

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

HABİTÜEL ABORTUS TANILI HASTALARDA TROMBOFİLİNİN GENETİK
MARKIRLARININ RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN ÇAKIROĞLU

SAMSUN-2011

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

HABİTÜEL ABORTUS TANILI HASTALARDA TROMBOFİLİNİN GENETİK
MARKIRLARININ RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN ÇAKIROĞLU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. CAZİP ÜSTÜN

SAMSUN-2011

ÖZET

Çalışmanın amacı habitüel abortus tanımlı hastalarda etyolojide herediter trombofililerin ne ölçüde yer tuttuğunu saptamak ve bu amaçla istenilen genetik markırlardaki görülen bozuklukların primer ve sekonder habitüel abortustaki dağılımlarını görmek, düşük haftalarıyla ilişkisini saptamaktır. Trombofil tanısı almış olanların tedavi almaları durumunda verilen bu tedavinin takip eden gebeliklere etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda, Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na müracaat eden birbirini takip eden en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, 112 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta dosyaları taranarak, hastaların yaşı, abortus sayıları, tekrarlayan düşüklerin gebelik haftaları, jinekolojik öyküleri, geçirilmiş operasyonları, sistemik hastalıkları, kanama diyatezi veya trombozu şüphelendiren semptomları kaydedildi. Hastalarda, kalıtsal trombofilide sık görülen mutasyonlara yönelik çalışılmış olan Maternal Faktor V Leiden gen mutasyonu, protrombin G20210A gen mutasyonu ve MTHFR C667T gen mutasyonu tetkikleri incelendi. Hastaların habitüel abortus araştırmalarından sonraki takip eden gebeliklerinde herhangi bir tedavi alıp almadıkları, bu tedavinin gebelik sonuçlarına etkileri hasta dosyalarından, dosyalardan bu bilgilere ulaşamadığı durumlarda ise hastayla telefon ile görüşülerek saptanmaya çalışıldı.

Çalışmaya katılan hastaların %63,4'ünde gen mutasyonu saptanmıştır. MTHFR heterozigot mutasyon oranı %42, homozigot mutasyon oranı %11,6 ; FVL heterozigot mutasyon oranı %11,6 , homozigot mutasyon oranı % 0,9' dur. Protrombin heterozigot mutasyonu % 8,9 olup, homozigot protrombin mutasyonu hiçbir vakada izlenmemiştir. Primer ve sekonder habitüel abortus grupları arasında MTHFR mutasyonu, FVL mutasyonu açısından anlamlı fark bulunamazken, protrombin gen mutasyonu sekonder habitüel abortuslu grupta daha yüksek oranda tesbit edilip, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2. trimester düşükleri olan hastalarda izlenen tek gen mutasyonu %42,2 oranıyla MTHFR gen mutasyonu olarak bulundu. Gen mutasyonlarından en az birini taşıyan habitüel abortuslu hastalarda, takip eden gebeliklerinde canlı miad doğum oranları karşılaştırıldığında, tedavi alıp almama durumu ve tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Sonuç olarak habitüel abortuslu hastalarda herediter trombofilie yönelik gen paneli çalışılmasının gerekliliğini destekleyen bir veriye ulaşılmadı.

Anahtar kelimeler: Habitüel abortus, herediter trombofil

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the etiological importance of hereditary thrombophilia in patients with habitual abortions and determine the distributions of genetic markers studied for this purpose among primary and secondary habitual aborters and between abortion weeks. Our aim is also to investigate the effects of treatment on following pregnancy in patients with the diagnosis of thrombophilia.

112 patients, between the ages of 18-45, who have at least two consecutive spontaneous abortions before 20 weeks of gestation and who were admitted to Samsun Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department between January 2008-December 2010 were evaluated retrospectively. Ages, number of abortions, weeks of consecutive miscarriages, gynecological histories, previous operations, systemic diseases, bleeding diathesis or symptoms of thrombosis were recorded by scanning the files of patients. Maternal F V Leiden gene mutations, Prothrombin G20210A and MTHFR C667T gene mutations which are frequently seen gene mutations in hereditary thrombophilia were examined. Treatment position and effect of treatment on the following pregnancies were studied from patients' files or learned by phone when enough data is unavailable in files.

Gene mutation is identified in 63,4% of patients. Heterozygous mutation rate was 42%, homozygous mutation rate was 11,6% for MTHFR; heterozygous mutation rate was 11,6% , homozygous mutation rate was 0,9% for FVL. Heterozygous mutation rate was 8,9% for Prothrombin, and no case of homozygous Prothrombin mutation is observed. No significant difference is found between the groups of primary and secondary habitual aborters for MTHFR and FVL mutations. Prothrombin gene mutation is found in higher rates in secondary habitual aborters and this difference is found statistically significant. The only gene mutation seen in patients who have 2nd trimester abortions was MTHFR mutation with the rate of 42,2%. In the following pregnancy of patients who have at least one gene mutation, no statistically significant difference is seen in the rate of live term birth among treated and untreated ones and between treatment groups. As a result no data is found which supports the requirement of hereditary thrombophilia genetic work-up in habitual aborters.

Key Words: Habitual abortion, hereditary thrombophilia

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleri ile beni yönlendiren başta Prof. Dr. Cazip Üstün olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda bana yardımcı olan 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hasan Bağcı' ya ,

Tez çalışmamın istatistik bölümünde bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Leman Tomak'a;

İhtisas sürem boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık personelimize;

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan aileme;

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. HASAN ÇAKIROĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE YÖNTEM	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA	44
SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	52

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

- ACOG:** American collage of obstetrics and gynecology
APCR: Aktive protein C rezistansı
APS: Antifosfolipid sendrom
aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ART: Asiste reproduktif teknikler
ASA: Asetil salisilik asit
AT: Antitrombin
DİK: Dissemine intravasküler koagulasyon
dl: Desilitre
DNA: Deoksiribonükleik asit
FVL: Faktor V Leiden
g: Gram
hCG: Human koryonik gonadotropin
HLA: Human lökosit antijen
HSG: Histerosalpingografi
Ig: İmmünglobülin
IU: İnternasyonel ünite
IUGR: İntra uterin gelişme geriliği
LA: Lupus antikoagulan
LH: Lüteinizan hormon
LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin
mg: Miligram
ml: Mililitre
μ: Mikro
MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
PAİ: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PCOS: Polikistik over sendromu
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı

tPA: Doku plasminojen aktivatörü

TSH: Tiroid stimulan hormon

UH: Anfraksiyone heparin

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Teşkilatı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin polimerizasyonu

Şekil 2: Koagülasyonun ekstrinsek yolu.

Şekil 3: Koagülasyonun intrinsek yolu

Şekil 4: Aktive Protein C'nin normal koagülasyon sistemideki yeri

Şekil 5: Kalıtsal trombofililerin ve koagülasyon basamaklarındaki etkilerinin gösterilmesi.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Spontan abortus olasılıkları

Tablo 2: Çalışma grubundaki herediter trombofili gen paneli dağılımı

Tablo 3: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan MTHFR, FVL, protrombin gen mutasyonu dağılımları

Tablo 4: Çalışmaya katılanların herediter trombofili gen panelinin habitüel abortus tipi ile karşılaştırılması

Tablo 5: Çalışmaya katılanların MTHFR gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

Tablo 6: Çalışmaya katılanların FVL gen mutasyonu durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

Tablo 7: Çalışmaya katılanların protrombin gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

Tablo 8: Çalışmaya katılanlarda herediter trombofiliye yönelik gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

Tablo 9: Çalışmaya katılanlarda MTHFR gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

Tablo 10: Çalışmaya katılanlarda FVL gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

Tablo 11: Çalışmaya katılanlarda protrombin gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

Tablo 12: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki tedavi durumuna göre gebelik sonucunun karşılaştırılması

Tablo 13: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranlarının karşılaştırılması

Tablo 14: Çalışmaya katılan habitüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranları karşılaştırılması

Tablo 15: Çalışmaya katılan habitiüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi şekline göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 16: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki gebelik sonucu ile herediter trombofiliye yönelik gen panelinin karşılaştırılması

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Haftalara göre abortus görülme sıklığının değerlendirilmesi

Grafik 2: Çalışma grubunun tekrarlayan düşük sayısı dağılımı

Grafik 3: Çalışma grubunun habitüel abortus tipine göre dağılımı

Grafik 4: Abortusların trimesterlere göre dağılımı

Grafik 5: Çalışmaya katılanların, tetkikler sonrasında takip eden gebelik sonuçları dağılımı

Grafik 6: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptanma oranları

Grafik 7: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan MTHFR, FVL, protrombin gen mutasyonu dağılımları

GİRİŞ

Habitüel abortuslar, obstetrikte etyolojik ve prognostik faktör tayininde en yetersiz kalınan konulardan biridir. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarının %50'si idiyopatiktir. Hemostatik hataların plasental yatak damarlarında tıkanıklığa yol açarak, gebelik sırasında koagülasyon faktörlerindeki değişikliklerin gebelik üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabileceği düşünülebilir. Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu yüzden maternal trombofililer; FVL (Faktör V Leiden), protrombin ve MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonları ile Protein C, Protein S eksiklikleri ve APS (antifosfolipid sendrom) obstetrik açıdan önemli patolojilerdir (1).

Biz bu çalışmada etyolojisi karanlık olan tekrarlayan düşüklerde FVL, protrombin G20210A ve MTHFR C677T mutasyonlarını inceledik ve tedavi altında takip eden gebelik sonuçlarını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Abortus kelimesi Latince düşük yapmak anlamına gelen aboriri kelimesinden türetilmiştir (2). Fetusun uterusun dışında gelişimini sağlayacak kapasiteye erişmeden önce dışarı atılmasına abortus adı verilmektedir. Abortus; suprapubik ağrı ve uterin kramplarla ortaya çıkan vajinal kanama ile beraber gebeliğin uterustan atılması, gebeliğe dair bulgu ve semptomların kaybolmasıdır (3).

Abortusları 2 ana başlık altında incelemek mümkündür. Bunlar spontan abortus ve provake abortustur. Spontan abortuslar ise kendi içinde sporadik ve habitüel abortuslar olmak üzere ikiye ayrılır.

1-HABİTÜEL ABORTUS (TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER)

Tekrarlayan düşük, en geniş anlamıyla 20. Gebelik haftasından önce her bir fetüs 500 gr. dan daha az olmak kaydıyla iki veya üç birbirini takip eden gebelik kaybı olarak adlandırılır. Kadınların yaklaşık %1'i habitüel abortus yaşarlar. Gebelerin %2'si 2 ardışık gebelik kaybı yaşarken, %0,4-1'i 3 ardışık gebelik kaybı yaşamaktadır (4). Takip eden bir başarılı gebeliğin prognozu, daha önceki abortus sayısı ile ilişkilidir. Bir kez spontan abortus yapmış olanlarda düşük riski yaklaşık %15 iken, tekrarlayan gebelik kayıplarında bu risk en az iki katına çıkar (5).

Tablo 1: Spontan abortus olasılıkları (Prospective study of spontaneous abortion. In: Beard RW, Sharp F (editors). Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1988)

Spontan Abortus Olasılıkları				
Çalışma Tipi	Daha Önceki Düşüklerin Sayısı			
	0	1	2	3□
Retrospektif Çalışmalar				
Stevenson et al (1959)		16.3	19.2	26.2
Warburton ve Fraser (1964)	12.3	26.2	32.2	30.2
Leridon (1976)	15.2	22.0	35.3	
Poland et al (1977)		19.0	35.0	47.0
Naylor ve Warburton (1978)	11.0	20.3	29.2	37.0
Kohort Çalışmaları				
Shapiro et al (1970)	10.9	18.0		
Awan (1974)	10.4	22.1	27.4	
Prospective studies				
Boué a et al (1975)		13.8		
Harger et al (1983)			17.4	29.2
Fitzsimmons et al (1983)			31.3	45.7
Regan (1988)	5.6	11.5	29.4	36.4

Habitüel abortusları primer ve sekonder olarak ayıran kaynaklar mevcuttur. Daha önce hiç başarılı gebeliği olmayan gebeler primer, bir canlı doğumu takiben tekrarlayan gebelik kayıpları olan gebeler sekonder habitüel abortus tanısı alırlar (6). Sekonder habitüel abortusta başarılı gebelik için prognoz daha iyi bulunmuştur (7).

İki düşük sonrası en azından değerlendirmenin dikkate alınması konusunda çoğunlukla fikir birliği vardır. Tekrarlayan gebelik kaybı nedenleri sporadik kayıpla paralellik gösterir (2). Tekrarlayan abortusların incelenmesinde ve yönetiminde zıtlıklar olmasına rağmen, sonrasındaki prognoz iyidir. Çiftlerin çoğunluğunun yaşayabilir bir gebelik şansı yaklaşık %60'dır (5).

1.1 Habitüel Abortusta Etiyolojik Faktörler

Habitüel abortusların %50'sinde tüm araştırmalara rağmen etyolojide somut bir patoloji bulunamamaktadır (8). Ancak en sık nedenler şu şekilde sıralanabilir.

1.1.1 Genetik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %2-4'ünden sorumludurlar. Her iki ebeveyninde karyotiplerinin araştırılması değerlendirmenin kritik bir aşamasıdır. Therapel ve ark. (1985) iki veya daha fazla kaybı olan çiftlerle ilgili verileri içeren 79 çalışmayı özetlemişlerdir. Bu çalışmaya 8208 kadın ile 7834 erkek katılmış ve kromozom anomalisi %2,9 olarak bulunmuştur. Bu değer genel popülasyondan 5 kat fazladır. Kadın/erkek anomali oranı yaklaşık 2:1' dir. Dengeli resiprokal translokasyonlar anomalilerin %50'sini; Robertsonian translokasyonlar %24' ünü, X kromozom mozaizimleri %12' sini; inversiyon ve diğer anomaliler kalanını oluşturuyordu (9).

Ebeveynlerden biri dengeli translokasyon taşıyıcısı ise, varolan gebelikteki fetüsün karyotipi normal ya da aynı dengeli kromozom veya dengesiz bir translokasyon ile birlikte olabilir. Dengeli translokasyonlar sonraki gebeliklerde tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilirler. Dengesiz bir translokasyon gebelik kaybına, fetal anomaliye veya ölü doğuma neden olabilir. Franssen ve ark. (2006) dengeli translokasyonu olan 247 çift değerlendirdikleri çalışmada yaklaşık %85'inin en az bir adet sağlıklı bebek sahibi olduklarını bildirmişlerdir (10).

Gebelik ürünlerinin rutin karyotiplemesi maliyetlidir ve gerçek fetal karyotipi yansıtmayabilir. Bu işlem genelde önerilmemektedir. Ancak ardışık iki gebelik kaybından sonra karyotip analizi yapılmasını öneren yayınlar mevcuttur (11).

Hastalarda düşüğe neden olan genetik bir neden bulunduğu, günümüzde rutin uygulanan her hangi bir genetik tedavi imkanı olmamakla birlikte, hastalara genetik danışma, prenatal tanı yöntemleri, artifisyal donör inseminasyonu veya evlat edinme önerilebilir. Asiste reproduktif teknikler (ART) sırasında uygulanmaya başlanan preimplantasyon genetik incelemeler de indeks olgu bilindiği sürece bu konuda çığır açan bir gelişmedir (12).

1.1.2 Anatomik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %15'inde konjenital ya da edinsel uterin anomaliler vardır (13). Salim ve ark. (2003) üç boyutlu USG ile girişimsel uterin anomalileri açısından taranan 2500 kadını tanımlamışlardır. Tekrarlayan gebelik kaybı olanların %25' inde, kontrollerin ise %5' inde anomali saptanmıştır (14).

Uterus septus tekrarlayan gebelik kaybında görülen en sık uterin anomaliliktir (15,16). Uterus unikornis, uterus septus, uterus bikornis spontan ve tekrarlayan düşük nedeni olabilmektedir. Dietilbesterol kullanan gebelerin bebeklerinde fonksiyonel ve yapısal olarak uterus bozuklukları olduğundan buna bağlı düşük oranı artmaktadır. Uterus myomları ve polipleri lokalizasyonları nedeniyle abortusa yol açabilirler. Submüköz myomların bu riski daha fazladır. İntrauterin adezyonlar da implantasyon dönemini bozarak düşüklere neden olmaktadır. Yine konjenital olarak servikal bağ doku defektine bağlı ya da edinsel olarak doğum, küretaj vb. sonrasında servikal travmaya bağlı oluşabilen servikal yetmezlik de tekrarlayan gebelik kayıpları için risk faktörüdür. Servikal yetmezlik rekürren midtrimester erken olmayan gebelik kayıplarından sorumlu tutulmaktadır.

Anatomik nedenlere yönelik tanı histerosalpingografi (HSG), histeroskopi ve laparoskopi ile konur. Tedavide anomalilerin cerrahi olarak düzeltilmesi, metroplasti ameliyatları (Jones, Tompkins, Strassman), septat uterusu histeroskopik rezeksiyon, myomektomi, servikal yetmezlikte McDonald veya Shirodkar serklaj alternatifleri mevcuttur. Rekürren 2. trimester düşüğü olan kadınlarda servikal serklaj konulabilir. Ancak

servikal yetmezlik öyküsü olmayan hastalarda profilaktik serklaj genel olarak önerilmemektedir.

Klasik bir gözlem serisinde bikornuat ve septat uterusu cerrahi olarak düzeltilen hastalarda abortus oranı %84'den %12'ye gerilediği görülmüştür (17).

Onarılamayan uterin anomalisi olan hastalarda taşıyıcı annelik düşünülebilir.

1.1.3 Endokrin Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının %8-12'si endokrin faktörlere bağlıdır (18). Endokrinolojik sorunlar hayat boyu devam ediyor ise habitüel abortus nedeni olabilirler.

A. Progesteron yetmezliği: Luteal faz defekti olarak adlandırılan bu bozuklukta korpus luteum veya plasentadan yetersiz progesteron salgısının tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu öne sürülmüştür. Ancak yetersiz progesteron üretimi erken gebelik kaybının nedeninden ziyade sonucu da olabilir (19).

B. Polikistik over sendromu (PCOS): Bu hastalar gebe kaldıklarında gebelik kaybı açısından yüksek riskli olabilirler, ancak bu tartışmalıdır. PCOS hastalarda düşük oranı %20-40 arasında olup bu oran genel obstetrik popülasyondan yüksektir (20). Öne sürülen iki mekanizma lüteinizan hormon (LH)' da artış ve hiperinsülineminin over fonksiyonu üzerine doğrudan etkileridir (21). PCOS hastalarında insülin resistansının metforminle tedavi edildiği durumlarda gebelik kayıp oranında azalma saptanmıştır (22,23). Bazı çalışmalarda metformin verilmeyen gebelerdeki %62-73 olan düşük oranının metformin verildiğinde %9-36 ya gerilediği bildirilmiştir. (20-24). Bir çalışmada düşükleri önlemede klomifenin metformine bir üstünlüğü gösterilememiştir (25).

C. Diabetes Mellitus: İnsüline bağlı diabetes olan kadınlarda spontan gebelik kaybı ve majör konjenital anomali oranı artar. Bu risk erken gebelikte metabolik kontrole de bağlıdır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların bazılarında artmış insülin direnci bildirilmiştir (26).

D.Hipotiroidi: Ciddi iyot eksikliği aşırı gebelik kaybı ile ilişkilidir. Otoimmün hastalıklardan kaynaklanan tiroid hormon eksikliği kadınlarda sık görülür, fakat bunun gebelik kaybı üzerine olan etkisi yeterince incelenmemiştir. Ve tiroid otoantiklorları spontan gebelik kaybıyla ilişkili olsa da, tekrarlayan gebelik kaybındaki rolleri inandırıcı değildir (27). Tiroid hastalıklarının tekrarlayan gebelik kaybına yol açtığı kesin olmadığından,

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (2001) asemptomatik kadınlarda tarama için endikasyon olmadığı kararına varmıştır. Ancak hipotiroidiyi klinik olarak tanımak güç olabileceğinden ötürü, ayrıca testlerin ucuz ve tedavisinin oldukça etkin olmasından dolayı tekrarlayan gebelik kayıplarında tiroid stimulan hormon (TSH) taramasını savunanlar da mevcuttur.

E.Hiperprolaktinemi: Prolaktinin normal seviyede olması gebeliğin devamı açısından önemli olabilmektedir. Bir çalışmada 64 hiperprolaktinemili tekrarlayan düşükleri olan gebenin bir kısmına bromokriptin verilip, bir kısmına tedavi verilmemiştir. Tedavi alan grupta başarılı gebelik oranı yüksek bulunmuştur (28).

1.1.4 Enfeksiyöz Nedenler

Çok az enfeksiyonun erken gebelik kaybı yaptığına dair güçlü kanıtlar vardır. Ayrıca, bu enfeksiyonlar gebelik kaybıyla ilişkili olsa bile, tekrarlayan gebelik kaybına neden olmaları daha az olasıdır (2).

1.1.5 İmmünolojik Faktörler

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınların % 15'inde altta yatan otoimmün bir faktör olduğu düşünülmektedir (29). İmmünolojik faktörler 2 grupta toplanabilir.

A.Alloimmünite: Habitüel abortuslarla ilgili bu teoriyi günümüzde şüpheyle karşılayanların sayısı gittikçe artmaktadır. Bu teoriye göre bütün insanlarda ve fetüste bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) ve trofoblastlarda bulunan TLX antijen sistemi annenin antijenik yapısıyla uygun olmadığı halde annede çocuğa karşı immün yanıt görülmemesi, bu antijenlerin blokan faktörler tarafından baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Eğer anne ve baba dolayısıyla da çocuk arasında antijenik benzerlik varsa bu blokan faktörler üretilmez ve bu durumda anne fetusa karşı antikor üretir. Bu da abortuslara neden olur. Bu düşükler tekrarlama eğilimindedir. Son yıllarda birçok araştırmacının görüşü anne ve babanın antijen sistemlerinin birbirine benzerliğinin aslında bir habitüel abortus nedeni olmadığıdır. Onlara göre HLA sisteminde benzerlikler olan insanlarda aynı gen bozukluklarının olabileceği ve resesif gen bozukluklarının bulunduğu bu kişilerin çocukların da hastalığın tıpkı akraba evliliklerinde olduğu gibi sık ortaya

çıktığıdır. Bu nedenle bu gruba sokulan hastaların etyolojilerinin altında gen bozuklukları yatmakta olduğu düşünülmektedir (8).

B.Otoimmünite: Otoimmün hastalıkların görüldüğü kadınlarda abortusların normal populasyona göre daha sık olduğu bilinmektedir. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda bazı abortus olgularında serumda dolaşan antikorlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu grup antikorlar antifosfolipid antikorlar olarak adlandırılmaktadır. Ig G ve Ig M yapısında olabilen bu antikorlar hücre membranındaki fosfolipidlere karşı üretilmişlerdir (8). APS hastalığının tanısında gebelik kaybı kriteri olan tek immün durumdur ve tekrarlayan gebelik kayıplarının %5-15'inde görülür (30). Bu konu trombofili başlığı altında detaylı olarak anlatılmaktadır.

İmmünolojik disfonksiyonda immünoterapi ve glukokortikoidlerin tedavi seçeneği olabileceğini savunan yayınlar vardır.

1.1.6 Trombofili ve Fibrinolitik Faktörler

Birçok önemli düzenleyici protein, koagülasyon basamağında inhibitör olarak görev yapmaktadır. Bu inhibitör proteinlerin kalıtsal veya edinsel defektleri genel olarak trombofililer olarak adlandırılır. Trombofilileri kalıtsal ve edinsel trombofililer olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Spiral arterlerin ve plasentanın anne tarafındaki intervillöz boşluğun trombozu plasental perfüzyonu bozabilir. Uteroplasental kan akımındaki bozukluk da geç fetal kayıp, IUGR, dekolman plasenta ve preeklamsiye neden olabilmektedir. Erken gebelik kaybı ve trombofililer arasındaki ilişki ise çok net değildir. Literatürde kalıtsal trombofili ve habitüel abortus arasındaki ilişkiyi destekleyen ve desteklemeyen yayınlar mevcuttur.

Fibrinolitik defektler ve habitüel abortuslar ile olan ilişkisini inceleyen bir araştırmada faktör XII eksikliğiyle tekrarlayan düşükler arasında ilişki tariflenmektedir (31).

Prokoagulan mikropartiküller de bir pilot çalışmada erken ve geç açıklanamayan gebelik kayıplarıyla ilişkili bulunmuştur (32).

Trombofilileri daha iyi anlamak için öncelikle hemostaz mekanizması ve gebelikteki hematolojik değişikliklerden bahsetmek faydalı olacaktır.

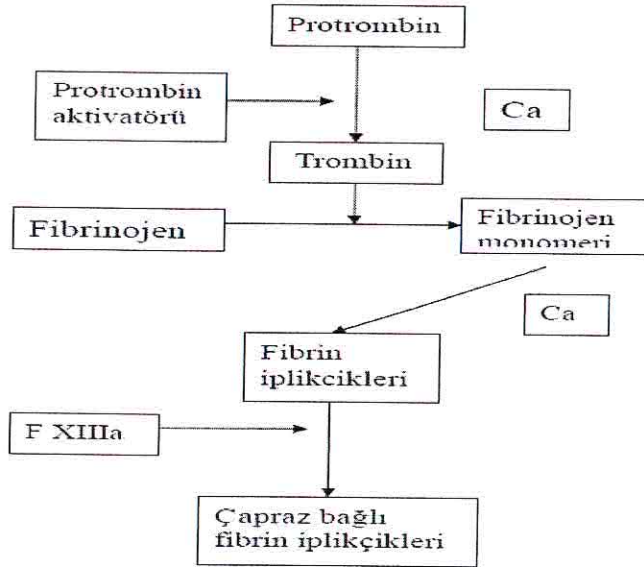
A.Normal Hemostaz Mekanizması ve Koagülasyon Sistemi

Bir kanama durumunda 3 hemostatik mekanizma çalışır;

1. Kan damarlarının kasılması (vazokonstrüksiyon)
2. Trombositlerin bir araya toplanıp tıkaç oluşturması-trombosit tıkaçı(agregasyon)
3. Kanın pıhtılaşması (koagülasyon)

Koagülasyon

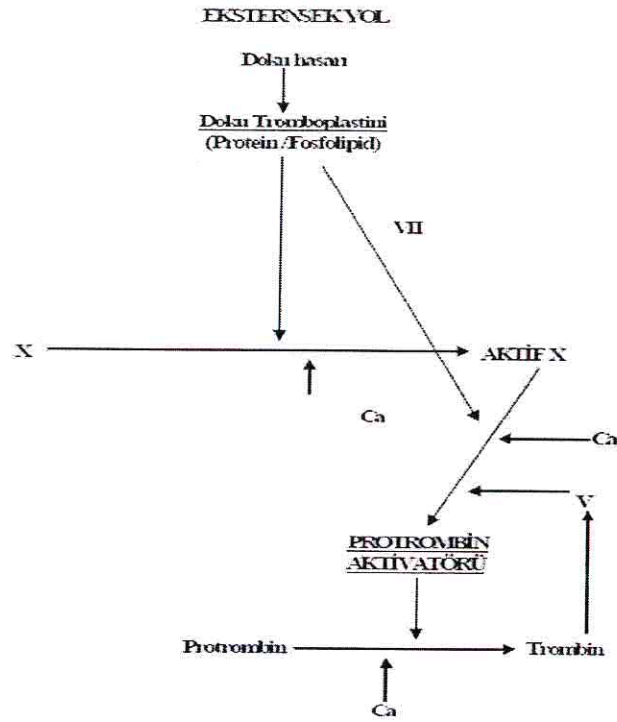
Koagülasyon sisteminin son ürünü plazma proteini olan fibrinojenin fibrine çevrilmesidir. Bu reaksiyonda trombin adı verilen enzime gereksinim duyulur. Fibrin kan hücreleri ile birlikte pıhtıyı oluşturur. Koagülasyon ekstrensek ve intrinsek yollar ile gerçekleşir.



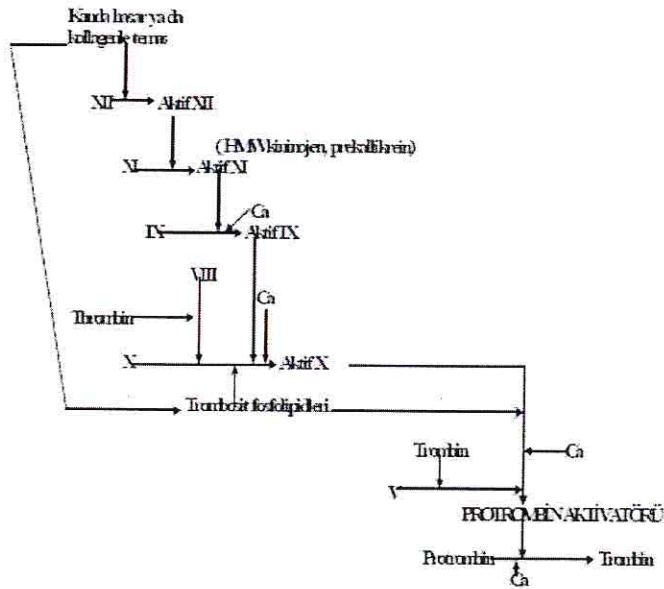
Şekil 1: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin polimerizasyonu

Koagülasyon; Ekstrensek ve intrinsek yol

Ekstrensek yol kan damarı yırtılıp doku hasar gördüğünde pıhtılaşma mekanizması hızlı bir şekilde aktive olur. İntrensek yol ise damarın iç duvarı zarar gördüğünde ya da düzensizleştiğinde aktive olur. Fibrinojenin fibrine çevrilmesi her iki yolda kullanılabilir (ortak yol).



Şekil 2: Koagülasyonun ekstrensek yolu.



Şekil 3: Koagülasyonun intrinsek yolu.

Pıhtılaşmanın kontrolü, herbiri birkaç pıhtılaşma faktörünü inaktive eden inhibitörlerle ve fibrinolitik sistemle sağlanır. Normalde dengeli çalışan pıhtılaşma başlatıcı (protrombotik-prokoagülan) ve pıhtılaşma önleyici (antitrombotik-antikoagülan) mekanizmalar tromboz oluşmasını engeller.

Fibrinoliz

Fibrinin plazmin tarafından yıkılmasıdır. Plazmin “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanısıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar.

B.Gebelikte Hematolojik Değişiklikler

Sağlıklı bir gebelikte çeşitli koagülasyon proteinlerinin artması, bazı antikoagülan proteinlerin ve fibrinolizin azalması ile geçici bir hiperkoagülabilite dönemi gelişmektedir.

Annenin kan hacmi ilk trimesterde artmaya başlar. 12. gebelik haftasından itibaren, plazma hacmi gebelik öncesi konumla karşılaştırıldığında %15 oranında artar (33). Maternal kan hacmi ikinci trimesterde çok daha hızlı artar. Üçüncü trimesterde hızı azalarak artmaya devam eder ve gebeliğin son haftalarında plato çizer. Gebelikte artan plazma volümüne ek olarak hemostatik sistemde de önemli değişiklikler olmakta ve hemostatik mekanizmalar trombus oluşmasına yatkın olan yeni bir dengeye kavuşmaktadır.

Gebeliğin 3. ayından itibaren, gebeliğin koagülasyon faktörleri üzerindeki etkisi belirgin hale gelmektedir. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gebelik sırasında artış gösterir (34,35). Bu artış özellikle fibrinojen, Faktör VII, VIII, X açısından çok belirgindir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve von-Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar. Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyreder. Gebelikteki plazma artışı da gözönünde bulundurulursa fibrinojendeki artış en belirgin olanıdır. Aynı şekilde Faktör VII, 2. trimesterde % 200'lere varan bir artış gösterir ve gebeliğin sonuna kadar bu yüksek seviyelerini korur. Faktör VIII gebeliğin son

trimesterinde en yüksek değerlerine ulaşırken, Faktör X gebeliğin son trimesterinde % 200'lük bir artış gösterir. Faktör XII ise gebeliğin ikinci yarısında daha az düzeyde bir artış gösterir. Gebelik sırasında Faktör XI ve XIII düzeyi ise % 70'lere varan bir azalma göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte esasen önemli bir değişiklik göstermedikleri söylenebilir (36). Koagülasyon proteinlerinde gebelikte görülen bu artıştan çeşitli hormonların, özellikle östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (34, 35, 37).

XI ve XIII. faktörler dışında tüm pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonları ile birlikte yüksek molekül ağırlıklı fibrinojen komplekslerinin düzeylerinin artması, aktivasyonun kanıtıdır. Yine gebelik sırasında hafif artış gösteren fibrin yıkım ürünleri ise fibrin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Gebelikte arttığı düşünülen fibrinopeptit A düzeyleri de (trombin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşmesi sırasında açığa çıkar) yine fibrin oluşumunun arttığını göstermektedir. Bu aktivasyona rağmen, gebede tam kanın pıhtılaşma zamanı çok belirgin değişiklik göstermez.

Doğal antikoagulanlar koagülasyon reaksiyonlarını çeşitli aşamalarında kontrol altına alan plazma proteinleridir. Bunlardan bir kısmı serin proteazları inhibe etmekle görevlidir. Serpinler adı verilen bu plazma proteinlerinden başlıcaları heparin/antitrombin III sistemi, Protein C, Protein S sistemi ve TFPI sistemleridir. Vasküler sistemde sürekli olarak düşük miktarlarda Faktör X ve Faktör V aktive olmakta ve bu aktive olmuş koagülasyon faktörleri trombosit reseptörlerine bağlanarak protrombinaz kompleksi ve trombin oluşumuna yol açmaktadır. Doğal antikoagülanlardan antitrombin (AT) III, trombin başta olmak üzere aktive olmuş Faktör X, IX, XII'yi inaktive eder. Gebelikte AT III' ün seviyesinde önemli bir değişiklik olmasa da doğum sırasında ve doğumu izleyen bir hafta içerisinde düzeylerinde azalma gözlenir (38, 39). Ancak gebelik sırasında artan plazma volümü göz önüne alınırsa gebelikte AT III düzeyinin sabit kalabilmesi, ancak sentezinin artmış olması ile mümkün olacaktır. Prokoagülan proteinlerden Faktör V ve Faktör VIII bir doğal antikoagülan olan Protein C tarafından proteolizle parçalanarak inaktive edilir. Protein S ise Protein C'nin bu proteoliz ile inaktivasyon reaksiyonlarındaki kofaktörüdür. Protein C gebelikte sabit kalır ya da hafif artışlar gösterirken Protein S önemli ölçüde azalır (1). Prokoagülan ve antikoagülanların gebelik sırasında gösterdikleri

bu değişiklikler prokoagülanların lehine, yani trombus oluşmasına yatkın yeni bir denge sağlayacaktır.

Gebelikte fibrinolitik aktivitenin azaldığı düşünülse de, fibrinolitik sistemle ilgili yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar vermiştir. Örneğin, normal gebelik süresince tPA aktivitesi kademeli olarak azalır. Ayrıca tPA'yı inhibe eden ve plazmin tarafından fibrin yıkılımını düzenleyen plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ) tip 1 ve PAİ Tip 2 gebelik boyunca artar (35). Bu değişimler fibrinolitik sistemin zayıfladığını gösterebilir (40).

Normal gebelik trombositlerde de değişikliklere yol açar (41). Azalmış trombosit konsantrasyonları kısmen hemodilüsyona bağlıdır. Buna karşılık, dolaşımda daha genç ve bu nedenle, daha büyük trombositlerin oranında artışa yol açan, artmış trombosit tüketimi de gözlemlenir (42). Bu görüşü destekleyen ileri araştırmalarda gebeliğin ortalarından başlayarak tromboxan A2 üretiminin kademeli olarak arttığını ve bunun trombosit agregasyonunu arttırdığı bulunmuştur (43).

Postpartum dönemde gebelik sırasında oluşan hemostatik parametre değişiklikleri hızla normale döner. Bunlar içerisinde en hızlı değişen fibrinolitik aktivitedir. Plasentanın ayrılması ile birlikte PAİ seviyesi düşer ve fibrinolitik aktivite hızla artar. Postpartum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAİ seviyelerinin hızla düşmesinin yanısıra tPA artışı da sorumludur (37-44). tPA düzeylerindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plasentanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir.

C. Kalıtsal Trombofililer ve Habitüel Abortus

Kalıtsal trombofililer, tromboembolik hastalık riskinin artmış olduğu genetik durumları ifade eder. Bu durumlar gebe kadınlarda özellikle önemlidir, çünkü gebelik nedeniyle zaten artmış olan tromboza eğilimi daha da arttırmaktadır.

Kalıtsal trombofililer tekrarlayan düşüklerde suçlanmakla beraber preeklampsi, intra uterin gelişme geriliği (IUGR), dekolman plasenta ve fetal kayıp etiolojilerinde de rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmalarda trombofililer ile gebelik komplikasyonları arasında ilişki gösterilse de, mutlak risk az ve çok değişkendir. Çoğu geniş prospektif kohort çalışmalarda ise düşük riskli popülasyonda kalıtsal trombofililer ve kötü gebelik sonuçları arasında ilişki kanıtlanamamıştır.

Retrospektif çalışmalar FVL mutasyonu, muhtemel prothrombin gen mutasyonu, protein C ve S eksikliği ile 10 haftadan sonraki tekrarlayan fetal kayıplar ve tekrarlamayan 20 haftadan büyük fetal kayıplar arasında ilişki kurarken, birçok prospektif çalışmada ilişki ortaya konamamıştır(39).

491 hastayı kapsayan bir çalışmada bir veya daha fazla maternal trombofili varlığının 10 haftanın üstündeki fetal kayıpları arttırırken 10 haftanın altındaki tekrarlayan düşüklerden koruyucu olduğu saptanmıştır (102). Erken gebelik düşük oksijenli çevre ile ilişkilidir ve embryonik dönemde oksijen zararlı olabilmektedir. Matenal trombofilinin uteroplasental kan akımı ve oksijen dağıtımına olan olumsuz etkileri geç gebelik döneminde zararlı olabilirken erken dönemde aksine koruyucu bir rol üstlenmektedir. Bu çalışmanın ortaya koyduğu beklenmeyen sonuç bu şekilde açıklamaktadır (39).

Neden sonuç ilişkisi kanıtlanamadığından ve verilecek tedavilerin gebelik sonuçlarına etkinliği hususunda yeterli derecede kanıt olmadığından, tekrarlayan ya da tekrarlamayan erken düşük, dekolman, IUGR ya da preeklampsi öyküsü olan hastalarda trombofili taraması önerilmemektedir (45).

Kalıtsal trombofilinin nedenlerinden en sık görülenler FVL mutasyonu ve protrombin gen mutasyonudur. Bu iki neden vakaların %50-60'ını oluşturmaktadır. Kalıtsal trombofili nedenleri şu şekilde özetlenebilir.

C.1-Antitrombin Eksikliği

Daha önce AT III olarak bilinen bu protein, bir serin proteaz inhibitörüdür ve pıhtı yapısındaki trombinin en önemli inhibitörlerinden biridir. Primer sentez yeri hepatositlerdir. Antitrombin, trombin ve aktive koagulasyon faktörleri IXa, Xa, XIa ve XIIa'ya bağlanıp inaktive ederek doğal bir antikoagulan gibi fonksiyon görür (46).

AT eksikliği hemen her zaman otozomal dominant kalıtılan çok sayıda mutasyondan kaynaklanır. Homozigot AT eksikliği ölümcüldür (47). İki çeşit AT yetmezliği vardır. En sık görülen protein düzeylerinde ve aktivitesinde azalma görülen tip 1'dir. Tip 2'de düzeyde azalma yoktur ancak disfonksiyonel aktivite mevcuttur.

AT-heparin kofaktör assay kullanılarak ailesel AT eksikliğinin bütün alt gruplarına tanı konulabilir. Bu nedenle taramada en iyi laboratuvar tetkikidir. Plasmadaki ortalama AT konsantrasyonu yaklaşık 140µg/ml'dir.

AT seviyeleri genellikle gebelikte değişmez ancak bir akut trombotik olay sırasında, nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir.

AT eksikliği nadirdir. Yaklaşık olarak 5000'de bir görülür ve kalıtsal koagulopatilerin en trombojenik olanıdır (48). Antitrombin eksikliği olan kadınlarda gebelikte trombozis riski kişisel veya aile öyküsü olmaksızın %3-7 iken, böyle bir öykü olduğunda ise bu oran %11-40 arasındadır (49).

AT yetmezliği fetal kayıpla ilişkilendirilmiştir. Preston ve ark. (1996) AT III yetmezliği olan hastalarda ölü doğum (OR 5,2 , 95% CI,1.5-18.1) ve abortus (OR 1,7 , 1.0-2.8) riskini artmış olarak bulmuştur (1). TGK ile AT yetmezliğini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

C.2 Protein C Eksikliği

Protein C doğal bir antikoagulan olup faktör Va'yı ve VIII'i inhibe etmektedir. Diğer bir doğal antikoagulan olan Protein S varlığında bu işlem son derece hızlanmakta, kolaylaşmaktadır. 160'dan fazla Protein C gen mutasyonu tanımlanmıştır. Protein C gen mutasyonu prevalansı 1000'de 2-3'tür ve kalıtımı otozomal dominanttır. Bu proteinin eksikliği tromboza artmış yatkınlık oluşturmaktadır (48).

Protein C karaciğerde sentezlenen vitamin K bağımlı potent bir plazma proteindir. Dolaşımında inaktif formda bulunur. Trombomoduline bağlandığında trombin tarafından aktive edilir, fibrinolizisi PAİ Tip-1' i inaktive ederek ve protein S bağımlı mekanizmayla potansiyalize eder (50).

İki tip protein C eksikliği tanımlanmıştır. Tip 1 daha sıktır ve protein C' nin hem fonksiyonel hem de immünolojik düzeylerinde azalma söz konusudur. Tip 2' de protein C' nin plazma düzeyleri normal fakat fonksiyonel seviyesi azalmıştır.

İnsan plasmasında dolaşan ortalama Protein C konsantrasyonu 4 µg/mL'dir. Plazma değerlerini saptamada elektroimmünoassey, enzim bağlı immunosorbent assey ve radyoimmünoassey kullanılabilir.

Protein C eksikliği uteroplasental dolaşımın bozulmasına yol açıp, IUGR, preeklampsi, ablatio plasenta ve fatal ölüme neden olabilir. Gebelikte protein C ve S eksikliğinde venöz tromboemboli sıklığı yaklaşık %7-17 civarındadır (51). Abortus riski Protein C (OR 1,4) yetmezliklerinde artıyor gibi görünmemektedir, ancak ölü doğum riski hafif de olsa artar (1).

C.3 Protein S Eksikliği

Protein S, Vitamin K bağımlı, vasküler endotel tarafından sentezlenen doğal bir hemostaz inhibitörüdür. Aktif faktör V ve VIII'in yıkımında ve fibrinoliziste protein C'nin kofaktörü olarak görev alır. Otozomal dominant kalıtılır. Gebelik sırasında Protein S normal değerlerin % 50'si kadar azalma gösterir (52). Azalmış Protein S aktivitesi, Protein C eksikliğine benzer olarak rekürren venöz tromboz riskiyle ilişkilidir. Protein S değerleri gebelikte azaldığı için bir bozukluk ancak gebeliğin dışında ya da postpartum 6-8. haftalarda doğrulanabilir. Fonksiyonel tahliller kullanılarak ölçülür. Yetişkinlerde ortalama plazma konsantrasyonu 23 microg/mL'dir. Genel olarak total veya serbest protein S antijeni <60 to 65 IU/dl olduğu durumlarda eksikliğinden söz edilir.

Üç tip protein S eksikliği tanımlanmıştır. Tip 1, fonksiyonel, serbest ve total protein S düşüklüğü; Tip 2, fonksiyonel protein S' de azalma, normal serbest ve total protein S düzeyi; Tip 3, fonksiyonel ve serbest protein S azalmış, total proteinin normal sınırdadır olduğu formdur.

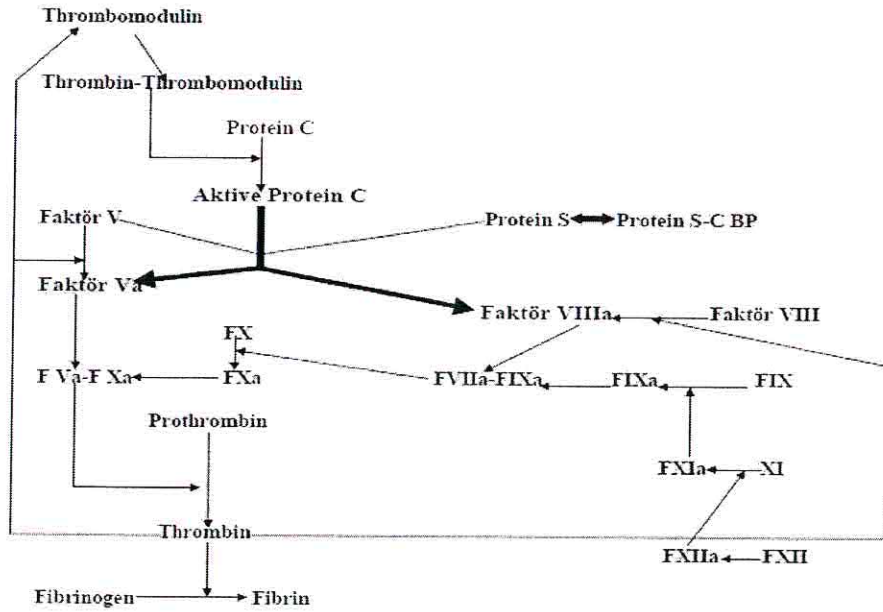
Genel populasyonda prevalansı % 0,1 den azdır ve VTE öyküsü olan hastaların %2,2 sinde bulunmaktadır (53). Abortus riski Protein S (OR 1,2) yetmezliklerinde artıyor gibi görünmemektedir, ancak ölü doğum riski hafif de olsa artar (1).

2006'da yayınlanan meta analizde protein S eksikliği geç rekürren olmayan fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (OR 7.39, 95% CI 1.28-42.6). Ancak tekrarlayan gebelik kaybı ile ilgisi daha az olarak saptanmıştır (OR 14.7, 95% CI 0.99-218) (54).

C.4 Aktive Protein C Rezistansı (APCR) ve Faktör V Leiden Mutasyonu

APCR 1993' te tanımlanmıştır (55). Olguların çoğunda sebep faktör V geninde oluşan bir nokta mutasyondur; bu sayede aktif faktör V inaktivasyonunun protein C tarafından yapılması engellenmektedir. Bu durum aynı zamanda FVL mutasyonu (FV

Q506) olarak da adlandırılmıştır. Protein C sistemi trombozu sınırlandırmada önemlidir. FVL molekülleri aktive protein C ile degridasyona rezistandır, bununla beraber prokoagulan etkilerini korurlar ve tromboza predispozandır. Leiden mutasyonu faktör V molekülünde 506. pozisyonda arjinin yerine glutamin gelmesinin sonucudur. Faktör Va normalde Arg 506'dan kırılma ile inaktive olur, fakat Leiden mutasyonu olan Faktör V molekülleri ise 506. Pozisyonda arjinin yerine glutamin olduğu için bu sistemle yıkılmaya rezistandır (52).



Şekil 4: Aktive Protein C'nin normal koagülasyon sistemideki yeri.

Bilinen trombofilik sendromların en sık görülenidir. Kalıtsal trombofili vakalarının %40-50'sini oluşturur. Genel popülasyondaki taşıyıcılık oranı %2-4 olarak bildirilmiştir. Bireysel veya ailevi tromboz öyküsü olanlarda bu oranın %20-60 olduğu tahmin edilmektedir. Kalıtımı otozomal dominanttır (52).

Heterozigotların kanında hem normal faktör V hem de FVL olduğundan, tromboz riski homozigotlarda heterozigotlara göre daha yüksektir (56,57).

Faktör V Leiden mutasyonu için heterozigotluk görülme prevalansı %5-8 arasındadır (58,59). Yunanistan, İsveç, Lübnan' da sık görülürken Afrika, Çin ve Japon popülasyonda görülmemektedir.

Tromboembolik hastaların % 20–40' ında FVL heterozigot mutasyonu mevcuttur. Emboli atağı geçirmeyen birçok kadında da heterozigot mutasyon bulunabilir. Gebelikte mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilebilir (60) .

FVL mutasyonunun prevalansı ilk ve 2. trimester gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır, rekürren gebelik kayıpları ile de ilişkilidir. Ancak FVL mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm raporlar bu ilişkiyi desteklememektedir (61,62) .

Grandone ve ark. (1997) yaptıkları bir çalışmada 2 veya daha fazla kaybı olan gebelerde 7/43 (%16,3) ve normal kontrol grubunda 5/118 (%4,3) oranında FVL heterozigot mutasyonu saptamışlardı (63). Souza ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada FVL heterozigot mutasyonunun TGK riskini 4,9 kat artırdığı bulmuştur (64) .

2006 yılında yayınlanan meta analizde, FVL mutasyonu erken (<13 hafta) (OR 2.01, 95% CI 1.13-3.58) ve geç (>22 hafta) (OR 7.83, 95% CI 2.83-21.7) tekrarlayan gebelik kayıplarıyla; ve geç (>19 hafta) tekrarlamayan fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (54).

2003 yılında yapılan 5001 gebeyi kapsayan bir çalışmada FVL mutasyonu ölü doğumla ilişkili bulunurken (OR 10.9; 95% CI 2.07- 56.94), erken gebelik kaybı ile ilişkilendirilememiştir (OR 1.76; 95% CI 0.85-3.65) (65).

FVL mutasyonu ile TGK arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürler arasında bir çok tutarsızlık mevcuttur. Mutasyona atfedilen erken rekürren gebelik kaybı ile ilgili kanıtlar kesin değildir. Bu belirsizliğin bir kısmı daha önceki düşüklerin sayısı, düşük olduğu sıradaki gestasyonel yaş, TGK ' nın primer ya da sekonder olup olamaması ya da TGK için diğer nedenlerin belirlenmesi gibi kabul nedenlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır .

C.5 Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (faktör II) geni 11. Kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Yakın zamanda tromboz riskini arttıran bir protrombin geni mutasyonu gösterilmiştir. Protrombin genindeki bu mutasyon trombine dönüşebilen protrombinin aşırı birikimine neden olur. Bu mutasyona sağlıklı bireylerde %2, tromboemboli hikayesi olanlarda %6 ve seçilmiş

tromboemboli açısından risk altındakilerde %18 oranında gözlenmiştir. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski 2,8 kat daha fazladır (66). Heterozigot taşıyıcılarda plasma protrombin seviyeleri normale göre %30 artmış bulunmaktadır (66). Beyaz popülasyonda heterozigotizite %0,7-6,5'tur. Siyahlar ve asyalılarda oldukça nadirdir (67). Olgu kontrol çalışmaları gebelikte göreceli olarak tromboemboli riskinin 3 ile 15 kat arasında arttığını bildirmiştir (68).

Genomik DNA'da protrombin gen mutasyonu polimeraz zincir reaksiyon (PCR) metotlarıyla saptanır (66).

Birçok yazar protrombin mutasyonu ile fetal kayıplar arasında bir birliktelik bulmamıştır (68,69). Ancak bazı çalışmalar bu birlikteliği desteklemektedir. Pihusch ve ark. (2001) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1. trimester düşüklerinde protrombin mutasyonunun daha sık olduğunu göstermişlerdir (6,7% vs. 0,8%, P = .027, OR 8,5) (96). Foka ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada TGK olan 80 vakada 7 heterozigot mutasyon, kontrol grubunda ise 2/100 heterozigot mutasyon tespit etmişlerdir (71). 2006 yılında yayınlanan metaanalizde, protrombin gen mutasyonu erken rekürren (OR 2.56, 95% CI 1.04-6.29) ve geç rekürren olmayan (OR 2.30, 95% CI 1.09-4.87) fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (54).

Bu çalışmalar abortuslar ile protrombin mutasyonu arasında zayıf bir birlikteliği gösterebilir de kanıtlar TGK' larında rutin protrombin mutasyonu araştırma yapılması için yeterli değildir.

C.6 Hiperhomosisteinemi

Homosistein tamamen esansiyel aminoasit olan metiyoninden üretilir. Kalıtsal homosisteinemi metiyonin homosistein metabolizmasındaki defektten kaynaklanır. Homosistein yüksekliğinin en sık nedeni, 5,10-metilentetra-hidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimindeki C667T termolabil mutasyonudur. Kalıtımı otozomal resesiftir. Normal gebelikte homozigotluk prevalansı %8 olarak bulunmuştur (72). Yüksek homosistein düzeyleri ayrıca metionin metabolizmasında yer alan çeşitli enzimlerden birinin eksikliği ile folik asit, B6 ve B12 vitaminlerinin düzeltilebilir eksikliklerinden de kaynaklanabilir (73,74).

MTHFR mutasyon sıklığı %5-14'tür (75,76). Normal homosistein konsantrasyonları 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır.

Hiperhomosisteinemi aşağıdaki gibi sınıflandır (77):

-Moderate (15 - 30 $\mu\text{mol/L}$)

-Intermediate (30 -100 $\mu\text{mol/L}$)

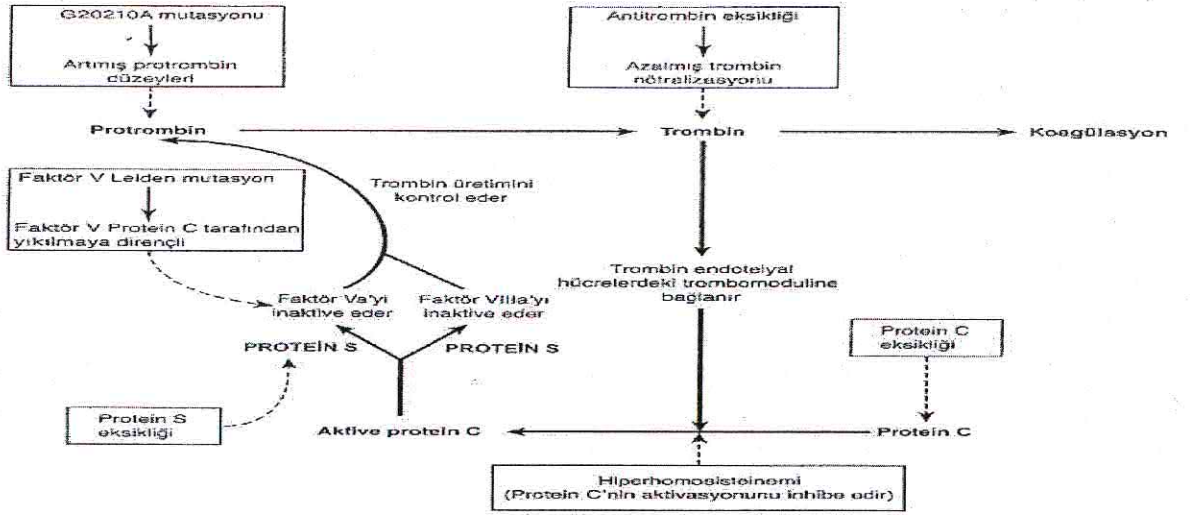
-Ciddi (>100 $\mu\text{mol/L}$)

Normal gebelik boyunca ortalama homosistein plazma konsantrasyonları azalır. Bu nedenle tanı koymak için Lockwood >12 $\mu\text{mol/L}$ değerini sınır düzey olarak önermiştir (78).

Yüksek homosistein düzeylerinin tromboemboli riskini arttırmasına yol açan kesin patolojik mekanizmalar henüz tanımlanmamıştır.

TGK ile hiperhomosistinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. Raziel ve ark. (2001) normal populasyona göre TGK'da hiperhomosistinemi ve MTHFR mutasyonlarının daha sık olduğunu göstermişlerdir (79) . Ancak rapor edilen birçok çalışmada da TGK ve MTHFR C667T mutasyonu ilişkilendirilememektedir (80). TGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon prevalansı, anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TGK 'da anormal uteroplental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları kuvvetlendirmektedir (81).16 haftadan önce olan gebelik kayıpları ve hiperhomosistinemi arasındaki ilişki üzerine yapılan bir meta-analizde OR 1,4 (95%CI,1.0-2.0) olan zayıf bir ilişki bulunmuştur (82). Günümüzde TGK'da homosistein düzeylerinin tetikini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır .

Homosistein seviyelerini azaltmaya yönelik tedavilerin anneye ve bebeğe faydalı olup olmadığı konusunda görüş birliği yoktur. Sadece klinik açıdan şüpheli ya da açıklanamayan kötü obstetrik ve tromboembolik hikayesi bulunanlar taranmalıdır. Folat tedavisinin sonucu etkileyip etkilemeyeceğini klinik çalışmalar gösterecektir (52).



Şekil 5: Kalıtsal trombofililerin ve koagülasyon basamaklarındaki etkilerinin gösterilmesi. (Seligsohn ve Lubetsk, 2001)

D. Kötü Gebelik Sonuçlarını Önlemede Kalıtsal Trombofil Profilaksisi

Düşük doz aspirin (60-150mg/gün) kullanımı trombosit ve makrofajlarda siklooksijenaz enzimini geri dönüşsüz biçimde inhibe eder. Bu arasıdonik asit metabolizmasında lipooksijenaz yoluna doğru bir kaymaya yol açar. Bu da prostasiklin üretimini bozmadan tromboksan üretimini inhibe eder. Aspirin ayrıca IL-3 üretimini arttıran lökotrienleri uyarmakta ve böylece implantasyon ve plasental gelişimi sağlamaktadır.

Heparin kan pıhtılaşmasını 2 farklı mekanizmayla inhibe eder. Konvansiyonel dozlarda AT III'ün faktör XII, XI, IX, X ve trombin gibi aktive koagülasyon faktörleri üzerindeki inhibitör etkisini artırır. Yüksek dozlarda ise trombinin heparin kofaktör 2 tarafından inaktivasyonunu katalize eder. Heparin plasentayı geçmediği için fetüs açısından herhangi bir risk oluşturmaz.

Heparin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek en önemli yan etkiler uzun kullanımda trombositopeni ve osteopenidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), anfraksiyone heparin (UH)' in enzimatik parçalanması sonucu AT III üzerindeki etkisini koruyarak UH kadar antikoagulan etkiye sahip olan ancak kullanım kolaylığına sahip olan dozaşımında bile daha az kanama komplikasyonuna neden olan bir heparin türevidir.

Herhangi bir kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda tekrarlayan kötü gebelik sonuçlarını önlemek için profilakside yol gösterecek randomize çalışmalar yoktur. Buna rağmen, bazıları ampirik olarak aspirin ve/veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmasını önermektedir (78). Gebelikte tedavinin etkinliğini değerlendirmek için planlanmış birkaç gözlemsel çalışma vardır.

De Carolis ve ark. (2006), kalıtsal trombofilisi ve daha önce tromboembolik bir olay geçirmiş ve/veya kötü obstetrik sonuçları olan 38 kadını 39 gebelik boyunca tedavi etmişlerdir. Bu olguların önceki gebelikleri arasında, yalnızca 18'i canlı doğum ile sonuçlanmış ve yalnızca 12 yenidoğan yaşamıştı. Genel olarak, sonraki gebelik boyunca tedavi, daha önce gebelik komplikasyonu olanlarda günlük 40 mg ve daha önce tromboembolik olay geçirenlerde günlük 60 mg enoxiparinden oluşmuştur. 39 gebeliğin, 32'si term doğum, 6 preterm doğum, bir spontan gebelik kaybıyla sonuçlanmıştı. Tromboembolik olay olmamıştı (83). Başka bir gözlemsel çalışmada, Folkeringa ve ark. (2007) kalıtsal AT, protein C veya protein S eksikliği olan kadınlarda tromboprofilaksinin fetal kayıp öyküsü oranlarında belirgin azalma ile sonuçlandığını gözlemlemişlerdir (84). Leduc ve arkadaşları (2007), kalıtsal trombofilisi olan ve önceki gebeliğinde ölüm, ablasyo plasenta, erken başlangıçlı preeklampsi veya IUGR ile komplike olmuş gebelere verilen dalteparin ve düşük doz aspirin kombinasyonunun bir sonraki gebelikte erken başlangıçlı preeklampsi ve IUGR riskini azalttığı bulmuştur (85). İngiliz bir kohort çalışma da AT, protein S veya protein C eksikliği olan kadınlarda yapılmıştır. Gebelik tesbit edildiğinde bir gruba UF veya LMWH başlanmıştır. Tromboprofilaksi alan kadınlarda almayanlara göre daha az fetal kayıp (>22 hafta) izlenmiştir (86). Başka bir yayında erken rekürren veya geç rekürren olmayan gebelik kayıplarını önlemede günlük LMWH kullanımının canlı doğum oranını arttırdığını göstermektedir (87). İki randomize çalışmada tek başına aspirin ya da aspirinle birlikte heparin verilmesinin 20 haftadan önce açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda canlı doğum oranlarını arttırdığı belirtilmektedir. Ancak bu çalışmada erken ve geç gebelik kaybı ayrımı yapılmamış ve kalıtsal trombofilisi çok az bir hastada tesbit edilmiştir (88,89).

Hiperhomosistinemi için vitamin desteği ile spesifik tedavinin bazı yararları olabilir. Vitamin B6 (pidoksin) ile tedavinin homosistein seviyelerini % 50 azalttığı ve vasküler olayların sayısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (90) .

Pridoksine dirençli vakalarda folik asit ve vitamin B12 ile yanıt alınmıştır. Quim ve ark. (2001) 3-5 abortusu olan, sadece homozigot MTHFR mutasyonu olan TGK'lı vakalara bir ay yüksek doz folik asit (15 mg/gün) ve vitamin B6 (750mg/gün) tedavisi vererek 20 vakadan 22 sinde gebelik oluşturmuşlardır (91).

2010 yılında Gris ve arkadaşları 10 hafta ve üzerinde bir adet açıklanamayan gebelik kaybı olan Faktör V ya da protrombin gen mutasyonu için heterozigot olan veya protein S eksikliği olan 160 kadını kapsayan bir araştırma yapmışlardır. Tüm hastalara konsepsiyon öncesi günlük 5 mg folik asit verilmiştir. Hastaların yarısına 8-37 hafta arasında düşük doz aspirin (100 mg/gün) diğer yarısına LMWH (enoxaparin 40 mg sc/gün) verilmiştir. Enoxaparin ile tedavi edilen kadınlarda düşük doz aspirin tedavisi alan kadınlara göre daha yüksek canlı doğum oranları saptanmıştır. (%86,3 vs %28,8) (OR 15.5, 95% CI 7-34). Enoxaparin tedavisi alanlarda aspirin tedavisi alanlara göre doğum ağırlıkları daha yüksekti ve IUGR daha az görülmüştü (92).

E. Kazanılmış (Edinsel) Trombofililer ve Habitüel Abortus

Bunlar arasında en önemlisi otoimmün bir hastalık olan antifosfolipid sendromu (APS)' dur. APS tekrarlayan arteriyel ve venöz trombusların, tekrarlayan gebelik kayıpları ve antifosfolipid antikorların (Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikorları) birlikte bulunduğu durum olarak kabul edilmektedir (93). Lupus antikoagulanı (LA) ve antikardiyolipin antikorları, negatif yüklü fosfolipidlere yönelmiş heterojen bir antikor grubuna aittir. Asemptomatik kadınların %2'sinde antifosfolipid antikorları tesbit edilmektedir. Buna karşın gebelik komplikasyonu olan kadınlarda insidans %11-61'dir (94).

APS gebelikte çeşitli tipte morbiditeyle ilişkili olabilir. Bunlar arasında 10 haftadan büyük fetal kayıplar, preeklampsi veya plasental yetmezliğe bağlı prematür doğumlar, 10 haftanın altında multiple embriyo kayıpları sayılabilir.

Abortusa yol açtığı iddia edilen mekanizmalar arasında uteroplasental dolaşımda tromboz oluşumu ve/veya oluşan antikorların trofoblastların maternal spiral arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplasental dolaşımın gerçekleşmemesi düşünülmektedir.

Antikoagulan özelliği nedeniyle LA varlığında fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri uzar. Bu testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı (dRVVT) ve plazma pıhtılaşma zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır. Pıhtılaşma süresi uzayan örnekler mutlaka sağlıklı kontrol serumu ile karıştırılarak süredeki uzamanın faktör eksikliğine bağlı olup olmadığı test edilmelidir. Testin sonunda LA pozitif veya negatif olarak sonuç bildirilmelidir (95) .

Antikardiolipin antikor sonuçları negatif, pozitif (hafif, orta, şiddetli) olarak bildirilebileceği gibi kantitatif yöntemle (ELİSA) ölçülebilmektedir. Dolaşımda geçici APA oluşabilmesi nedeniyle APA-pozitif sonuçlar en az 6 hafta sonra teyit edilmelidir. TGK'nın %5–10 kadarından APS sorumlu bulunmuştur (95) .

Yapılan çeşitli çalışmalarda antifosfolipid antikorlar 10 hafta ve üstü fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (54,96,97). Antikardiolipin IgG seviyesi ve gebelik kaybı arasında korelasyon saptanmıştır (98).

Bir metaanalizde otoimmün bir hastalığı olmayan 200 kadında antifosfolipid antikorlar ve 13 haftadan erken gebelik kayıpları arasında ilişki saptanmıştır (97). Yine bazı çalışmalar antifosfolipid antikorlar ve preembriyonik (<6 hafta) ve embriyonik (6-9 hafta) kayıplar arasında ilişki olduğunu söylemektedir (54,99).

Buna karşılık olarak birçok araştırmacı antifosfolipid antikorların 10 haftadan erken fetal kaybın nedeni olmadığını söylemektedir (100,101,102).

ACOG uygun medikal ve obsterik öyküsü olan hastaların antifosfolipid antikorlar adına taranmasını önermektedir (103). Eğer ilk tarama pozitifse, 12 hafta içinde tekrarlanıp durumun geçici ya da kalıcı olduğuna bakılmalıdır.

3 ya da daha fazla 10 haftanın altında düşük hikayesi olan, diğer nedenlerin ekarte edildiği, antifosfolipid antikorlu saptanan hastalarda, düşük doz ASA ve profilaktik veya intermediate doz heparin tedavisi ya da düşük doz ASA ve profilaktik LMWH tedavisi gebelikte önerilmektedir (86). Antifosfolipid antikorlu saptanan, 1 veya daha fazla 10 haftadan büyük düşüğü olan hastalarda düşük doz ASA ve profilaktik LMWH önerilmektedir (86-103).

1.2 Habitüel Abortuslu Hastaların Değerlendirilmesi

2 ya da 3 ardışık düşük sonrası detaylı araştırılma gerektiğini bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur. Değerlendirmede göz ardı edilmemesi gereken başlıklar şu şekilde özetlenebilir.

Hikaye:

Hastadan detaylı bir obstetrik öykü alınmalıdır. Daha önceki gebeliklerin gestasyonel haftaları ve karakterleri sorgulanmalıdır. Habitüel abortus genel olarak hastada benzer gebelik haftalarında tekrarladığından ve düşük trimesterine göre etyolojideki nedenler değişebildiğinden, düşük haftaları özellikle sorgulanmalıdır. Olası endokrin problemler hakkında bilgi vermesi açısından menstruel siklus, galaktore sorgulanmalıdır. Daha önceki gebeliklerde kalp atışının gözlenip gözlenmediği sorulmalıdır. Zira fetal kalp atımı başlamadan önceki düşükler kromozomal anormalliklere yönlendirmektedir. Konjenital ve karyotipik anormalliklere yönelik öz ve soy geçmiş sorgulanmalıdır. Adezyona yol açabilecek uterin enstrumentasyon öyküsü sorgulanmalıdır. Çevresel toksinlere maruziyet sorgulanmalıdır. Ayrıca venöz tromboz hikayesi sorgulanmalıdır.

Fizik muayene:

Hirsutizm, galaktore gibi endokrinopati bulgularını ve pelvik organ anormalliklerini dikkate alacak genel bir fizik muayene yapılmalıdır.

Karyotip:

Çiftlerin karyotip analizi az anormallik saptansa ve sınırlı prognostik değeri olsa da habitüel abortus araştırmasında yer alması gerektiğini savunanlar vardır (104,105,106).

Uterin değerlendirme:

Habitüel abortusları anatomik nedenleri USG, HSG ya da sonohisterografi ile tanınabilir. Histereskopi, laparoskopi ve MRI de tanı amaçlı kullanılabilir.

Antikardiyolipin antikorlar ve lupus antikoagulant:

Antikardiyolipin IG ve IgM ve lupus antikoagulant bakılmalıdır. İki test de olası bir viral enfeksiyona bağlı yüksekliği ekarte etmek açısından 6-8 hafta aralıklarla 2 kez yapılmalıdır. Antikardiyolipin antikorları kanda hem IgG hem de IgM titreleri yüksek ölçüldüğü durumlarda artmış kabul edilir.

Hiperkoagulabilite durumları:

Araştırılmasını destekleyen ve desteklemeyen birçok çalışma mevcuttur. Plasental iskemi ve enfarktüs ve maternal damar trombozu bulunan rekürren açıklanamayan 9 haftadan büyük düşükleri olan vakalarda kalıtsal trombofililerin araştırılmasını destekleyenler vardır.

Tiroid fonksiyonu:

Tiroid fonksiyonu tiroid hastalığının klinik bulguları olan durumlarda araştırılmalıdır. Ancak asemptomatik hastalarda tiroid araştırması tartışmalıdır.

Kültür ve seroloji:

Chlamydia ve Mikoplazma için rutin servikal kültür ve bakteriyel vajinoz için vajinal değerlendirme ve toxoplasma seroloji habitüel abortusları değerlendirmede faydalı değildir (104).

Antinükleer antibody:

ANA saptanan ve saptanmayan hastaların gebelik sonuçları aynı bulunmuştur (108). Mevcut data habitüel abortusta ANA bakılmasını desteklememektedir.

Diabet taraması:

Klinik olarak bulgu veren hastalara önerilmektedir.

Immün fonksiyon:

HLA tiplemesi, miks lenfositotoksik antibody testleri ve miks lenfosit kültür reaksiyonları gebelik sonucunu değerlendirmede etkili bulunmamıştır (109).

Progesteron seviyesi:

Tek ya da tekrarlayan progesteron seviyesi ölçümleri gebelik sonucunu değerlendirmede etkili değildir (110).

Endometrial biopsi:

Luteal faz defektini değerlendirmede kullanılan bu yöntem önerilmemektedir(107).

Sonuç olarak bu konuda yapılan gözlemsel çalışmalar, sistematik olmayan klinik gözlemler ve kusurlu randomize çalışmaların ışığı altında tekrarlayan 2 ya da 3 düşüğü bulunan habitüel abortus hastalarının ilk değerlendirilmesinde uterin anomalilikler için sonohisterografi, APS' a yönelik 6 ya da 8 hafta arayla 2 kez bakılan antikardiyolipin antibody (IgG ve IgM) ve lupus antikoagulant, TSH ve tiroid peroksidaz antibody

çalışılması önerilmektedir. Bu çalışmalarda anormallik saptanmadığı durumlarda parenteral ve abortus karyotipleme önerilmektedir. Yapılabilecek ek tetkikler hastanın hikayesi, fizik muayenesi ve laboratuvar sonuçlarına göre şekillendirilmelidir. Tekrarlayan ve tekrarlamayan açıklanamayan 9 haftadan büyük fetal kayıpları olan, plasental iskemi, enfarktüs ve maternal damar trombozunun histolojik kanıtlarının bulunduğu hastalarda; tekrarlama riski düşük olduğundan ve tekrarı önlemede antikoagulan tedavinin etkinliğini gösteren kaliteli, placebo kontrollü randomize klinik çalışmalar olmamasından ötürü herediter trombofili çalışılması tartışmalıdır (111).

1.3 Açıklanamayan Habitüel Abortuslu Hastalarda Tedavi Seçenekleri:

Habitüel abortuslu hastaların % 50 sinde alta yattan bir patoloji bulunmamaktadır. Habitüel abortusta etiolojisinde bir neden bulunsun ya da bulunmasın gebelik prognozu genelde iyidir. Etiolojide neden bulunan hastalarda canlı doğum oranı %77 iken herhangi bir neden bulunamayan hastalarda bu oran %71 olarak bulunmuştur (112). Açıklanamayan habitüel abortuslu gebelerde müdahale olmadan canlı doğum oranı %50'nin üzerindedir (113). Bütün vakalarda tedirgin çiftlere duygusal destek tedavi başarısını etkilemektedir (114,115). Önerilebilecek tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir.

Hayat stili modifikasyonu:

Epidemiolojik çalışmalar bu tip modifikasyonların fertilitite potansiyalini arttırdığını söylemektedir. Ancak bu konuda randomize çalışmalar yoktur. Bunlar arasında sigara, alkol, kafein tüketimini sonlandırmak ve obez bayanlar için zayıflamak sayılabilir.

Progesteron:

Geniş randomize kontrollü çalışmalar olmasa da progesteron sık olarak habitüel abortus tedavisinde kullanılmaktadır. Bir çalışmada habitüel abortuslu 180 bayanın bir grubuna dydrogesterone ve Hcg enjeksiyonu verilirken, bir gruba tedavi verilmemiştir. Tedavi alan grupta düşük oranları daha az saptanmıştır (116).

Aspirin ve heparin:

Geniş randomize bir çalışmada aspirinin tek başına ya da heparinle birlikte kullanılmasının açıklanamayan habitüel abortus vakalarında canlı doğum oranını arttırmadığı belirtilmiştir (117). Açıklanamayan habitüel abortus tanılı 229 gebe kalan

bayanda kombine terapi, sadece aspirin ve placebo arasında canlı doğum oranlarının anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. (%69, %62, ve %67)

Yine başka bir çalışmada 2 veya daha fazla açıklanamayan, 24 haftanın altında gebelik kaybı olan bayanın bir kısmına enoxiparin ve düşük doz aspirin verilirken bir kısmına tedavi verilmemiştir. Tedavinin gebelik kaybı oranını azaltmadığı gösterilmiştir. Gebelik kaybı oranı tedavi alan grupta %22 iken, tedavisiz grupta bu oran %20 bulunmuştur (118).

HCG:

Gebelik kaybını önlemek için Hcg kullanılmasında yeterli kanıt yoktur. Geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir çalışmada erken gestasyonda Hcg kullanımının düşükleri önlemede etkili olabileceği belirtilmiştir. 4 çalışmanın sistematik incelemesinde oligomenoreli habitüel abortuslu hastalarda Hcg tedavisinin düşük riskini azalttığı belirtilmektedir (119).

HMG:

Gözlemsel bir çalışmada Hmg ile kontrollü overyan stimülasyonunun habitüel abortuslu hastalarda endometriyel defektleri tedavide etkili olabileceği söylenmektedir (120).

Klomifen sitrat:

FSH' yı yükselterek folikül sayısı ve estradiolu arttırarak, korpus luteumu ve midluteal progesteron seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir. 2 randomize çalışmada luteal faz defektinde klomifen ve progesteron karşılaştırılmış gebelik oranları benzer bulunmuştur (121,122).

IVF ve preimplantasyonel genetik çalışma:

Açıklanamayan gebelik kayıplarında embriyolarda anöploidi oranı sağlıklı gebelerin embriyo kayıplarındakinden yüksek bulunmuştur.(123). Ancak preimplantasyonel genetik çalışmanın bu durumdaki yeri henüz kanıtlanmamıştır.

Oosit donasyonu:

Düşük kaliteli oositler, gebelik kayıplarının %25'ini oluşturabilmektedir. Ovum donasyonu bu problemi çözebilir ve habitüel abortuslu kadınların %88'inde canlı doğum oranı yakalanabilir (124).

Gestasyonel taşıyıcılık:

Habitüel abortuslu ya da tekrarlayan implantasyon başarısız IVF girişimi olan ancak anöploidi, veya gamet faktörlerinde problem saptanamayan hastalarda taşıyıcı annelik düşünülebilir.

Kombine terapi:

Gözlemsel bir çalışmada 50 gebeye gebelik öncesi ve gebelikte prednisone, progesteron, aspirin ve folat tedavisi verilirken 52 gebeye tedavi verilmemiştir. Tedavi alan grupta canlı doğum oranı %77 iken, diğer grupta bu oran %35 bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın randomize olmaması ve küçük sayıları içermesi yönünden kullanılabilirliği tartışmalıdır(125).

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na tekrarlayan düşük şikayeti ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta dosyaları taranarak, hastaların yaşı, gravida- parite sayıları, abortus sayıları, tekrarlayan düşüklerin gebelik haftaları, jinekolojik öyküleri, geçirilmiş operasyonları, sistemik hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar, vs), kanama diyatezi ve trombozu şüphelendiren semptomları kaydedildi.

Çalışmaya birbirini takip eden en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, yapılan tetkiklerde anatomik anomalisi olmayan, kronik sistemik hastalığı olmayan, tromboembolik hikayesi bulunmayan, antifosfolipit ve antikardiyolipin antikoru varlığı olmayan, Protein C ve S ve Antitrombin eksikliği olmayan ve karyotip anomalisi bulunmayan 112 hasta dahil edildi.

Hastalardan kalıtsal trombofiliye yönelik 19 Mayıs Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarına gönderilmiş olan real time PCR yöntemiyle DNA elde edilerek çalışılan Maternal Faktor V Leiden gen mutasyonu, protrombin G20210A gen mutasyonu ve MTHFR C677T gen mutasyonu tetkikleri incelendi. Görülme sıklıkları belirlendi. Gen mutasyonlarının habitüel abortusla ilişkisi değerlendirilmeye çalışıldı. Hastaların habitüel abortus araştırmalarından sonraki takip eden gebeliklerinde herhangi bir tedavi alıp almadıkları, bu tedavinin gebelik sonuçlarına etkileri hasta dosyalarından, dosyalardan bu bilgilere ulaşamadığı durumlarda ise hastayla telefon ile görüşülerek saptanmaya çalışıldı.

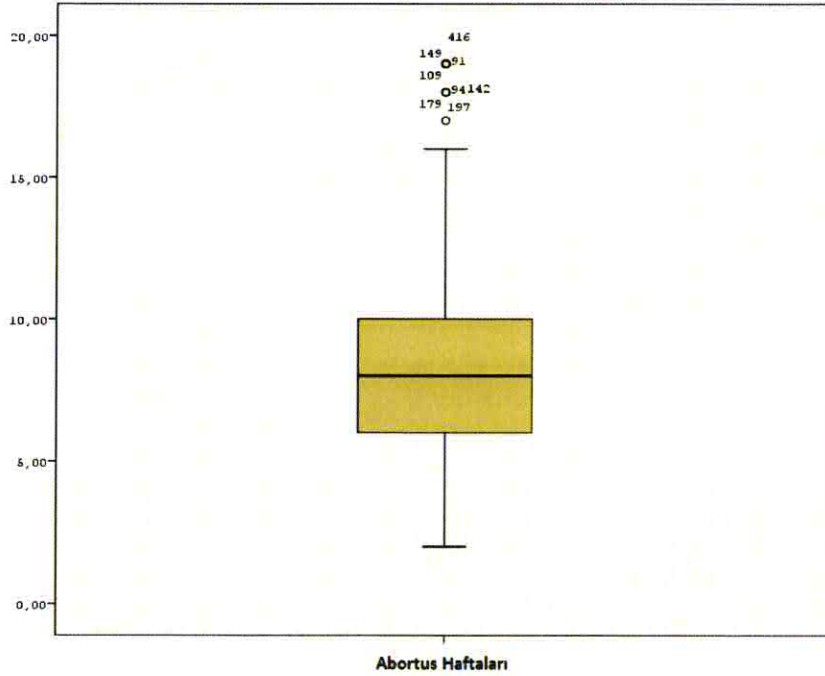
Retrospektif tanımlayıcı olarak planlanan bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Analizde süreklilik düzeltmeli ki-kare, Pearson ki-kare, Fisher's exact testler kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve sayı (%) ile gösterildi. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, kliniğimize Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında tekrarlayan düşük şikayeti ile başvuran, birbirini takip eden en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, 112 hasta dahil edildi. 112 olgunun yaş ortalaması $28,5 \pm 5,7$ olarak hesaplandı.

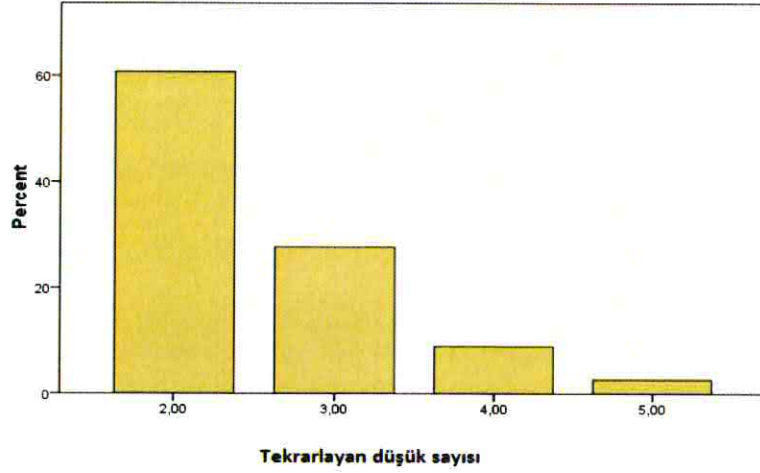
Çalışma grubunda abortus haftası ortalama $8,5 \pm 3,6$ hafta olarak bulundu. TGK olgularında en sık abortus görülme zamanı 8. gebelik haftası olarak saptandı. Toplam 283 düşüğün 254 tanesi (%89,8) birinci trimester, 29 tanesi (%10,2) ikinci trimester düşüğü olarak saptandı (Grafik 1).

Grafik 1: Haftalara göre abortus görülme sıklığının değerlendirilmesi



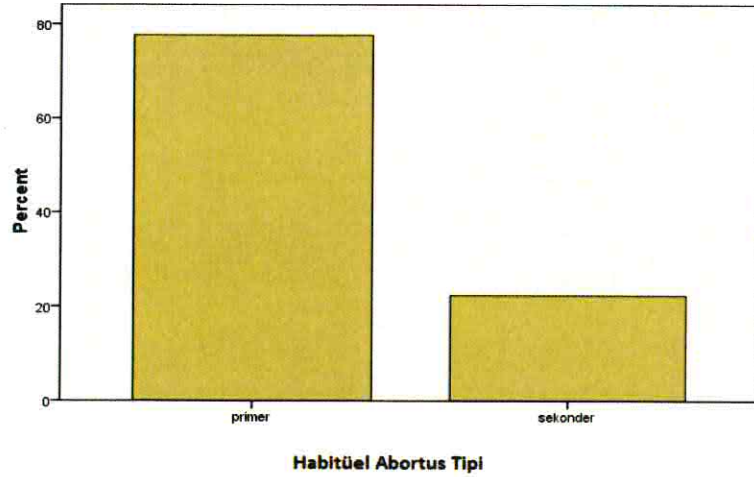
Çalışmaya katılanların ortalama tekrarlayan düşük sayısı $2,5 \pm ,77$ olarak saptandı. TGK olgularında en çok gözlenen tekrarlanan düşük sayısı 2 olarak belirlendi (Grafik 2).

Grafik 2: Çalışma grubunun tekrarlayan düşük sayısı dağılımı

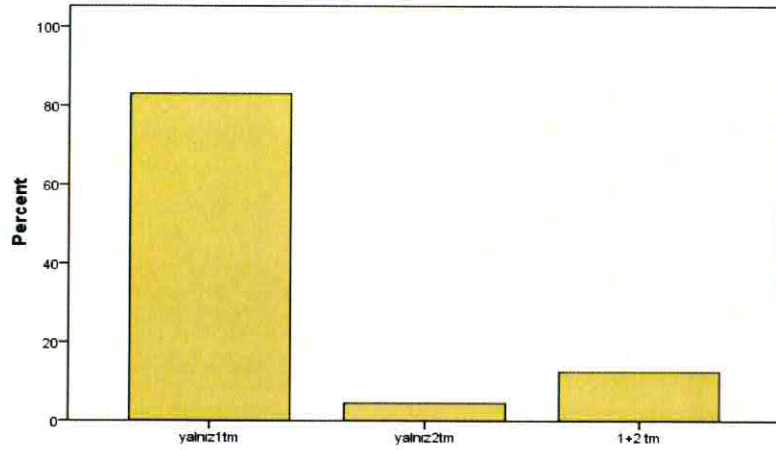


Çalışmaya katılan olguların %77,7'sinde primer ; %22,3'ünde sekonder habitüel abortus mevcuttu (Grafik 3).

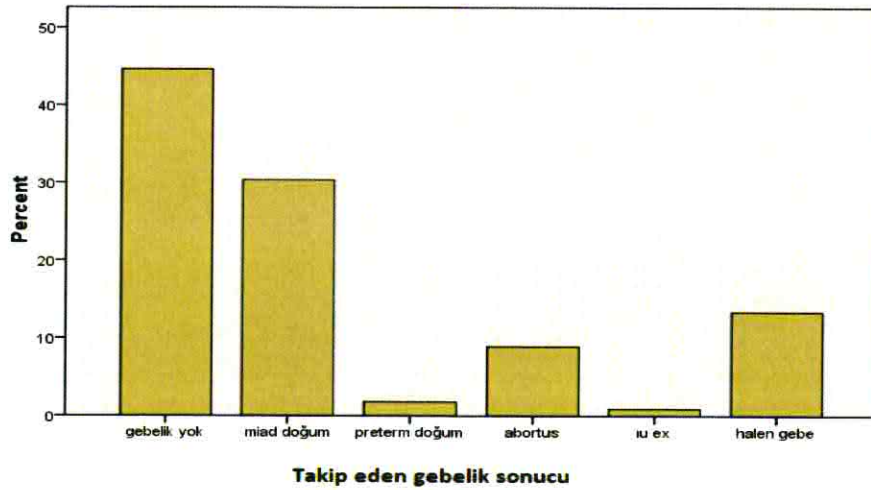
Grafik 3: Çalışma grubunun habitüel abortus tipine göre dağılımı



Çalışmaya katılanların %83'ünde yalnız birinci trimester düşüklüğü görülürken, %4,5'inde sadece ikinci trimester düşüklüğü saptandı. %12,5'inde ise hem birinci hem de ikinci trimester düşüklüğü görülmekteydi (Grafik 4).

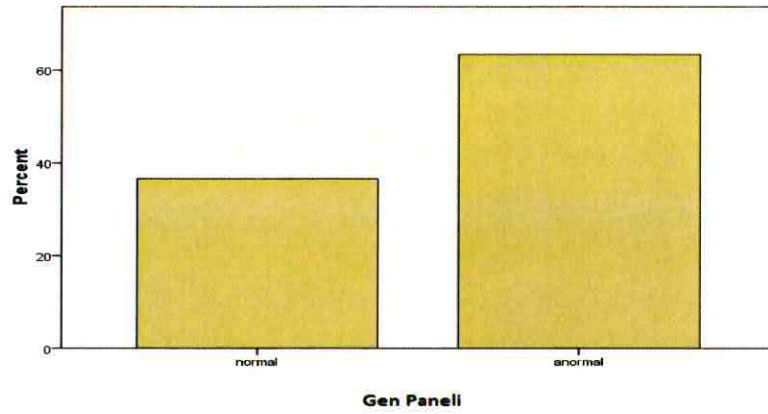
Grafik 4: Abortusların trimesterlere göre dağılımı

Çalışmaya katılan 112 olgunun, kliniğimize başvurup habitüel abortus tetkikleri incelendikten sonra 62'si tekrar gebe kalmış, bunların 34'ü miadında canlı doğum gerçekleştirmiştir. 10 hastada tekrar abortus gözlenirken, 2 hastada preterm doğum, 1 hastada da IU ex hali izlenmiştir. 15 hastanın ise halen gebelikleri devam etmektedir (Grafik 5).

Grafik 5: Çalışmaya katılanların, tetkikler sonrasında takip eden gebelik sonuçları dağılımı

Çalışmaya katılan tekrarlayan düşükleri bulunan olguların 41'inde (%36,6) herediter trombofili için çalışılan gen paneli normal olarak saptanırken, 71 hastada (%63,4) gen mutasyonu saptanmıştır (Grafik 6). Mutasyon saptanan olguların 58'inde (%81,7) tek gen mutasyonu, 13'ünde (%18,3) multiple gen mutasyonu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Grafik 6: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptanma oranları



Tablo 2: Çalışma grubundaki herediter trombofili gen paneli dağılımı

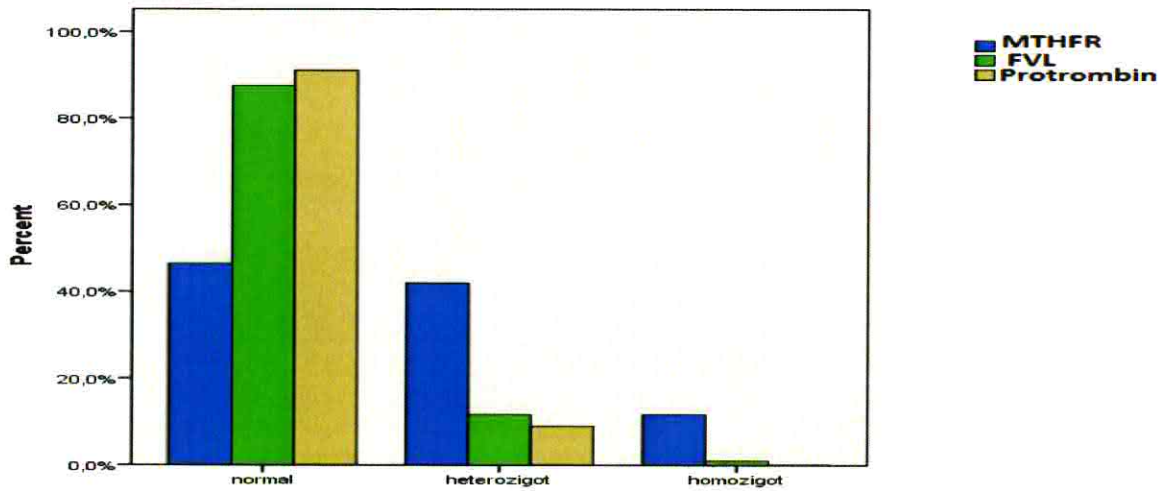
	n	%
normal	41	36,6
MTHFR heterozigot	37	33,0
FV heterozigot	4	3,6
prothrombin heterozigot	6	5,4
MTHFR homozigot	10	8,9
FV homozigot	1	,9
FV heterozigot + MTHFR heterozigot	8	7,1
Protrombin heterozigot + MTHFR heterozigot	2	1,8
FV heterozigot + MTHFR homozigot	1	,9
Protrombin heterozigot + MTHFR homozigot	2	1,8
Total	112	100,0

Çalışmaya katılanlarda en sık görülen herediter trombofiliye yönelik gen mutasyonu, MTHFR heterozigot gen mutasyonu olarak saptandı (%42). Hiçbir vakada homozigot protrombin gen mutasyonu saptanmamıştır (Tablo 3-Grafik 7).

Tablo 3: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan MTHFR, FVL, protrombin gen mutasyonu dağılımları

	n	%
MTHFR normal	52	46,4
heterozigot	47	42,0
homozigot	13	11,6
Total	112	100,0
FV normal	98	87,5
heterozigot	13	11,6
homozigot	1	,9
Total	112	100,0
Prtrmbin normal	102	91,1
heterozigot	10	8,9
Total	112	100,0

Grafik 7: Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan MTHFR, FVL, protrombin gen mutasyonu dağılımları



Çalışmaya katılanlarda herediter trombofiliye yönelik gen mutasyonu varlığı ile habitüel abortus tipi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=,870$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya katılanların herediter trombofili gen panelinin habitüel abortus tipi ile karşılaştırılması

		Habitüel Abortus Tipi			
		primer		sekonder	
		n	%	n	%
Gen paneli	Normal	31	35,6	10	40,0
	Anormal	56	64,4	15	60,0
Total		87	100,0	25	100,0

Çalışmaya katılanların MTHFR gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.0$) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya katılanların MTHFR gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

		Habitüel Abortus Tipi			
		primer		sekonder	
		n	%	n	%
MTHFR mutasyonu	var	47	54,1	13	52
	yok	40	45,9	12	48
Total		87	100,0	25	100,0

Çalışmaya katılanların FVL gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=,732$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya katılanların FVL gen mutasyonu durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

		Habitüel Abortus Tipi			
		primer		sekonder	
		n	%	n	%
FVL mutasyonu	var	12	13,7	2	8
	yok	75	86,3	23	92
Total		87	100,0	25	100,0

Çalışmaya katılanların protrombin gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipi karşılaştırıldığında, primer habitüel abortuslu grupta %5,7 protrombin gen mutasyonu gözlenirken, sekonder habitüel abortuslu grupta bu oran %20 saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya katılanların protrombin gen mutasyon durumu ile habitüel abortus tipinin karşılaştırılması

		Habitüel Abortus Tipi			
		primer		sekonder	
		n	%	n	%
Protrombin mutasyonu	var	5	5,7	5	20
	yok	82	94,3	20	80
Total		87	100,0	25	100,0

Çalışmaya katılanlarda herediter trombofiliye yönelik gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlere göre dağılımı karşılaştırıldığında, yalnız 1. trimester düşüğü olanların %67,8' inde gen mutasyonu saptanırken; 2. trimester düşüğü olanların %42,2' sinde gen mutasyonu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p= ,064$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya katılanlarda herediter trombofiliye yönelik gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

		Düşük Haftaları			
		1.trimester		2.trimester	
		n	%	n	%
Gen paneli	Normal	30	32,2	11	57,8
	Anormal	63	67,8	8	42,2
Total		93	100	19	100,0

Çalışmaya katılanlarda MTHFR gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlere göre dağılımı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= .397$). 2. trimester düşüğü olan 19 hastanın gen paneline bakıldığında 8 tanesinde gen mutasyonu saptandı ve bunların hepsi MTHFR gen mutasyonu olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya katılanlarda MTHFR gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

		Düşük Haftaları			
		1.trimester		2.trimester	
		n	%	n	%
MTHFR mutasyonu	var	52	56	8	42,1
	yok	41	44	11	57,9
Total		93	100,0	19	100,0

Çalışmaya katılanlarda FVL gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlere göre dağılımı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı ($p= ,122$). 2. trimester düşüğü olan hiçbir hastada FVL mutasyonu saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmaya katılanlarda FVL gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

		Düşük Haftaları			
		1.trimester		2.trimester	
		n	%	n	%
FVL mutasyonu	var	14	15	0	0
	yok	79	85	19	100
Total		93	100,0	19	100,0

Çalışmaya katılanlarda protrombin gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlere göre dağılımı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p= ,207$). 2. trimester düşüğü olan hiçbir hastada protrombin gen mutasyonu saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmaya katılanlarda protrombin gen mutasyonu varlığı ile düşüklerinin trimesterlerine göre karşılaştırılması

		Düşük Haftaları			
		1.trimester		2.trimester	
		n	%	n	%
Protrombin mutasyonu	var	10	10,7	0	0
	yok	83	89,3	19	100
Total		93	100,0	19	100,0

Çalışmaya katılanların takip eden gebelikleri ve bu gebelikteki tedavi durumları incelendiğinde, tekrar düşük yapan hastaların hepsinin gebeliğinin tedavi altında olduğu dikkati çekmektedir. Canlı miad doğum oranı en yüksek Asetil Salisilik Asit (ASA) tedavisinde, en düşük LMWH tedavisinde saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=,715$) (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki tedavi durumuna göre gebelik sonucunun karşılaştırılması

		Tedavi							
		tedavi yok		LMWH enjeksiyonu		ASA		LMWH enjeksiyonu+ASA	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Takip Eden Gebelik	Miad canlı doğum	5	100	8	57,1	7	100	14	66,6
	Preterm doğum	0	0	1	7,1	0	0	1	4,8
	Abortus	0	0	4	28,6	0	0	6	28,6
	IU ex	0	0	1	7,1	0	0	0	0
Total		5	100	14	100	7	100	21	100

Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranları karşılaştırıldığında, tedavi alan hastaların % 69' unda canlı miad doğum gözlenirken; tedavi almayan 5 hastanın 5' inde de canlı miad doğum izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=,303$) (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranlarının karşılaştırılması

		Tedavi			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Canlı Miad Doğum	var	29	69	5	100
	yok	13	31	0	0
Total		42	100,0	5	100,0

Çalışmaya katılan habitiüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=,532$) (Tablo 14).

Tablo 14: Çalışmaya katılan habitiüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi alıp almama durumu ile canlı miad doğum oranları karşılaştırılması

		Tedavi			
		Var		Yok	
		n	%	n	%
Canlı Miad Doğum	var	17	65,3	3	100
	yok	9	34,8	0	0
Total		26	100,0	3	100,0

Çalışmaya katılan habitiüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi şekline göre gebelik sonuçları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=,795$). Abortus oranı en yüksek LMWH+ASA tedavisinde saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışmaya katılan habitiüel abortuslu hastalardan herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen panelinde mutasyon saptananların takip eden gebeliklerindeki tedavi şekline göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Tedavi							
		tedavi yok		LMWH enjeksiyonu		ASA		LMWH enjeksiyonu+ASA	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Takip Eden Gebelik	Miad canlı doğum	3	100	5	62,5	2	100	10	62,5
	Preterm doğum	0	0	1	12,5	0	0	1	6,25
	Abortus	0	0	2	25	0	0	5	31,25
Total		3	100	8	100	2	100	16	100

Çalışmaya katılanların herediter trombofiliye yönelik çalışılan gen paneli durumu ile tedaviden bağımsız takip eden gebeliklerindeki canlı miad doğum oranları karşılaştırıldığında, miad doğum oranı gen paneli normal olanlarda %77,8 olarak saptanırken; gen paneli anormal olanlarda bu oran % 69 olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=,739$). Abortus oranı gen paneli normal olanlarda %16,7 iken, gen paneli anormal olanlarda bu oran %24,1 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=,353$). MTHFR, FVL ve protrombin gen

mutasyonu varlığı ayrı ayrı tedaviden bağımsız takip eden gebeliklerdeki canlı miad doğum oranları ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Tek gen mutasyonu, multiple gen mutasyonu ile karşılaştırıldığında, tedaviden bağımsız takip eden gebeliklerdeki canlı miad doğum oranları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Çalışmaya katılanların takip eden gebeliklerdeki gebelik sonucu ile herediter trombofiliye yönelik gen panelinin karşılaştırılması

		Gen Paneli			
		Normal		Anormal	
		n	%	n	%
Takip eden gebelik	Miad doğum	14	77,8	20	69
	Preterm doğum	0	0	2	6,9
	Abortus	3	16,7	7	24,1
	Iu ex	1	5,6	0	0
Total		18	100,0	29	100,0

TARTIŞMA

Habitüel abortuslar, obstetrikte etyolojik ve prognostik faktör tayininde en yetersiz kalınan konulardan biridir. Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu nedenle maternal trombofililer obstetrik açıdan önemlidir. Kalıtsal trombofililerin son zamanlarda yapılan destekleyici yayınlar nedeniyle tekrarlayan gebelik kayıpları etolojisinde yer aldığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda TGK'nın en sık olarak gözleendiği haftalar 8- 10. haftalar olarak belirtilmektedir (126,127,128). Bizim çalışmamızda da çalışma grubunun ortalama abortus haftası $8,5 \pm 3,6$ hafta bulunmuş olup, literatürle uyumluluk göstermektedir.

Literatürde herediter trombofilili ile tekrarlayan gebelik kaybı olgularının arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok yayın mevcuttur. Bunlardan bazıları tekrarlayan gebelik kayıplarıyla herediter trombofilili ilişkisini gösterirken bazıları ise bir ilişki olmadığını savunmaktadır.

FVL mutasyonunun tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkisini savunan yayınlar çoğunlukta olsa da ilişkisiz olduğunu da belirten yayınlar da mevcuttur. Bazı yayınlar ise düşüklerin görüldüğü haftaya bağlı olarak ilişki kurarken bazı yayınlar primer ya da sekonder habitüel abortuslarla bu mutasyonu ilişkilendirmişlerdir. TGK olgularında FVL mutasyonları çeşitli yayınlarda %1,7 ile 49 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Kontrol grubu olarak alınan normal populasyonda ise Faktor V Leiden gen mutasyon insidansı % 2,7 ile % 25 arasında değişmektedir.

Grandone ve ark. (1997), 1. trimester düşüğü olan hastalarda %7,4 (2/27) FVL mutasyonu saptarken, bu oran kontrol grubunda %4,2 (5/118) olarak saptanıp, belirgin farklılık gözlenmemiştir. Ancak; 2. trimester düşüğü olan hastalarda %31 (5/16) FVL mutasyonu izlenmiştir ve 2. trimester düşükleriyle FVL mutasyonu arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (63). Metz ve ark. (1997)' nin FVL mutasyonu ve TGK arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, TGK olan grupta %6 oranında gözlenen mutasyon kontrol grubunda %3,5 oranında izlenmiştir (129). Brenner ve ark. (1997)' nin çalışmalarında FVL mutasyonu TGK olgularında, kontrol grubuna oranla daha sık görülmüştür (130). Ridker ve ark. (1998), 113 TGK olan hastayı, 437 hastalık kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. FVL mutasyonu TGK grubunda %8 (9/113) iken, kontrol grubunda %3,7 (16/437) olarak

bulunmuştur (131). Pauer ve ark. (1998), FVL mutasyonunu 1. trimester kayıplarda %9,4 ; 2. trimester kayıplarda %15 ve kontrol grubunda %9,2 olarak saptanmıştır (132). Younis ve ark. (2000), APCR ve FVL mutasyonlarını TGK olgularında araştırmış, kontrol grubuna kıyasla her ikisinin de prevalansını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (133). Wramslly ve ark. (2000)'nın 3 veya daha fazla birbirini takip eden düşüğü olan 84 hasta ve 69 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları, primer habitüel abortus ile FVL mutasyonunun ilişkili olduğunu savundukları çalışmalarında, habitüel abortus grubunda FVL mutasyonu, kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(13/84 vs 2/69) (p: .0077). Primer habitüel abortuslu grupta 12 FVL mutasyonu saptanırken (%27,8) , sekonder habitüel abortus grubunda 1 mutasyon saptanmıştır (p: .0077) (80). Reznikoff ve ark. (2001)' nin 10 hafta ve altında TGK olan 260 olgu ve 240 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada FVL gen mutasyonları kontrol grubuna oranla TGK'lı olgularda anlamlı derecede yüksek oranda saptanmıştır. (OR 2,4 (%95 CI 1-5)) (126). Finan ve ark. (2002), 110 habitüel abortuslu vakayı içeren çalışmalarında FVL gen mutasyonunu % 40,91 (45 vaka) olarak saptamışlardır. Bunlardan 7' si homozigot (%6), 38'i heterozigot (% 34) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise FVL heterozigot gen mutasyonunu % 16,42 bulmuşlardır(134). Rey ve ark. (2003)' nin 1975–2002 yılları arası yapılan 31 çalışmanın meta-analizini yaptıkları çalışmalarında FVL mutasyonunun erken (OR 2.01, 95% CI 1.13–3.58) ve geç (7.83, 2.83–21.67) tekrarlayan fetal kayıplar ve geç tekrarlamayan fetal kayıplarla (3.26, 1.82–5.83) ilişkili olduğunu bulunmuştur (65). Kovalevsky ve ark. (2004), yaptıkları metaanalizde FVL mutasyon taşıyıcılarının ,normal popülasyona oranla 2 kat daha fazla ,2 ve daha fazla düşük yapma oranına sahip olduğunu savunmaktadır (135). Bu çalışmaların sonucuna göre FVL gen mutasyonu TGK olgularında major kalıtsal risk faktörü olarak düşünülebilir.

Literatürde FVL mutasyonu ile TGK arasında ilişki olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur. Pihusch ve ark. (2001), yaptıkları çalışmada FVL mutasyonu yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptamamıştır (70). Rai ve ark. (2001)' nin çalışmalarında FVL mutasyonunu hem 1. hem de 2. trimester düşüklerde çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek oranda bulunmamıştır (61). Dilley ve ark.(2002), çalışmalarında TGK olan 60 hasta ile 92 vakadan oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. FVL gen mutasyonu çalışma grubunda % 1,7; kontrol grubunda % 14 (OR 0.10, 95% CI 0.01-0.81)

oranında saptanıp, TGK ile ilişkisi bulunamamıştır (136). Carp ve ark. (2002), TGK olan 108 hastadan oluşan çalışma grubu ile 82 vakalık kontrol grubunu kıyaslamışlar, FVL prevalansı çalışma grubunda % 3,7; kontrol grubunda % 6,1 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (137). Pauer ve ark. (2003), TGK olan 101 hasta ile 122 hastalık kontrol grubunu kalıtsal trombofili açısından araştırmışlardır. FVL mutasyonunu çalışma grubunda % 10 (11/101), kontrol grubunda % 7 (9/122) oranında tespit etmişlerdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (138). Altıntaş ve ark. (2007)'nin çalışmalarında FVL mutasyonunu çalışma grubunda %7,9 oranında saptanırken, kontrol grubunda %7 olarak saptanıp, istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (139). Yapılan bu çalışmalarda FVL gen mutasyonu ile TGK arasında anlamlı bir ilişkinin ortaya koyulamamış olması, çalışmanın yapıldığı populasyonun etnik özelliğine, çalışmalardaki vaka sayılarının azlığına, akraba evliliklerinin sık olmaması dolayısıyla genetik mutasyonların daha az olmasına bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda FVL mutasyonu 112 habitüel abortus tanılı hastanın 13'ünde (%11,6) heterozigot, 1 tanesinde homozigot (%0,9) olarak bulunmuştur. Totalde TGK olan vakaların %12,5'inde FVL mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuçlar Wramslly ve ark.(2000)'nin, Pauer ve ark. (2003)'nin çalışmalarındaki sonuçlarla yakınlık göstermektedir. 87 primer habitüel abortus vakasının 12'inde (%13,7) FVL mutasyonu saptanırken, 25 sekonder habitüel abortus vakasının 2'inde (%8) mutasyon saptanmıştır. Primer habitüel abortusta daha sık FVL mutasyonu gözlenmesi yine Wramslly ve ark. (2000)'nin çalışmalarındaki sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda yalnız 1. trimester düşüğü olan 93 hastanın 14'ünde (%15) FVL mutasyonu saptanırken, 2. trimester düşüğü olan 19 hastada FVL mutasyonu saptanmamıştır. Bu sonuç Grandone ve ark. (1997) ve Pauer ve ark.(1998) ve Krabbendama ve ark. (2005)'nin FVL mutasyonunun 2. trimester düşükleriyle ilgili olduğunu savunan çalışmalarıyla uyuşmamaktadır.

Literatürde protrombin gen mutasyonunun TGK ile ilişkili olduğunu savunan yayınlar mevcuttur. Foka ve ark. (2000) yaptıkları çalışmada protrombin G20210A polimorfizmini çalışma grubunda % 9, kontrol grubunda % 2 oranında bulmuşlardır. (p=0.038, OR 4.6, CI:0.9-23.2) (71). Reznikoff ve ark. (2001), 10 hafta ve altında TGK olan 260 olgu ve 240 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada FII G 20210A mutasyonlarını TGK olgularında kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek oranda saptamışlardır.

(2,7 (% 95 CI 1-7)) (126). Pihusch ve ark. (2001), yayınladıkları çalışmada heterozigot protrombin G20210A mutasyonunu TGK olgularında daha sık olarak saptamıştır. 1. trimester düşükleri olan grupta bu fark anlamlı olarak bulunmuş. (6.7% vs. 0.8%, $P=0.027$, OR 8.5) (70). Rey ve ark. (2003), yayınladıkları meta-analizde protrombin G20210A mutasyonunun erken tekrarlayan (2.56, 1.04–6.29) ve geç tekrarlamayan (2.30, 1.09–4.87) fetal kayıplarla ilişkili olduğu belirtmiştir (65). Kovalevsky ve ark. (2004), çalışmalarında protrombin G20210A mutasyonunu taşıyıcılarının, normal popülasyona oranla 2 kat daha fazla, 2 ve daha fazla düşük yapma oranına sahip olduğunu savunmaktadır(135). Santoro ve ark. (2005), habitüel abortus ile protrombin (F II G20210A) gen mutasyonu ilişkisini ortaya koydukları çalışmalarında; 99 TGK ‘lı olguda protrombin geni için % 8,1, kontrol grubunda ise % 2,6’lık mutasyon oranlarını saptamışlardır (FII G20210A için $p=0,13$) (140).

Literatürde TGK ile protrombin gen mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Carp ve ark. (2002), 3 veya daha fazla tekrarlayan gebelik kaybı olan 108 hastalık çalışma grubu ile 82 olguluk kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, FII G20210A gen mutasyonu çalışma grubunda % 4,6, kontrol grubunda % 6,1 bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (137). Wramslly ve ark. (2000)’ nın yaptıkları çalışmada prothrombin gen mutasyonunu habitüel abortuslularda ve kontrol grubunda benzer oranlarda saptanmıştır.(3/84 vs 3/69) ($p: .5574$) (80).Yine Altintas ve ark. (2007)’ nın yaptıkları çalışmada protrombin gen mutasyonu yönünden çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tesbit edilmemiştir (139). Pauer ve ark. (2003), 2 veya daha fazla abortusu olan 101 hastadan oluşan çalışma grubu ile 122 vakadan oluşan kontrol grubunu kalıtsal trombofili açısından araştırmışlar sonucunda protrombin gen mutasyonunu; çalışma grubunda % 1 (2/101), kontrol grubunda %2 (3/122) tespit etmişlerdir (138). TGK ile ilişkilerinin çalışmalarda gösterdiği farklılıklar; çalışmaların yapıldığı popülasyonların etnik özelliklerine, toplumda akraba evliliği sıklığına, çalışmalara alınan vaka sayılarının az olmasına göre değişmektedir.

Bizim çalışmamızda 112 habitüel abortuslu vakanın 10 (%8,9)’ unda heterozigot protrombin gen mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuç, Foka ve ark. (2000) ve Santaro ve ark. (2005)’ nın çalışmalarındaki protrombin gen mutasyon prevalansıya uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda hiçbir hastada homozigot protrombin gen mutasyonu

saptanmamıştır. Primer habitüel abortus tanılı 87 hastanın 5' inde (%5,7) protrombin gen mutasyonu saptanırken, 25 sekonder habitüel abortus vakasının 5' inde (%20) protrombin gen mutasyonu saptanmıştır. Yalnız 1. trimester düşüğü olan 93 hastanın 10' unda (%10,7) protrombin gen mutasyonu saptanırken, 2. trimester düşüğü olan 19 hastada protrombin gen mutasyonu saptanmamıştır. 1. trimester düşüklerde daha sık protrombin gen mutasyonu gözlenmesi, Pihusch ve ark.(2001)'nin çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir. Ancak Kutteh ve ark.(1999) (62) ve Gris ve ark. (1999) (141)' nin protrombin gen mutasyonunu 2 ve 3. trimester fetal kayıplar için risk gösteren yayınlarıyla uyumsuzluk göstermektedir.

Literatürde; MTHFR gen mutasyonunun genellikle TGK insidansını etkilemediği ancak bazı yayınlarda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmese de kontrol gruplarına oranla TGK' da MTHFR mutasyonuna daha sık rastlandığı belirtilmektedir. Grandone ve ark. (1997)' nin yaptıkları çalışmada MTHFR homozigot mutasyonunu RPL hastalarının %28,6' sında saptarken bu oran kontrol grubunda %16 bulunmuştur (63). Wramslly ve ark. (2000)' nin yaptıkları çalışmada MTHFR gen mutasyonu sekonder habitüel abortuslu hastalarda ve kontrol grubunda benzer oranlarda saptanmıştır. (18/32 vs 42/69) (p: .4104) . Primer habitüel abortus grubunda bu oran 23/52 iken, kontrol grubunda 42/69 olarak bulunmuştur. (p: -.051) (80). Foka ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada MTHFR C677T homozigot mutasyon oranlarını çalışma grubunda %8, kontrol grubunda %15 olarak tespit etmişler ve TGK' da MTHFR mutasyonunun etken olamayacağını bildirmişlerdir (71). Carp ve ark. (2002)' nin çalışmasında MTHFR gen mutasyonu çalışma grubunda %13 oranında görülürken, kontrol grubunda bu oran %8,5 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (137). Yine Rey ve ark. (2003)' nin çalışmalarında MTHFR C677T mutasyonunun tekrarlayan fetal kayıplarla ilişkisi bulunamamıştır (65). Krabbendama ve ark. (2005)' nin çalışmalarında MTHFR gen mutasyonu ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında ilişki saptanamamıştır (142).

Bizim çalışmamızda 112 habitüel abortuslu vakanın 47 (%42)' sinde heterozigot MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. 13 (%11,6) hastada homozigot MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. Toplamda hastaların % 53,6' sında MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. Bu sonuç Wramslly ve ark. (2000)' nin saptadığı MTHFR gen mutasyon prevalansı ile uyumluluk göstermektedir. Ancak genel olarak literature bakıldığında TGK

olgularında görülen MTHFR gen mutasyonu prevelansından daha yüksek değerler saptanmış olması ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması, etnik gruplar arasındaki genetik farklılıklara bağlı olabilir. Primer habitüel abortus tanılı 87 hastanın 47' sinde (%54,1) MTHFR gen mutasyonu saptanırken, 25 sekonder habitüel abortus vakasının 13' ünde (%52) MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. Yalnız 1. trimester düşüğü olan 93 hastanın 52'sinde (%56) MTHFR gen mutasyonu saptanırken, 2. trimester düşüğü olan 19 hastanın 8' inde (%42) MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. Sonuç olarak MTHFR gen mutasyonu görülme sıklığı, primer ve sekonder habitüel abortus grupları arasında ve 1. ve 2. trimester düşükleri arasında belirgin farklılık göstermemektedir.

TGK ile multiple trombofilik gen mutasyonu ilişkisini ortaya koyan Coulam ve ark. (2006)'nın yaptığı çalışmada da; TGK'larında multipl gen mutasyonlarının spesifik tek gen mutasyonlarına oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir (143). Sarig ve ark. (2002)'nin yaptıkları çalışmada; multiple trombofilik gen mutasyonu oranını ise TGK'da %21, kontrol grubunda% 5,5 olarak bulmuşlardır (144) . Bizim çalışmamızda multiple gen mutasyonu TGK olgularının % 11, 6' sında gözlenmiştir.

Habitüel abortuslu hastalarda trombofilik varlığında profilaktik tedavi verimiyle ilgili olarak literatürde farklı görüşlerde yayınlar mevcuttur. Carp ve ark. (2001), herediter trombofilide enoxaparin tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada 85, 3 veya daha fazla ardışık düşüğü olan trombofilili hastasının ileriki gebeliği takip etmişlerdir. 37 hasta günlük 40 mg enoxaparin sc ile tedavi edilmiş, 48 hasta tedavi edilmemiştir. 37 tedavi edilen hastadan 26'sında canlı doğum oluşmuştur (%70,2). 48 tedavi almayan hastadan 21'i canlı doğum yapmıştır. (P <0.02, OR 3.03, 95% CI 1.12–8.36). Faydalı etki 1. trimester abortusu olanlarda belirgin olarak saptanmıştır..(P <0.008, OR 9.75, 95% CI 1.59–52.48). İlacın faydası küçük hasta sayısına bağlı istatistiksel anlamlı çıkmamıştır (145). Brenner ve ark. (2005), yaptıkları çalışmada trombofilili tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda enoxaparin 40mg/gün ve 80 mg/gün tedavisinin eşit oranda etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.Tedavi alan hastaların çoğunda başarılı sonuçlar alınmıştır (146). Grandone ve ark.(2002), yaptıkları çalışmada düşük doz heparin profilaksisi ve muhtemelen aspirinin daha önceden gebeliği kötü sonuçlanan trombofilili hastalarında etkili olabileceğini belirtmektedir (89). Ancak trombofililer TGK olan hastalarda daha sık olarak görüldüğü kanıtlanamadığından TGK olan trombofilili

hastaların antikoagulasyonu tartışmalı olduğunu savunan ve tedaviyi önermeyen yayınlar da mevcuttur(88,147,148).

Bizim çalışmamızda, trombofili gen panelinde mutasyon saptanan, gebe kalıp gebeliği neticelenen 29 hasta saptandı. LMWH tedavisi alan 8 hastanın 5' inde, ASA tedavisi alan 2 hastanın 2'sinde, iki tedaviyi birlikte alan 16 hastanın 10' unda canlı miad doğum gerçekleşti. Totalde 26 tedavi alan herediter trombofili saptanan hastanın 17'sinde canlı miad doğum gerçekleşirken (%65,3), tedavi verilmeyen 3 hastanın 3'ünde de canlı miad doğum gerçekleşti. Tedavi verilen trombofilili TGK olgularının, canlı miad doğum oranı Carp ve ark. (2001)' nin çalışmalarındaki tedavi altındaki canlı doğum oranıyla uyumluluk göstermektedir. Ancak kontrol grubunun yeterli sayıda olmaması nedeniyle sağlıklı karşılaştırma yapılamamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda habitüel abortuslu hastalarda FVL ve protrombin gen mutasyonları literatürdeki bazı yayınlar ile uyumlu sonuçlar göstermekle beraber MTHFR gen mutasyonu çalışma grubumuzda yapılan çalışmalara oranla daha sık olarak saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması, etnik gruplar arasındaki genetik farklılıklara bağlı olabilir. Çalışmamızda TGK olmayan kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle çalışmayı yaptığımız popülasyondaki TGK olmayan kişilerdeki mutasyon oranının bilinmemesi, herediter trombofililer ile habitüel abortus arasındaki ilişkiyi sağlıklı olarak ortaya koymamızı engellemektedir. Ancak gen mutasyonlarından en az birini taşıyan habitüel abortuslu hastalarda, takip eden gebeliklerinde canlı miad doğum oranları karşılaştırıldığında, tedavi alıp almama durumu ve tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemesinden ötürü, habitüel abortuslu hastalarda herediter trombofiliye yönelik gen paneli çalışılmasının gerekliliği düşünülmemiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Habitüel abortuslu hastalarda herediter trombofiliye yönelik gen paneli çalışmasının gerekliliğini destekleyen bir veriye ulaşılmadı. Ancak etyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Bu nedenle, bu konuda daha büyük hasta ve kontrol grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1-Preston F, Rosendaal F et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet* 1996; 348(5): 913-916.
- 2-Cunningham F, Lenevo K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Gebelik Kaybı (Abortus). *Williams Obstetrik*. İstanbul: Nobel, 2010: 215-236.
- 3-Yıldız A, Onan MA. Erken Gebelik Problemleri ve Düşükler. Ed: Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 2001: 1076-1085.
- 4-Salat-Baroux. Recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Nutr Dev* 1988; 28(6B): 1555.
- 5-Uzelac P, Garmel S. Erken Gebelik Riskleri. Ed: Decherney A, Nathan L, Goodwin M, Laufer N. 'Current Diagnosis and Treatment' Serisi Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş, 10. Baskı, 2010: 259-272.
- 6-Porter F, Branch W, Scott J. Erken Gebelik Kayıpları. Ed: Ronald S, Beth Y, Arthur F, Ingrid N. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*. Ankara: Güneş, 2010: 60-69.
- 7-Paukku M, Tulppala M, Paulakkainen M, et al. Lack of association between serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 72:427.
- 8- Atasü T, Şahmay Ş. Abortus. *Jinekoloji*. İstanbul: Nobel, 2. Baskı, 2001: 533-545.
- 9-Therapel A, Tharapel S, Bannerman R. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: A review. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:899.
- 10-Franssen M, Korevaar J, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: Case-control study. *BMJ* 2006; 332:759.
- 11-Stephenson MD. Management of recurrent early pregnancy loss. *J Reprod Med* 2006; 51:303.
- 12-Baykal C. Tekralayan Gebelik Kayıpları ve Tedavisi. Ed: Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş, 2. Baskı, 2006: 1593-1610.

- 13-**Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 1:25.
- 14-**Salim R, Regan L, Woelfer B, et al. A comparative study of morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162.
- 15-**Homer H, Li T, Cooke I. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73(1):1.
- 16-**Proctor J, Haney A. Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus. *Fertil Steril* 2003; 80(5):1212.
- 17-**Heinonen P, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61(2):157.
- 18-**Arrendo F, Noble L. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; (1):33.
- 19-**Slem H, Ghaneimah S, Shaaban M, et al. Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 382.
- 20-**Glueck C, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11):2858
- 21-**Cocksedge K, Li T, Saravelos S, et al. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:151.
- 22-**Glueck C, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75(1):46.
- 23-**Jakubowicz D, Iuorno M, Jakubowicz S, Roberts K, Nestler J. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):524
- 24-**Scott JR. Recurrent miscarriage: overview and recommendations. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(3):768

- 25-**Anderson D, Stenzel C. Internet patient care applications in ambulatory care. *J Ambul Care Manage* 2001; 24(4):1.
- 26-**Craig T, Ke R, Kutteh W. Increase prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78:487.
- 27-**Lakasing L, Williamson C. Obstetric complications due to autoantibodies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:149.
- 28-**Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials *Fertil Steril* 1998; 70(2):246.
- 29-**Yetman D, Kutteh W. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalance of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66:540.
- 30-**Reindollar R. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(3):541
- 31-**Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou S. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5):1146
- 32-**Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B, Freyssinet JM, Frydman R, Meyer D, Eschwège V. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001; 85(1):18.
- 33-**Bernstein I, Ziegler W, Badger G. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97:669.
- 34-**Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis* 1996; (Supplement 4): 224-247.
- 35-**Mc Coll, Walker G. The rol of inheriteed thrombophiliain venous thromboembolism associated with pregnancy. *B J Obstet Gynaecol* 1999; 106:756–766.
- 36-**Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27(2):115–120.
- 37-**Yuanne S, Linda W, North W, Seghatchian M, Meade T. Haemostasis in Normal Pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1984; 52(22):176–182.

- 38-**Letsky E, Swiet M, Loscalzo J, Schafer A. Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; *Thrombosis and Hemorrhage*. Blackwell Scientific Publications 1994; 965–998.
- 39-**Lockwood C, Bauer K. http://www.uptodate.com/contents/inherited-thrombophilias-in-pregnancy?source=search_result&selectedTitle=1~72
- 40-**Robb A, Mills N, Din J, et al. Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (1):138.
- 41-**Baker P, Cunningham F. Platelet and coagulation abnormalities. In Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F (eds): *Chesley's hypertensive diseases in pregnancy*, 2nd ed. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1999: 349.
- 42-**Tygart S, McRoyan D, Spinnato J, et al. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:883.
- 43-**Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, et al. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:208.
- 44-**Perry K, Martin J. Abnormal hemostasis and preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(2):338–350.
- 45-**Gibson C, MacLennan A, Janssen N, Kist W, Hague W, Haan E, Goldwater P, Priest K, Dekker G. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. South Australian Cerebral Palsy Research Group. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):947.
- 46-**Franchini M, Veneri D, Salvagno G, et al. Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43:249.
- 47-**Katz V. Detecting thrombophilias in OB/GYN patients. *Contemp Ob/Gyn* October 2002; p 68.
- 48-**Cunninghamham F, Lenevo K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Tromboembolik Hastalıklar. *Williams Obstetrik*. İstanbul: Nobel, 2010: 1013-1032.
- 49-**Lockwood C. Thrombosis, Thrombophilia, and thromboembolism: Clinical updates in women's health care. *American Collage of Obstetricians and Gynecologists* 2007; Vol.6, No. 4.

- 50-**Trauscht-Van Horn J, Capeless E, Easterling T, Bovill E. Pregnancy loss and thrombosis with protein C deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:968.
- 51-**Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:147.
- 52-**Berker B, Cengiz L. Gestasyonel Trombofili. Ed: Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medikal Network, 2001: 715-727
- 53-**Koster T, Rosendaal F, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein. Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503-1506.
- 54-**Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe G, Walker I, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study Br J Haematol* 2006; 132(2):171.
- 55-**Girling J, Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10:135-44.
- 56-**Castoldi E, Brugge J, Nicolaes G, Girelli D, Tans G, Rosing J. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood* 2004; 103(11):4173.
- 57-**Simioni P, Castoldi E, Lunghi B, Tormene D, Rosing J, Bernardi F. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood* 2005; 106(7):2363.
- 58-**Rees D, Cox M, Clegg J. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346(8983):1133.
- 59-**Lee D, Henderson P, Blajchman M. Prevalence of factor V Leiden in a Canadian blood donor population. *CMAJ* 1996; 155(3):285.
- 60-**Lockwood C. Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med* 2001; 6:3-14.
- 61-**Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16(5):961-965.

- 62-**Kutteh W, Park V, Deitcher S. Hypercoagulable state mutation analysis in White patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71:1048-1053.
- 63-**Grandone E, Margaglione D, Colaizzo M et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77:822-824.
- 64-**Souza S, Ferriani R, Pontes A et al. Factor V Leiden and factor II G2021 OA mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Repro* 1999; 14:2448-2450.
- 65-**Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361):901.
- 66-**Poort S, Rosendaal F, Reitsma P, Bertina R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
- 67-**Rosendaal F, Doggen C, Zivelin A, Arruda V, Aiach M, Siscovick D, Hillarp A, Watzke H, Bernardi F, Cumming A, Preston F, Reitsma P. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):706.
- 68-**Gerhardt A, Scharf R, Beckmann M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374.
- 69-**Rai R, Regan L, Hadley E et al. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92:489-490.
- 70-**Pihusch R, Buchholz T, Lohse P et al. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion. Prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46 (2):124-131.
- 71-**Foka Z, Lambropoulos A et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000; 15(2):458-62.
- 72-**Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9.
- 73-**Hauge W. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17:459.

- 74-**McDonald S, Walker M. Homocysteine levels in pregnant women who smoke cigarettes. *Med Hypotheses* 2001; 57:792.
- 75-**Gallagher P, Meleady R, Shields D, Tan K, McMaster D, Rozen R, Evans A, Graham I, Whitehead AS. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996; 94(9):2154.
- 76-**Guttormsen A, Ueland P, Nesthus I, Nygård O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (\geq 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996; 98(9):2174.
- 77-**Kang S, Wong P, Malinow M. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279.
- 78-**Lockwood C. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99:333.
- 79-**Raziel A, Kornberg Y, Friedler S et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia . In patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:6571.
- 80-**Wrambsly M, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden mutation. *Fertil Steril* 2000; 74:987-991.
- 81-**Lissak A, Sharon A, Fruchter O et al. Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 :126-130.
- 82-**Nelen W, Blom H, Steegers E et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196-1199.
- 83-**De Carolis S, Ferrazzani S, de Stefano, et al. Inherited Thrombophilia: Treatment during pregnancy. *Fetal Diagn Therapy* 2006; 21:281.
- 84-**Folkerlinga N, Bronwer J, Korteweg F, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antitrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol* 2007; 136:656.
- 85-**Leduc L, Dubois Ei Takser L, et al. Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29:787.

86-Bates S, Greer I, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians Chest 2008; 133(6 Suppl):844.

87-Laskin C, Spitzer K, Clark C, Crowther M, Ginsberg J, Hawker G, Kingdom J, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36(2):279.

88-Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83(5):693.

89-Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannamé N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002; 78(2):371.

90-Mudd S, Levy L, Skovby G. Disorders of transsulfuration. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 1989; 693-734.

91-Quim L, Mercier E, Bellet H et al. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* 2001; 75:823- 825.

92-Gris A, Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010; 30(4):253.

93-Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the APS. *N Engl J Med* 1995; 332: 993.

94-Lockshin M. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:235-247.

95-Bertolaccini M, Khamashta M. Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006; 15(3):172-8.

96-Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10(12):3301.

- 97-**Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33(11):2214.
- 98-**Loizou S, Byron M, Englert H, David J, Hughes G, Walport M. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *J Med* 1988; 68(255):525.
- 99-**Chauleur C, Galanaud J, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi J, Marès P, Fabbro-Peray P, Gris JC. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4):699.
- 100-**Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard G. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991; 325(15):1063.
- 101-**Oshiro B, Silver R, Scott J, Yu H, Branch D. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4):489.
- 102-**Roqué H, Paidas M, Funai E, Kuczynski E, Lockwood C. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):290.
- 103-**ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1113.
- 104-**American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practice bulletin no. 24, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.
- 105-**Clark D, Daya S, Coulam C, Gunby J. Implication of abnormal human trophoblast karyotype for the evidence-based approach to the understanding, investigation, and treatment of recurrent spontaneous abortion. The Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group.
- 106-**Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 2006; 85(2):446.
- 107-**Peters AJ, Lloyd RP, Coulam CB. Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6 Pt 1):1738.

- 108**-Harger J, Rabin B, Marchese S. The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses: a prospective controlled study. *Obstet Gynecol* 1989; 73(3 Pt 1):419.
- 109**-Clark D. Is there any evidence for immunologically mediated or immunologically modifiable early pregnancy failure? *Assist Reprod Genet* 2003; 20(2):63.
- 110**-Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997; 68(5):806.
- 111**-Tulandi T, Al-Fozan H. Evaluation of couples with recurrent pregnancy loss. http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-couples-with-recurrent-pregnancy-loss?source=search_result&selectedTitle=1~53
- 112**-Harger J, Archer D, Marchese S, Muracca-Clemens M, Garver K. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62(5):574.
- 113**-Phung Thi Tho, Byrd J, McDonough P. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979; 32(4):389.
- 114**-Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12(2):387.
- 115**-Liddell H, Pattison N, Zanderigo A, Aust N Z. Recurrent miscarriage-outcome after supportive care in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1991; 31(4):320.
- 116**-El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(5):431.
- 117**-Kaandorp S, Goddijn M, van der Post J, Hutten B, Verhoeve H, Hamulyák K, Mol B, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis D, Büller H, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *Engl J Med* 2010; 362(17):1586.
- 118**-Clark P, Walker I, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with

recurrent miscarriage. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators *Blood* 2010; 115(21):4162.

119-Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

120-Li T, Ding S, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75(2):434.

121-Huang Kem. The primary treatment of luteal phase inadequacy: progesterone versus clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(4):824.

122-AU Murray D, Reich L, Adashi E. Oral clomiphene citrate and vaginal progesterone suppositories in the treatment of luteal phase dysfunction: a comparative study. *Fertil Steril* 1989; 51(1):35.

123-Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32(5):723.

124-Remohí J, Gallardo E, Levy M, Valbuena D, de los Santos M, Simón C, Pellicer A. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11(9):2048.

125-Tempfer C, Kurz C, Bentz E, Unfried G, Walch K, Czizek U, Huber J. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86(1):145.

126-Reznikoff-Etievant M, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG* 2001; 108(12):1251-1254.

127-Zammiti W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, Mahjoub T, Almawi W, Gris J. Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. *Thromb Haemost* 2006; 95(4):612-617.

128-Roque H, Paidas M, Funai E, Kuczynski E, Lockwood C. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):290-5.

- 129**-Metz J, Kloss M, O'Malley C. Prevalence of factor V Leiden is not increased in women with recurrent miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1997; 3:137–140.
- 130**-Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G and Blumenfeld Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br. J. Hematol* 1997; 97, 551-554.
- 131**-Ridker P, Miletich J, Buring J. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128:1000–1003.
- 132**-Pauer H, Neesen J, Hinney B. Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:629.
- 133**-Younis J, Brenner B, Ohel G, Tai J, Lanir N, Ben-Ami M. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy . *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:31-35.
- 134**-Finan R, Tamim H, Ameen G, Sharida E, Rashid M, Almawi W. Prevalence of factor V G 1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in arecurrent miscarriage population. *AmJ Hemotol* 2002; 71 :300-305.
- 135**-George K, Clarisa R, Jesse A, Mary D, Kurt T. Evaluation of the Association Between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss. *Arch Intern Med* 2004; 164:558-563.
- 136**-Dilley A, Benito C, Hooper W, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt B, Patterson-Bamett A, Eller D, Philipp C. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(3):176-182.
- 137**-Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17(6):1633-1637.
- 138**-Pauer H, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, Neesen J. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(10):942-947.
- 139**-Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, Ayyildiz O, Batun S, Isi H. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 2007; 86:727–731.

- 140**-Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death. *Minerva Ginecol* 2005; 57(4):447-450.
- 141**-Gris J, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, RipartNeveu S, Tailland M, Hoffet M, Berlan J, Daures J, Mares P. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent-the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81:891-899.
- 142**-Krabbendam I, Franxa A, Botsb M, Fijnheerc R, Bruinsea H. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 118 143-153.
- 143**-Coulam C, Jeyendran R, Fishel L, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55(5):360-8.
- 144**-Sarig G, Younis J, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage, *Fertil Steril* 2002; 77(2):342-347.
- 145**-Carp H, Dolitzky M and Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1: 433-438.
- 146**-Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M and Younis J. For the live- enox investigator: Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the live- enox study *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 227-229.
- 147**-Younis J, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M. Familial thrombophilia— the scientific rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 1997; 12:1389-1390.
- 148**-Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000;18:369-377.

