
203. Broze G: Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 86:8, 2001
204. Preissner K, Zwicker L, Muller-Berghaus G: Formation, characterization and detection of a ternary complex between protein S, thrombin and antithrombin III in serum. *Biochem J* 243:105, 1987
205. Bouma B, Meijers J: New insights into factors affecting clot stability: a role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *Semin Hematol* 41:13, 2004
206. Schatz F, Lockwood C: Progesterone regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in primary cultures of endometrial stroma and decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 77:621, 1993
207. Lockwood C, Krikun G, Schatz F: The decidua regulates hemostasis in the human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol* 17:45, 1999
208. Breme K: Haemostatic changes in pregnancy. *Baillieres Clin Haematol* 16:153, 2003
209. Hellgren M, Blomback M: Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 12:141, 1981
210. Wright H, Osborn S, Edmund D: Changes in the rate of flow of venous blood in the leg during pregnancy, measured with radioactive sodium. *Surg Gynecol Obstet* 90:481, 1950
211. Goodrich S, Wood J: Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 90:740, 1964

212. Macklon N, Greer I, Bowman A: An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *BJOG* 104:191-197, 1997
213. Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows R, et al: Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 67:519, 1992
214. Bergqvist D, Hedner U: Pregnancy and venous trombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62:449, 1983
215. Hull R, Raskob G, Carter C: Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis: clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 112:663, 1990
216. Hirsh J, Rascke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl): 188S, 2004
217. Holst J, Lindblad B, Berqvist D, et al: Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinol* 5:795-803, 1994
218. Warkentin T, Greinacher A: Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention. The Seventh ACCP Congress on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:311S, 2004
219. Fausett M, Vogtlander M, Lee R, et al: Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 185:148, 2001
220. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxiparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 108:1134, 2001
221. Kaandorp, S.P., et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 362(17): p. 1586-96.
222. Kozer, E., et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(6): p. 1623-30.
223. Dikmen M: Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2004. 24:p. 645-652

224. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy- review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000 93(2): p. 157-165
225. Deminice R, et al: Effect of a low protein diet on plasma amino acid and homocysteine levels and oxidative status in rats. *Ann Nutr Metab*, 2009. 54(3):p. 202-207
226. Verhoef P, et al: A high protein diet increases postprandial but not fasting plasma total homocysteine concentrations: a dietary controlled, crossover trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82:p. 553-558
227. Hobbs CA, Cleves MA, Karim MA, Zhao W, MacLeod SL. Maternal folate-related gene-environment interactions and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010;116:31-322
228. Chen X, Guo J, Lei Y, Zou J, Lu X, Bao Y, Wu L, Zheng X, Shen Y, Wu BL, Zhang T. Global DNA hypomethylation is associated with NTD-affected pregnancy: A case-control study. *Birth defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(7):575-581
229. Zhu J, Hao L, Li S, Bailey LB, Tian Y, Li Z. MTHFR, TGBF3, and TGFA polymorphisms and their association with the risk of non-syndromic cleft lip and cleft palate in China. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:291-298
230. Li D, Jing XA, Wang HY, Ye WJ, Fan H. Study of correlation between congenital heart disease and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene's polymorphism or folate intake. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2009;43(8):700-704
231. Morales-Machin A, Borjas-Fajardo L, Quintero JM, Zabala W, Alvarez F, Delgado W et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a factor in women with recurrent abortion. *Invest Clin*. 2009;50(3):327-333
232. Uvuz F, Kilic S, Yilmaz N, Tuncay G, Cakar E, Yuksel B, Bilge U. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(4):234-238
233. Gris JC, Mercier E, Querre I et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695-3699

234. Jindal P, Regan L, Fourkala EO, Rai R et al. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: The role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practise: a mini review. *Hum Reprod.* 2007;22(2):313-316
235. Xu L, Liu XM et al. Relationship between three thrombophilic gene mutations and unexplained recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007;42(3):180-183
236. Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57(2):133-141
237. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;40(5):839-842
238. Mills JL, Druschel CM, Pangilinan F et al. Folate-related genes and omphalocele. *Am J Med Genet A.* 2005;136(1):8-11
239. Gibson A, Carney S, Wales JK. Growth and the premature baby. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:75-81
240. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1206-1216
241. Valdez LL, Quintero A, Garcia E, Oliveras N, et al. Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;33(1):51-56
242. Kang A, Struben H. Pre-eclampsia screening in first and second trimester. *Ther Umsch.* 2008;65(11):663-666
243. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complication and adverse outcomes: The Hordaland Homocysteine Study. *QJM.* 2006;99(5):289-298
244. Hernandez-Diaz S, Wu XF, Hayes C, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of gestational hypertension. *Epidemiology.* 2005;16(5):628-634
245. Deruelle P, Girard JM, Coutty N, Subtil D. Prevention of preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29(3):31-35
246. Kaandrop SP, Goddijn M, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586-1596

247. Brenner B, Bar J, Ellis M, et al. Effect of enoxiparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril*. 2005;84(3):770-773
248. Rodger MA, Paidas M, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):320-324
249. Urban G, Vegani P, Tironi R, et al. Antitrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med*. 2007;52(2-3):59-67
250. Glueck CJ, Gogenini S, Munjal J, et al. Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;89(2):410-416
251. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: A meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. 2005;131(1):80-90