



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI NEDENİ İLE DAHA
ÖNCE TETKİK EDİLİP, MTHFR GEN POLİMORFİZMİ
TESPİT EDİLEN FOLİK ASİT VEYA DÜŞÜK MOLEKÜL
AĞIRLIKLIL HEPARİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
GEBELİKLERİNİN VE GEBELİK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice DURMUŞ

KAYSERİ – 2015



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

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI NEDENİ İLE DAHA
ÖNCE TETKİK EDİLİP, MTHFR GEN POLİMORFİZMİ
TESPİT EDİLEN FOLİK ASİT VEYA DÜŞÜK MOLEKÜL
AĞIRLIKLIL HEPARİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
GEBELİKLERİNİN VE GEBELİK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. M. Tuncay ÖZGÜN

Dr. Hatice DURMUŞ

KAYSERİ - 2015

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. M. Tuncay Özgün'e en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen değerli hocalarıma Őükranlarımı sunuyorum. Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme ve tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARININ ETİYOLOJİSİ.....	7
2.1.1. Genetik Faktörler.....	7
2.1.2. Anatomik Anomaliler.....	9
2.1.3. Enfeksiyonlar.....	10
2.1.4. Endokrin Anomaliler.....	11
2.1.5. İmmün Disfonksiyon.....	13
2.1.6. Antifosfolipid Antikor Sendromu.....	14
2.1.7. Trombofilik Bozukluklar.....	16
2.1.7.1. Faktör V Leiden G1691A Mutasyonu.....	19
2.1.7.2. Protrombin G20210A Mutasyonu.....	20
2.1.7.3. Hiperhomosisteinemi – MTHFR Mutasyonu.....	20
2.1.7.4. Antitrombin Eksikliği.....	23
2.1.7.5. Protein C Eksikliği.....	24
2.1.7.6. Protein S Eksikliği.....	245
2.2. TANI.....	25
2.2.1. Öykü.....	25
2.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	26
2.2.2.1. Kromozom Analizi.....	26
2.2.2.2. Uterin Değerlendirme.....	27
2.2.2.3. Endokrin Değerlendirme.....	27
2.2.2.4. İmmünolojik Durumun Değerlendirilmesi.....	28
2.2.2.5. İnfeksiyöz Etiyoloji Açısından Değerlendirme.....	29
2.2.2.6. Trombofililerin Değerlendirilmesi.....	30

2.2.2.7. Antifosfolipid Sendromu Açısından Değerlendirme:.....	30
2.3. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDAKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ	31
2.3.1. Psikolojik Faktörler	31
2.3.2. Progesteron	31
2.3.3. Metformin	32
2.3.4. İmmünomodülasyon.....	32
2.3.5. Embriyo Anöploidi Taraması	33
2.3.6. TGK'da Trombofililerin Tedavisi.....	33
2.3.6.1. Heparin.....	33
2.3.6.2. Aspirin	34
2.3.6.3. Folik asit.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	489
6. SONUÇ.....	545
KAYNAKLAR.....	556

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.	Konsepsiyonda anne yaşına göre sınıflandırılmış düşük oranları.....	5
Tablo 2.	Genç kadınlarda erken gebelik kayıp riskleri	6
Tablo 3.	A ve B Grubundaki hastaların yaş ve BMI nin dağılımı	40
Tablo 4.	A ve B Grubundaki hastaların gravida ve parite sayılarının dağılımı.....	40
Tablo 5.	A ve B Grubundaki hastaların pretem eylem, preeklampsi, IUGR, IUMF sayılarının dağılımı.....	42
Tablo 6.	A ve B Grubundaki hastaların DVT ve trombofili öyküsü olanların sayılarının dağılımı.....	43
Tablo 7.	A ve B grubundaki hastaların MTHFR mutasyon sıklığının dağılımı	44
Tablo 8.	A ve B grubu gebelerinin vajinal ve sezeryan sayılarının dağılımı	45
Tablo 9.	A ve B grubundaki gebelerin doğum sonuçlarının dağılımı.....	45
Tablo 10.	A ve B grubu arasındaki gebelerin bebeklerinin cinsiyet ve doğum ağırlığı dağılımı.....	46
Tablo 11.	A ve B grubu gebelerinin preeklampsi ve IUGR sayılarının dağılımı.....	47
Tablo 12.	A ve B grubu gebelerinin postpartum kanama ve DVT sayılarının dağılımı	47
Şekil 1.	Tekralayan gebelik kayıplarının etiyolojik nedenleri.....	7

KISALTMALAR

CDC	: Control of Disease Center
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
RCOG	: Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists
TGK	: Tekrarlayan gebelik kaybı
HSG	: Histerosalpingografi
PKOS	: Polikistik over sendromu
ACA	: Antkardiyolipit antikor
AFAS	: Antifosfolipit antikor sendromu
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NK	: Doğal katil hücreler
HLA	: Human lokösit antijen
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
Th-1	: T-helper 1
Th-2	: T-helper 2
HgbA1c	: Hemoglobin A1c
TNF- α	: Tümör nekroz faktör α
IFN- γ	: İnterferon γ
TSH	: Tiroid stimulan hormon
LH	: Lüteinizan hormon
LPD	: Luteal faz defekti
DVT	: Derin ven trombozu
İUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
İUMF	: İntrauterin ex fetus

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI NEDENİ İLE DAHA ÖNCE TETKİK EDİLİP, MTHFR GEN POLİMORFİZMİ TESPİT EDİLEN FOLİK ASİT VEYA DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN GEBELİKLERİNİN VE GEBELİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: İki veya daha fazla tekrarlayan gebelik kaybı olan ve MTHFR gen polimorfizmine sahip gebelerde, folik asit ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin gebelik ve gebelik sonuçlarına olan etkilerini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmaya Ağustos 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü gebe polikliniğine ve prenatal tanı ünitesine başvuran daha önce iki veya daha fazla gebelik kaybı ve MTHFR C667T ve A1298C polimorfizmleri bulunan gebeler ve tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile folik asit veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan olgular çalışmaya dahil edildi. Tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile gebelik öncesi yapılan tetkiklerinde HSG’de veya histereoskopide uterin anomali, MTHFR mutasyonu dışındaki genetik trombofili faktörleri olanlar, lupus antikoagülan ve antifosfolipit antikor pozitifliği, maternal paternal veya abort materyalinde kromozom anomalisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu olgular içinden gebeliklerinin ilk 7 haftası içinde DMAH tedavisi başlanan hastalar heparin grubu, sadece folik asit tedavisi alanlar folik asit grubu olarak gruplandırıldı. DMAH veya folik asit tedavisi başlanan hastaların gebelikleri süresince ortaya çıkan antepartum kanama, abortus durumu ve haftası, ablasyo plasenta, preeklampsi, DVT, emboli oluşumu, intrauterin büyüme kısıtlılığı, intrauterin ölüm, canlı doğum, doğum haftası, doğum şekli, doğum sonrası kanama, postpartum DVT/emboli gelişimi gibi obstetrik sonuçları takip edildi. Grupların demografik özellikleri, obstetrik ve perinatal sonuçları prospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: DMAH grubunda 49 gebe, folik asit grubunda ise 40 gebe çalışmaya alınmıştır. DMAH grubundaki hastaların yaş ortalaması 27, folik asit grubunda ise 26,5 olarak saptandı. DMAH kullanan gebelerin 10’unda (%20.4) 1.trimester kayıp meydana gelirken, folik asit kullanan gebelerin 9’unda (% 22.5) 1.trimester kayıp izlenmiştir (p=1.00). Çalışmaya alınan hastalardan hiçbirinde ikinci ve üçüncü trimesterde gebelik kaybı olmadı. DMAH kullanan gebe grubunda 3 tane ikiz gebelik, folik asit kullanan

grupta bir tane ikiz gebelik saptandı. DMAH kullanan hastalarda 39 tanesi (%79.6), folik asit kullananlardan ise 31 tanesinde (%77.5) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı (p=1,00). Her iki grupta gebelikte preeklampsi, İUGG, doğum sonrası DVT, postpartum kanama sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da yenidoğanların doğum kiloları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Tekrarlayan gebelik kaybı ve daha önceki gebelik komplikasyonları nedeni ile tetkik edilen ve MTHFR mutasyonu saptanan hastalarda tedavide DMAH tedavisine göre, oral folik asitin kullanım kolaylığı ve düşük maliyet avantajları bulunduğundan, oral folik asit tedavisi tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı; MTHFR polimorfizmi; DMAH; folik asit

**THE EFFECT OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN OR ORAL FOLIC
ACID ON PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECURRENT
PREGNANCY LOSS AND MTHFR MUTATIONS**

ABSTRACT

Objective: The purpose of the study was to evaluate the effect of low molecular weight heparin (LMWH) of oral folic acid treatment on pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations.

Materials and Methods: The present study was conducted to the pregnant women, having two or more previously pregnancy loss and MTHFR C667T and A1298C polymorphisms. Before admission, the patients were started folic acid or low molecular weight heparin therapy because of recurrent pregnancy loss, applying to the Faculty of Medicine, pregnancy outpatient clinic and prenatal diagnosis unit of Department of Obstetrics and Gynecology at Erciyes University in August 2013- January 2014. Before pregnancy the patients were evaluated due to recurrent pregnancy loss. Patients with uterine anomalies diagnosed with HSG or hysteroscopy, other genetic thrombophilia factors except MTHFR mutation, lupus anticoagulant and antiphospholipid antibody positivity, maternal, paternal or abortion material with chromosome abnormalities, were excluded from the study. The patients were grouped into two as LMWH group, starting the LMWH treatment within the first 7 weeks of pregnancy, and the folic acid group, only folic acid were supplemented. Obstetric outcomes of the patients of pregnancy, LMWH or folic acid therapy was started, such as during emerging antepartum hemorrhage, abortion status and weeks, placental abruption, preeclampsia, deep venous thrombosis, embolism formation, intrauterine growth restriction, fetal death, live birth, gestational age, mode of delivery, postpartum hemorrhage, postpartum deep venous thrombosis / embolism were followed. Demographic characteristics of the groups, obstetric and perinatal outcomes were examined prospectively.

Results: In the LMWH group, 49 women, and 40 pregnant women in the folic acid group were included. The mean age of patients in the LMWH group was 27, and 26.5 in the folic acid group. LMWH use of 10 pregnant women 's in (20.4%) is the loss 1.trimester, pregnant women using folic acid that 9 in (22.5%) were followed

1.trimester lost ($p = 1.00$). None of the patients in the study have the second and third trimesters of pregnancy loss. 3 twins were detected in pregnant group with LMWH use, one twin was detected in the group using folic acid. LMWH use in patients 39 of them (79.6%), while the use of folic acid, 31 of them (77.5%) pregnancies resulted in live births ($p = 1.00$). In both groups during pregnancy, there was no significant difference in the incidence of preeclampsia, IUGR, postpartum DVT and postpartum hemorrhage. Statistically there were no significant difference between the birth weight of the infants in both groups.

Conclusions: In the treatment of patients having recurrent pregnancy loss together with MTHFR mutations, the choice of treatment should be oral folic acid instead of LMWH. because oral folic acid has the advantages of ease of use and lower cost.

Key words: Recurrent pregnancy loss; MTHFR polymorphism; LMWH; folic acid

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ulusal Sağlık İstatikleri Merkezi, Control of Disease Center (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO); 20. Gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya fetusun doğum ağırlığının 500 g'dan daha az olmasını düşük olarak tanımlamaktadır. Düşük (abortus) gebeliğin en yaygın komplikasyonudur (1). Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) üreme çağındaki kadınların % 1-2 sini etkilemektedir (3). Olguların yaklaşık %50 sinde tüm değerlendirmelere karşın altta yatan neden tespit edilememektedir (4).

TGK tanımı tartışma konusudur. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), üç veya daha fazla birinci trimester düşüklerini tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul ederken; Hollanda ve Amerikan kılavuzları, iki veya daha fazla gebelik kayıplarını, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul etmektedir (5, 6). Tekrarlayan gebelik kaybı, iki veya daha fazla kayıp olarak tanımlandığı zaman, fertil çiftlerin % 3 'ünü, oysa üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlandığında fertil çiftlerin % 1'ini etkiler (3). Klinisyenlerin %50'sine göre ise etiyolojide aynı nedenler sorumlu olabileceğinden; ard arda iki kez gebelik kaybı olan hastalarda araştırmaların başlatılması önerilmektedir. Böylece hasta üçüncü bir travmaya maruz kalmadan önce, önlenilecek nedenler hakkında daha erken bilgi sahibi olabilir. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) gebelik kaybı değerlendirilmesini iki ardışık klinik gebelik kaybı sonrası tavsiye etmektedir (6, 7).

TGK'nın etiyolojisinde genetik, anatomik, endokrinolojik, mikrobiyolojik, immunolojik, trombofilik ve iyatrojenik faktörler bulunmaktadır. Homosisteinin plazma seviyesinin önemli derecede yükseldiği durumlar, arteriyel ve venöz trombozisi için önemli bir risk oluşturmaktadır. MTHFR enzim eksikliği de homosisteininin yaygın

bir nedenidir. MTHFR'nin homozigot formunda ciddi ya da orta hiperhomosisteinemi görülür. MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C→T değişimidir. Son yıllarda artmış plazma homosistein konsantrasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür, ancak epidemiyolojik çalışmalarca doğrulanmamıştır (8) . Diyetle alınan folatı homosistein metabolizmasındaki kofaktörüne dönüştüren Methilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim yapısında sıkça görülen 667 C→T ve 1298A→C mutasyonlarının varlığında, homosistein metabolizmasının bozulduğu ve homosistein konsantrasyonunun arttığı iddia edilmiştir. Bahsedilen hipotezin ilk ortaya atıldığı 1990'lı yılların başından bu yana yapılan çalışmalar/metaanalizler MTHFR polimorfizmi ve TGK arasındaki ilişkinin düşünüldüğünden çok daha karmaşık olduğu gerçeğini yansıtmaktadır MTHFR gen polimorfizmi ile TGK arasındaki ilişkiyi inceleyen Cao ve arkadaşları ve Ren ve arkadaşları, olası ilişkinin MTHFR C667T mutasyonu için söz konusu olabileceği ve bu ilişkinin ancak uzak Asyalı kadınlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşabildiği sonucunu ortaya koymuşlardır (10,11). Tüm bu tartışmaların gölgesinde, tekrarlayan gebelik kayıplarının ve MTHFR gen mutasyonunun trombozla ortak ilişkisi nedeniyle bu olgularda düşük doz molekül ağırlıklı heparin tedavisi sağlam bilimsel dayanakları olmaksızın yaygınlaşmıştır. Ayrıca MTHFR gen polimorfizmi olanlarda folik asit desteğinin homosistein düzeyini düşürmek için yararlı olabileceği önerilmiştir (9). Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan MTHFR polimorfizmi taşıyıcısı olan gebelerde erken ilk trimesterde başlanan DMAH veya folik asit tedavisinin gebelik ve gebelik sonuçlarına etkileri incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

Düşük (abortus) gebeliğin en yaygın komplikasyonudur (1). Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi, Control of Disease Center (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 20. Gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya fetüsün doğum ağırlığının 500 g'dan daha az olmasını düşük olarak tanımlamaktadır. Klinik olarak tanınan gebeliklerin yaklaşık % 15 'i kendiliğinden kayıp ile sonuçlanabilir (12). Çok erken gebelik kaybı olursa gebelik kayıpları fark edilmeyebilir bu yüzden gebelik kaybının gerçek oranının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Tüm gebeliklerin sadece % 30'u canlı doğum ile sonuçlanabilir. Spontan gebelik kaybı çiftler için fiziksel ve duygusal açıdan özellikle tekrarlayan kayıplar ile karşı karşıyken yıpratıcı olabilir. Gebelik kaybı meydana geldiği gebelik haftasına bağlı olduğu için farklı terminolojiler bulunmaktadır. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 12. gebelik haftasına kadar olan abortusları erken abortus, 12–20. gebelik haftaları arasında olan abortusları ise geç abortus olarak tanımlamaktadır. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) düşüğü fetusun canlılığına ulaşmadan önce gebeliğin kendiliğinden kaybı olarak tanımlar. Bu nedenle bu terim konsepsiyondan gebeliğin 24. haftasına kadar bütün gebelik kayıplarını kapsar.

20. haftadan önce fetus canlı iken, uterin kaynaklı vajinal kanama olmasına rağmen servikal açıklık yok ise düşük tehditi (abortus imminens), servikal açıklık mevcut ve giderek artıyorsa kaçınılmaz düşükten (abortus incipiens) bahsedilir. Fetus 20. gebelik haftasından önce ölmüş, 4 hafta veya daha uzun süre kavitede kalmış ise missed abortus adını alır. Enfekte bir abortus sonucu enfeksiyonun maternal dolaşıma yayılmasına septik abortus denir (13).

Tekrarlayan gebelik kaybı 20. gebelik haftasından önce üç veya daha fazla ardışık spontan gebelik kayıpları olarak tanımlanır (14). Tekrarlayan düşük tanımı tartışma konusudur. Hollanda ve Amerikan kılavuzları, iki veya daha fazla gebelik kayıplarını, tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul ederken; Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), üç veya daha fazla birinci trimester düşüklerini tekrarlayan gebelik kaybı olarak kabul etmektedir (5,6). Tekrarlayan gebelik kaybı, iki veya daha fazla kayıp olarak tanımlandığı zaman, fertil çiftlerin % 3 'ünü, oysa üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlandığında fertil çiftlerin % 1'ini etkiler (3).

Tekrarlayan gebelik kaybı tüm üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 1-2' de görülür (2). İlk gebelik kaybı sonrasında bir sonraki gebelikte canlı doğum şansı primigravidaların canlı doğum şansı ile benzer olmasına rağmen, önceki gebelik kayıplarının giderek artması canlı doğum şansını azaltır. Bu tür hastaların yarısında, düşüğün altta yatan hiçbir nedeni tespit edilemeyebilir (15, 3). Tekrarlayan gebelik kaybının patofizyolojisini ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmışsa da günümüzde hala açıklanamayan mekanizmalar bulunmaktadır. Anne yaşı arttıkça kayıp sayısı artar. Maternal yaş gebelik kaybı için en önemli risk faktörüdür ve büyük olasılıkla altta yatan rasgele sayısal kromozom hatalarının sıklığını yansıtmaktadır; gebelik kaybı olasılığı 42 yaş ve daha yaşlı kadınlarda % 50'nin üzerinde, 20-24 yaş arası kadınlarda % 9 civarındadır (16). 35 yaş altındaki kadınlarda gebeliğin 6 ve 12 hafta arasında klinik düşük yapma riski % 9 ve % 12 arasında bulunmuştur (17) . Bu risk, 35 yaş ve üstü kadınlarda trizominin artmış riski nedeniyle daha yüksek bulunmuştur (18). 40 yaşın üstünde, klinik düşük oranı % 45 gibi yüksek olarak hesaplanmıştır (19). Obstetrik hikayesinden bağımsız olarak spontan kayıp riski yaşla birlikte artmaktadır.

Tablo1. Konsepsiyonda anne yaşına göre sınıflandırılmış düşük oranları

Yaş	Toplam gebelik sayısı	Düşük oranı %
-----	-----------------------	---------------

20-24	350395	9
25-29	414149	11
30-34	235049	15
35-39	93940	25
40-44	25132	51
≥45	1865	75

Konsepsiyonda anne yaşına göre sınıflandırılmış düşük oranları (20)

Kromozom anomaliler düşüğün en sık nedenidir, klinik düşüklerin yaklaşık % 50' sini oluşturur (19). 10. gebelik haftasından önce kalıtsal olmayan kromozomal ayrılmama nedeni ile meydana gelen abortlar gebelik kayıplarının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Bu anomalilerin yaklaşık % 56'sı trizomik, % 20'si poliploidi, % 18'i X kromozomu için monozomi ve % 4' ü dengesiz translokasyonlardan oluşur. Klinik düşüklerde bulunan en sık trizomiler kromozom 16, 22, 21, 15, ve 13 içerir. Trizomili gebeliklerin çoğu düşükle sonuçlanabilir; istisnalar Trisomi 21, 18, ve 13'ü içerir sırasıyla doğum sonrası hayatta kalma oranları % 22, % 5, ve % 3' dür . Seks kromozom trizomilerin doğumdan sonra hayatta kalma şansı çok daha yüksektir.

Kromozomal anormalliklerinin sıklığı ölüm sırasında gestasyonel yaşa bağlı görünse de Ohno ve arkadaşlarının çalışmasında klinik öncesi düşüklerin % 70' nin bir kromozom anormalliğine bağlı olduğunu bildirmiştir (21). Kromozomal anormalliklerin sıklığı, ikinci ve üçüncü trimester gebelik kayıplarında yaklaşık % 5.6 azalır (22).

Gebelikte tütün kullanımı 1.4 ila 1.8 kat artmış gebelik kaybı riski ile ilişkilidir (23). Pasif olarak sigara dumanına maruz kalma düşük için 1,52-2,18 kat artmış risk ile ilişkilidir (24). Günde birden fazla alkollü içecek veya günde 375 mg dan daha fazla kafein tüketimi düşük için 4.84 ve 2.21 artmış risk ile ilişkilidir (25). Bu nedenle, kişisel alışkanlıklar ve riskler gebelik başlamadan önce hasta ile tartışılmalıdır.

Tekrarlayan düşükler; doğrudan ebeveyn kromozom anomalileri, maternal tromboz bozuklukları, yapısal uterin anomaliler, maternal immün disfonksiyon ve endokrin bozukluklar ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmaların ardından tekrarlayan gebelik kaybı vakaların çoğunluğu idiyopatik olarak sınıflandırılır, genellikle idiyopatik grup içinde belirgin heterojenite olduğu kabul edilir ve tek bir patolojik mekanizma olası değildir

(2). En çok bilinen etiyolojilerin patofizyolojik mekanizmaları tam olarak ortaya konulamadığı gibi dahası neden ve ilişkisi hakkında önemli bir tartışma vardır. Mevcut araştırma teorileri, embrionun implantasyonun, trofoblast invazyonunun ve plasentasyon gibi embriyopatik olabilecek faktörlere bağlı, doğanın kalite kontrol kusurlarına yöneliktir (26).

TGK'ı olan çoğu kadın olasılıkla düşük için çeşitli risk faktörlerine sahiptir. 1930 ve 1940'larda popüler teori spontan gebelik kaybı riskinin her kayıptan sonra progresif olarak arttığı yönündeydi. Malpas ve daha sonra Eastman'ın varsayımlarına göre yapılan hesaplamalar ard arda üç gebelik kaybının bir sonraki gebelik kayıp riskini %73-84 oranında arttırdığını göstermiştir (27). Yıllar sonra deneysel gözlemlere dayalı klinik çalışmalar üç gebelik kaybı sonrası kayıp riskinin beklenenden az olduğunu (% 33-45) ve daha önceki canlı doğum sayısı ile değiştiğini göstermiştir (28). (Tablo:2)

Tablo 2. Genç kadınlarda erken gebelik kayıp riskleri

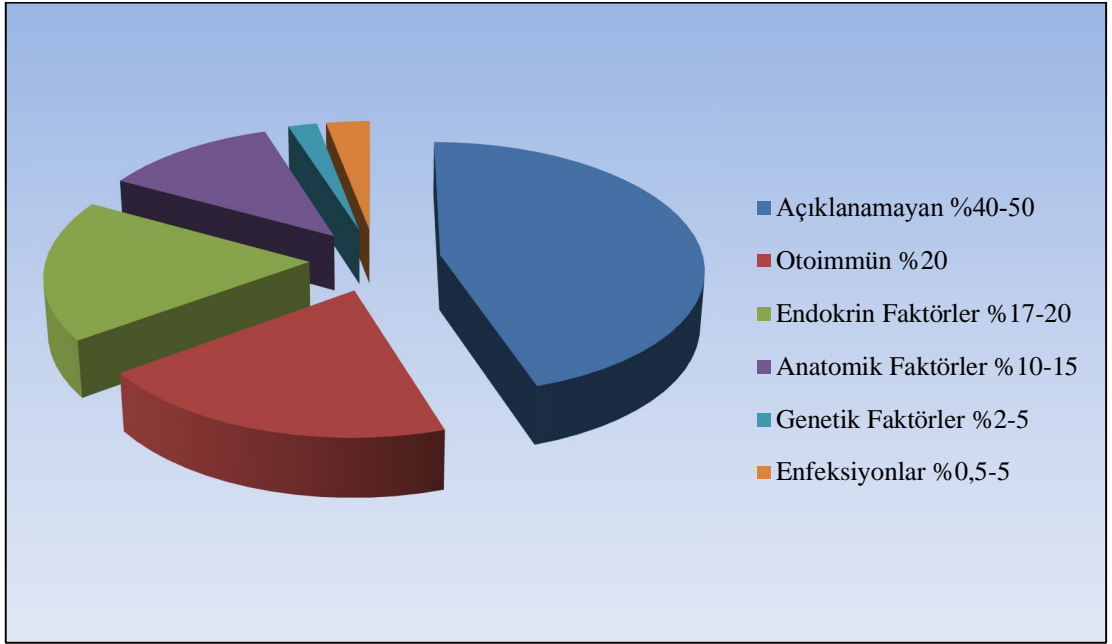
	Önceki düşük sayısı	Sonraki gebelikte düşük risk yüzdesi
En az bir canlı doğumu olan kadınlar	0	% 12
	1	% 24
	2	% 26
	3	% 32
	4	% 26
	6	% 53
Canlı doğumu olmayan kadınlar	2 veya daha fazla	% 40-45

Yapılan araştırmalar bir canlı doğum öyküsü olmayan hastalar arasında sonraki gebeliklerinde düşük yapma riski karşılaştırıldığında 2 kayıp sonrası düşük yapmanın % 30, 3 kayıp sonrası düşük yapmanın % 33 olduğunu göstermektedir (29). Bu durum önceden hiçbir canlı doğumu olmayan hastalarda sadece 2 kayıp sonrasında değerlendirme için güçlü rol oynamaktadır. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) gebelik kaybı değerlendirilmesini iki ardışık klinik gebelik kayıpları

sonrası tavsiye etmektedir (7, 6). Tekrarlayan gebelik kaybı, ortak altta yatan nedeni paylaşan reproduktif bozuklukların dağılımının bir parçasıdır (1). Kanıtlar implantasyon derinliğinde kalite kusurlarının gebeliğin her üç trimesterde olumsuz sonuçlara neden olduğunu göstermektedir (1).

2.1. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARININ ETİYOLOJİSİ

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojik nedenleri şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Tekralayan gebelik kayıplarının etiyojik nedenleri

2.1.1. Genetik Faktörler

Fetal anöploidi onuncu gebelik haftasından önce düşüğün en önemli nedenidir (19). Tekrarlayan gebelik kaybindan muzdarip çiftlerin % 4’ünde, dengeli resiprokal translokasyonlar, Robertsonian-translokasyonlar, cinsiyet kromozamlarında mozaik ve inversiyonların dahil olduğu karyotip değişiklikleri bulunurken, kontrol grubu olan çiftlerde % 0.2 ‘dir (30). Edmonds, ve arkadaşlarının öncü çalışmalarına dayanarak, tüm gebeliklerin % 30-50’si 6. gebelik haftasından önce, % 70’nin sayısal sitogenetik hatalar nedeniyle abort olduğu tahmin edilmektedir (14, 21). Gebeliğin 6 ile 10 haftaları

arasındaki % 50 sayısal sitogenetik hatalar nedeniyle klinik gebeliklerin yaklaşık % 15'i düşük ile sonuçlanır (19). Gebeliğin 10. haftasından sonra gebelik kaybı nadir yaklaşık % 2-3 görülmektedir, sadece % 5-6'sı sayısal sitogenetik hatalar nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (22). Term doğumların sadece % 0.6 'sında sitogenetik anormallik olur, en sık trizomi 21, 18, 13, ya da bir sex kromozom anöploidisi görülür.

Tüm düşüklerin en az % 50-60'ında sitogenetik anormallikler en sık olarak trizomi ardından poliploidi ve monozomi X ile ilişkilidir (2, 31). Çoğu anöploidiler, oositin birinci mayoz bölünmesine ait hatalar sonucu prenatal dönemde başlayan ve yumurtlamaya kadar tamamlanamayan dönemde ortaya çıkar. Sperme ait kromozom anormalliklerinde artış tekrarlayan düşüğü olan çiftlerde rapor edilmiştir, ancak fetal trizomilerin sadece % 7' si paternal mayoz hatalardan kaynaklandığı gösterilmiştir (32). İlerleyen anne yaşı ve fetal anöploidi arasındaki bilinen ilişkiye rağmen, altta yatan mekanizmalar çok az bilinmektedir. Kadınların sınırlı bir oosit havuzu olması ve artan yaş ile birlikte olgunlaşan oositin göreceli kısıtlılığı mevcuttur .

TGK olan çiftlerin yaklaşık % 4'ü ya farklı kromozomal iki uç kesimleri arasında bir değişim olan ortak dengeli resiprokal translokasyon ya da iki akrosentrik kromozom merkezli füzyonun olduğu Robertsonian translokasyonu taşır (33). Dengeli bir resiprokal translokasyon taşıyıcıları fenotipik olarak normal ama anormal mayoz ayrımı nedeniyle gametlerinin ve dolayısıyla embriyolarının da % 50-70'inde dengesiz translokasyon vardır. Kromozomal yeniden düzenlemeler ile sağlanan reproduktif risk kromozomal yeniden düzenlenmenin türüne bağlıdır ve kromozomal yeniden düzenlemeler tarafından gerçekleştirilir (34).

Genetik faktörler TGK ile yüksek ilişkilidir. Sayısal anormallikler veya yapısal yeniden düzenlenmeler, de novo veya kalıtsal dengesiz oluşan gametler, embriyonik ölümü ve sonraki düşükle sonuçlanan cansız gebeliklere yol açabilir. Düşük örneklerin sitogenetik analizi hikayedeki risk faktörleri, aile çalışmalarına dayanan ve belgelenmiş gebelik sonuçları, dikkatli değerlendirme sonucu TGK olan çiftlerin danışmanlık ve yönetiminde önemli bilgiler sağlar.

2.1.2. Anatomik Anomaliler

Anatomik anormallikler ,TGG vakalarının %10-15' ini oluşturur ve genellikle anormal ve yetersiz plasentasyona, endometrium vaskülaritesini kesintiye uğratarak düşüğe neden olduğu düşünülmektedir. Gebelik kaybı riskini arttıran anatomik uterin anomaliler; konjenital uterin anomaliler, intrauterin yapışıklıklar, myom ve poliptir.

Genel popülasyonda kadınların yüzde % 7-8'inde bir konjenital uterin anomali (uterin septum ve bikornuat uterus) bulunmaktadır (35) ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda sıklığı % 1.8 ve % 37.6 arasında olduğu bildirilmiştir (36). Bikornuat ve unikornuat uterus gibi mülleriyen füzyon anomalileri ikinci trimester kayıpları ya da erken doğum ile ilişkili iken uterin septum varlığı tekrarlayan erken gebelik kaybı öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Uterin septumu olan hastalarda spontan gebelik kaybı riski % 76 kadardır (37). Tekrarlayan gebelik kaybına neden olarak arkuat uterusun rolü belirsizdir. Asherman sendromu ile ilişkili intrauterin yapışıklıkların varlığı belirgin plasentasyonu etkileyerek erken gebelik kaybına neden olur.

Myomlar kadınların % 30'unda mevcuttur, ancak üreme sonucu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Beş santimetreden büyük intramural myomlar veya herhangi bir boyutta submukozal myomlar, tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilir (38). Çalışmaların çoğu in-vitro fertilizasyon sonrasında implantasyon başarısızlığını, intramural veya submukozal myom ile bağlantılı olduğunu rapor eder. Myomların erken gebelik kaybına hangi mekanizma veya mekanizmalarla neden olduğu belirsizdir. Araştırmacılar genel olarak myomların embriyonik implantasyonu engelleyen mekanik veya yer kaplayan işgalci bir etkiye sahip olduğunu varsaymaktadır. HOX10 geni implantasyona katılan ve farklılaşmayı kontrol eden bir genidir. HOX10 genin ekspresyonu, uterin myomu olmayanlara göre myomu olanlarda daha az olduğu gösterilmiştir (39) .

Düzeltilmemiş anomalileri olan hastaların retrospektif incelemeleri düşük ve erken doğum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir (36). Uterin anatomik anomalilerin tanısal değerlendirilmesinde ofis histeroskopi veya histerosalpingografi (HSG) yer almalıdır. Başarılı histeroskopik septum rezeksiyonu yapılan hastaların gebelik sonuçları normal gebelik sonuçlarına yakın görünmektedir, term doğum oranı yaklaşık % 75 ve canlı doğum oranları yaklaşık % 85 ' dir (36). Myomektomi submukozal

myom veya 5 cm'den büyük her tür myom durumunda göz önünde bulundurulmalıdır. Rezeksiyonun önemli ölçüde %57-93 oranında canlı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir (38).

Membranların spontan rüptürü veya ağrısız servikal dilatasyon sonrasında geç düşük öyküsüne dayalı servikal yetmezlik tanısı, sıklıkla ikinci trimester tekrarlayan düşük nedeni olarak anılmaktadır (33,40). Objektif testler gebe olmayan servikal yetersizliği olan kadınları belirlemede güvenilir olmayabilir. Bu nedenle, servikal kısılmanın seri ultrason ile değerlendirmelerinin önemi geç düşüğün ve erken doğumun önlenmesi için bir kurtarma serklajının yerleştirilmesi gerekebilir (41). Tecrübelerle göre serklajın başarısı klinik öykü ile belirlenir.

2.1.3. Enfeksiyonlar

TGK'nda enfektif nedenler spekülatif kalmaktadır. *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, kızamıkçık, herpes simpleks virüsü, kızamık, sitomegalovirüs ve koksaki dahil olmak üzere bazı enfeksiyonların sporadik spontan gebelik kaybında rol oynadığı biliniyor veya şüpheleniliyor. Ancak, tekrarlayan gebelik kaybında enfeksiyöz ajanların rolü daha az açıktır, % 0.5 ile % 5 'lik bir insidansı mevcuttur (42). Gebelik kaybında enfeksiyöz nedenler için önerilen mekanizmalar şunlardır: (1) uterus, fetus veya plasentanın direkt enfeksiyonu, (2) plasental yetmezlik, (3) kronik endometrit veya endoservisit, (4) amniyonit, veya (5) enfekte intrauterin araç. TGK'nda nedensel faktör olarak enfeksiyonların sınırlı bir rolü olduğu görülmektedir. Mikoplazma, Ureaplasma, *Chlamydia trachomatis*, *L. monocytogenes* ve herpes simpleks virüs gibi enfeksiyon etkenlerinin TGK'nda rol oynadığı iddia edilmektedir (43). Enfeksiyona sekonder TGK için en sık risk nedeni bağışıklığı zayıflamış bir hastadaki kronik bir enfeksiyondur. Genital sistem içinde kalıcı yeteneğine sahip ve az maternal semptomlara neden olan herhangi bir infektif ajan tespit edilmemiş. Çünkü toksoplazma, kızamıkçık, sitomegalovirüs, herpes ve *listeria* enfeksiyonu bu kriterleri karşılamamakta ve bu hastalıklar için rutin tarama artık terk edilmiştir. Sekonder erken düşük nedeni olarak bakteriyel vajinozis endometriti için kanıtlar tutarsız ancak gebeliğin ilk üç aylık döneminde bakteriyel vajinozis varlığı geç düşüğün ve erken doğum için sürekli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (44) . Erken gebelikte bakteriyel vajinozis için kadınlarda yapılan tarama ve oral klindamisin ile tedavi, riskli obstetrik popülasyonda geç düşüğü

ve erken doğum riskini azalttığı randomize kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir (45) . Ancak sekiz randomize çalışmadaki araştırmacılar, erken doğumu önlemek için bakteriyel vajinozis için tüm hamile kadınların tarama ve tedavisinin hiçbir yararı olmadığı sonucuna varmıştır. Buna karşılık bir Cochrane incelemesi erken gebelikte bakteriyel vajinozis tespiti ve tedavisinin erken doğum öyküsü olan kadınlarda erken doğum sıklığının azaldığını öne sürmektedir (46).

2.1.4. Endokrin Anomaliler

Endokrin bozukluklar TGK'nda rol oynar. İyi kontrollü diyabet tekrarlayan abortus için bir risk faktörü değildir. Ancak erken gebelikte kötü glisemik kontrole bağlı yüksek HbA1C değerleri daha sonra gebelikte spontan abortus ve fetal ölüm ile ilişkilidir (47). TGK olup HgbA1c konsantrasyonu yüksek olan diabetes mellituslu kadınlara, düzeyler normale dönene kadar gebe kalmamaları önerilmelidir.

Kötü kontrollü tiroid hastalığı da, üreme yetmezliği ile bağlantılı bulunmuştur (35). Bazı araştırmacılar tiroid antikorları ve TGK arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bir meta-analiz tiroid otoantikor varlığı bir ya da iki düşük öyküsü olan kadınların bir sonraki gebelik sonuçları arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (48). Farklı çalışmalarda ise tekrarlayan düşüğü olanlarda kısıtlı analiz olsa da tiroid otoantikorları ve TGK arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (49).

Prolaktinin hem ovulasyonda hem de endometriyal olgunlaşmada bir rolü vardır. Hiperprolaktineminin TGK'a neden olduğu bildirilmiştir ve bromokriptin ile tedavisi ön hipofizden salgılanan prolaktini bastırır, düşük yapma oranını önemli oranda azaltır. Menstrüel siklusun luteal fazı sırasında endometrial prolaktin ekspresyonunun eksikliği de tekrarlayan düşük ile ilişkili olmuştur (50).

Polikistik over sendromu (PCOS) ile ilişkili çeşitli endokrinopatiler ve tekrarlayan gebelik kayıpları son üç dekatta araştırılmıştır. Polikistik overi olan kadınlarda tekrarlayan gebelik kaybı prevalansı (% 40) ile komplike üreme öyküsü olmayan kadınların tekrarlayan gebelik kaybı prevalansı (% 22) karşılaştırıldığında PCOS da tekrarlayan gebelik kaybı prevalansı daha yüksektir (51) . PCOS ve tekrarlayan gebelik kayıpları arasında olası bir bağlantı tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların % 36-56'ında PCOS var olduğu bulgusuna dayanarak ileri sürülmüştür (33). PCOS olan

kadınlarda gebelik kaybının serum luteinizan hormon düzeyleri, yüksek testosteron ve androstenedion konsantrasyonları ve / veya insülin direnci ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. PCOS olsun veya olmasın insülin direncinin sıklığı fertil kontrol grublarına göre tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda yüksek rapor edilmiştir (52). Mekanizmasında embriyonik implantasyona eşlik eden doku remodelingde önemli olan fibrinolitik yanıtının bozukluğunu içermektedir. Fibrin plazma konsantrasyonları, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) geninin promoter 4G/5G polimorfizminden etkilenir. Hipofibrinolizin ile ilişkili 4G/4G polimorfizmi için homozigotluk, PCOS ve tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda normal over morfolojisi olan kadınlara göre anlamlı olarak daha sık kaydedilmektedir (53). Bir insülin yanıt elemanı olan PAI-1 geninin promotor bölgesinde bulunması, hiperinsülinemi fibrinoliz düşüklüğü ile ilişkili olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Metformin ile insülin direncinin tedavisi için uygun kontrol grupları olmayan küçük retrospektif bir çalışmada gebelik kaybında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (54).

Progesteron implantasyon ve normal gebelik devamı için gerekli olan endometrial tabakanın salgısal değişikliklerini uyarır. Menstrüel siklusun luteal fazı boyunca, progesteron öncelikle korpus luteumdan salgılanır. Gebelik oluşursa, trofoblastlar gebeliği sürdürmek için yeterli miktarda progesteron üretene kadar korpus luteum progesteron üretmeye devam eder. Bazı araştırmacılar luteal faz defektinin (LPD), TKG olan kadınlarda yetersiz progesteron sentezinin bir sonraki gebelikte başarısızlıkla sonuçlanabileceğini öne sürmüştür. Aşırı lutein hormon sekresyonu veya hiperandrojenik durumun sonucu, kötü foliküler oosit gelişimi ve anormal östrojen salgılanması nedeniyle LPD oluşur. Patolojik bir durum olarak LPD'ni destekleyecek bilimsel bir kanıt olmamasına rağmen, progestasyonel ajanlar genellikle ilk trimesterde düşüğü önlemek için tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlara verilmiştir. Bazı çalışmalarda progesteron takviyesi ile tedavi edilen kadınlarda gebelik sonuçlarında iyileşme bildirilmiştir (55). Bu bulguların güvenilirliğini çalışmaya uygun kontrol gruplarının dahil edilmemesi nedeniyle sorgulanmıştır. Nitekim, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda progesteron tedavisi ile ilgili en son meta-analizde gebelik sonucunu iyileştirmede hiçbir ilişki kurulamamıştır (56).

2.1.5. İmmün Disfonksiyon

Geleneksel immünolojik açıdan bakıldığında, yarı allojenik fetusun yaşamı annenin bağışıklık yanıtının supresyonuna bağlıdır. Normal bir gebelik için, embriyodaki paternal kaynaklı antijenlere karşı maternal immünolojik tanıma ve yanıt gereklidir. Bu yanıtta anormallikler tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilir. Birçok patofizyolojik hipotezler ileri sürülmüştür. HLA benzerliği, desidual trofoblast düzeyinde lokal sitokinler, büyüme faktörleri gibi moleküler immunosupresif faktörler ve artmış NK hücre sayısının/aktivitesinin rolü araştırılmıştır. Desidual / trofoblast düzeyinde bağışıklık faktörlerindeki (sitokinler ve büyüme faktörleri) defektler, sistemik doğal katil (NK) hücrelerin daha yüksek düzeyde olması gibi nedenler sorumlu tutulmuştur (57).

Uterin mukozada doğal öldürücü hücreler maternal-fetal arayüzünde sitokin yanıtına katkıda bulunur. Bu sitokin yanıtı, genel olarak bir T-helper 1 (Th-1) tip (interlökin 2 interferon ve tümör nekroz faktörü α [TNF- α] üretimi ile) ya da bir-T-helper 2 (Th-2) tip lenfosit (interlökinler 4, 6, ve 10) ile karakterizedir. Normal gebelik Th-2 lenfositin sitokin yanıtının sonucudur. Buna karşılık, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda embriyonik implantasyon döneminde ve gebelik sırasında baskın Th-1 tipi yanıtıdır (58). Th-1/Th-2 dengesinin Th-1 lehine olmasının TKG ile ilişkili olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen sadece Th1/Th2 dengesi ile tüm sitokin fonksiyonunu değerlendirmek basit ve yetersiz olacaktır (59). En son, kemirgen araştırma kanıtlarının gösterdiği doğal katil hücreler (NK) doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Periferik kan ve uterin mukozası doğal katil hücreleri içerir, ancak hücreler her yerde önemli fenotipik ve işlevsel farklılıklara sahiptir. Uterus mukozasında doğal öldürücü hücrelerin zamansal ve mekansal dağılımı trofoblast invazyonunun kontrolüne katkı göstermektedir. TKG olan kadınların kontrol gruplarına göre uterus mukozasında daha fazla doğal katil hücrelere sahiptir ve yüksek seviyede olan hastaların tedavi olmadan sonraki gebeliklerinde düşük yapma oranı yüksektir (60). NK hücre sayısının ve/veya aktivitesinin artmasının Th1 hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılmasına, IFN- γ üzerinden desidual makrofaj aktivasyonu ile nitrik oksit ve TNF α üretilmesine, sonuç olarak apoptozis ile embriyoya zarar verilmesine neden olur (61). Ancak NK hücre sayısının TKG olgularındaki etkisinin araştırıldığı çalışmaların

sonuçları çelişkilidir (26,53,60). NK hücre sayısı ve aktivitesi ile gebelik sonucu arasında güçlü ilişki ortaya koyulamamıştır.

Bazı çalışmalar tekrarlayan düşüğü olan kadınlarda çeşitli otoantikolar yüksek seviyeler gösterir, ancak bu ilişki kesin kanıtlanmamıştır. Otoantikoları olan veya olmayan kadınlar için gebelik sonuçlarda prospektif veriler de çelişkilidir ama çoğu çalışmada ilişki olmadığını bildirmektedir (49, 62). Bir plasebo-kontrollü, randomize çalışmada steroid kullanımının canlı doğum oranını artırmak için otoantikor titrelerini bastırmadığını üstelik erken doğum riskini artırabileceğini göstermiştir (63).

2.1.6. Antifosfolipid Antikor Sendromu

Tekrarlayan gebelik kayıplarında kazanılmış maternal trombofilinin iyi bilinen sebebidir. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) tekrarlayan düşüklerin en önemli tedavi edilebilir nedenlerinden biridir. Antifosfolipid antikorlar, fosfolipid bağlayıcı plazma proteinlerine karşı olan yaklaşık 20 antikorun oluşturduğu bir ailedir. Lupus antikoagülanını ve antikardiyolipin antikorlarını (ACA) içerir. AFAS aslında antifosfolipid antikorların tekrarlayan düşük, tromboz veya trombositopeni arasındaki ilişki olarak tanımlanmıştır. Venöz tromboembolik olaylarda yaklaşık % 8-14'ünde anti fosfolipit antikorları ikincil olarak bulunur. AFAS'ını teşhis etmek için kullanılan klinik ölçütler şunlardır (64).

Antifosfolipid sendromu tanısı için klinik kriterler

1. Gebeliğin 10. haftasından önce üç veya daha fazla ardışık açıklanamayan düşükler
2. 10. gebelik haftasında veya daha büyük haftada bir veya daha fazla morfolojik olarak normal olan fetüsün açıklanamayan ölümleri
3. Ciddi pre-eklampsi veya plasental yetmezliği ile ilişkili 34. gebelik haftasında veya daha genç morfolojik olarak normal bir veya daha fazla fetusun erken doğumu

AFAS'da laboratuvar değerlendirilmesi için lupus antikoagülan ve ACA testi yapmak gerekir. Lupus antikoagülanı olan hastalar sadece ACA pozitif olan hastalardan tromboz

için daha büyük risk altındadır. Çeşitli çalışmalar ACA için > 40 fosfolipid birim düzeyinin venöz tromboz için artmış bir risk faktörünü olduğuna işaret etmektedir.

Kesin AFAS için sınıflandırma kriterleri konusunda uluslararası bir konsensüs 1999 yılında yayımlandı (65). Bu kriterlere göre, en az bir klinik ve bir laboratuvar özelliği tanı için mevcut olmalıdır. Gebelikte AFAS' u varlığı olumsuz gebelik sonucu için önemli bir risk faktörüdür. Tekrarlayan düşükleri olan çiftleri içeren çalışmaların büyük bir meta-analizinde, AFAS sendromu insidansı %15-20 arasında, obstetrik komplikasyon öyküsü ve gebe olmayan kadınlarda yaklaşık insidansı % 5 idi (66). AFAS' u olan kadınların bir sonraki tedavi edilmeyen gebeliklerde düşük oranı % 90 'dır. Henüz AFAS' un hastalarda nasıl ortaya çıktığı belli değildir. Genetik faktörlerin ve enfeksiyonun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çeşitli mekanizmalar anti fosfolipit antikorların gebelik kaybına aracılık ettiği önerilmiştir. Farklı pıhtılaşma proteinlerinin fosfolipidlere bağlanması rol oynayabilir. Fosfolipidlere karşı oluşan antikorlar tromboksani artırabilir ve plasental damarlarındaki prostasiklin sentezini azaltabilir. Oluşan protrombotik ortam vasküler daralmayı, trombositlerin adezyonunu ve plasental infarktı teşvik edebilir (67). Geleneksel olarak, antifosfolipid antikorları ile ilişkili gebelik kaybı tromboz ve uteroplental damar enfarktüsne bağlı oluşmaktadır. Ancak bu bulgular ne evrensel ne de antifosfolipid antikor sendromuna özgüdür. Antifosfolipit antikorlar; trombin oluşumunu önleyerek, trombomodulin-trombin kompleksi tarafından protein C aktivasyonunu azaltarak, protein C kompleksi düzeneğini engelleyerek, etkinleştirilmiş C proteini aktivitesini inhibe ederek ve aktive edilmiş protein C tarafından faktör Va ve VIIIa'nın proteolizini engelleme yolları da dahil olmak üzere protein C yolunun antitrombotik çeşitli bileşenlerine müdahale etmektedir. Önerilen diğer bir mekanizma plasental antitrombotik molekülü, anneksin V' in bozulmasıdır. Anneksin V düzeyleri antifosfolipit antikor pozitif tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların plasental villuslarında azalır. Antifosfolipit antikorları yaralanma ve /veya aktivasyonu ile oluşan kültürlenmiş insan vasküler endotel hücreleri ile etkileşime girer. Trofoblast hücreleri üzerinde daha doğrudan bir etki gösterdiği ve antifosfolipit antikorların erken fetal kayba nasıl neden olabildiği açıklanmaktadır. Antifosfolipit antikorları insan plasental koryonik gonadotropin sekresyonunu inhibe ettiği ve trofoblast hücre yapışma moleküllerinin sentezlenmesini engellediği (a1 ve a5 integrinler ve kadherinler) gösterilmiştir (68). In-vitro çalışmalar, antifosfolipid

antikorlarının endometrial hücre desidualizasyonunda, trofoblast apoptozunu desteklemede, trofoblast füzyonunu azaltmada ve trofoblast invazyonunu engellemede (68) kontrol sinyal ileti yollarına müdahale ettiğini göstermektedir. Bu zayıf trofoblast invazyonu AFAS' lu gebelerdeki geç dönem 2. trimester ve 3. trimesterde artmış preeklampsi ve IUGR riskini açıklayabilir. Antifosfolipid antikorlarının trofoblast fonksiyonu üzerindeki etkileri, düşük molekül ağırlıklı heparin ile in vitro olarak tersine çevrilir (68). Heparinin in vitro olarak, doğrudan antifosfolipit antikorlara bağlandığı gösterilmiştir ve in vivo antifosfolipit antikorların temizlenmesini kolaylaştırabilir (69). Antifosfolipit antikorları kompleman ve enflamatuvar reaksiyonu etkinleştirir; bu etki heparinin profilaktik doz ilavesi ile in vitro olarak tersine çevrilir.

Çeşitli tedaviler aspirin, steroid, intravenöz immunglobulin ve heparin dahil antifosfolipid sendromu olan kadınların hamilelik sonucunu iyileştirmek için girişimlerde kullanılmaktadır. Bir meta-analiz sadece heparin ve aspirin kombinasyonun tekrarlayan düşük olan antifosfolipid sendromlu kadınlarda canlı doğum oranını önemli oranda arttırdığını göstermiştir (70). Bu tedavi sendromu olan kadınlarda % 70'in üzerinde bir canlı doğum oranını sağlar, % 54 oranında da gebelik sonuçları iyileştirir. Randomize kotrollü bir çalışmada antifosfolipit antikorları pozitif olan tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda günlük 75 mg düşük doz aspirin tedavisiyle canlı doğum oranları % 40'a çıkmıştır. Aspirin tedavisine düşük doz heparin eklendiğinde bu oran %70'e çıkmıştır (71).

2.1.7. Trombofilik Bozukluklar

Hamilelik koagülasyon eğiliminde artış durumdur. Hemostazın evrimsel değişiminin avantajı insan için benzersiz hemokoryal plasenta ile ilişkili doğal kararsızlığı önlemektir. Tromboemboli antepartum ve postpartum anne ölümlerinin önde gelen nedenidir. Hemostatik sistemin hem gebelik oluşturulması hem de bakımında önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Bazı yazarlar trombotik eğilimler ve TKG arasında bir ilişki bulmuşlardır. Fetal kayıp için önerilen mekanizmalar trombolitik sistemin engellenmesini, plasental tromboz, plasental enfarktüs, anormal prostasiklin metabolizmasını ve direkt sitotoksik etkileri içerir (72). Maternal intervillöz kan akımı gebeliğin 8. haftasından önce önemli ölçüde gelişmediği göz önüne alındığında, birinci trimester düşüklerinde trombofilik kusurların teorik rolü bazıları tarafından

sorgulanmıştır. Trombofili ve erken tekrarlayan gebelik kaybı arasında açıkça belirgin bir ilişki kurulmuştur. Gebelik ile hiperkoagulabilite patofizyolojisi hamilelik boyunca yaygın damar içi pıhtılaşmada ilerleyici bir durumu içermektedir. Pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, plasenta artan trombin üretiminin kaynağı olan uteroplasental dolaşım seviyesinde başlatılır. Trombosit aktivasyonu ve artmış trombosit yıkımı normal biçimde meydana gelir ve hamile kadınların yaklaşık % 10 da hafif trombositopeni vardır. Aynı zamanda, fibrinolitik sistem plasental plazminojen aktivatör inhibitör tip 2 tarafından devamlı olarak engellenmektedir. Bacaklarda ve gebe uterusunda protrombotik mekanik ve kan akımı değişiklikleri de dahil olmak üzere vasküler durağanlık meydana gelir. Genel etki tromboz riski artışı ile olan bir hiperkoagulabilite durumudur.

Hamileyken antitrombin eksikliği ve aktive protein C direnci olan kişilerde, daha yaygın venöz tromboz gelişebilir. Oral kontraseptif kullanımı ile antitrombin ve protein S düzeylerinde azalma olur. Gebelik sırasında aktive protein C direnci, fibrinojen ve faktör II, VII, VIII, X ve XII'de artma meydana gelirken protein S düzeylerinde azalma olur. Bu net değişim pıhtı oluşumunu, uzamasını ve stabilitesini artırır.

Hamile olmayan TGK olan kadınların da protrombotik durumu olabilir. Bu kadınların trombin antitrombin kompleksi daha yüksek düzeydedir ve bunlar pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu için endotelin kronik uyarıcısıdır. 4-7 hafta arasında aşırı tromboksan üretimi rapor edilmiştir ve 8 ila 11 hafta arasında, bu kadınların prostasiklin düzeyleri TGK öyküsü olmayan kadınlara kıyasla daha düşüktür.

Trombofilinin genel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur. Yıllar boyu bu terim tromboza eğilim yaratan hemostaz hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Daha sonraları aşamalı olarak genetik veya akkiz tromboz gelişimine yatkınlık oluşturan faktörlerin ortaya konması ile bu terim tromboz gelişimine eğilim olarak kullanılmaya başlamıştır. Olumsuz gebelik öyküsü olan kadınlarda pıhtılaşma anormalliklerinin pevalansının ilk çalışmaları 1990'ların ortalarında ortaya çıkmıştır (73). Sık saptanan üç trombofilik mutasyon tespit edilmiştir: Faktör V (Leiden) G1691A; faktör II (protrombin) G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonlarıdır. O zamandan beri birçok yayın bireysel tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda koagülasyon defektlerinin kontrol gruplarından sık olduğunu bildirmişlerdir. En sık

trombofili ile ilişkili obstetrik komplikasyonlar düşük, ölü doğum ve ablasyo plasentadır. Erken ve tekrarlayan fetal kayıp insidansında Faktör V Leiden eksikliği, aktive protein C direnci, protrombin G20210A ve protein S eksikliği gibi kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda artış olduğu ileri sürülmüştür ancak, diğer yazarlar maternal trombofili ile 10. haftadan önceki gebelik kaybı arasında hiçbir ilişki bulamamıştır (74). Oysa başka bir çalışmada partnerlerin birden fazla genetik trombofilik mutasyonların bir sonraki gebelikte düşük yapma riskini artırdığı bildirmiştir (75).

Bireysel genetik trombofilik bozukluklar gebelik sonucunu tahmin etmede küçük değere sahip olduğundan, tekrarlayan düşük olan kadınların değerlendirmek için hemostatik fonksiyonunun sözde küresel belirteçleri kullanılır. Bu testler tekrarlayan düşük olan kadınların gebelik dışında bir protrombotik durumda olduğunu göstermiştir. Araştırmalar, protrombotik durumun sadece uteroplazental damar trombozuna ve sonraki fetal kaybına yol açan gebelik sırasında abartılı bir hemostatik cevap ile sonuçlanmadığını (73,71) ve daha sonra da hayatında iskemik kalp hastalığı riskinin arttığını göstermiştir (76). Farelerdeki in-vitro çalışmalar trombozun trombofilik kusurları olan kadınlarda reproduktif yetmezlik için tek mekanizma olmadığını göstermektedir. Mürin trofoblastları pıhtılaşmayı destekleyen (doku faktörü) ve engelleyen (trombomodülin) birçok glikoproteinlerini eksprese eder. Isermann ve arkadaşları trombomodülin eksikliği olan embriyoların fetal kaybının fetomaternal arayüzde, kan pıhtılaşma kaskadının doku faktörü ile başlatılan aktivasyonun neden olduğu bildirilmiştir (77). Kan pıhtılaşma kaskadı, (a) trofoblast apoptosisini teşvik etmek için aktive edilmiş bir proteaz reseptörler sinyal yoluyla ve (b) trofoblastların apoptozu hızlandıran fibrinojen yıkım ürünlerin üretimini uyararak aşırı trombin oluşumuna yol açar (77).

En yaygın kalıtsal trombofililer faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu, faktör II-protrombin mutasyonu (G20210A) ve MTHFR C677T ve A1298C gen mutasyonu'dur. Olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili en sık edinsel hiperkoagülabilitate faktörleri antifosfolipid antikorları, aktive protein C direnci ve hiperhomosisteinemi'dir. Tekrarlayan düşük ile ilişkili olan hiperkoagülabilitate durumuna yol açan diğer olası anormallikler; antitrombin eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliğidir. Bütün bu birinci ve ikinci hiperkoagülabilitate durumları venöz tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Arteriyel tromboz hiperhomosisteinemi, AFAS ve lupus antikoagülan ile birlikte rapor

edilmiştir. Trombofilik durumlarının kombinasyonu TKG riskini artırdığı görülmektedir (73).

2.1.7.1 . Faktör V Leiden G1691A Mutasyonu

Leiden mutasyonu, bu faktör V molekül içinde 506. pozisyonunda arginin ve glutamin amino asitlerinin yer değiştirmesinin sebep olduğu Faktör V geninde tek bir nükleotid değişimidir. Normal pıhtılaşmada, aktive protein C faktör Va ve VIIIa' yı belirli bölgelerden bölme ile inaktive eder. Faktör V mutasyonu varlığında, bu faktörün parçalanması inhibe edilir, gelişmiş trombin oluşumuna ve artmış pıhtı oluşumu yol açmaktadır.

Mutasyonun kalıtımı otozomal dominanttır. Beyazlar içinde faktör V Leiden mutasyon sıklığı % 3-8 ve 1000 kişide bir homozigottur. Faktör V Leiden mutasyonu Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar ve Kızılderililer'de nadirdir. Aktive protein C direnci olan hastaların büyük bir kısmında faktör V Leiden heterozigottur. Gebelikte kazanılmış aktive protein C direnci, daha önce oral kontraseptif kullanımı ve antifosfolipit antikor sendromu mevcudiyetinde olabilir. Heterozigot durum, yaşam boyu yedi kat artmış tromboz riski ile ilişkilidir, oysa homozigot durum yaşam boyu tromboz riskini 50-100 kat artırır. Venöz tromboz tanısı konulan hastaların % 20-50' sinde heterozigot faktör V Leiden olacaktır. Laboratuvar taraması aktive edilmiş protein C direnç testiyle başlamalıdır. Aktive protein C oranı 2.0' dan az olması durumunda, faktör V Leiden mutasyon testi yapılmalıdır.

Oral kontraseptif hapı alan kadınların ve hamile heterozigot kadınların tromboembolizm için 15 kat artmış riski vardır. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılığa sahip idiyopatik tekrarlayan düşükleri olanların kontrollere göre fetal kayıp ve ölü doğum riski daha fazladır (78). Heterozigot mutasyonu ve kazanılmış aktive protein C direnci olanlar fetal kayıp veya düşük için iki kat daha yüksek riske sahiptir. Genetik trombofilik kusurları olan kadınlarda tedavi edilmeyen gebeliklerin sonucu üzerine birkaç prospektif veri bulunmaktadır. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu ve açıklanamayan ilk trimester tekrarlayan düşüğü olan 19 kadını içeren yayınlanan çalışma; normal Faktör V genotipli tekrarlayan gebelik kaybı olan 100 kontrol kadın

grubuna göre canlı doğum oranının önemli ölçüde düşük (% 37.5) olduğunu göstermiştir (78).

2.1.7.2 . Protrombin G20210A Mutasyonu

1996 yılında trombofili etiolojisine dahil olan ek bir faktör keşfedilmiştir: protrombin geninin 20210 nükleotid pozisyonunda bir nokta mutasyonu (G→A) olmuştur. Bu mutasyon yüksek plazma protrombin konsantrasyonları artmış trombin üretimi, venöz ve arteriyel trombotik hastalık riski ile ilişkilidir. Heterozigot mutasyon beyaz nüfusun % 2-3'ünde bulunmaktadır. Derin ven trombozu ile başvuran hastalarda, yaklaşık % 6-18'inde G20210A polimorfizmi için pozitifdir.

Birinci trimester gebelik kaybı olan ABD'de 100'den fazla kadını içeren gözlemsel bir çalışmada anlamlı olarak kontrol gruplarına göre daha sık protrombin mutasyonu bulunmuştur (79). Üç veya daha fazla erken gebelik kaybı olan 87 Orta Doğulu kadında yapılan bir çalışmada protrombin mutasyonu ile gebelik kaybı arasında bir ilişki gösterilmemiştir (80) .

2.1.7.3. Hiperhomosisteinemi – MTHFR Mutasyonu

Bir patolog olan Mc Cully, yaklaşık 30 yıl önce artmış homosistein düzeyleri ve arteriyel hastalık arasında bir bağlantı olduğunu ilk ileri sürmüştür. Son zamanlarda hiperhomosisteinemi hem venöz hem de arteriyel tromboz için risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. TGK olan kadınlarda yüksek kan homosistein birlikteliği gösterilmiştir (81). Elde edilen kanıtlar sülfür içeren bir amino asit olan homosisteinin çeşitli gelişimsel bozukluklarda bir rol oynadığını düşündürmektedir. İki ana faktör insanlarda homosistein konsantrasyonu etkileyebilir: diyet (folat ve B12 vitamini ağırlıklı alımı) ve folat ve vitamin B12 bağımlı homosistein metabolizmasında yer alan taşıma proteinlerini veya enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerdir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz tek karbon metabolizmasında rol alan anahtar bir enzimdir. 5,10 Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR), 5,10 Metilentetrahidrofolatı 5-Metiltetrahidrofolata dönüştürür. 5 - Metiltetrahidrofolat methioninin vitamin B12 bağımlı homosisteinİN remetilasyonuna katılmaktadır. 5 - Metiltetrahidrofolat methionin sentezi için homosisteine metil grubunu verir. MTHFR gen polimorfizmleri sıklıkla hiperhomosisteinemi ile ilişkilidir.

MTHFR enzimin aktivitesi, MTHFR C677T heterozigot taşıyıcılar arasında % 35 oranında homozigot taşıyıcılar arasında %70 oranında azalır iken, A1298C polimorfizmi olanlarda MTHFR enzimin aktivitesinin daha az oranda azaldığı ama C677T mutasyonu ile aynı ölçüde olmadığı gösterilmiştir (82). Bu azalma, dolaşımda homosistein birikmesi ile sonuçlanır ve homosisteinin metionine dönüşümünü azaltır.

İki sık polimorfizm Metilentetrahidrofolat redüktaz geni için tespit edilmiştir. 1995'de ilk defekt, termolabil MTHFR C677T polimorfizmi tespit edilmiştir. MTHFR C677T polimorfizminin popülasyon sıklığı, etnik ve bölgesel farklılıklar gösterir. Alel sıklığı Kaliforniya'da yaşayan İspanyollarda, İtalya'da ve Colombialılarda yüksek, ABD'de siyahlar arasında ve Sahra-altı Afrika'nın bazı bölgelerinde düşüktür. MTHFR C677T homozigosite insidansı benzer bir değişkenlik göstermektedir. Beyaz nüfusun yaklaşık % 10- 20'inde görülen bu mutasyon için homozigosite sıklığı % 10'a yaklaşır. Avrupa'da Kafkasyalılar arasında C677T homozigosite sıklığı İtalya'da % 18, Almanya'da % 7.8, Hollanda'da % 8.9, Fransa'da % 9.8, Norveç'te % 9.5, İsveç'te % 10.3 arasında değişmektedir. İrlanda ve İngiltere'de, homozigosite frekansları sırasıyla 10.8 ve % 13.2'dir. Kanada'da Kafkasyalılar arasında homozigosite sıklığı % 14.3 olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde, % 11.9, Brezilya'da % 10.3 ve Avustralya'da % 10,7 'dir. Japonya'da homozigosite sıklığı % 11.5 'dir. Kaliforniya'da İspanyollar arasında, C677T homozigosite sıklığı % 20.7 ve Kolombiyalılar arasında % 25.3'dir. Amerikan Kızılderilileri arasında C677T homozigosite sıklığı % 1.2 ile 20.5 arasında değişmektedir. Türkiye'de homozigosite sıklığı % 9.6' dır (83). Türkiye'de MTHFR C677T heterozigot insidansı % 42.9' dur (83). Heterozigot durumda, homosistein düzeyleri genellikle normal ya da hafifçe yükselmiş bulunmaktadır. Ancak homozigot hastalarda anlamlı homosistein düzeylerinde artış olabilmektedir. B vitamin eksiklikleri ile kombine edildiğinde, heterozigot C677T hastalarda sıklıkla homosistein düzeyleri artmaktadır.

MTHFR geninin ikinci bir polimorfizmi MTHFR A1298C gen polimorfizmi 1998'de tarif edilmiştir. MTHFR A1298C mutasyonu Hollanda popülasyonunda % 33 sıklıkta görülmektedir. Kanadalılar (84) ve Hollandalılar (85) arasında homozigosite sıklığı yaklaşık % 9'dur. Türkler arasında sıklığı % 10' dur (83). MTHFR C677T/A1298C bileşik heterozigosite sıklığı Kanada'da % 15 (84), ABD'de % 17 ve Hollanda'da % 20 (85), Türkiye'de % 21.6' dır (83). Son çalışmalar Batı toplumlarında abortus ile

sonuçlanmış gebeliklerde MTHFR mutasyonlarının yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir (86). MTHFR C677T ve A1298C kombine heterozigositesi hiperhomosisteinemi ve plazma folat düzeylerinin azalması ile sonuçlanır.

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan bir sülfhidril esansiyel olmayan bir amino asittir. Homosistein düzeyleri bazı kalıtsal ve kazanılmış koşullarda artmıştır. Hiperhomosisteinemi venöz ve arteriyel tromboz gelişimi ile ilişkilidir. Kandaki homosisteinin yükselmesi nöral tüp defektleri, plasenta dekolmanı plasental infarktlar, intrauterin büyüme geriliği ve tekrarlayan spontan abortus riski dahil olmak üzere birçok gebelik ile ilgili komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (87). Maternal hiperhomosisteinemi hasarlı koryon villus vaskülarizasyonu ile embriyonik gelişmeyi engellediği öne sürülmüştür (88). 16. gebelik haftasından önce MTHFR ve gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde, zayıf bir ilişki olduğunu, ancak, yüksek açlık plazma homosistein düzeyleri ve erken gebelik kaybı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu önermektedir.

Folat eksikliği hiperhomosisteineminin en yaygın kazanılmış nedenidir. MTHFR mutasyonu olan kadınlarda, hiperhomosisteinemi sadece folat eksikliği olması ya da şiddetli B6 vitamini ve B12 eksikliğinin bulunması durumunda belirgin olabilir. Birçok durumda, yüksek homosistein özellikle vitamin B6, B12 ve folatın temel beslenme eksikliklerinden kaynaklanmaktadır. Yeterli folat takviyesi mutasyonun fenotipik ekspresyonunu engelleyebilir. Plazma homosistein düzeyleri ve damar hastalığı arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Homosistein düzeyleri <9 mmol / L düşük risk ile; 9 ila 14 mmol / L seviyelerinin ılımlı riski ile ve > 14 mmol / L düzeyleri yüksek risk ile ilişkilidir. Birçok laboratuvar 5 ila 10.4 mmol / L açlık homosisteini normal aralık olarak rapor etmektedir.

Artmış homosistein konsantrasyonunun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir. Bununla birlikte bu yönde etkili madde folik asittir (89). Folik asidin, vitamin B6 ve vitamin B12 ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir. Folik asit, vitamin B12 ile birlikte kullanılırsa, plazma homosistein seviyesini %32, tek başına kullanılırsa %25 oranında düşürür. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400 µg'lık doz arasında fark bulunmamıştır. Bu nedenle günlük olarak

alınan ve 400 µg folat içeren multivitamin preparatlarının (içinde B6 ve B12 vitamini olan) tedavi için yeterli olduğu ileri sürülmektedir (89).

2.1.7.4. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin, doğal olarak oluşan antikoagülan özellikleri ile karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür. Pıhtılaşma sisteminin en önemli fizyolojik inhibitörü ve aynı zamanda faktör Xa, IXa, XIa ve trombini inaktive eder. Heparin antitrombine bağlanır ve büyük ölçüde aktivitesini hızlandırır. Damar duvarı ve endotelial hücrelerde heparin benzeri moleküller antitrombin reaksiyon oranını arttırmaktadır.

Antitrombin eksikliğinin iki temel tipi kabul edilmiştir. Tip I eksiklikleri antijen seviyelerinde azalma ve işlevde azalma ile kantitatifdir. Bu eksiklikler bozulmuş senteze, kusurlu sekresyona veya kararsız antitrombine ikincil oluşmaktadır. Tip I eksiklikleri büyük gen delesyonları, nükleotid değişiklikleri, inversiyon ya da delesyonlardan kaynaklanır. Tip II antitrombin defektlerinde normal antijen seviyelerinin niteliksel eksiklikleri vardır ve fonksiyonu azalmıştır. Bu eksiklikler proteaz inhibitör aktivitenin anormallikleri ya da heparin-bağlanma yerindeki anormalliklerine ya da her ikisine bağlı ikincil olarak gelişirler. Tip II eksiklikleri işlevsiz bir proteine yol açan tek bir amino asit değişikliği ile nokta mutasyonu neden olur. Tip I ve tip II antitrombin eksikliği için 80'den fazla farklı mutasyon tespit edilmiştir. Antitrombinin kazanılmış eksiklikleri kombine oral kontraseptif alan kadınlarda tespit edilebilir. Diğer yaygın kazanılmış eksiklik durumları cerrahi, karaciğer hastalığı, iltihaplı bağırsak hastalığı ve enfeksiyondur. Klinik açıdan, antitrombin eksikliği her türlü fonksiyonel testlerde azalmış olacaktır.

Antitrombin eksikliği otozomal dominant şekilde kalıtılır. Normal plazma aktivitesi normalin % 80 ile 120 'sidir. Çoğu heterozigot bireyin normal antitrombin seviyeleri % 40-60 arasındadır. Heterozigot taşıyıcılarının sıklığı 2000-5000'de bir olduğu tahmin edilmektedir. Heparin bağlanma işlevi eksiklikleri ile olan Tip II defektler 1000 kişinin üçünde meydana gelir. Antitrombin eksikliği venöz tromboembolili hastaların % 1'inde, yaşam boyu tromboz riski % 20-50 'dir. Kalıtsal trombofililerin en trombojenik olanıdır

(90). Antitrombin eksikliği ölü doğum ve fetal kayıp için risk artışı ile ilişkili olmuştur (73).

2.1.7.5. Protein C Eksikliği

Protein C, karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı bir serin proteaz inhibitörüdür. Endotel hücre yüzey proteini trombomodüline bağlanan Protein C, serbest protein S in bağlanmasıyla aktive edilir ve trombin tarafından aktif proteaza dönüştürülür. Protein C, aktif faktör V (Va) ve faktör VIII (VIIIa)'nın proteolizi ile koagulasyon akışını düzenler. Protein C eksikliğinde faktör Va ve VIIIa'nın bozulmuş inaktivasyonuna sekonder düzensiz fibrin oluşumu meydana gelir. Aktive protein C de fibrinolizisi teşvik eder ve pıhtı lisisini hızlandırabilir.

Protein C eksikliği otozomal dominant şekilde kalıtsaldır. 160 den fazla farklı mutasyon tespit edilmiştir. Protein C eksikliği birçok mutasyon ile beraber olabildiği halde iki temel fenotip gözlenmektedir. Eksikliğin iki tipi kabul edilmektedir. Tip I yetersizliğin en yaygınıdır ve azalmış protein sentezi veya düşük stabiliteye sekonder azalan antijen düzeyleri ile ilişkilidir. Protein C'nin aktivitesi düşüktür çünkü protein azdır. Tip II yetersizliği, normal antijen seviyeleri ile karakterizedir, ancak protein bir şekilde kusurlu olduğu için, proteinin fonksiyonu düşüktür. Böylece protein C yetersizliğinde klinik tarama fonksiyonel testler ile başlamalıdır.

Genel popülasyonda protein C eksikliği prevalansı % 0,15-0,8 ve venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda % 2,7-4,6 dır. Normal C proteini etkinliği normalin % 60-180 arasında değişmektedir. Protein C art arda % 55 altında ise eksikliği kesindir. Protein C yetersizliği, ikinci trimester düşük yapma ve ölü doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (73)

2.1.7.6 . Protein S Eksikliği

Protein S hepatositler, endotel hücreleri, megakaryositler, böbrek, beyin ve testis hücrelerinde sentezlenen K vitaminine bağımlı bir serin proteaz inhibitörüdür. Protein S aktive edilmiş protein C'nin başlıca kofaktörüdür ve eksikliği durumunda artan fibrin oluşumu ile protein C eksikliğini taklit eder. Protein S, aynı zamanda faktör Va, VIIIa ve

Xa' ya doğrudan bağlanır ve onları inhibe edebilir. Protein S, plazmada iki ayrı şekilde bulunur. Serbest form, total protein S'in % 35-40' ını oluşturmaktadır geri kalanı ise C4b bağlama proteinine bağlanmış bir biçimde bulunur. Sadece serbest protein S protein C için bir kofaktör olarak kullanılır.

Protein S eksikliği, otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve genel nüfusun % 0,1-0,2'sinde bulunur. Protein S eksikliği venöz tromboemboli olan hastaların % 2- 3'ünde nedensel faktördür. Üç tip protein S eksikliği bildirilmiştir. En yaygın tip I eksikliği, normal protein S antijeninde bir azalma vardır ve aktivitesi azalmıştır. Nadir görülen tip II eksikliği düşük aktivite ama normal serbest ve total protein S düzeyleri ile karakterizedir. Tip III eksikliği normal bir antijen seviyesi ile düşük serbest protein S ile karakterize ve protein S' in etkinliği azdır. Protein S eksikliği için klinik tarama fonksiyonel testler ile başlamalıdır.

Gebelik, C4b bağlanan proteinin miktarını artırarak ve serbest protein S miktarını azaltarak protein S' i azaltır. Kazanılmış protein S eksikliği oral kontraseptif hap alan kadınlarda, diyabet, lupus antikoagülan, karaciğer hastalığı, orak hücre hastalığı ve iltihabi bağırsak hastalığı olanlarda görülür.

2.2. TANI

TGK'nın tanısız değerlendirilmesinde öykü, fizik-pelvik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılır.

2.2.1. Öykü ve Muayene

Tüm gebelik kayıplarının hangi haftada olduğu ve düşük öncesi fetal kalp atımının görülüp görülmediği ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Erken haftalarda olan TGK'da olası neden daha çok genetik anormallikler iken, ileri haftalardaki kayıplarda anatomik ve immünolojik nedenler daha olasıdır. Herhangi bir çevresel toksin, radyasyon, ilaç maruziyeti ve bilinen jinekolojik- obstetrik infeksiyon sorgulanmalıdır. Hikayede antifosfolipid antikor sendromunu düşündüren bulguların (tromboz öyküsü gibi) olup olmadığı, eşler arasında akrabalık olup olmadığı (varsa derecesi), endokrin disfonksiyonu düşündüren adet düzensizliği, anatomik anormalliği düşündüren anormal kanama paternleri ve bu kayıplar için uygulanan tanısız testler ve varsa tedavi

yaklaşımları da hikayede değerlendirilmelidir. Özgeçmiş ve soygeçmişte ailede TGK öyküsü, embriyonik veya fetal kayba neden olabilecek sendrom varlığı, herhangi bir sistemik hastalık bulgusu veya öyküsü, herhangi bir uterin müdahale öyküsünün olup olmadığı (asherman sendromu açısından) da sorgulanmalıdır (35).

Fizik-pelvik muayene

Fizik muayenede hirsütizm, galaktore, tiroid disfonksiyonu ve diyabet gibi sistemik hastalık bulguları, pelvik muayenede ise genital sistemin anatomik bozuklukları araştırılmalıdır (35).

Retrospektif çalışma sonuçlarına göre maternal obezite ile ilk trimester ve tekrarlayan düşük insidansı arasında ilişki mevcuttur. Beden kitle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan olgularda TGK daha çok görülmektedir. Düşük oluşumundan obezite ve onun neden olduğu insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle ilk tedavi yaklaşımında diyet ve egzersiz tedavisinin önerilebilmesi için muayenede beden kitle indeksi ölçülmelidir.

2.2.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

2.2.2.1. Kromozom Analizi

TGK ile ilişkili parental kromozom anomalilerinden en sık görüleni dengeli translokasyonlardır. Klinik olarak saptanabilen gebelik kayıplarında en sık neden kromozom anomalileridir. Klinik olarak tanınan gebeliklerde gebelik kayıplarının en azından %50'sinde neden kromozom anomalisidir. Geniş serili araştırma sonuçlarına göre, 14 haftaya kadar olan abortusların değerlendirilmesinde kromozom anomalisi oranı %66 civarındadır. Karyotip analizinin missed abortus olan olgularda düşük öncesi koryon villus örnekleme ile değerlendirilen olgularda bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Sitogenetik anormallik saptanan spontan abortus olgularında en sık görülen kromozom anomalisi otozomal trizomilerdir. Monozomi X ise tek kromozom anomalileri grubunda en sık görülenidir. Tüm bu bilgiler ışığında birçok yazar TGK olgularında, hem parental kromozom analizi hem de fetal ürünlerden direkt veya anne periferik kan örneklerinden indirekt kromozom analizi yapılmasını önermektedir.

2.2.2.2. Uterin Değerlendirme

Klasik olarak tüm mülleryan kanal anomalileri izole spontan düşüklere ve TGK'ya neden olabilir. İntrauterin septum ve prenatal dietilstilbesterol maruziyeti sonucu oluşan uterin anomalileri ile daha güçlü ilişki söz konusudur. İntrauterin septumu olanlarda spontan abortus riski % 60-70 civarındadır (37). Olası anatomik defektlerin ortaya çıkarılabilmesi için birinci basamak tetkik olarak histerosalpingografi veya sonohisterografi önerilir. Sonohisterografi, endometriyum hakkında histerosalpingografiye göre daha ayrıntılı bilgi vermesi nedeniyle tercih edilmelidir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda nispeten daha invaziv ve pahalı testler olan histeroskopi, laparoskopi ve gerekli olursa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Histeroskopi intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart olup, hem tanısallık hem de tedavi amaçlı kullanılabilir (septum kesilmesi gibi). Ancak günümüzde birinci basamak tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılması önerilmektedir. Transvajinal ultrasonografi özellikle gebelik durumunda, diğer testlerin uygulanamadığı durumlarda, myom, adneksiyel kitle, alt genital sistem anomalileri ve uterin septum tanısında yararlıdır. MRG; ultrasonografi veya histerosalpingografide bikornuat ve septat uterus şüphesi olan olgularda yararlıdır.

2.2.2.3. Endokrin Değerlendirme

Normal gebeliğin erken dönemde plasenta oluşmadan önce desteklenmesi için korpus luteumdan progesteron salgınır. Bu progesteronun yetersiz sentezlenmesi durumunda luteal faz defekti olur. Endometriyal biyopside saptanan histolojik günleme ile adet takvim günlemesi arasında iki günden fazla fark olduğu durumda luteal faz defektinden bahsedilir. Buna ek olarak luteal dönemde düşük progesteron düzeylerinin saptanması ile de luteal faz defekti tanısı konabilir. Ancak luteal faz yetmezliğinin patolojik bir durum olduğunu destekleyen sınırlı sayıda veri olması nedeniyle TGK olgularının değerlendirilmesinde bu testlerin kullanılması önerilmemektedir (35).

İyi kontrollü diyabeti olan olgularda düşük oranının artmadığı bilinmektedir. Ancak erken gebelik döneminde HbA1c düzeylerinde yükseklik olan olgularda fetal ölüm ve spontan abortus ihtimali artmaktadır. Yinede altta yatan diyabeti ve klinik olarak

diyabeti düşündüren bulguları olmayan olgularda diyabet taraması önerilmez. Çünkü sadece kötü kontrollü diyabet düşüklere neden olabilir (47).

Hipotiroidi ve hipertiroidi durumlarının her ikisi de üreme fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu için; TGK olgularında özellikle subklinik hipotiroidi tanısı için serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı araştırmalarda antitiroid antikorlarının da gebelik kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ancak randomize çalışmaların sonuçlarına göre, antitiroid antikorlarının TGK ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir ve ayrıca antitiroid antikor pozitifliğinin günümüzde etkin tedavisi de mevcut değildir (49). Bu nedenle tiroid otoantikor taramasının da TGK değerlendirmesi güncel algoritmasında yeri yoktur.

Hiperprolaktineminin korpus luteum fonksiyonunu bozduğu ve erken gebelik ürününün gelişmesini etkilediği, gebelik kaybı ile sonuçlanan olgularda erken gebelik döneminde prolaktin düzeyinde yükseklik olduğu bilinmektedir. Ancak gebelik döneminde hiperprolaktinemi tedavisi verilen ve verilmeyen olguları içeren randomize kontrollü çalışma sonuçlarına göre gebelik kaybının önlenmesi açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Bu nedenle rutin prolaktin taramasının yararı yoktur.

Polikistik over sendromu (PCOS) olgularının %36- 56'sında TGK saptanmaktadır. PCOS olgularında gebelik kaybı lüteinize hormon (LH), testosteron, androstenedion artışı ve insülin direncine bağlanmaktadır. Bunun yanında fertil gruba göre de sadece insülin direnci (PCOS olmadan) olan olgularda da TGK sıklığı artmaktadır. Hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artış, uterin vasküler dirençte düşüklük yaratarak gebelik kaybına neden olduğu düşünülmektedir (72). PCOS ve insülin direnci olgularına metformin verilmesinin implantasyon oranlarında düzelme yapması ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, metformin tedavisinin yararlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (91). Bu nedenle seçilmiş olgularda klinik/laboratuar olarak PCOS açısından değerlendirme yapılması önerilebilir.

2.2.2.4. İmmünolojik Durumun Değerlendirilmesi

Gebelik kayıplarında bir diğer suçlanan etken fetusun immünolojik olarak rejeksiyonudur. TGK olan gebe olmayan olguların endometriyumunda yüksek oranda

doğal öldürücü [naturel killer hücreler (CD16'CD56 eksprese eder)] hücreler saptanmıştır. Normalde endometriyumda daha çok CD56 bright doğal öldürücü hücre bulunur ve bunların trofoblast öldürücü etkisi çok az olup, trofoblast büyüme ve gelişmesini destekler. Birçok çalışmada desiduada CD56 bright doğal öldürücü hücre defekti ve periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek doğal öldürücü hücre sitotoksitesi (CD56dim) durumu düşük riskini arttırmaktadır. Bunların yanında uterin makrofaj ve dendritik hücrelerin de TGK ile ilişkisi vardır. Periferik kanda CD56dim/CD56bright oranındaki artış açıklanamayan TGK ile ilişkili olabilir (92).

Sitokinler immün sistemin çalışmasını sağlayan, onları kontrol eden aracı ürünlerdir. Th1 hücresinden interlökin (IL)-2, interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α salınırken, Th2 hücresinden IL-4 ve IL-10 salınır. Bir çalışmaya göre; TGK olgularında gebelik öncesi dönemde periferik kan mononükleer hücrelerde ve endometriyal hücrelerde, düşük zamanında desidua hücrelerinde daha çok Th1 sitokinleri salınmaktadır. Ancak meta-analiz sonuçlarına göre TGK'da IL-10, IFN- γ ve TNF α düzeylerinde artış saptanmıştır (93).

HLA-G (insan lökosit antijeni) invaziv trofoblast hücrelerinde sentezlenir ve mononükleer hücrelerden sitokin üretimini kolaylaştırır. Serumda çözünebilir düzeylerinin ölçülmesi gebelik başarısını ön görmeye önemlidir. Spesifik HLA-G alleli içeren TGK olgusunda başarılı gebelik elde etme şansı düşüktür. HLA-D1 ve HLA-DR3 alleli içeren olgularda TGK riski artmıştır.

2.2.2.5. İnfeksiyöz Etiyoloji Açısından Değerlendirme

Birçok maternal infeksiyon (viral, bakteriyel, zoonotik ve fungal) teorik olarak gebelik kaybına neden olabilir. Bakteriyel vajinoz, Chlamydia trachomatis ve Mycoplasma infeksiyonlarının TGK ile ilişkisi araştırılmış ancak kesin ilişki gösterilememiştir. Bunun yanında herpes, sitomegalovirüs gibi virüslerin yanında toksoplazma direkt fetus ve plasentayı infekte edebilir. Ancak rutin servikal klamidy, mikoplazma kültürü, vajinal bakteriyel vajinoz kültürü, toksoplazma ve diğer viral infeksiyon serolojisinin çalışılmasının TGK olgularının değerlendirilmesinde yararı yoktur (29).

2.2.2.6. Trombofililerin Değerlendirilmesi

Trombofililerin gebelikte maternal venöz tromboembolizmlerin yarısından fazlasında sorumlu olduğu düşünüldüğü için, önemli bir kişisel geçmişi ya da tromboembolik hastalık öyküsü olan hastalarda test edilmelidir. Test aynı zamanda ölü doğum, TKG veya bir aile üyesinin trombofili teşhisi sonrası gibi obstetrik komplikasyonlara göre istenebilir. Önerilen değerlendirmeler aşağıdaki gibidir:

1. Aktive protein C rezistans direnci >2.0 normal seviyelerde olan pıhtılaşma testi kullanılarak Faktör V Leiden taraması. Aktive edilmiş protein C direnci oranı <2.0 ise, faktör V Leiden mutasyonunun genotipi elde edilmelidir.
2. DNA analizi kullanılarak protrombin G20210A gen mutasyonu.
3. % 80-120 arasında normal seviyelerine sahip antitrombin aktivitesi.
4. % 60-140 arasında normal seviyelerine sahip Protein S aktivitesi.
5. % 60-180 arasında normal seviyelerine sahip C proteini etkinliği
6. Açlık plazma homosistein seviyesi, normal değeri 5 ve 10.4 mmol / L arasındadır. Düzeyleri yüksek ise, MTHFR DNA mutasyon analizi yapılmalıdır.
7. Anti fosfolipit antikorları Lupus antikoagülan ve ACA içerir. Antifosfolipit antikor seviyeleri 40 fosfolipid birimleri üzerinde olduğu takdirde, tromboz için daha özel olabileceğini göz önüne alındığında, b2-glikoprotein antikorları için testler verilmelidir.

Pıhtılaşma yolu karmaşıklığından, test sayısının fazlalığından ve test sonuçlarının değiştirdiği bilinen dış faktörlerden dolayı, tek bir testle birden fazla faktörleri değerlendirmek ve küresel bir test geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

2.2.2.7. Antifosfolipid sendromu açısından değerlendirme:

Antifosfolipid sendromu TKG olgularının %5-15'inde görülür. Antifosfolipid sendromunda gebelik kaybı için altta yatan mekanizma plasental vasküler trombozdur. Antifosfolipid antikorları/ β 2-glikoprotein kompleksleri maternal spiral arterlere

trofoblast proliferasyon ve invazyonunu inhibe eder ve plasentada geniş infarkt, nekroz ve trombozlara neden olur. Antikardiyolipin IgM ve IgG antikorları, lupus antikoagülanı da bu etkilere neden olmaktadır. Antifosfolipid tanısı için aşağıda verilen klinik ve laboratuvar kriterlerinden birer tanesinin sağlanması gerekmektedir (35):

- Üç adet ilk trimestır kaybı veya
- Bir midtrimestır kaybı veya
- Otuzyedı haftadan evvel doğumu gerektiren ciddi preeklampsi, IUGR veya ablasyo varlığı

ve aşağıdaki laboratuvar bulgularının en az oniki hafta arayla alınan iki örnekte pozitif olması:

- Antikardiyolipin antikorları veya
- Lupus antikoagülanı.

2.3. TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBINDAKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.3.1. Psikolojik Faktörler

Düşükler anksiyete, depresyon, inkar, öfke, evlilik bozulması, kayıp ve yetersizlik duygusu olarak belirgin duygusal tepkilere neden olabilir. Bağışıklık sistemini etkileyen çeşitli psikososyal faktörler bu sözde psiko nöro endokrin ağın düşükle ilgili olduğunu ileri sürmüştür. Elbette, stres farelerde düşüğe neden olur ve CD8 + T hücreleri seviyesini yükseltir, TNF- α ve triptaz-pozitif mast hücreler, sporadik düşüğün ve yüksek stres puanı kadınların endometriyumlarında bildirilmiştir (94). Ayrıca, temel depresif belirtiler ve daha sonraki düşük arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Birçok randomize olmayan çalışma erken gebelikte psikolojik desteğin sözde açıklanamayan düşük yapan kadınlarda düşük oranını azalttığı bildirilmiştir (95) .

2.3.2. Progesteron

Progesteron ovulasyon zamanında bir over folikül rüptüre olmasından sonra overde oluşturulan korpus luteum tarafından ağırlıklı olarak salgılanır. Progesteron, embriyo

implantasyonu için gerekli olan endometriyumda salgısal değişiklikleri uyarır bu nedenle düşüklerin, ya menstrüel döngünün ovulasyon sonrası fazında ya da gebeliğin erken fazında progesteronun yetersiz salgılanması nedeniyle olabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla progesteronlar düşükleri önlemek amacıyla, gebeliğin erken ilk trimesterde başlayarak kullanılmaktadır. İki meta-analiz progesteron kullanımının sporadik düşük olan kadınların kayıp oranını azaltmadığını göstermiştir. Ancak, tekrarlayan düşük olan kadınların bir alt grup analizinde ilk trimesterde progesteron kullanımının yararlı olabileceğini önerilmektedir (56). Bu progesteronun immünomodülatör eylemleri ile açıklanabilir.

2.3.3. Metformin

Metformin gibi insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların, hiperinsülinemisi azalttığı, polikistik over sendromundaki endokrinolojik anomallikleri düzelttiği ve endokrin, metabolik ve reproduktif işlevinin normalleşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Küçük retrospektif çalışmalar hamilelikte metformin kullanımı polikistik over sendromu olan kadınlarda düşük yapma oranında bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (54). Bununla birlikte, metformin etkisi, iyi tanımlanmış büyük bir kohortu olan tekrarlayan düşük olan kadınların prospektif, plasebo kontrollü bir çalışmada test edilmesi gerekmektedir.

2.3.4. İmmünomodülasyon

Tekrarlayan düşük olan bazı kadınlara, intravenöz immüloglobülin, anti-TNF- α ilaçlar ve sözde aşırı bağışıklık tepkisini azaltacak glukokortikoid verilmektedir. Bu müdahaleler kanıtlara dayanmayanmamakta ve ayrıca potansiyel morbiditeye neden olabilmektedir (96). İntravenöz immunglobulin bir araya toplanmış kan ürünü ve anafilaktik yanıt, ateş, kızarma, kas ağrıları, bulantı ve baş ağrısı ile ilişkilidir. Anti-TNF- α ajanları lenfoma gelişimi, tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği ve sistemik lupus eritematozusa benzer sendromlar ile bağlantılı olmuştur. TNF- α , fetal antijenlere karşı maternal bağışıklık yanıtı için bir tetikleyici olarak ve bir sitokin olarak görülür, anti-apoptotik sinyal yollarının ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde başka rolleri de vardır. TNF- α fare çalışmalarında TNF- α 'nın embriyo gelişimini etkileyen ve yapısal

anormallikleri önlemeye yardımcı olabileceğini önermektedir. Gebelik döneminde glukokortikoidler membran rüptürü ve preeklampsi ve gestasyonel diyabet gelişimine ikincil erken doğum riski ile ilişkilidir.

2.3.5. Embriyo Anöploidi Taraması

Anöploidi düşüğün en sık nedenidir. İn-vitro fertilizasyon preimplantasyon embriyoların floresan in-situ hibridizasyon kullanarak, anöploidi için taranmasına imkan sağlar. Yaş eşleştirilmiş kontrollere göre tekrarlayan düşük olan kadınlarda embriyo anöploidi oranı daha yüksek olmasına rağmen, anöploidi tarama ve kromozomal olarak normal embriyo replasmanı canlı doğum oranını arttırmamaktadır (97). Ayrıca, in-vitro fertilizasyon ve aneuploidi taraması sonrası, 37 yaşından önce tekrarlayan düşük yapan kadınların sadece % 26 canlı doğum oranlarına sahiptir. Buna karşılık, spontan gebelik sonrası canlı doğum oranı % 75'tir.

2.3.6. TGK'da Trombofililerin Tedavisi

TGK tedavi nedene yönelik olmalıdır. Tedavi yokluğunda açıklanamayan tekrarlayan düşüklere olan çoğu çiftler için nihai başarılı gebelik göz önüne alındığında, onlara invaziv ve pahalı, özellikle kanıtlanmamış tedavileri tavsiye etmek zordur. Açıklama ve uygun duygusal destek, muhtemelen tedavinin en önemli iki yönüdür.

Bazı kalıtsal ve edinsel hiperkoagülabilité durumları ve TGK arasındaki ilişki (faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, anti fosfolipit antikorları) açıkça görünüyor olmakla beraber diğerleri ile TGK arasındaki ilişkisinin açığa kavuşturulması gerekiyor (35). Çeşitli çalışmalar antikoagülasyonun hem fetal ve hem de maternal sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir.

2.3.6.1. Heparin

Heparin ve yapısal olarak ilgili heparan sülfat, tipik haliyle tromboz önleyici maddeler olarak sınıflandırılır ve fetomaternal ara yüzde işlev gören özelliklere sahiptir. Heparin antifosfolipid antikorlarına bağlanabilir ve aynı zamanda Th-1 sitokin interferon gamma hareketini antagonize edebilir, böylelikle erken gebelikte hasarlara karşı trofoblast ve maternal vasküler endoteli koruyucu etki yapar. Gebelik sonrası intervillöz dolaşım

kurulduğunda, heparin; plasental fibrin birikimi, tromboz, ve enfarktüs riskini azaltmak için yardımcı olur.

Bir çalışmada, TKG ve trombofilik kusurları olan çeşitli 50 kadın günlük enoksaparin 40 veya 80 mg ile tedavi edildi ve bu gruplarda başarılı gebelik sonucu olasılığı % 75 idi (98). Tromboz öyküsü olmayan kadınlarda, profilaktik antikoagülasyon heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile elde edilebilir. Gebelik boyunca sabit her 12 saatte bir uygulanan fraksiyone olmayan heparinin subkutan profilaktik dozları antifosfolipit antikorları olan ve tromboz öyküsü olmayan kadınlar için geçerlidir (99). Başka bir yaklaşım da ilk trimesterde 5000 U, ikinci trimesterde 7500 U ve üçüncü trimesterde 10.000 U enjeksiyonları kullanarak her 12 saatte heparin uygulanmasıdır. Aktive parsiyel tromboplastin süresi yükselmiş ise veya trombosit sayısı önemli ölçüde azalır ise doz azaltılır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) profilaktik doz günde 30-40 mg deri altına enjeksiyon ile enoksaparin tatbik edilebilir. Doz obez hastalarda 1 mg / kg / gün olarak ayarlanmalıdır. İkinci bir alternatif, günde bir kez 5000 U subkutan dalteparin (Fragmin) 'dir. Doz obez hastalarda 200 U / kg / gün olarak ayarlanmalıdır. Doğum başladığında heparin kesilmelidir. Hasta, düşük molekül ağırlıklı heparin aldığı sırada cerrahi planlanıyor ise, ilaç prosedürden 24 saat öncesinde durdurulmalıdır ve işlem sonrası 12. saatte başlanmalıdır. Protamin sülfatın infüzyon acil durum prosedürleri halinde heparin tersine çevirmek için kullanılabilir. Nedeni bilinmeyen tekrarlayan düşük olan kadınların tedavisinde heparin etkinliğini belirlemek için prospektif plasebo kontrollü bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.6.2. Aspirin

Aspirin, trombosit agregasyonunu inhibe ederek tromboz önleyici bir etkiye sahiptir. Antifosfolipit antikor sendromunda gebelik sonuçları geliştirmek için kullanılan tedaviler aspirin 81 mg /gün ve düşük dozda heparin (5000-10000 U subkutan her 12 saatte bir) kombinasyonunu içerir. Bu tedavi etkili görünmektedir ve antifosfolipit antikor sendromu olan kadınlarda % 54 oranında gebelik kayıplarını azaltabilir (100). Aspirinin yalnız kullanımının düşük oranlarını azaltmadığı görünmektedir. Antifosfolipit sendromunda aspirin prekonsepsiyonel, heparine ise ilk pozitif gebelik

testi sonrası geçilmelidir (70). Bu kadınlar tromboz için artmış risk altında olması nedeniyle tedaviye normal doğum zamanına kadar devam edilmelidir. Postpartum tromboproflaksi, risk yüksek olduğunda trombozu önlemek için kısa bir süre için mantıklıdır. Heparin ile ilişkili yan etkiler kanama, trombositopeni ve osteoporoz kırığıdır. Profilaktik heparin almaya başlayan herhangi bir hamile kadın, trombosit sayısı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve her trimester sonrasında ilk 2 hafta boyunca haftada bir izlenmelidir.

Profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin gebelik sırasında AFAS tedavisi için unfraksiyone heparin yerine güvenli bir alternatif gibi görünmektedir. DMAH daha uzun bir yarı ömre sahiptir, günlük tek bir enjeksiyon gerektirir, öngörülebilir bir antikoagulan tepki ile sonuçlanır. Osteoporoz ve trombositopeni riski daha düşüktür. DMAH plasentayı geçmez ve fetus için güvenli görünmektedir.

İki çalışmada aspirinin açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda canlı doğum oranını artırmadığı bildirilmiştir (101). Bir vaka-kontrol çalışması (102) ve bir meta-analiz (103), tekrarlayan düşükleri olan kadınlar için ampirik tedavinin tehlikelerini vurgulamakta, gebeliğin ilk trimesterde annelerin aspirin kullanımı fetal gastroşizis riskini iki, üç kat artırdığını bildirmiştir. Gebelik başarısızlıklarının nedeni olarak trombofilik defekt saptanan kadınlarda henüz aspirinin yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.

2.3.6.3. Folik asit

Homosistein düzeyleri yükselmiş olarak tespit edilen tromboz öyküsü olmayan hastalara gebelik öncesi vitamin B6, B12 ve folik asit ile uygun takviye yapılmalıdır. Homosistein düzeyleri normalize olmuş ise konsepsiyon denenebilir. Tedavi trombofilik olayları önlemek için gebelik boyunca ve potansiyel olarak hayat boyu devam edilmelidir. Bu yaklaşımı desteklemek için hiçbir randomize kontrollü çalışma yoktur, ancak bu tedavinin toksisitesi önemsiz ve folik asit nöral tüp defektleri azaltmada önemi kanıtlamıştır. Profilaktik heparin homozigot MTHFR mutasyon olanlarda, ya da vitamin takviyesi yanıt vermeyen olumsuz gebelik sonuçları olan hastalarda, tromboemboli öyküsü olan hastalarda düşünülmelidir (104).

Herhangi bir müdahalenin etkinliğini değerlendirirken, üç ardışık gebelik kaybı öyküsü olan çiftlerde en az % 35 tek başına tamamen gebelik kaybının tesadüfen olduğunu kabul etmek önemlidir. Hiçbir terapötik müdahale almamış çiftlerin bir sonraki başarılı gebelik şansı % 75 'dir. Konsepsiyonda anne yaşı ve önceki reproduktif öykü düşük yapma için güçlü ve bağımsız risk faktörleridir. 40 veya daha fazla yaşlı bir kadının, başarılı bir gebelik şansı kötüdür. Reproduktif immünoloji, endokrinoloji ve genetikteki gelişmeler tekrarlayan düşük olan çiftlerin eğitim ve tedavisi için daha disiplinli bir yaklaşım sağlamıştır. Tekrarlayan gebelik kayıplarında hiçbir tanımlanabilir nedeni olmayan çiftlerde başarılı bir gebelik şansı yüksektir. Randomize çalışmalardan elde edilen verilerin azlığı ile birleştiğinde klinisyenler deneysel tedavilerin kullanımının hiçbir yararının olmadığını hatta zararlı olabileceğini direnç gerektiği anlamına gelmektedir. Bunun yerine, tekrarlayan düşük olan hastalar yeterince güçlü plasebo-kontrollü çalışmalar için toplanmalı, özellikle gebelik sonuçlarını arttırmak için psikolojik desteğin değeri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

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

Bu araştırmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğine ve Prenatal Tanı Ünitesine Ağustos 2013 ile Ocak 2014 tarihleri arasında gebelik takibi için başvuran hastalar yer aldı. Bu çalışmada 20. gebelik haftasından önce, belgelenmiş 2 ve daha fazla gebelik kaybının olması, tekrarlayan gebelik kaybı olarak tanımlandı. Olgular kliniğimizde tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle tetkik edilen, tetkiklerini dış kliniklerde gerçekleştirip gebelik izlemlerini kliniğimizde yaptıran, birinci trimester, 2. trimester ve detaylı anomali taraması için prenatal tanı merkezimize refere edilmiş MTFHR gen mutasyonu taşıyıcısı gebelerden oluşturuldu. Çalışmaya her iki grupta da 18-44 yaş aralığındaki hastalar alındı. Hastaların başvuru sırasında demografik verileri (yaş, kilo, boy, BMI,) gravida, parite, abort sayıları preterm doğum sayısı ve haftası, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü ve haftası, intrauterin büyüme kısıtlılığı öyküsü, intrauterin ölüm öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, DVT öyküsü, sistemik tromboz öyküsü bilgileri kayıt edildi. Doğum ağırlığı 10. Persantilin altında olan bebekler intrauterin gelişme geriliği olarak kabul edildi. Kliniğimizde izlenen olguların verileri antenatal izlem kartlarından, takiplerine dış merkezlerde devam eden gebelerin izlem ve doğum verileri ise periyodik olarak telefon yoluyla kendilerinden ve hastane kayıtlarından elde edildi.

Tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle gebelik öncesi değerlendirmede, MTFHR C667T ve A1298C polimorfizmleri saptanan olgular, prospektif kohort çalışmamızın evrenini oluşturdu. Bu olgular içinden gebeliklerinin ilk 7 haftası içinde DMAH tedavisi başlanan hastalar heparin (A) grubu, sadece folik asit takviyesi alanlar folik asit (B) grubu olarak gruplandırıldı. DMAH olarak Clexane 0,4 cc (Aventis Farma) günde bir defa cilt altı enjeksiyon, folik asit olarak Folbiol 5 mg tablet (İ.E. Ulagayı) başlandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin veya folik asit tedavisi başlanan hastaların gebelikleri süresince ortaya çıkan antepartum kanama, abort durumu ve haftası, ablasyo plasenta, preeklampsi, DVT, emboli oluşumu, intrauterin büyüme kısıtlılığı, intrauterin ölüm, canlı doğum, doğum haftası, doğum şekli, doğum sonrası kanama, postpartum DVT/emboli gelişimi gibi obstetrik sonuçları takip edildi. Hastaların doğum şekilleri haftaları canlı doğan bebeklerin cinsiyetleri, kiloları kaydedildi. Hastaların tedavi grupları takip eden hekimi tarafından belirlenecek ve tedavi gruplarının belirlenmesinde çalışmacıların rolü olmayacaktır. Olguların TGK değerlendirmesi kapsamında yapılan tetkikleri değerlendirilerek ilave risk faktörü olanlar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) HSG'de veya histeroskopide uterin anomali
- 2) MTHFR mutasyonu dışındaki genetik trombofili faktörleri olanlar
- 3) Lupus antikoagülan ve antifosfolipit antikor pozitifliği
- 4) Maternal paternal veya abort materyalinde kromozom anomaliliği olanlar

Çalışma kriterlerine uygun 49 heparin çalışma grubu hastası ve 40 folik asit çalışma grubu hastası oluşturuldu, bu hastaların kayıtları incelendi. Çalışmada kullanılan değişkenler değerlendirilip, kaydedildi. Bu bağlamda, olguların demografik verileri, antepartum verileri (abortus, ikinci trimester kaybı, üçüncü trimester kaybı, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, ablasyo plasenta, tromboembolik olay, preeklampsi, doğum ağırlığı, doğum haftası) ve postpartum verileri değerlendirildi. Veriler SPSS 15.0 Programı ile analiz edildi. $P < 0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile gebelik öncesi etiyolojik tarama yapıp MTFHR C667T ve A1298C polimorfizmleri saptanan olgulardan 49 gebe çalışma grubuna DMAH (A grubu) ve 40 gebe çalışma grubuna ise folik asit (B grubu) başlanmıştır. Demografik, obstetrik ve perinatal sonuçları prospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde heparin grubun yaş ortalaması 27 (en küçük 18; en büyük 37) olup folik asit grubunun yaş ortalaması 26.5 (en küçük 19; en büyük 34)'dür. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.772$).

Hastaların kilo dağılımı incelendiğinde ise heparin grubu kadınların BMI ortalaması 28 (en az 19; en fazla 48) iken, folik asit grubunun BMI ortalaması 27 (en az 20; en fazla 38)'dir. DMAH kullanan gebelerin 20 tanesinin BMI'i 30 ve üzerinde iken folik asit kullanan gebelerin 10 tanesinin BMI'İ 30 ve üzerinde idi. BMI bakımından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.791$).

Tablo 3. A ve B Grubundaki hastaların yaş ve BMI nin dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu Ortalama (minumum-maksimum)	Folik asit (n=40) B Grubu Ortalama (minumum-maksimum)	P
YAŞ	27 (18-37)	26.5 (19-34)	0.772
BMI	28 (19-48)	27 (20-38)	0.791

DMAH kullanan (A Grubu) kadınların gebelik sayılarının ortalaması 4 (en az 3, en fazla 8) iken, folik asit kullanan (B Grubu) kadınların gebelik sayılarının ortalaması 4.5 (en az 3, en fazla 8) olup gebelik sayılarının ortalaması bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (p=0.250). İki grup arasındaki parite sayılarında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.213). Ayrıca iki grup arasındaki abort sayılarında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.648)

DMAH kullanan (A Grubu) kadınların 20'si (% 40,8) daha önce doğum yapmamış olup folik asit kullanan (B Grubu) kadınların ise 14'ü (% 35) daha önce doğum yapmamıştır. DMAH kullanan grupta daha önce 1 doğum yapan 18 (% 36,7), daha önce 2 ve üzeri doğum yapan 11 (% 22.4) kadın varken folik asit kullanan grupta sırasıyla daha önce 1 doğum yapan 12 (% 30) ve önce 2 ve üzeri doğum yapan 14 (% 35) kadın bulunmaktadır.

Tablo 4. A ve B Grubundaki hastaların gravida ve parite sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu Ortalama (minumum-maksimum)	Folik asit (n=40) B Grubu Ortalama (minumum-maksimum)	P
Gravida	4 (3-8)	4.5 (3-8)	0.250
Parite Sayısı			
0	20 (% 40,8)	14 (%35)	
1	18 (% 36,7)	12 (%30)	
≥ 2	11 (% 22,4)	14 (%35)	
Ortalaması	1 (0-3)	1 (0-3)	0.213

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun daha önceki gebeliklerinde preeklampsi açısından kıyaslanmasında A grubundaki 2 (% 4,08) B grubundaki 1 (% 2,5) hastada daha önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü saptanmıştır. 2 grup arasında daha önceki gebelik öyküsünde preeklampsi bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.00$). A grubundaki preeklampsi haftası ortalaması 30.5 (en düşük 26; en yüksek 35), B grubundaki preeklampsi haftası ortalaması 36 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.221$).

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun daha önceki gebeliklerinde preterm eylem açısından kıyaslanmasında A grubundaki 4 (%8.2), B grubundaki 2 (%5) hastada daha önceki gebeliklerinde preterm eylem öyküsü saptanmıştır. İki grup arasında daha önceki gebelik öyküsünde preterm eylem bulunması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.687$). A grubundaki preterm eylem hafta ortalaması 25 (en düşük 23; en yüksek 28), B grubundaki preterm eylem hafta ortalaması 30.5 (en küçüğü 29; en büyüğü 32) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.064$).

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun daha önceki gebeliklerinde IUGR öyküsü bulunup bulunmaması açısından karşılaştırılmasında; A grubundaki 0 B grubundaki 1 (% 2,5) hastada daha önceki gebeliğinde IUGR öyküsü bulunduğu saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.449$).

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun daha önceki gebeliklerinde intrauterin ölüm öyküsü bulunup bulunmaması açısından karşılaştırılmasında; A grubundaki 4 (% 8,2), B grubundaki 2 (% 5) hastada daha önceki gebeliğinde intrauterin ölüm öyküsü bulunduğu saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.687$).

Tablo 5. A ve B Grubundaki hastaların pretem eylem, preeklampsi, IUGR, IUMF sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	p
Preterm doğum	4 (%8.2)	2 (%5)	0.687
Preterm doğum haftası	25 (23-28)	30.5 (29-32)	0.064
Önceki gebelikte preeklampsi	2 (%4.1)	1(%2.5)	1.00
Önceki gebelikte preeklampsi haftası	30.5 (26-35)	36 (36-36)	0.221
Önceki gebelikte İUGG	0	1 (%2.5)	0.449
Önceki gebelikte İUMF	4 (%8,2)	2 (%5)	0.687

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği İUMF: İntrauterin ex fetus

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun daha önceki gebeliklerinde DVT öyküsü bulunması açısından karşılaştırmada ise; A grubundaki 2 (% 4,1) hastada DVT öyküsü var iken , B grubundaki folik asit kullanan hiçbir hastada DVT öyküsü yok idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.499). Her iki grupta daha önceki gebelikte sistemik ve pulmoner emboli yönünden hastalar sorgulanmış olup iki grupta da emboli öyküsü saptanmamıştır.

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun birinci derece akrabalarında DVT öyküsü bulunması açısından karşılaştırılmasında ise; A grubundaki 4 (% 8,2), B grubundaki 2 (% 5) hastanın birinci derece akrabasında DVT öyküsü olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.687).

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun birinci derece akrabalarında trombofili öyküsü bulunması açısından karşılaştırılmasında ise; heparin grubundaki hastalardan hiçbirinde akrabalarında

trombofili öyküsü saptanmadı, folik asit grubundaki 3 (% 7,5) hastanın 1. derece akrabasında trombofili öyküsü olduğu tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.087).

Tablo 6. A ve B Grubundaki hastaların DVT ve trombofili öyküsü olanların sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	P
Önceki gebelikte DVT öyküsü	2 (%4.1)	0	0.499
1. derece akrabada DVT öyküsü	4 (%8.2)	2 (%5)	0.687
1. derece akrabada trombofili öyküsü	0	3 (%7.5)	0.087

DVT: derin ven trombozu

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubunun MTHFR C677T mutasyonu heterozigotluğu, 20'sinde (% 40,8) MTHFR C677T homozigotluğu, 16'sında (% 32,6), mutasyon yokluğu 13 (% 26,5); MTHFR A1298C mutasyonu heterozigotluğu, 23'ünde (% 46,9) MTHFR A1298C homozigotluğu 4'ünde (% 8,1), mutasyon yokluğu 22'sinde (% 44,8) saptanmıştır. Folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun MTHFR C677T mutasyonu heterozigotluğu, 25'inde (% 62,5) MTHFR C677T homozigotluğu, 15'inde (% 37,5), mutasyon yokluğu 0; MTHFR A1298C mutasyonu heterozigotluğu, 18'inde (% 45) MTHFR A1298C homozigotluğu 7'sinde (% 17,5), mutasyon yokluğu 15'inde (% 37,5) saptanmıştır.

Tablo 7. A ve B grubundaki hastaların MTHFR mutasyon sıklığının dağılımı

		DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu
MTHFR C677T mutasyonu	Negatif	13 (% 26,5)	0
	Heterozigot	20 (% 40,8)	25 (% 62,5)
	Homozigot	16 (% 32,6)	15 (% 37,5)
MTHFR A1298C mutasyonu	Negatif	22 (% 44,8)	15 (% 37,5)
	heterozigot	23 (% 46,9)	18 (% 45)
	homozigot	4 (% 8,1)	7 (% 17,5)

DMAH kullanan (A Grubu) hasta grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) hasta grubunun yüksek homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılmasında; A grubundaki 2 (% 4,1) yüksek homosistein düzeyleri, B grubundaki hastaların hiçbirisinde yüksek homosistein düzeyi olmadığı tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.499).

DMAH kullanan (A Grubu) gebe grubuyla folik asit kullanan (B Grubu) gebe grubunun obstetrik sonuçları incelendiğinde; A Grubu gebelerin 10' unda (%20.4) 1.trimester kayıp meydana gelirken, B grubu gebelerin 9' unda (% 22.5) 1.trimester kayıp izlenmiş olup, hiçbir hastada 2. ve 3. trimester kaybı olmazken, sonuç olarak A ve B grubundaki gebelik kaybı dağılımı benzer bulunmuş ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.00). DMAH kullanan gebe grubunda 3 tane ikiz gebelik, folik asit kullanan grupta bir tane ikiz gebelik saptanmıştır.

DMAH kullanan (A Grubu) gebelerin 10' u (% 20.4), folik asit kullanan (B grubu) gebelerin 9'u (% 22.5) doğum yapmamış olup gebelik kaybı yaşamıştır. A Grubu gebelerin 12'si (% 30.8), B grubu gebelerin 19'u (% 61.3) vajinal yoldan doğum yaparken, sezaryen oranı A Grubu gebelerinde 27 (% 69.2), B grubu gebelerinde ise 12 (% 38.7) olarak saptanmıştır, iki grup arasında doğum şekli açısından anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.021). Hastaların isteğine bağlı ve doktorlarının önerisi ile sezaryen oranının fazla olması ile doğum şekli arasında fark bulunmaktadır. ≥ 37 hafta üzerindeki doğumlar term doğum olup A grubundaki gebelerin 34'ü (% 87.2), B grubundaki

gebelerin 27'si (% 87.1) term doğum gerçekleştirmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=1.00). 34-37 hafta arası geç preterm doğum olarak ifade edilmiş olup A grubundaki gebelerin 5'i (% 12,8), B grubundaki gebelerin 4'ü (% 12,9) geç preterm doğum gerçekleştirmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p=1.00). 20-24 hafta arası immatür doğum ve 24-34 hafta arası preterm doğum her iki grupta gözlenmedi.

Tablo 8. A ve B grubu gebelerinin vajinal ve sezeryan sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	P
Canlı doğum	39 (%79.6)	31 (%77.5)	1.00
Vajinal doğum	12 (% 30.8)	19 (% 61.3)	0.021
Sezeryan doğum	27 (% 69.2)	12 (% 38.7)	0.021

Tablo 9. A ve B grubundaki gebelerin doğum sonuçlarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	P
Abort	10 (%20.4)	9 (%22.5)	1.00
Canlı doğum	39 (%79.6)	31 (%77.5)	1.00
Term doğum ≥37 hf	34 (%87.2)	27 (%87.1)	1.00
Geç preterm doğum 34-37 hf	5 (%12.8)	4 (%12.9)	1.00
Preterm doğum 24-34 hf	0	0	
İmmatür doğum 20-24 hf	0	0	

Canlı doğan fetusların doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında DMAH kullanan (A Grubu) gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması 3200 gram (en küçüğü 1300gr,en

büyüğü 4000 gr) iken, folik asit kullanan (B Grubu) gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması 3100 gram (en küçüğü 2300 gr, en büyüğü 4040 gr) olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,106). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde DMAH kullanan (A Grubu) gebelerin bebeklerinin 21'i (%50) kız, 21'i (%50) erkek iken; folik asit kullanan (B Grubu) gebelerin bebeklerinin 16' ı (%50) kız, 16'ı (%50) erkek saptanmıştır.

Tablo 10. A ve B grubu arasındaki gebelerin bebeklerinin cinsiyet ve doğum ağırlığı dağılımı

	DMAH (n=42) A Grubu	Folik asit (n=32) B Grubu	P
Doğum ağırlığı	3200 (1300-4000)	3100 (2300-4040)	0,106
Kız	21 (%50)	16 (%50)	1
Erkek	21 (%50)	16 (%50)	1

Obstetrik sonuçlar arasında preeklampsi gelişen gebe sayısı DMAH kullanan (A Grubu) grubunda 4 (% 10,3) iken, folik asit kullanan (B grubu) grupta 2 (% 6,5)'dir. Her iki grup arasında preeklampsi görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,687). İntrauterin gelişme geriliği (IUGR) görülen hasta sayısı DMAH kullanan (A Grubu) grubunda 2 (% 5,1) iken, folik asit kullanan (B grubu) grupta 1 (% 3,2) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında IUGR görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1).

Tablo 11. A ve B grubu gebelerinin preeklampsi ve IUGR sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	P
Preeklampsi	4 (% 10.3)	2 (% 6.5)	0,687
IUGR	2 (% 5.1)	1 (% 3.2)	1

IUGR: İntra Uterin Gelişme Geriliği

Üçüncü trimester kanaması görülen hasta sayısı DMAH kullanan (A Grubu) grubunda 3 (% 7,7) iken, folik asit kullanan (B grubu) grupta 2 (% 6,5) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında üçüncü trimester kanaması görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1). Üçüncü trimester kanaması olan hastalarda kanama nedeni açıklanamamıştır. Her iki grupta da 1 'er tane gebe kanama nedeni ile hastaneye başvurarak izlem altına alınmıştır. Ablasyo plesanta her iki grupta da saptanmamıştır.

Obstetrik sonuçlar arasında preterm doğum, intra uterin ölü fetus, ablasyo plesanta her iki grupta saptanmamıştır. Gebelik takibinde her iki grupta da DVT ve akciğer embolisi görülmemiştir.

Gebelik sonrası takipte DMAH kullanan (A Grubu) grubun 1(% 2) hastasında DVT gözlenirken, folik asit kullanan (B grubu) grupta gözlenmemiştir. Her iki grup arasında DVT görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). Postpartum kanama DMAH kullanan (A Grubu) grupta görülmezken, folik asit kullanan (B grubu) grupta 2 (% 6,5) hastada görülmüştür. Her iki grup arasında postpartum kanama görülmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,193).

Tablo 12. A ve B grubu gebelerinin postpartum kanama ve DVT sayılarının dağılımı

	DMAH (n=49) A Grubu	Folik asit (n=40) B Grubu	P
Gebelik sonrası DVT	1 (%2)	0	1.00
Postpartum kanama	0	2 (% 6.5)	0,193

DVT: Derin ven trombozu

Her iki grupta da gebelik sırasında sigara kullanımı saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

MTHFR mutasyonları homosistein düzeylerinde yükselme ve serum folat düzeylerinde azalmaya sebep olarak gebelik kayıplarına ve olumsuz gebelik sonuçlarına sebep olabileceği ileri sürülmüştür (104). Biz çalışmamızda düşük molekül ağırlıklı heparin veya folik asit tedavisi ile abortus, canlı doğum, preterm doğum, preeklampsi, IUGR ve olumsuz gebelik sonuçlarının her iki grupta da benzer olduğunu saptadık.

Hiperkoagulasyon ve trombofili için risk faktörü olan MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları ile TGK arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (105, 106). Bazı çalışmalar mutasyonun homozigot genotipte olması veya diğer mutasyonlarla birlikteliğinin, TGK riskini arttırdığını ileri sürerken, diğer çalışmalar bu verilerin TGK için risk oluşturmadığını bildirmektedir (107). Olgu serileri ve meta-analizlerin yayınlanan tutarsız sonuçları nedeniyle, MTHFR mutasyonları ve TGK arasındaki ilişki belirsiz kalmaktadır (10).

Fetal gelişim için çok önemli olan metilasyon mekanizmaları ile doğrudan ilgili MTHFR mutasyonu ilk trimester düşüklerinde daha etkin rol oynayabilir. Böylece MTHFR C677T mutasyonu, metilasyon mekanizmasına katkısı ve homosistein düzeylerini arttırarak hem venöz hem de arteriyel trombüslere neden olabilmesi açısından, fetusun gelişimine birçok yönden zarar verebileceği ileri sürülmektedir. Birçok çalışmada TGK olan kadınların yaklaşık % 30'unda hiperhomosisteinemi gösterilmiştir. Yüksek kan homosistein seviyesi hem çevresel ve hem de genetik faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir. Çeşitli raporlar MTHFR geninin homozigot genotipinde önemli ölçüde enzim aktivitesinin düşük olduğu ve düşük kan folik asit

düzeleleri olan kişilerde özellikle kan homosistein konsantrasyonlarında hafif bir artışın indüklendiğini ileri sürmüştür (108). Benzer şekilde, Kumar ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, Nelen ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı bir meta analizde hiperhomosisteineminin erken gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (109,110).

Nelen ve arkadaşlarının 1997 de yaptığı 2 ve daha fazla abortu olan 185 hasta ve 113 kontrol grubu arasındaki çalışmada MTHFR C677T mutasyonunun homozigotluğu TGK için 2-3 kat artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111)

Guan ve arkadaşları tarafından Çin de yapılan 3 ve daha fazla düşüğü olan 127 hasta ve 117 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada MTHFR C677T mutasyonu ile tekrarlayan erken gebelik kaybı arasında ilişki olduğunu önermişlerdir (112).

Li ve arkadaşları tarafından Çin de yapılan TGK olan 57 hasta ve 50 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada MTHFR C677T mutasyonunun TGK için risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (113).

Mtiraoui ve arkadaşları tarafından Tunus' ta yapılan 3 ve daha fazla ardışık TGK olan 200 hasta ve 200 kontrol grubu arasında yapılan çalışmada MTHFR C677T ve A1298C'nin homozigot durumu TGK için risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (114).

Nair ve arkadaşları tarafından Kuzey Hindistan'da 3 ve daha fazla TGK'sı olan 106 hasta ve 140 kontrol grubu arasında yapılan çalışmada MTHFR C677T homozigositesinin 6,3009 ve MTHFR C677T heterozigositesinin 1,9591 kat artmış riske neden olduğunu göstermişlerdir (115).

Bununla birlikte Kutteh ve arkadaşlarının 50 TGK ve 50 kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada MTHFR C677T homozigot ya da heterozigot mutasyonunun erken gebelik kaybı ile ilişkisi olmadığını öne sürmüşlerdir (105)

Dilley ve arkadaşlarının 60 hasta ve 92 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada faktör V, protrombinin veya MTHFR mutasyon taşıyıcıları olan kadınların bu mutasyonları olmayan kadınlara göre tekrarlayan fetal kayıp riskinin daha yüksek olmadığını gösterdiler (116).

Foka ve arkadaşlarının 80 hasta ve 100 kontrol grubu arasındaki yaptıkları çalışmada faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonlarının tekrarlayan düşükler için risk faktörleri olabileceğini ancak, MTHFR C677T homozigositesinin risk faktörü olmadığını ileri sürdüler (117).

Hohlagschwandtner ve arkadaşlarının ardışık 3 ve daha fazla 20 hafta altı gebelik kaybı olan 147 hasta ile 101 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada MTHFR, Faktör V Leiden, Faktör II Protrombin, HPA 1 ve APO B genlerinin tek polimorfizmleri arasındaki ilişkinin yetersiz kaldığını önermişlerdir (118).

Ren ve arkadaşları tarafından 2120 TGK' sı olan vaka ve 2949 kontrol grubu içeren yirmi altı çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde MTHFR C677T mutasyonu Çinli nüfus dışındaki TGK olanlar için genetik açıdan bir risk faktörü olmadığı vurgulanmıştır (10).

Tepeli ve arkadaşları Eskişehir bölgesinde, üç veya daha fazla düşük öyküsü olan 101 olguda yaptıkları çalışmada MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları ile TGK arasında ilişki bulamamışlardır. (119). Yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada iki ve daha fazla düşüğü olan 205 hasta grubunda MTHFR C677T mutasyonları ile TGK arasında artmış bir risk tespit edilememiştir (120).

Pereira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MTHFR A1298C varyantı ile hiperhomosisteinemi arasında herhangi bir ilişki ortaya koyamamışlardır (121).

Homozigot MTHFR C677T mutasyonunun diğer trombofilik mutasyonlarla birlikteliği, trombofilik riski açısından tek başına olduğu durumdan daha yüksek riskli bir durumdur (106).

Heterozigot mutasyonda hiperhomosisteinemi olmaz, arteryel-venöz tromboz ve gebelik komplikasyonu için risk oluşturmaz. Birkaç çalışmada homozigot mutasyonun TGK'ya neden olduğu söylenmesine rağmen, meta-analiz sonuçlarına göre tekrarlayan erken ve geç gebelik kaybı ile ilişkisi yoktur (122)

Tekrarlayan gebelik kaybı ve trombofilik saptanan hastaların heparin ile tedavi edilmesi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakta, yalnız gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. Carp ve arkadaşları üç yada daha fazla düşüğü olan trombofilik saptanan

hastalarda enoksiparin ile tedavi verilmeyen grubu karşılaştırmış ve tedavi grubunda canlı doğum oranını %70.2, tedavi verilmeyen grupta ise %43.8 olarak saptamıştır, bu çalışmada hasırtalardan %45’inde MTHFR C 677T mutasyonu saptanmıştır (123). LIVE-ENOX çalışmasında ise tekrarlayan gebelik kaybı ve trombofili saptanan 180 hasta günlük 40 veya 80 mg enoksiparin tedavisi uygulanmış ve her iki grupta canlı doğum oranları benzer saptanmıştır, bu çalışmada MTHFR mutasyonu olan hastalar diğer trombofili sebepleri ile birlikte çalışmaya dahil edilmiştir ve ayrıca tedavi verilmeyen kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda değişik trombofili faktörleri saptanan hastalar bir grupta toplanmaktadır (124).

Trombofilik faktörlerin desidual damarlarda tromboza neden olabileceği ileri sürülmüştür. Koagülasyon ve enflamasyon yakın ilişkileri olan süreçlerdir ve bu implantasyon ve embriyonik ve fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Heparin desidual damarlardaki trombozu antikoagülan aktivite ile engelleyebilir ayrıca heparinin anti inflamatuvar etkisi in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (125)

MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonu olan kadınlarda enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilir. Homosistein düzeyindeki yükselme korionik villuslardaki damarlar üzerine olumsuz etkiler gösterebilir ve ayrıca yüksek homosistein endotelial hücre proliferasyonunu olumsuz etkilemektedir ve sonuçta plasental vasülarizasyon ve embriyonun gelişimi olumsuz etkilenebilmektedir. MTHFR mutasyonlarına bağlı oluşan hiperhomosisteineminin folik asit tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (82). Dolayısı ile biz çalışmamızda olumsuz gebelik sonuçları üzerine düşük molekül ağırlıklı heparin ve folik asit tedavisinin karşılaştırılmasını amaçladık.

MTHFR mutasyonları olan hastalarda meydana gelen homosistein düzeylerindeki artışla birlikte meydana gelen vaskülopati ve endotel disfonksiyonu sonucu preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, ablasyo plasenta ve intrauterin fetal ölüm gibi olumsuz obstetrik sonuçların riskinde artış olabileceği öne sürülmüştür. Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde MTHFR C677T mutasyonu taşıyanlarda Asya ve Kafkas ırkında preeklampsi riskinde artış olduğu saptanmıştır (126). Düşük molekül ağırlıklı heparin trombozu engelleyerek ve anti-inflamatuvar etkisi ile, folik asit tedavisi ise homosistein düzeylerinde azalma sağlayarak yukarıda sayılan olumsuz gebelik sonuçlarının azalmasını sağlayabilir. Biz çalışmamızda düşük molekül ağırlıklı heparin

veya folik asit kullanan hastalarda belirtilen olumsuz obstetrik sonuçlar bakımından fark saptayamadık.

Heparin, plasental geçişi olmayan ve dolayısıyla gebelikte tercih edilen bir antikoagülandır. Gebelik esnasında hastanın kilo alımına göre doz artımına gidilebilir. Uzun süre heparin kullanımına bağlı gelişen osteoporoz ve trombositopeni bu hastalarda oluşabilecek problemlerdir. Antikoagülan tedavide standart heparine göre düşük molekül ağırlıklı heparinler yarı ömürleri uzun olduğu için günde tek doz verilirler. Osteoporoz ve trombositopeni riski de düşük molekül ağırlıklı heparinlerde daha azdır. Bizim hasta grubumuzda tedavi sürecinde trombositopeniye rastlanmadı ancak kemik dansitometrisi uygulanmadığından osteoporoz açısından yorum yapmak mümkün olmadı.

Çalışmamızın önemli avantajları bulunmaktadır. Çalışma gruplarında homojen olarak MTHFR mutasyonu saptanan hastalar çalışmaya alınmış, standart değerlendirme sonucunda diğer trombofililer ve olumsuz gebelik sonuçlarına sebep olabilecek başka sebepler saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Literatürdeki birçok çalışmada farklı trombofili sebepleri bulunan hastaların dahil edildiği ve düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Saptanan trombofililerin farklı trombojenik güçlerinin olduğu dikkate alındığında bu önemli bir avantajdır. Ayrıca birçok çalışmada birden fazla trombofili saptanan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Trombofililerin kombinasyonun olumsuz etkileri olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle biz MTHFR dışında başka trombofili faktörü saptanan hastaları çalışmaya dahil etmedik.

Çalışmamızın önemli dezavantajları da mevcuttur. İlk olarak çalışmamız prospektif, randomize çift kör çalışma değildir. Bu çalışmada MTHFR mutasyonu hariç başka trombofili veya olumsuz gebelik sonuçlarına neden olacak faktör saptanmamış, gebelikte düşük molekül ağırlıklı heparin veya folik asit tedavisi başlanmış olan hastaların gebelik sonuçları takip edilmiştir. Hem hasta, hem de takip eden hekimler hastanın kullandığı ilaçtan bilgi sahibidir, hastanın aldığı tedaviye çalışma süresince herhangi bir müdahale sözkonusu değildir. Ancak gebelikle ilgili prospektif randomize çift kör çalışma yapmak etik olarak kolay değildir. Çalışmamızın diğer bir dezavantajı,

gruplardaki hasta sayısının az olması ve gücünün düşük olmasıdır. Bu dezavantaj önceki yapılan çalışmalarda da sıklıkla rastlanan önemli bir problemdir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı nedeni ile tetkik edilip, yalnız MTHFR mutasyonu saptanan hastalarda DMAH ve folik asit tedavisi ile abortus, canlı doğum, preeklampsi, İUGR ve olumsuz gebelik sonuçları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi yapılacak hastalarda DMAH tedavisine göre, oral folik asitin kullanım kolaylığı ve düşük maliyet avantajları bulunduğundan, oral folik asit tedavisi tercih edilmelidir.

6. SONUÇ

1. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı ve MTFR mutasyonu olan gebelerde tedavi yöntemi olarak kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin veya folik asitin gebelik ve gebelik sonuçlara etkisinin olmadığını tespit ettik.
2. Folik asitin kullanım kolaylığı ve düşük maliyet avantajları bulunduğundan, oral folik asit tedavisi tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601–11.
2. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673–5.
3. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839–54.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:179-90.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline 2011;17:1-18.
6. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63.
7. SRM. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1103–11.
8. Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE, Devi RR, Jyothy A. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:55-8.
9. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;7:1196-9.
10. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:1716-22.

11. Cao Y, Xu J, Zhang Z, et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene*. 2013;514:105-11.
12. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2:776-832.
13. Beksac S, Demir N, Koc A, Yuksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler. Beksac S. (edit). *Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji*. (1. Baskı), Nobel tıp kitapevi, Ankara 2001, ss, 1076-85.
14. Stirrat GM. Recurrent spontaneous abortion. In: Coulam CB, Faulk WP, McIntrud JA, (eds). *Immunological Obstetrics*. W.W. Norton & Company, New York 1992:357–76.
15. ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod* 2008;14:293-307.
16. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708–12.
17. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447–53.
18. Hassold T, Chiu D. Maternal agespecific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11–17.
19. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, (eds). *Human Genetics*. Springer-Verlag, Berlin 1987:233–44.
20. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39:31–6.
21. Ohno M, Maeda T, Matsunobu A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstet Gynecol* 1991;77:394–8.

22. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990;35:165–73.
23. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 1999;340:333–9.
24. Venners SA, Wang X, Chen C, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:993-1001.
25. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:182–8.
26. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005;84:980–4.
27. Malpas P. A study of abortion sequence. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1938;45:932.
28. Warburton D, Fraser F. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964;16:1.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss 2001;24.
30. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ. et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005;331:137-9.
31. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a casecontrol study. *Hum Reprod* 2002;17:446–51.
32. Robinson WP, Bernasconi F, Lau A, McFadden DE. Frequency of meiotic trisomy depends on involved chromosome and mode of ascertainment. *Am J Med Genet* 1999;84:34–42.

33. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–32.
34. Munne S, Escudero T, Sandalinas M, Sable D, Cohen J. Gamete segregation in female carriers of Robertsonian translocations. *Cytogenet Cell Genet* 2000;90:303–8.
35. Porter T, Scott J. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:85-101
36. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–74.
37. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Women’s Health*. 2004;13:33–9.
38. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000;6:614-20.
39. Rackow BW, Taylor HS. Uterine leiomyomas affect endometrial HOXA10 expression. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:654.
40. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss— appraisal of a screening approach. *Hum Reprod* 1998;13:1975–80.
41. Althusius SM, Dekker GA, van Geign HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:823–9.
42. Fox-Lee L, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss. In: Berek JS, ed. *Berek and Novak’s Gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007;1277-1322.
43. Summers PR. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37:722-9.

44. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994;308:295–8.
45. Ugwumade A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis. *Lancet* 2003;361:983–98.
46. Brocklehurst P, Hanna M, McDonald H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000262.
47. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP et al. First trimester Hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39:225.
48. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751–5.
49. Rushworth FH, Backos M, Rai R et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637–9.
50. Garzia E, Borgato S, Cozzi V, et al. Lack of expression of endometrial prolactin in early pregnancy failure: pilot study. *Hum Reprod* 2004;19:1911–6.
51. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15:612–5.
52. Craig L, Ke R, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78:487.
53. Carrington B, Rai R, Regan L. Polycystic ovaries, insulin resistance, hypofibrinolysis and recurrent miscarriage. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:20.
54. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D et al. 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.

55. Daya S, Ward S, Burrows E. Progesterone profiles in luteal phase defect cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:225–32.
56. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2004.
57. Yamada H, Morikawa M, Kato EH et al. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:351-4.
58. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15:713–8.
59. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005;83:821-39.
60. Quenby S, Bates M, Doig T, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2386-91.
61. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, et al. Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:107-15.
62. Kutteh WH, Schoolcraft WB, Scott RT Jr. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999;14:2886–90.
63. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337:148–53.

64. Wilson WA, Gharavi AE, Piette JC. International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a postconference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001;10:457–60.
65. Wilson WA, Gharavi AE. Koike Kea: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
66. Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in reproduction. *J Reprod Immunol* 1997;35:151–171 Esplin MS. Antiphospholipid syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 68. Obstet Gynecol* 2005;106:1113–21.
67. Esplin MS. Antiphospholipid syndrome. *ACOG Practice Bulletin No. 68. Obstet Gynecol* 2005;106:1113–21.
68. Di Simone N, Ferrazani S, Castellani R, et al. Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotropin secretion abolished by antiphospholipid antibody containing sera. *Hum Reprod* 1997;12:2061–5.
69. Franklin RD, Kutteh WH. Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003;101:455–62.
70. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
71. Rai R. and T. Wakefor Recurrent miscarriage *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2001;11:218-24.
72. Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000;18:369–77.
73. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348: 913–6.

74. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004;91:290–295.
75. Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:1161–5.
76. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;326:423-4.
77. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulinprotein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003;9:331–7.
78. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002;17:442–5.
79. 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;46:124–31.
80. Mahjoub T, Mtiraoui N, Tamim H, et al. Association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A genotypes in women with a history of recurrent idiopathic miscarriages. *Am J Hematol* 2005;80:12–9.
81. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. . Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95:519–24.
82. Zetterberg H. Methylenetetrahydrofolate reductase and transcobalamin genetic polymorphisms in human spontaneous abortion: biological and clinical implications. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2.

83. Ali Sazci, Emel Ergul, Guner Kaya and Ihsan Kara Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey *Cell Biochem Funct* 2005;23:51–4.
84. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169–72.
85. Viel A, Dallagnese L, Simone F, et al. Loss of heterozygosity at the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase locus in human ovarian carcinomas. *Br J Cancer* 1997;75:1105–10.
86. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000;67:986–90.
87. Kim NK, Choi YK, Kang MS, et al. Influence of combined methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and thymidylate synthase enhancer region (TSER) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Thromb Res* 2006;117:653–8.
88. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, et al. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:954–60.
89. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2001;29:181-90.
90. Adelberg AM, Kuller JA. Thrombophilias and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:703–9.
91. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.

92. Michou VI, Kanavaros P, Athanassiou V, et al. Fraction of the peripheral blood concentration of CD56+/CD16-/CD3- cells in total natural killer cells as an indication of fertility and infertility. *Fertil Steril* 2003;80:691-7.
93. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001;16:2219-26.
94. Nicol CJ, Zielenski J, Tsui LC, Wells PG. An embryoprotective role for glucose-6-phosphate dehydrogenase in developmental oxidative stress and chemical teratogenesis. *FASEB J* 2000;14:111-27.
95. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-9.
96. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and recurrent spontaneous pregnancy loss. *Fertil Steril* 2004;82:199-200
97. Platteau P, Staesson C, Michaels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2005;83:393-7.
98. 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;83:693-7.
99. Kutteh WH, Ermel L. A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin and aspirin. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:402-7.
100. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002;17:2981-5.

101. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage—an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15:2220–3.
102. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26–31.
103. Kozer E, Nifkar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital abnormalities: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623–30.
104. Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss *Reprod Med* 2006;24.
105. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first- trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1998;71:1048-53.
106. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Vida AA, Roussev R. Which thrombophilic gene mutations are risk actor for recurrent pregnancy loss? *Am J Rep Immunol* 2006;56:230-6.
107. Bick RL, Hoppensteadt D, Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: A review and update. *Clin App Thromb Hemost* 2005;11:1-13.
108. Homocysteine Studies Collaboration, Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;208:2015–22.
109. Kumar KS, Govindaiah V, Naushad SE, Devi RR, Jyothy A. Plasma homocysteine levels correlated to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase gene mutation in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynaecol* 2003;23:55–8.
110. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;74:1196-9.

111. Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997;861.
112. Guan LX, Du XY, Wang JX, et al. [Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous Abortion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005;22:330-3.
113. Li XM, Zhang YZ, Xu YX, Jiang S. [Study on the relationship of MTHFR polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2004;21:39-42.
114. Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. *Reprod* 2006;131:395-401.
115. Nair, RR, Khanna H, Singh K, MTHFR C677T polymorphism and recurrent early pregnancy loss risk in North Indian Population. *Reprod* 2012;19:210-5.
116. Dilley A, Benito C, Hooper WC, et al. Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:176-82.
117. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, et al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2000;15:458-62.
118. Hohlagschwandtner M, Unfried G, Heinze G, et al. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil. Steril* 2003;79:1141-8.
119. Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, et al. Eskişehir ilinde idiyopatik tekrarlayan gebelik kayıpları ile Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C polimorfizmleri arasındaki ilişki. *Osmangazi Tıp Derg* 2007;29:1-11.

120. Şahin FI, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofili Mutasyon Sıklıkları. *Erciyes Tıp Derg* 2009;31:104-9.
121. Pereira AC, Schettert IT, Morandini Filho AA, Guerra-Shinohara EM, Krieger JE, Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population. *Clin Chim Acta* 2004;340:99–105.
122. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
123. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:433–8.
124. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3:227–9.
125. Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins–correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005;11:7003–11.
126. Xi-mei W, Wu H, Qiu X. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene C677T Polymorphism and Risk of Preeclampsia: An Update Meta-analysis Based on 51 Studies. *Archives of Medical Research* 2013;44:159-68.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice DURMUŞ'a ait "Tekrarlayan Gebelik Kaybı Nedeni İle Daha Önce Tetkik Edilip, Mthfr Gen Polimorfizmi Tespit Edilen Folik Asit veya Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi Alan Hastaların Gebeliklerinin ve Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 24.3.15...

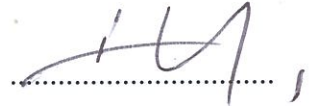
JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Yılmaz Sahin



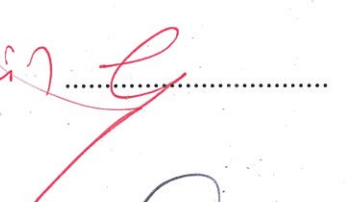
Üye : Prof. Dr. İbrahim Serdar Sem



Üye : Doç. Dr. R. İ. Uğur



Üye : Doç. Dr. M. Taner Şen



Üye : Yard. Doç. Dr. Mehmet Dolanbey

