



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

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA  
TROMBOFİLİNİN ROLÜ ve ANTİTROMBOTİK  
TEDAVİNİN NEONATAL SONUÇLARA ETKİSİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

PROF. DR. MEHMET TAYYAR

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. NESLİHAN ÖZOĞUL

## *Teşekkür*

---

*Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazımında emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Tayyar, Doç. Dr. Mustafa Çetin, Biyoistatistik Bil. Uzm. Ruşen Erez, çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.*

*Dr. Neslihan Özoğul*

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
MATERYAL VE METOD .....	20
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA .....	32
SONUÇLAR .....	41
ÖZET.....	44
SUMMARY .....	46
KAYNAKLAR .....	48

**TEZDE KULLANILAN KISALTMALAR**

1. TGK:..... Tekrarlayan gebelik kayıpları
2. İUÖ:..... İntrauterin ölüm
3. DMAH:..... Düşük molekül ağırlıklı heparin
4. SLE:..... Sistemik lupus eritematozis
5. AFA:..... Antifosfolipid antikor
6. AFAS:..... Antifosfolipid antikor sendromu
7. LA: ..... Lupus antikoagulanı
8. ANA: ..... Antinükleer antikor
9. anti ds-DNA: ..... Double stranded deoksiribonükleik asit antikor
10. İUGG:..... İntrauterin gelişme geriliği
11. AKA: ..... Antikardiolipin antikor
12. APTT:..... Aktive parsiyel trombin zamanı
13. APC: ..... Aktive protein C
14. APCR: ..... Aktive protein C rezistansı
15. AT 3: ..... Antitrombin 3
16. DF:..... Doku faktörü
17. FVL: ..... Faktör V Leiden
18. VTE: ..... Vasküler tromboembolizm
19. MTHFR: ..... Metilentetrahidrofolat redüktaz
20. DDAB: ..... Düşük doğum ağırlıklı bebek
21. EÜTF:..... Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

## ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Gebelikte tromboprofilaksi için öneriler .....	17
Tablo 2. Apgar skorlama sistemi komponentleri .....	21
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda gravida, parite, yaşayan çocuk ve TGK sayıları.....	24
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında hematolojik parametreler.....	25
Tablo 5. Grupların AT 3, APCR ve APTT düzeyleri .....	26
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında APCR .....	27
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun FVL mutasyon tipleri .....	27
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının protrombin gen mutasyonları .....	28
Şekil 1. İntrensek ve ekstrinsek yollar .....	8
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun doğum şekilleri .....	28
Şekil 3. DMAH kullanan ve kullanmayanların yenidoğan bebeklerinin ortalama doğum ağırlıkları .....	29
Şekil 4. DMAH kullanan ve kullanmayanların canlı doğum, neonatal ölüm ve ölü doğum oranları.....	30
Şekil 5. DMAH kullanan ve kullanmayanların yenidoğan bebeklerinin Apgar skorları.....	31

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), getirdiği psişik, fizik ve ekonomik yönlerle hastayı; etyolojiyi aramada ve tedavide ortaya çıkan sorunlarla hekimi zaman zaman zor durumda bırakabilen bir problem olarak karşımıza çıkar. Zigot kaybının insidansı bilinmemekle beraber, serum human koryonik gonadotropin düzeylerinin belirlenmesi ile yapılan çalışmalarda fertilize ovumların %50-70'nin , klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin %15'nin abortusla sonuçlandığı bildirilmiştir. TGK'nın sıklığı %1 dolayındadır (1).TGK fizyopatolojisi, etyolojisi ve tedavisi konusunda pek çok çalışma yapılmıştır (2,4,56,98). Anotomik, genetik, endokrin, enfeksiyöz nedenlerin araştırılması ile hastaların %50-60'ında bir veya daha fazla neden saptanmıştır. Geriye kalan %40-50'lik açıklanamayan grupta immunolojik birtakım faktörlerin rol alabileceği düşünülmüştür (2). Biz de kliniğimize başvuran en az 2 veya daha fazla abortus ve/veya intrauterin ölüm (İÜÖ) öyküsü olan olgularda trombofilik faktörleri araştırmayı, trombofilisi olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının bazı neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini irdelemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Abortus; Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebeliğin 20 haftadan önce sonlanması veya doğan fetusun ağırlığının 500 gr'ın altında olması şeklinde tanımlanmıştır. TGK, reproduktif yaştaki kadınlarda 2 veya daha fazla fetal kaybın olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Tüm gebeliklerde spontan kayıplar %15-20 oranında, TGK ise %5 oranında görülmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınların %1-2'sinde ise 3 veya daha fazla fetal kayıp görülebilmektedir (2). TGK'na sebep olan faktörler şunlardır:

- 1- Genetik nedenler
- 2- Anotomik nedenler
- 3- Enfeksiyöz nedenler
- 4- Hormonal nedenler
- 5- İmmunolojik nedenler
  - a) Otoimmün faktörler
  - b) Alloimmün faktörler
- 6- Trombofili
  - a) Akkiz
  - b) Konjenital
- 7- Açıklanamayan nedenler (3).

Çalışmamızda TGK'na sebep olan otoimmün nedenler ve trombofilik faktörler araştırılmıştır.

İmmunolojik nedenlerden otoimmunité bireyin kendi antijenlerine karşı oluşturduğu hücresele veya hümorele yanıtıdır (4). Otoimmuniteden sorumlu tutulan faktörler; sistemik lupus eritematozis (SLE) ve subklinik otoimmün hastalıklardır. Subklinik otoimmün hastalıklar içinde antifosfolipid antikor (AFA) pozitifliği, trombozis, trombositopeni ve TGK ile beraber giden antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) bulunmaktadır (5).

AFAS'larla ilgili en ilginç ve dikkat çekici olay, TGK'dır. İlk olarak Nilsson ve arkadaşları 1975'te yayınladıkları bir çalışmada, genç bir kadında lupus antikoagulanının (LA) varlığı ile ardı ardına oluşan 3 fetal kayıp arasında olası bir ilişkiye dikkat çekmiştir (6). AFAS 'lı hastalarda trombotik nedenlerle uyumlu plasental vasküler anomalileri bildiren yayınların ortaya çıkmasıyla bu konuya ilgi artmıştır (5,30,91). TGK olan SLE veya lupus benzeri hastalığı olan 163 hastayı kapsayan bir çalışmada 353 gebeliğin 147'sinin (%42) TGK ile sonlandığı bildirilmiştir. TGK'nın AFA(+) olgularda %59, AFA(-) grupta %20 oranında gözleendiği, dolayısıyla AFA(+) grupta anlamlı oranda daha fazla TGK olduğu görülmüştür (7).

AFA'da trombozlar arteryel ve venöz olabilir. TGK gibi obstetrik komplikasyonlar özellikle ilk 10 haftalık süreçte görülmektedir. Bu problem plasental perfüzyonun bozulması veya lokal trombus formasyonundan kaynaklanmaktadır (8). AFA (+) olan hastalarda hematolojik anormallikler, özellikle trombositopeni ve hemolitik anemi görülebilir. Livedo retikularis, kardiak valvüler anomaliler gibi bozukluklar da dikkat çekmektedir (8). Cervera ve arkadaşlarının 1000 AFA (+) hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; derin ven trombozu %31.7, trombositopeni %21.9, livedo retikularis %20.4, felç %13.1, superfisiyel tromboflebit %9.1, pulmoner emboli %9, TGK %8.3 oranında bulunmuştur (9). Asherson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 80 vakanın %49'unda AFAS başlangıç bulguları görülmüştür. Hastaların çoğunda AFAS'ın ortaya çıkma sebebi enfeksiyon olarak görülmüş, %48 oranında mortalite saptanmıştır (10).

Doğurganlık çağında olan kadınlarda otoimmün hastalık görülme sıklığı en üst düzeye çıkmaktadır. Bu hastalıklar içinde SLE prototiptir. SLE'li hasta kanlarında pek çok belirleyici faktörler bulunmaktadır. Bunlar; antinükleer antikor (ANA), double stranded deoksiribonükleik asit antikor (anti ds-DNA), LA, romatoid faktör, yalancı pozitif VDRL testi, kompleman düzeylerinde düşüklük, ANA'nın doku spesifik tipi olan anti-RO/SS-A olarak bilinmektedir (11).



SLE'nin gebelik üzerine olan etkileri değişkenlik göstermektedir. SLE olan hastalarda TGK, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), prematürite, preeklampsi, İÜÖ ve tromboza eğilim sıklığı artmaktadır. Bir çalışmada TGK oranı %20-30, İÜÖ oranı %8-12 bulunmuştur. Görüldüğü üzere sadece TGK değil, aynı zamanda İÜÖ riski de SLE vakalarında artmaktadır. SLE'de abortusları ve İÜÖ'leri fetal kayıp olarak belirtirsek kayıp oranı %8-40 arasında değişiklik gösterebilir (12).

Subklinik hastalık grubunda bazı faktörlerin pozitifliğinden bahsedilse de en çok LA ve antikardiyolipin antikor (AKA) pozitifliği dikkat çekmektedir. LA ve AKA edinsel olup immünglobulin (Ig) G ve Ig M yapısında antikorlardır. LA otoimmün hastalıklar dışında bazı kanserlerde ve fenotiazin kullanan kişilerde de bulunabilir (13).

TGK ile ilgili bir yayında, otoimmün hastalığın çoğu kez subklinik seyrettiği ve otoantikor varlığının TGK ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (14). Nedeni bulunamayan TGK olan hastalarda %30 oranında ANA (+) bulunmakta iken hiçbir problemi olmayan fertil çağdaki kadınlarda ise bu oran, %6.6 bulunmuştur (15). Ayrıca SLE patogenezinde rol oynayan antikorların varlığında, SLE semptom ve bulguları olmasa da İÜÖ oranında 6 kat artış olduğu tespit edilmiştir (16).

AFA patogenezinde pek çok hipotez vardır. Patolojinin asıl kaynağının AFA olduğu düşünölmekle birlikte endotelial hücre davranışının, endojen antikoagulanların , oksidanların sebep olduğu endotelial hasarın da rol aldığı bilinmektedir (17). Patogenezinde rol alan bu faktörler şu şekilde incelenebilir:

#### 1) AFA

AFA değişik hedef antijenlere karşı oluşan antikorların heterojen bir grubudur. Bu antijenler fosfolipid binding proteinleri (B2 glikoprotein 1, protein C, annexin V ve fosfolipid –protein kompleksleri) içermektedir (17).

AFAS'ta bulunan AFA'lar (-) yüklü fosfolipidlere bağlanmakta ve tanınan 3 tipi içermektedir: VDRL testi, LA ve AKA. Yanlış pozitif VDRL testi; LA ve AKA'nın bir göstergesi olabilir, fakat klinik kullanımda yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı düşünölmektedir (9).

LA ilk defa 1953'te Conley ve Hartmann tarafından SLE 'li ve kanama diatezli iki hastada tespit edilmiştir (18). Antikoagulan denmesinin sebebi, LA'nın bazı koagülasyon testlerini uzatmasından kaynaklanmaktadır. LA invitro olarak fosfolipide bağlı koagülasyon testlerini uzatmaktadır. Faktör Xa, Va, protrombinaz kompleksi, faktör X'un ve faktör X converting veya tenaz kompleksinin aktivasyonu LA'nın etki

gösterdiği basamaklar olarak bilinmektedir (19). TGK olan kadınların %10-51'inde LA pozitif bulunurken, sağlıklı kadınlarda pozitiflik oranı %0-8 bulunmuştur. Ayrıca LA pozitif olan hastalarda TGK'nın 2. trimester kayıpları şeklinde olduğu belirlenmiştir. Normal kadınlarda 1.trimesterden sonra İÜÖ oranının %5 olduğu göz önünde tutulursa, bu farkın anlamlı olduğu görülmektedir (17).

1983'te Haris ve arkadaşları tarafından geliştirilen solid faz immunassay ile AKA tayini sonucunda bu antikorlara ilgi oldukça artmıştır (20). Kardiyolipin mitokondriyal membranın iç kılıfında bulunan, sitokrom c oksidaz ve sitokrom p 450 aktivitelerinde önemli rolü olduğu bilinen bir fosfolipid olarak tanımlanmaktadır. İlk defa kalp dokusunda tanımlandığı için kardiyolipin denmiştir. LA ve/veya AKA pozitif olan kadınların postpartum dönemde ateş, pulmoner ve kardiyak bulgularla seyreden bir hastalık riski taşıdığı da bildirilmiştir (21). Ayrıca LA ve AKA'nın birbiriyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bir yayında AKA'nın anti ds DNA ile düşük aktivite ve spesifitede çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir. TGK olan vakalarda AKA Ig G'nin %10-30 oranında pozitif olduğu, bu hastalarda ANA, anti ds DNA gibi antikorların da pozitif olabileceği bulunmuştur (22). SLE olup, aynı zamanda TGK olan vakalarda %83; SLE olup TGK olmayan vakalarda %14; TGK olup SLE olmayan hastalarda %8 oranında AKA pozitifliği saptanmıştır (23). Başka bir çalışmada ise TGK olan hastalarda LA %9, AKA ise %11 oranında pozitif bulunmuştur. Bu sonuçların anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (19).

LA ve AKA ile ilişkili gebelik kayıplarının en belirgin mekanizması, tromboza bağlı desidual veya plasental yetmezlik olarak görülmektedir. Bu hastaların plasentalarında desidual nekroz, infarktüs ve intervillöz tromboza rastlanmıştır (24). Fosfolipidlere karşı gelişen antikorlar parsiyel tromboplastin zamanı ve trombin zamanını uzatmaktadır. Tromboz oluşumunda diğer bir mekanizma da prostasiklin üretiminin inhibisyonunu içermektedir. LA'nın vasküler dokularda prostasiklin üretimini durdurması sonucunda tromboz gelişmektedir (24). Öne sürülen başka bir mekanizma da protein C yoludur. Protein C, koagulasyon işlemi sırasında trombin-trombomodulin kompleksinden oluşan yapıyla aktive olmaktadır. Aktive protein C (APC), trombin oluşumunu inhibe etmek için FVa ve FVIIIa'yı inaktive etmektedir. Protein C yapısında mutasyon olması sonucunda trombofili olabilmektedir (25). Kardiyolipin içeren fosfolipidler, trombin-trombomodulin kompleksi tarafından protein C'nin aktivasyonunu arttırabilmektedir, bu artış LA ile nötralize edilmektedir. Azalmış

protein C aktivasyonunun fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi olabilmektedir. Tromboz oluşumunda diğer etki mekanizması; antitrombin 3 (AT 3) aktivitesinin inhibisyonu ve bunun trombosit fonksiyonları üzerine olan etkileri olarak özetlenebilir (23).

LA araştırması için kullanılan testler; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), Russel viper venom zamanı, kaolin pıhtılaşma zamanı ve plazma pıhtılaşma zamanı şeklindedir. Günümüzde en çok APTT kullanılmaktadır (23). Testi daha hassas hale getirebilmek için APTT’de prokoagulan fosfolipidler dilüe hale getirilebilir, ancak LA tayini için standart bir test bulunmamaktadır. AKA, ELİSA yöntemiyle daha sensitif bir şekilde tayin edilebilmektedir. Bir çalışmada 84 SLE hastası incelenmiş, 46 hastada AKA (+) bulunmuş. AKA (-) grupta %25, AKA(+) grupta %59 oranında TGK olduğu görülmüş. AKA(+) grubu AKA pozitifliği düzeylerine göre subgruplara(düşük, orta, yüksek) ayırınca TGK oranının sırasıyla %53, %69, %89 olduğu ve yüksek titrelerde TGK riskinin arttığı bildirilmiştir (7).

2) *Endotelial hücre davranışı*: AFA endotelial hücrelere bağlanıp, adezyon moleküllerinin üretimini ve bazı sitokinlerin salınımını arttırmaktadır, bunun sonucunda da trombojenik olaylar gelişmektedir. Bir çalışmada monosit kemoatraktan protein 1’in rolüne bakılmış ve trombozla kritik bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (26).

3)*Endojen antikoagulanların etkisi*: AFA, annexin V veya protein C gibi endojen antikoagulanları direkt olarak etkiler. Annexin V; fosfolipid ve kalsiyuma bağlanır, plasental antikoagulan bir proteindir, plasentada antitrombotik rol oynamaktadır. 2005’te Rand’ın yaptığı bir çalışmada AFA eklendiği ortamda fosfolipid tabakasındaki annexin V’in AFA ile yer değiştirdiği görülmüştür (27).

4) *Oksidanların sebep olduğu endotelial hasar*: Düşük dansiteli lipoprotein makrofajları aktive ettiği ve endotelial hasara yol açtığı bilinmektedir. AKA ile düşük dansiteli lipoprotein molekülü çapraz reaksiyon vermekte, lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranı bozulup tromboza yol açabilmektedir. Ayrıca bozulmuş immünolojik tolerans da oksidasyonda rol almaktadır (28).

AFA’nın gebelikteki etkileri; erken ve geç gebelik kayıpları olarak iki sınıfta incelenebilir. Erken gebelik kayıpları genellikle fetal dönemde olmaktadır (29). Bunun aksine sporadik veya TGK olan kadınlarda gebelik kayıplarının çoğu pre-embriyonik( 6 haftadan daha önceki peryod) veya embriyonik peryodta (6-9 hafta) olmaktadır (30). Geç gebelik komplikasyonları maternal riskleri (preeklampsi, tromboz, ablasyo

plasenta) ve fetal riskleri (İUGG, prematürite) içermektedir. TGK AFAS'ta ikinci trimesterde de görülebilir. TGK riski antikor titresiyle doğru orantılıdır, özellikle AKA Ig G (+) olan hastalarda kötü obstetrik öykü ön plana çıkmaktadır (31).

Gebeliğin başarılı olması yeterli plasental perfüzyonun sağlanmasıyla mümkün olmaktadır. Plasental vaskülaritenin anormallikleri, TGK, İUGG, İÜÖ ve preeklampsi gibi değişik gestasyonel patolojilere yol açabilir (32). Yayımlanan bir raporda , primer AFA ile plasentanın infarktı ve masif perivillöz fibrin depozisyonu arasında ilişki bulunmuştur. Bu bulgunun özellikle yüksek riskli vakalarda görülen bir komplikasyon olduğu da belirtilmiştir (33).

TGK etyolojisinde alloimmün faktörler de yer almaktadır. Alloimmün faktör pozitifliğini tespit etmek için 3 test bulunmaktadır:

- 1) Maternal ve paternal human lökosit antijenlerinin karşılaştırılması
- 2) Anne kanında paternal lökositlere karşı sitotoksik antikor bulunması
- 3) Anne kanında maternal-paternal karışık lenfosit reaksiyonunu bloke eden faktörlerin saptanmasıdır (34).

Cowchock ve Smith 1992'de yaptıkları bir çalışmada TGK olan kadınlarda yukarıda bahsedilen tanısal testlerin prediktif değeri olmadığını belirtmişlerdir (35). Bununla birlikte TGK etyolojisinde alloimmün faktörlerin rol aldığı kadınlara lökosit immünoterapisi veya düşük doz Ig verilmiş, her iki tedavinin de başarılı olduğu görülmüştür (36).

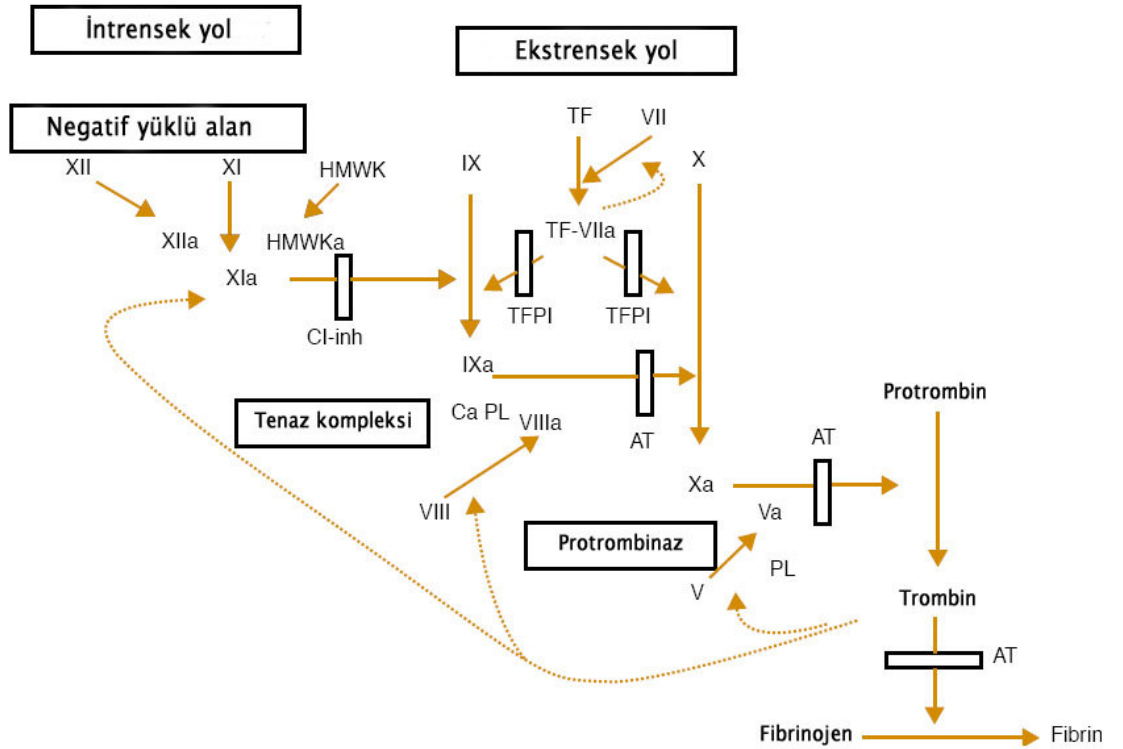
TGK etyolojisinde koagülasyon sistemine ait patolojiler suçlanmaktadır. Hemostaz; çözünebilir enzimlerle ve substratlarla kompleks etkileşimler sonucu trombin oluşumunu içeren bir durumdur. Kan akımının kısıtlı olduğu veya doku hasarı olmaksızın anormal damar duvarına karşı hemorajik trombus oluşumu ekstrinsek yol tarafından sağlanırken, doku hasarına yanıt olarak fibrin pıhtısı oluşmasında intrinsek yol rol almaktadır. Daha sonra bu yollar fibrinojenin parçalanması ve protrombinden trombinin oluşumunu kapsayan ortak yolla sonlanır (37). Koagülasyon sistemi ekstrinsek ve intrinsek yollardan oluşmaktadır.

### **Ekstresek yol**

Bu yol doku faktörü (DF) denilen; plasenta, akciğer ve beyinde çok bulunan bir faktörün salınımı ile başlamaktadır. DF; F7, F10 ve Ca<sup>+2</sup>,un üretimine yol açmaktadır. Normal doğumda, travma sonrası ve immünolojik endotelial hasar sonrası DF artmaktadır (38).

### İntrensek yol

F 12, F 11, F 9, F 8, F10'un yanı sıra prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen,  $Ca^{+2}$  ve trombosit fosfolipidlerini kapsamaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, F 12 ve F 11 fosfolipid, kollajen doku gibi negatif yüklü bir yüzeye karşılaşıncı intrensek yol başlamaktadır. Kontakt faz elemanları aktive edici bir yüzeye toplanınca F 12 parçalanarak F 12a'ya dönüşmektedir. F 12a, F 12'nin aktif şeklidir. F 12a prekallikreini uyararak kallikrein üretimini artırır. Aynı zamanda F 12a, F 11'i F 11a'ya dönüştürerek aktive etmektedir. F 11a, F 9'u F 9a'ya çevirir. F 9a da F 10'u F 10a'ya çevirerek aktive etmektedir. Bundan sonra ortak yol başlar. Ortak yolda ise intrensek veya ekstrinsek yollardan herhangi biri tarafından üretilen F 10a, protrombini trombine çevirerek aktive etmektedir. Trombin de fibrinojeni fibrine dönüştürür, F 13'ü F 13a'ya dönüştürerek aktive etmektedir. F 13a ise fibrini stabilize etmektedir (39).



Şekil 1. İntrensek ve ekstrinsek yollar (40)

### Gebelikte koagulyasyon ve antikoagulyasyon sistemindeki değişiklikler

Gebelikte faktör 2 (Protrombin), faktör 7, 8, 10 ve 12 artmaktadır. Prekallikrein ve kallikrein seviyesi yükselmektedir. Faktör 12 seviyesinin 3. trimesterde yükseldiği söylenmektedir. Faktör 8, vonwillebrand faktör ve ristosetin kofaktöründen oluşan faktör 8 kompleksi de gebelikte artmaktadır (41). Faktör 7 %74 oranında yükselir iken

diğer vitamin K bağımlı faktörler aynı oranda yükselmemektedir. Ayrıca fibrinojen seviyesi normal gebeliklerde 2 katına çıkmaktadır. Bununla korele olarak da sedimentasyon yükselmektedir (42).

Pıhtılaşma mekanizmasında protein C ve S santral komponenttir. Faktör 11a ile DF'nin inhibitör antikoagulan etkileri kısa döngüye girebilir. Pıhtılaşma döngüsünün inhibisyon etkisi faktör 9a ve 10a aktivitesinin inhibisyonuyla olmaktadır. Trombomodulin trombine bağlanınca protein C aktive olmakta ve protein S, protein C için katalizör görevi yapmaktadır. APC de faktör 8a ve faktör 10a aktivitesini inaktive etmektedir (43). Gebelikte protein C stabildir veya çok az yükselmektedir, erken postpartum dönemde ise aktivitede belirgin yükselme görülebilir. Gebelikte protein S seviyesinde progresif düşüş olur, ayrıca faktör 5,8,9,10,11 değişikliğiyle pozitif korelasyon içinde APCR'da artış olabilir. Antitrombin seviyesinde artma APCR ile pozitif ilişkilidir. Gebelikte antitrombin seviyelerinde düşme, fibrin yıkım ürünlerinde ve D dimer seviyesinde artış olup, postpartum peryotta da hızla yükselme gözlenebilir (44).

Koagulasyon sisteminin herhangi bir basamağında olabilecek patoloji trombofiliye yol açabilir. TGK etyolojisinde trombofili önemli bir yer tutmaktadır. Genel olarak iki başlık altında incelenmektedir:

- a) Akkiz trombofili
- b) Konjenital trombofili
  - 1) Aktive protein C rezistansı (APCR)
  - 2) AT 3 eksikliği
  - 3) Protein C eksikliği
  - 4) Protein S eksikliği
  - 5) Disfibrinojenemi
  - 6) Hiperhomosisteinemi
  - 7) Protrombin gen mutasyonu (45).

Akkiz trombofili; artmış tromboz riskiyle ilişkili kazanılmış hiperkoagulabilite durumu olarak tanımlanabilir. Akkiz trombofilinin en sık sebebi AFAS olmakla beraber otoimmün hastalıklar, endokrinolojik bozukluklar, hematolojik bozukluklar, gebelik vb. pek çok sebebi bulunmaktadır (45).

Konjenital trombofili 7 başlık altında incelenmektedir (45).

### 1)APCR

Son yıllarda 1. ve 2. trimester fetal kayıplar ile trombofili arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmaktadır. Klinik bulgu veren trombofili ile multigenik bozukluklar arasında bağlantı bulunmaktadır. Örneğin protein C veya S eksikliği ile beraber olan faktör V leiden (FVL) mutasyon taşıyıcılığı durumunda trombozis için belirgin bir risk artışı söz konusudur. Benzer şekilde hiperhomosisteinemi ve FVL mutasyonu ciddi trombotik olaylarla beraber seyredebilir (46). FVL mutasyon taşıyıcılığı AFAS'la beraber ise tromboz ve TGK ile ilişkisi artmaktadır (47).

Kalıtsal trombofili sebepleri içinde en sık rastlanılan neden APCR olarak bilinmektedir. APCR %90 vakada FVL mutasyonu sonucunda olmaktadır. APCR 1993'ten sonra yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (48). İlk kez Dahlback ve ark. mutant faktör 5 'e bağlı kalıtsal rezistans olduğunu rapor etmişlerdir. Faktör 5 geninde spesifik bir mutasyonla tüm kişilerde APCR bulunmuştur. Bu mutasyon Norveç'te Leiden olarak tanımlanmıştır (49). Normal insanlarda APC; prokoagulan faktörler, faktör 5a ve 8a'nın proteolitik degradasyonu ile antikoagulan etki göstermektedir (40).

FVL mutasyonu arginin ve glutamin aminoasitlerinin FVL molekülünde 506 pozisyonunda yer değiştirmesi sonucunda olur, bu da antikoagulasyon etkisi olan APC'ye karşı rezistans gelişimine yol açmaktadır (50). Faktör 5 geninde iki nokta mutasyonu ve altı grup faktör 5 polimorfizmi saptanmış, bunların APCR ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir (51).

FVL mutasyonu tüm etnik gruplarda eşit dağılmamaktadır. Avrupalılarda daha fazladır. Beyaz ırkta FVL mutasyonu heterozigot taşıyıcılık prevalansı %3-5, beyaz Amerikan toplumunda %5.2, Afrika kökenli Amerikan toplumunda ise %1.2'dir. Beyaz Amerikan toplumundaki kadınlarda FVL mutasyonunun homozigot ve heterozigot taşıyıcılığı %4.8 oranında görülmüştür (51). FVL ilk defa 1998'de venöz tromboz için risk taşıyan vakalarda izole edilmiştir (52).

FVL kalıtımında otozomal dominant bir patern göstermektedir. Heterozigot taşıyıcılarda tromboz riskinde 5-10 kat artış söz konusu iken, homozigot olanlarda bu artış 50-100 kat olmaktadır ve bu hastalar uzun bir süre warfarin tedavisine ihtiyaç duymaktadırlar. Venöz tromboz hastalarında %20-40 oranında FVL mutasyonu bulunabilir. Gestasyonel trombozu olanlarda ise %60 oranında görülmüştür (53). Bu

mutasyonu taşıyan kadınların %8'inde TGK görülmektedir (54). Grandone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %16, Brenner ve arkadaşlarının çalışmasında %32, Wramsby ve arkadaşlarının çalışmasında ise %15.5 bulunmuştur (55,56,57). Ridker kromozomal anomaliler hariç TGK'nın etyolojisine yönelik geniş çaplı araştırma yapmış ve TGK olan kadınlarda FVL prevalansını normal popülasyona göre 2.3 kat fazla bulmuştur (58). Genel popülasyonda FVL taşıyıcılığı prevalansı %1-15 olarak bulunmuştur (59).

FVL homozigot mutasyon prevalansı TGK olan kadınlarda belirgin oranda yüksek bulunmuştur. FVL mutasyonu taşıyıcısı olan gebe kadınlarda vasküler komplikasyonların prevalansının artmış olduğu, koagülasyon sisteminin aktivasyonunda ve D dimer seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur (60). Bu mutasyon sadece TGK ile ilgili değildir, bilinmeyen bir trombofili veya lokal plasental faktörlerle de ilgili olabilir (61).

FVL DNA tekniği ile tespit edilebilir (62). Araştırmada kadınlarda normal, heterozigot veya homozigot mutasyon çıkabilir. Bu mutasyonunun rutin taraması uygun değildir. Dikkatli bir anamnez ve aile hikayesi ile tespit edilen trombofilik durumlarda bakılabilir. Anamnezle tespit edilecek durumlar; vasküler tromboembolik (VTE) olaylar, rekürrent veya erken dönemde ortaya çıkan preeklampsi, TGK, İÜÖ, ablasyo plaseenta, İUGG'dir (51). Tormene ve arkadaşları heterozigot mutasyonu olan gebe kadınlarda venöz tromboz sıklığını %6.4, homozigot kadınlarda %16.7; 2 veya daha fazla trombofilik faktör taşıyan kadınlarda ise bu oranı %20 bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada venöz tromboz olaylarının postpartum dönemde daha fazla olduğu görülmüştür (63). Alfırevic ve arkadaşları anormal trombofili taraması olan kadınlarda %53 oranında komplikasyon, normal gebeliği olanlarda ise %39 komplikasyon saptamışlardır (64) Pabinger ve arkadaşları homozigot olan kadınların %65'inde hiçbir komplikasyon olmadan gebeliğin sonlandığını görmüşler, %15 gebede TGK, %20'de gebelik terminasyonu yapılmıştır (65). Özellikle homozigot kadınlarda gebelikte ve doğum sonrasında VTE olayların artmış olduğu görülmüştür.

FVL mutasyonunun obstetrik komplikasyonları; preeklampsi, İUGG, TGK şeklinde özetlenebilir. FVL'in preeklampsideki rolü; fibrin depozisyonları ve mikrotrombus formasyonu sonucunda endotelial hasarın olmasıdır. FVL taşıyıcısı olanlarla normal popülasyon arasında preeklampsi yönünden anlamlı fark bulunmadığını belirtenler



olmakla birlikte, literatürde FVL mutasyonunun HELLP sendromunda rol aldığını söyleyen yayınlar bulunmaktadır (59,66,67).

FVL aynı zamanda İUGG ile de ilişkili olabilir. Degroot ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada FVL ile preeklampsi arasında ilişki bulamamış, ancak FVL taşıyıcısı olanlarda gestasyonel yaşa göre küçük ve düşük doğum ağırlıklı bebekler (DDAB) doğduğunu belirlemişlerdir (67).

FVL taşıyıcılarında plasental trombozlara sekonder olarak TGK'da artmış bir risk olması hipotezi vardır. 223 FVL taşıyıcısı ve 1221 taşıyıcı olmayan kadın üzerinde retrospektif bir kohort araştırması yapılmış. TGK'nın %80'inin ilk 16 haftada olduğu görülmüş. Taşıyıcılarda TGK riskinin artmış olduğu ve en çok riskin homozigot taşıyıcılarda olduğu saptanmıştır (68). TGK gestasyonun tüm dönemlerinde görülmekle birlikte en çok ilk trimesterde olmaktadır. Geç gebelik kaybı trombofilik kadınlarda %37, trombofilisi olmayanlarda %24 oranında görülmektedir. FVL mutasyonu ve APCR bulunan kadınlarda da geç gebelik kayıpları söz konusudur (69). Bununla birlikte Younis ve arkadaşları FVL mutasyonunu 1. ve 2. trimester kayıpları ile ilişkili bulmuşlardır. 1. trimesterde TGK olanlarda FVL mutasyonu oranı %28 bulunurken normal populasyonda %3 bulmuşlardır, yani 1. trimester kayıpları ile FVL mutasyonu arasında bir ilişki tespit etmişlerdir (70).

## **2)AT 3 eksikliği**

AT 3 bir plazma kofaktörü varlığında heparinin antikoagulan aktivitesi olarak bilinmektedir (71). 1965'te Egeberg trombofilik olayların olduğu bir ailede kofaktör eksikliğini tespit etmiş ve bu eksikliğin de tromboz için risk faktörü olduğunu düşünmüştür, bu kofaktör 'AT 3' olarak adlandırılmıştır (72).

AT glikoprotein yapısında olup; faktör 9a, 10a, 11a, 12a'yı aktive eden naturel antikoagulan bir faktör olarak bilinmektedir. Antitrombin aktivitesi sonucunda trombin yarı ömrü ve üretimi azalmaktadır, ayrıca bu molekülün heparin bağlayıcı bir alana sahip olduğu da düşünülmektedir. Kandaki AT 3 seviyesini azaltan herhangi bir mutasyon varlığında veya heparinin bağlanmasına engel olan bir durum varlığında tromboza eğilim artmaktadır (73). AT 3 eksikliği erkek ve kadınlarda eşit oranda görülüp otozomal dominant geçiş gösteren bir durumdur. Hastalarda rekürrent VTE görülmekte, bu tür semptomlar genellikle 20-30'lu yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Heterozigot genetik bozukluk sıklıkla görülürken, homozigot formda daha ciddi bir tablo ortaya çıkmaktadır (74). Genel populasyonda AT 3 eksikliği prevalansı %0,02

iken, VTE öyküsü olanlarda prevalans %1-3 olarak bildirilmiştir. AT 3 eksikliği tanısı, trombozu olan bir hastada antitrombin aktivitesine bakmakla konmaktadır (75).

AT 3 eksikliğinde TKG, İÜGG, preeklampsi gibi risklerde artış olabilir. Avrupa prospektif kohort çalışmasında AT 3 eksikliği olan 105 hastada 250 gebelik oluşmuş, bu gebeliklerin %1,7’de TKG ve %5,2’de İÜÖ görülmüştür. Bu bulgular AT 3 eksikliği olan gebelerde ciddi problemler çıkabileceğini, dolayısıyla bu gebelerde heparin tedavisinin gerekli olduğunu göstermektedir (76).

### **3)Protein C eksikliği**

Protein C ilk defa 1976’da vitamin K bağımlı bir protein olarak tanımlanmıştır (77). Takip eden yıllarda bu proteinin antikoagulan özelliği tespit edilmiştir. 1981’de yapılan bir çalışmada bir ailede protein C eksikliğine bağlı trombofili tespit edilmiş; aynı zamanda bunun tromboz için risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (78).

Protein C karaciğerde sentezlenir, plazmada faktör 5a ve 8a üzerinde proteolitik rol oynayarak antikoagulasyon yapan bir moleküldür. Protein C seviyesini veya aktivitesini azaltarak tromboza eğilimi arttıran birçok mutasyonların varlığı bilinmektedir. Nitekim protein C tanımlandığından bu yana bununla ilgili 161 mutasyon belirtilmiştir (78).

AT 3 eksikliği gibi protein C eksikliği de otozomal dominant kalıtılmaktadır. Hastalar genellikle 45 yaşından önce tekrarlayan VTE atakları nedeniyle başvurmaktadır (74). Bu proteinin eksikliği jeneralize mikrotromboz, kanama ve doku nekrozuyla giden ve fatal seyreden neonatal purpura fulminansa yol açabilir. Protein C eksikliği prevalansı, genel popülasyonda %0,2-0,4, venöz tromboz hastalarında %3-5 olarak bildirilmiştir. Heterozigot olanlarda tromboz oranı 10 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca protein C eksikliği olanlarda uzun dönem boyunca antikoagulasyon yapılması gerekmektedir (79).

Protein C seviyesini etkileyen faktörler vardır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı protein C seviyesini arttırmakta; akut trombus, karaciğer hastalığı, renal hastalıklar, sigara içimi ve dissemine intravasküler koagülasyon durumunda azalmaktadır (78). Protein C vitamin K bağımlı bir faktör olduğu için warfarin kullanımı veya vitamin K eksikliğinde seviyesi azalmaktadır (80). AT eksikliğinde olduğu gibi protein C eksikliğinde de uzun süreli antikoagülasyon ve gerekli durumlarda protein C konsantresi kullanmak mümkündür. Birçok otör protein C ölçümü için fonksiyonel pıhtılaşma testini immünolojik tanı yöntemlerine tercih etmektedir.

Protein C eksikliğinde artmış koagulasyondan dolayı TKG, preeklampsi ve İUGG vb. gebelik komplikasyonları görülebilir (79).

#### **4) Protein S eksikliği**

Protein C'nin tanımlanmasından 1 yıl sonra vitamin K'ya bağımlı başka bir protein daha izole edilmiştir. Bu proteine 'protein S' ismi verilmiştir. Bu proteinin 1980'lerden önce APC tarafından prokoagulan faktörlerin parçalanmasında kofaktör olarak rol aldığı belirlenmiştir (74).

Protein S 69000 mikrogram ağırlığında, vitamin K bağımlı, vasküler endometriyumda, karaciğerde ve diğer dokularda sentezlenen bir proteindir. APC tarafından faktör 5a ve 8a'nın parçalanmasında kofaktör olarak rol almaktadır. Protein S aynı zamanda faktör 5a ve 8a'yı direkt olarak inaktive etme kapasitesine de sahiptir (79). Protein S mutasyonları için yapılan çalışmalarda toplam 131 değişik mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlarla protein S seviyesi ve/veya aktivitesi azalabilir (81).

Protein S tıpkı protein C eksikliği gibi otozomal dominant kalıtılmaktadır. Heterozigot formda erken aralıklarla tekrarlayan tromboz olabilir ve aynı zamanda warfarinle indüklenen deri nekrozuna da yol açabilir. Homozigot form oldukça nadir görülmektedir. Etkilenen bireylerde venöz tromboz riski yaklaşık 10 kat daha fazladır. Genel popülasyonda protein S eksikliği prevalansı %0.003-0.13 iken etkilenmiş kişilerde %1-5 olarak belirtilmiştir (82).

Protein C düzeyini etkileyen medikal durumlar aynı şekilde protein S düzeyini de etkiler. Warfarin ve oral kontraseptif kullanan kişilerin en az 2 hafta sonra test edilmesi gerekmektedir. Protein S plazmada serbest ve bağlı formlarda bulunup, bağlı formu inaktiftir ve C4-binding protein ile taşınmaktadır. Serbest protein S düzeyi fonksiyonel ve immünojenik testler ile ölçülür, anormal sonuçlar immünassay ile doğrulanabilir (83).

#### **5) Disfibrinojenemi**

İlk defa 1965'te Beck ve arkadaşları defektif fibrinojen molekülüne bağlı trombotik ve hemorajik olayları tanımlamıştır (74). Fibrinojen defektinin kalıtsal bir geçişi olduğu söylenmiş, bununla ilgili 282 değişik moleküler anormallik tanımlanmıştır (84). Disfibrinojenemisi olan hastaların çoğunda semptom yok iken; %25'inde anormal kanama, %20'den fazlasında trombozlar görülebilir. Disfibrinojenemi antitrombin 3 eksikliğine göre daha az sıklıkta görülmektedir. Disfibrinojenemi trombin zamanında anormallikle kendini gösterebilir. Eğer trombin zamanı normalse disfibrinojenemiden uzaklaşmaktadır. Fibrinojen ölçümü için fonksiyonel veya immünojenik tanı

yöntemleri kullanılabilir. Ancak disfibrinojenemi olsa dahi sonuçlar normal çıkabilir. Spesifik genetik defekti tespit etmeye yönelik standart bir teknik halen bulunmamaktadır (74). Fibrinojenin herediter anormallikleri TGK ile ilişkili bulunmuştur (80). Disfibrinojenemilerin %20'sinde trombotik olaylar görülmüştür (85). Herediter disfibrinojenemisi olan 15 kadında yapılan bir tarama çalışmasında gestasyonel anormalliklerde artış saptanmıştır. 64 gebeliğin sadece %52'si normal doğumla sonuçlanmıştır, %39'unda TGK , %9 hastada ise İÜÖ olmuştur, 15 kadının 7'sinde postpartum tromboz görülmüştür. Tromboz olmadan TGK olan kadınlarda; hipofibrinojenemi yanında faktör 13 eksikliği de görülmüştür. Bu durum da göstermektedir ki; disfibrinojenemisi olan hastalarda plasental trombozlara yol açan başka mekanizmalar da vardır (74).

#### **6) Hiperhomosisteinemi**

Homosistein methioninden türer, plazmada 5-15 mikromol/litre konsantrasyonunda bulunur. Hücre içinde homosistein sistationin B sentetaz ile sistationine transsülfüre olur veya metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metilen sentetazın yer aldığı bir yolla methionine dönüşür. Bu metabolik yolda folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 önemli kofaktörlerdir (80). Bu yollardaki enzimlerde herediter bir bozukluk hiperhomosisteinemi ile sonuçlanmaktadır. Başlangıçta ciddi hiperhomosisteinemiye yol açan homosistinüri tespit edilmiştir. Bu durum, otozomal resesif geçişli olup, homozigot sistationin B sentetaz defekti veya prematür ateroskleroz ve rekürrent venöz trombozla karakterize olan MTHFR defekti ile ilişkili bulunmuştur (86). Hafif ve orta hiperhomosisteinemi sistationin sentetaz enziminin heterozigot defekti veya MTHFR'nin termolabil mutantının homozigot defekti sonucu oluşmaktadır. Avrupalılarda bu durum yaklaşık %11 oranında görülmektedir (87). Bu defektlerin olduğu durumda erkek ve kadınlarda venöz tromboza eğilim artmakta, kadınlarda ise TGK ve nöral tüp defekti riski artmaktadır (88).

Hafif hiperhomosisteinemide spontan abortus, plasental infarkt ve ablasyo plasenta görülebilmektedir. TGK olan 76 kadında ve 106 kontrol hastasında MTHFR termolabil gen mutasyonu prevalansına bakılmış, TGK miktarında çok az bir artış tespit edilmiştir. 30 yaşın üstünde kadınlarda homosistein seviyesinde 7 kat artış tespit edilmiştir (88).

Bir çalışmada . hiperhomosisteinemisi olan kadınlarda %26 ablasyo plasenta, %11 16. haftadan sonra İÜÖ, %38 İUGG ve %18 vakada preeklampsi tespit edilmiştir. Genel popülasyonda ise %2-3 oranında hiperhomosisteinemi bulunmuştur (89).

### 7)Protrombin gen mutasyonu

FVL mutasyonu bulunmasından sonra venöz trombozlara yol açan başka bir gen mutasyonu daha tespit edilmiştir. 1996'da yapılan bir çalışmada protrombin geninin 3'untranslated bölgesinde guanin ile alaninin yer değiştirdiğini belirtmişler, aynı çalışmada bu gen mutasyonu olanlarda trombotik olayların 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (90).

Tromboz için aile hikayesi olanlarda %18 oranında protrombin gen mutasyonu saptanmış, sağlıklı kontrol grubundaysa %1 oranında bulunmuştur. Mutasyonu olan kişilerde hiperprotrombinemi tespit edilebilir. Bu mutasyon beyaz ırkta daha fazla bulunmaktadır. Afrika ve Asya'da protrombin gen mutasyonu daha az bulunmuştur (90). Heterozigotlarda tromboz riski normale göre 3 kat fazla iken, homozigotlarda bu risk çok daha fazla olabilir. Özellikle 1. trimesterde TGK olan hastalarda protrombin gen mutasyonu %4-9 bulunurken, komplike olmayan gebeliklerde ise %1-2 oranında bulunmuştur (90). Bununla ilgili yapılan başka bir çalışmada bu mutasyonu taşıyanlarda TGK riskinin 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir (31). Bunun yanında bir çalışmada, fetal kayıpla mutasyon arasında ilişki kurulamamıştır (91),bir metaanalizde ise erken 1. trimester kaybı olanlarda geç nonrekürrent kaybı olanlara göre 2-3 kat daha fazla protrombin mutasyonu olduğu belirtilmiştir (92).

Hereditör ve akkiz trombofili ile bazı gebelik komplikasyonları (preeklampsi, ablasyo plasenta, düşük doğum ağırlıklı bebek (DDAB), İÜÖ, TGK vb.) arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. DDAB; gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 2 standart deviasyonun altında veya eşit olan yenidoğana verilen isimdir (92). Maternal, fetal ve/veya plasental sebeplerden dolayı oluşabilmektedir:

*Maternal sebepler:* Preeklampsi, hipertansiyon, kronik hipoksi, uterin anormallikler, sigara-alkol bağımlılığı, düşük sosyoekonomik seviye, genç anne yaşı, asiste reproduktif yöntemlerle oluşan gebelik

*Fetal sebepler:* Kromozomal anomaliler; metabolik bozukluklar; intrauterin dönemde geçirilen viral, bakteriyel, protozoal enfeksiyonlar; kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner sistem defektleri gibi malformasyonlar

*Plasental sebepler:* Plasental infarkt, fokal lezyon, anormal plasentasyon, ablasyo plasenta, plasental hemanjiom, plasental kan akımının azalması vb. sebepler DDAB'ye yol açabilir (93). Trombofili anormal plasental damarlanma ve akıma yol açarak maternal-fetal sirkülasyonu bozabilir. Nitekim preeklampsi, DDAB, ablasyo plasenta

TGK vb. gebelik komplikasyonları olanlarda trombofili prevalansı %62 olarak tespit edilmiştir (94).

Gebelik trombin oluşturan prokoagulan faktörlerin artışı, protein S aktivitesinde azalma, APCR'da artma ile giden bir olay olarak bilinmektedir. Trombofilik bozukluğu olan bir gebede antikoagülasyonun anne ve fetusun hayatı açısından önemi büyüktür. Antikoagülasyon tedavisi gebelikte VTE olaylar için risk taşıyan kişilere yapılmalıdır. VTE için risk faktörleri; daha önceden geçirilmiş VTE, aile hikayesi, geçirilmiş preeklampsi, trombofilik faktörlerden birinin bulunması olarak sıralanabilir (95). Trombofilik faktörlerden antitrombin 3 eksikliği en çok risk oluşturmakta iken bunu sırasıyla protein C eksikliği, FVL ve protrombin geninin homozigot mutasyonları, protein S eksikliği izlemektedir (95).

Hereditör veya akkiz trombofilisi olan asemptomatik gebe kadınların tedavisi konusunda çok çeşitli görüşler vardır. Tedavi veya profilaksi yaklaşımları genelde ampiriktir. Trombofilisi olan kadınlarda gebelikten önce veya gebeliğin erken dönemlerinde başlanacak antitrombotik tedavi önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte tromboprofilaksi için öneriler (96)

<b><u>RİSK</u></b>	<b><u>HASTA</u></b>	<b><u>YAKLAŞIM</u></b>
<b>Düşük</b>	Ailede VTE öyküsü olanlar Protein C veya S eksikliği olanlar FVL için heterozigot olanlar VTE öyküsü olanlar	Postpartum dönemde DMAH tedavisi
<b>Orta</b>	FVL için homozigot olanlar VTE'si olanlar Trombofilisi olanlar TGK, ciddi preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü bulunanlar	Gebelikte ve postpartum dönemde DMAH tedavisi
<b>Yüksek</b>	Gebeliği sırasında akut VTE olanlar Prostetik kalp kapağı olanlar Kombine trombofilik defekti olanlar Tekrarlayan tromboembolik komplikasyon öyküsü olanlar	Gebelik sırasında ve postpartum daha yüksek doz DMAH tedavisi

Tromboproflaksi tedavisinin obstetrik komplikasyonları ne derecede önlediği tam olarak bilinmemektedir (94). Bir çalışmada antitrombotik tedavi görmeyen, trombofilisi ve TGK olan hasta grubunun sadece %25'inde gebeliğin canlı doğumla sonlandığı belirtilmiştir (97). Başka bir çalışmada ise DMAH tedavisi alan trombofilik ve TGK olan kadınlarda anlamlı oranda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (98). Tromboz öyküsü ile beraber trombofilisi olan, TGK ve erken başlangıçlı preeklampsisi bulunan kadınlar orta riskli gruba girmektedir. Bu hasta grubu günde bir kez DMAH (40 mg enoxaparin, 5000 U nadroparin vb.) kullanılmalıdır (98).

Hastaların tedavisinde kullanılabilecek olan potansiyel terapötik antikoagulanlar artmaktadır. Ancak tüm ajanlar gebelikte kullanılamamaktadır. Gebelikte en çok fraksiyone olmayan heparin ve DMAH kullanımı üzerinde durulmaktadır (99). Günümüzde daha çok DMAH tercih edilmektedir. DMAH 5000 dalton ağırlığında polisakkarit zincirden oluşmaktadır. Bu zincirler antitrombin ve faktör 10a'ya bağlanarak faktör 10a'yı inaktive etmektedir ve faktör 10a/faktör 2a oranını 4 iken 2'ye indirmektedir (100). Heparin tedavisi fetus için güvenli bulunmaktadır. Ancak osteopeni ve trombositopeni gibi iki önemli maternal komplikasyonundan bahsedilmektedir (99). Heparin tedavisi yanında aspirin, steroid, warfarin ve Ig tedavisi gibi alternatif tedaviler de bulunmaktadır.

#### *Aspirin tedavisi*

Aspirin trombaksanı inhibe ederek vasküler tromboz riskini azaltmaktadır. Düşük doz aspirinin gebelik komplikasyonlarını önlediğini belirten pek çok yayın bulunmaktadır (101). Bunun yanında Cowchock ve Reece, AFAS ve TGK öyküsü olan hastalarda düşük doz aspirin kullanmışlar, bu grubu aspirin kullanmayanlarla karşılaştırmışlar. Tedavi alan grupta anlamlı bir yarar saptayamamışlardır (102). Başka bir plasebo-kontrollü çalışmada aspirin kullanımının fetal kayıp, maternal komplikasyonlar ve neonatal sonuçlar üzerinde olumlu etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (103).

#### *Steroid tedavisi*

Yüksek doz steroid tedavisi LA ve AKA'yı suprese edebilir. Fetal sonuçlar açısından aspirin tedavisine eş değerdir. Ancak lupusta varolan trombositopeniyi daha çok kötüleştirebildiği ve kan şekeri regülasyonu gerektiği için steroid kullanımına çok sıcak bakılmamaktadır (104).

*Warfarin tedavisi*

Warfarin, kumarinin bir formu olup, vitamin K antagonistliği yaparak etki etmektedir. Fetal warfarin sendromu denilen konjenital malformasyonlarla giden bozukluğa yol ağtığı için gebelikte kullanılmamaktadır (105).



### **MATERYAL VE METOD**

Mayıs 2004 ve Eylül 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran, en az 2 veya daha fazla abortus ve/veya İÜÖ hikayesi olan 50 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgular aynı zamanda 24-40 hafta arasında gebe idi. 24-40 hafta arasında gebe olup daha önceden gebelik kaybı hikayesi bulunmayan 50 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Hastalardan yaş, İÜÖ, abortus sayısı, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı ile ilgili anamnez alındı. Hastalardan trombosit sayımı, fibrinojen, D dimer, AFA Ig G ve Ig M, AKA Ig G ve Ig M, ANA, anti ds DNA, LA, AT 3, APCR, APTT, protein C, protein S, FVL ve protrombin gen mutasyonları çalışılmak üzere kan alındı. Trombofilisi tespit edilen 34 hastadan 26'sı 6. haftadan itibaren 4000 IU/gün enoxaparin ve 80 mg/gün aspirin kullandılar. Trombofilisi olduğu halde geç gebelik döneminde başvurduğu için veya gebelik öncesinde trombofilisi saptanmadığı için 8 hasta hiçbir tedavi almadı. Çalışmamızda TGK olup trombofilisi tespit ettiğimiz hastalarda, DMAH tedavisinin yeni doğan bebeklerin 5. dakika Apgar skorları, doğum ağırlıkları, neonatal ölüm ve canlı doğum oranları üzerine etkisini araştırdık. Apgar skorlaması Tablo 2'de verilen değerlendirmeye göre yapıldı.

Tablo 2. Apgar skorlama sistemi komponentleri (106)

<b>Bulgular</b>	<b>0 puan</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>
<b>Kalp hızı</b>	Yok	100'ün altında	100'ün üstünde
<b>Solunum hareketi</b>	Yok	Yavaş, irregüler	İyi, ağlama var
<b>Kas tonusu</b>	Flask	Ekstremitelerde biraz fleksiyon var	Aktif hareket var
<b>Refleks irritabilite</b>	Cevap yok	Yüz buruşturma	Ağlama
<b>Renk</b>	Soluk mavi	Gövde pembe ekstremiteler mor veya soluk	Tamamen pembe

Bebek ağırlıklarının değerlendirilmesi, American Collage of Obstetrician and Gynecologist'in verdiği gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının persentil olarak karşılığını veren tabloya göre yapıldı. Buna dayanarak yaşa göre doğum ağırlığı 5. persentilin altında olan bebekler DDAB olarak değerlendirildi.

Trombosit sayımı, fibrinojen, D-dimer, LA, AT 3, APCR, APTT, protein C ve protein S EÜTF Dedeman Onkoloji Hastanesi Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı.

*Trombosit sayımı;* Sysmex XT 2000 sayım cihazında yapıldı.

*Fibrinojen;* MDA Fibriquik (bioMerieux, S.A., Marcy-l'Etoile, France) kiti ile bakıldı. Bu testte plazma üzerine trombin eklenip, fibrinojenin fibrine dönüşümü sağlandı. Oluşan fibrin ağı gözle görülebilecek şekildeydi. Pıhtı oluşumu için geçen zaman özel aletler aracılığıyla fibrinojen miktarına dönüştürüldü.

*D dimer;* MDA D-Dimer kiti ile çalışıldı. Bu test, D dimere karşı oluşan spesifik antikorlara bağlanarak, onları görünür hale getiren lateks partikülleri ile çalışıldı. Lateks partiküllerinin agregasyon oranı hasta kanındaki D Dimer seviyesini verdi.

AFA, AKA, ANA ve anti ds DNA; EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

*AKA ve AFA antikorları;* bu antikorlara ELİSA yöntemi ile bakıldı. EUROIMMUN ( EA 1621G A, England) kiti kullanıldı. Bu test serum veya plazmada kardiyolipin ve fosfolipite karşı Ig G ve Ig M sınıfı antikor oluşumunun invitro ortamda tespiti esasına dayanmaktaydı. Tıpkı ANA ve anti ds DNA tespiti gibi substratların kombinasyonu dilüe hasta örnekleri ile inkübe edildi. Reaksiyon oluşunca antikorlar Ig M ve Ig G olarak sınıflandırıldı.

*ANA ve anti ds DNA* ; bu antikorlar immünfloresan antikor tekniğine göre EUROİMMUN( FA 1800-1 A,England) kiti ile çalışıldı. Bu test kiti serum veya plazmada insan antikorlarının invitro belirlenmesi esasına göre çalışmaktaydı. Substratların kombinasyonu dilüe hasta örnekleri ile inkübe edildi. Reaksiyon oluşunca antikorlar Ig A, Ig M ve Ig G olarak sınıflandırıldı. İkinci basamakta antikorlar floresanla işaretlenip, böylece floresan mikroskopla görünür hale geldi.

*LA*; dilüe Russel's Viper Venom Time yöntemiyle tarama yapıldı. Viperquick LA-Test kiti (bioMerieux, S.A., Marcy-l'Etoile, France) kullanıldı.

*AT 3*; bioMerieux Antithrombin III kiti (bioMerieux, S.A., Marcy-l'Etoile, France) ile plazmada kantitatif kromojenik assay yöntemiyle çalışıldı.

*APCR*; ölçüm için APCr-Quik test kiti (bioMerieux, S.A., Marcy-l'Etoile, France) kullanıldı. Bu kit pıhtılaşma esasına göre çalışmakta olup, sonuçlar saniye olarak belirtildi.

*APTT*; MDA Platelin LS kiti ( bioMerieux, inc., Durham, North Carolina, USA) ile çalışıldı. MDA Platelin LS Reagent hasta plazmasıyla karıştırılıp, örneğin aktivasyonu sağlandı. 37 °C'de aktivasyondan sonra MDA Platelin LS Calcium Chloride ile muamele edildi. Daha sonra da pıhtı oluşumunun kaç saniyede olduğuna bakılarak ölçüm yapıldı.

*Protein C ve S*; Protein C ölçümü için bioMerieux Protein C kiti (bioMerieux, S.A., Marcy-l'Etoile, France) kullanıldı. Sentetik kromojenik substrat ile amidolitik metod kullanılarak serum protein C düzeyi ölçüldü. Protein S ölçümü için Bioclat Protein S-300 ACT kiti (Bioclot Protein S-300 act, Trinity Biotech, St. Louis, USA) kullanıldı. Bu testle pıhtılaşma assay kullanılarak sitratlı insan plazmasındaki protein S seviyesi belirlendi.

FVL ve protrombin gen mutasyonu EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı laboratuvarında çalışıldı.

*FVL mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu*; bu mutasyonların incelenmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve reverse hibridizasyon teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bu prosedür 5 basamak içermektedir:

*1- DNA izolasyonu* bunun için EDTA'lı tüpe kan alındı.100 mikrolitre kan örneği üzerine lizis solusyonu kondu. 15 dakika oda ısında bekledikten sonra 5 dakika 3000

rpm'de çevrildi, süpernatant atıldıktan sonra 1 ml lizis solusyonu eklenip tekrar santrifüj edildi. Bu işlemler sonucunda elde edilen DNA, PCR için kullanıma hazır duruma geldi.

2- *PCR amplifikasyonu*: PCR tekniğiyle invitro amplifikasyon gerçekleştirildi

3- *Hibridizasyon*: Amplifiye ürünün test stribi üzerinde hibridizasyonu

4- *Stringent yıkama*

5- *Renk gelişiminin incelenmesi*

Yukarıdaki işlemlerden sonra test sonucu değerlendirildi. Örneğin genotipi açılmamış kolektör kullanılarak yapıldı. Test stribindeki normal bant PCR ile boyanmışsa, hastanın taşıyıcı olmadığı düşünülürdü. Normal ve mutasyonun olduğu bantlardan herhangi biri boyandıysa, hastanın heterozigot olduğuna karar verildi. Eğer sadece mutasyonun olduğu bantlardan biri boyandıysa; hasta, homozigot mutasyon taşıyıcısı olarak değerlendirildi.

### **İstatistik**

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Simirnov testi ile değerlendirildi. Normallik analizine uymayan verilerin dağılımı; median, minimum, maximum olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılığa Mann Whitney U testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler ise rakam  $\pm$  standart deviasyon olarak tanımlandı. İki grup arasındaki farka ise student t testi ile bakıldı.

Sayısal olmayan verilerin dağılımı ise % olarak alındı, gruplar arasındaki farklılığa  $\chi^2$  önemlilik testi ile bakıldı.

### BULGULAR

Bu çalışmada 2 veya daha fazla abortus ve/veya İÜÖ öyküsü olan 50 hasta ve fetal kaybı olmayan 50 kontrol grubu üzerinde trombofilik faktörler araştırıldı. Trombofilisi ve TGK olan, DMAH kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında bebeklerin 5. dakika Apgar skoru, doğum ağırlığı, neonatal ölüm, canlı doğum ve İÜÖ oranları karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubundaki vakaların 24-40 hafta arasında gebeliği mevcuttu.

Her iki grupta yaş ortalamalarına bakıldı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $29.6 \pm 6.1$ (yıl) iken, kontrol grubunun  $30.2 \pm 3.7$ (yıl) idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunda gravida, parite, yaşayan çocuk ve TGK sayılarına bakıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda gravida, parite, yaşayan çocuk ve TGK sayıları

	Hasta (n=50) Median (min-max)	Kontrol (n=50) Median (min-max)	p değeri
Gravida	5 (3-13)	2 (1-8)	<0,001
Parite	1,5 (0-8)	1 (0-7)	>0.05
TGK sayısı	3 (2-12)	0 (0-0)	<0,001
Yaşayan sayısı	1 (0-7)	1 (0-7)	>0,05

Çalışma grubumuzla kontrol grubumuz karşılaştırıldığında gravida ve TGK sayısı açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Yaşayan çocuk sayısı ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Her iki grupta trombosit sayısı, fibrinojen ve D dimer gibi hematolojik parametrelere bakıldı (Tablo 4). Gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında hematolojik parametreler

Parametreler	Hasta (n=50±SD)	Kontrol (n=50±SD)	p değeri
Trombosit ( $10^3 /\mu\text{L}$ )	218490±72108	233792±94972	0.366
Fibrinojen (mg/dl)	419.3±192	340±189	0.041
D-dimer ( $\mu\text{gFEU/n}$ )	2.2±6.1	1.8±0.6	0.650

TGK'ya yol açabilen bazı immünolojik faktörler söz konusudur. Bunlar AFA, AKA, ANA, anti ds DNA ve LA olarak bilinmektedir. Çalışmamızda AFA Ig G ve Ig M varlığına bakıldı. AFA Ig G hasta grubunda 7(%14) kişide saptandı, kontrol grubunda ise hiç kimsede tespit edilmedi. AFA Ig M ise hasta grubunda 8(%16) kişide bulunurken, kontrol grubunda hiç kimsede saptanmadı. Gruplar arasında AFA varlığı açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldığında fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). AKA Ig G hasta grubunda 3(%6) kişide saptandı. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada AKA Ig G varlığına rastlanmadı. AKA Ig M; hasta grubunda 3(%6) , kontrol grubunda ise 1(%2) kişide pozitif bulundu. Her iki grup arasında AKA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Kontrol ve hasta grubu ANA ve anti ds DNA pozitifliği karşılaştırılmış. Hasta grubunda ANA 3(%6) iken, kontrol grubunda hiçbir hastada saptanmadı. Anti ds DNA çalışma grubunda 2(%4), kontrolde 1(%2) oranında saptandı. Gruplar arasında karşılaştırma yaptığımızda ANA ve anti ds DNA varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

LA hasta grubunda 6(%12), kontrol grubunda 3(%6) kişide pozitif bulundu. Karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

Grupların AT 3, APCR ve APTT düzeyleri Tablo 5'te sunulmuştur. Karşılaştırma yapıldığında çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hasta ve kontrol grubundan elde ettiğimiz veriler değerlendirilerek AT 3 eksikliği ve APCR varlığı oranları saptandı. Hasta grubunda AT 3 eksikliği; 3(%6) kişide tespit edilirken, kontrol grubunda ise 1(%2) kişide bulunmaktaydı. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 5. Grupların AT 3, APCR ve APTT düzeyleri.

Parametreler	Hasta (n=50±SD)	Kontrol (n=50±SD)	p değeri
AT 3	103.7±79	89.9±22	0.24
APCR	5.8±0.6	2.2±0.3	0.10
APTT	30.2±8	27.7±4	0.65

Tablo 6'da hasta ve kontrol grubunda APCR normal ve anormal olanların oranları gösterilmiştir. TGK olan ve olmayan gruplar arasında APCR açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında APCR

APC rezistansı	Hasta		Kontrol		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Normal	28	56	48	96	76	76
Anormal	22	44	2	4	24	24
Toplam	50	100	50	100	100	100

X<sup>2</sup>: 24.008

$p<0.001$

Kontrol ve hasta grubunda protein C ve S eksikliğine bakıldı. Çalışma grubunda protein C eksikliği 1(%2) hastada saptanırken, kontrol grubunda hiç kimsede tespit edilmedi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda protein S eksikliği 5(%10) kişide görüldü. Kontrol grubunda sadece 1(%2) kişide eksiklik tespit edildi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Hereditör trombofiliye yol açabilen mutasyonlardan FVL ve protrombin gen mutasyonlarına bakıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında FVL mutasyonu varlığı açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 7) .

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun FVL mutasyon tipleri

Mutasyon tipleri	Hasta		Kontrol		Toplam	
	n	( %)	n	( %)	n	( %)
Normal	37	74	47	94	84	84
Heterozigot	0	0	3	6	3	3
Homozigot	13	26	0	0	13	13
Toplam	50	100	50	100	100	100

$X^2$ : 17.1  $p<0.001$

Hereditör trombofili sebeplerinden biri olarak bilinen protrombin gen mutasyonu taşıyıcılığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

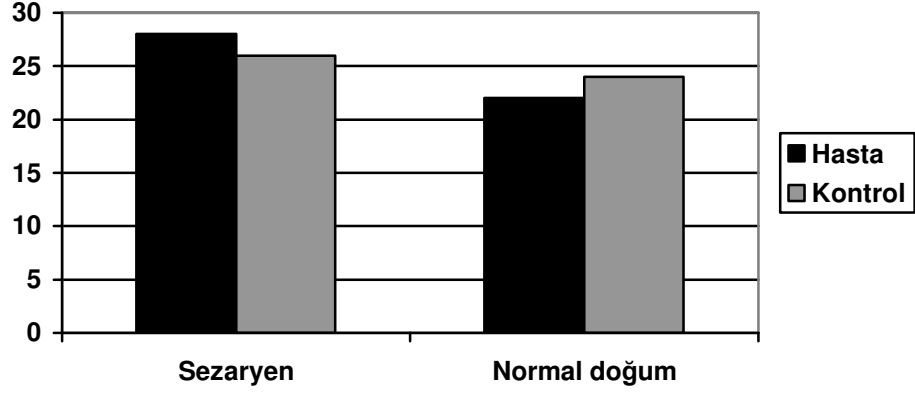
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının protrombin gen mutasyonları

Mutasyon tipleri	Hasta		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Normal	47	94	48	96	95	95
Heterozigot	0	0	2	4	2	2
Homozigot	3	6	0	0	3	3
Toplam	50	100	50	100	100	100

$X^2$ : 5.01  $p=0.08$

TGK olan grupta 34(%68) hastada trombofiliye yol açan sebeplerden en az biri bulunurken, 16(%32) hastada trombofili saptanmadı. Kontrol grubunda 47(%94) hastada trombofili bulunmazken, 3(%6) hastada trombofili tespit edildi. Her iki grupta trombofili varlığı açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ). Trombofilisi ve TGK olan 34(%68) hastadan 24'ü (%48) 6. haftadan itibaren DMAH kullandı, 8(%16) hasta ise gebeliğin son haftalarında başvurduğu için DMAH kullanmadı. Her iki grubun doğum şekilleri karşılaştırıldı (Şekil 2).



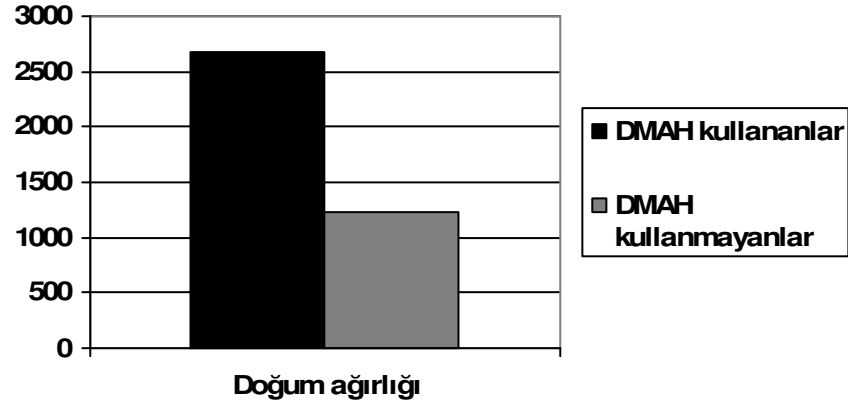


Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun doğum şekilleri

Hasta grupta 28(%56) kadın sezaryen ile, 22(%44) kadın ise spontan vajinal yolla doğurdu. Kontrol grubunda ise 26 (%52) kadın sezaryenle, 24(%48) kadın ise spontan vajinal yolla doğurdu. Doğum şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

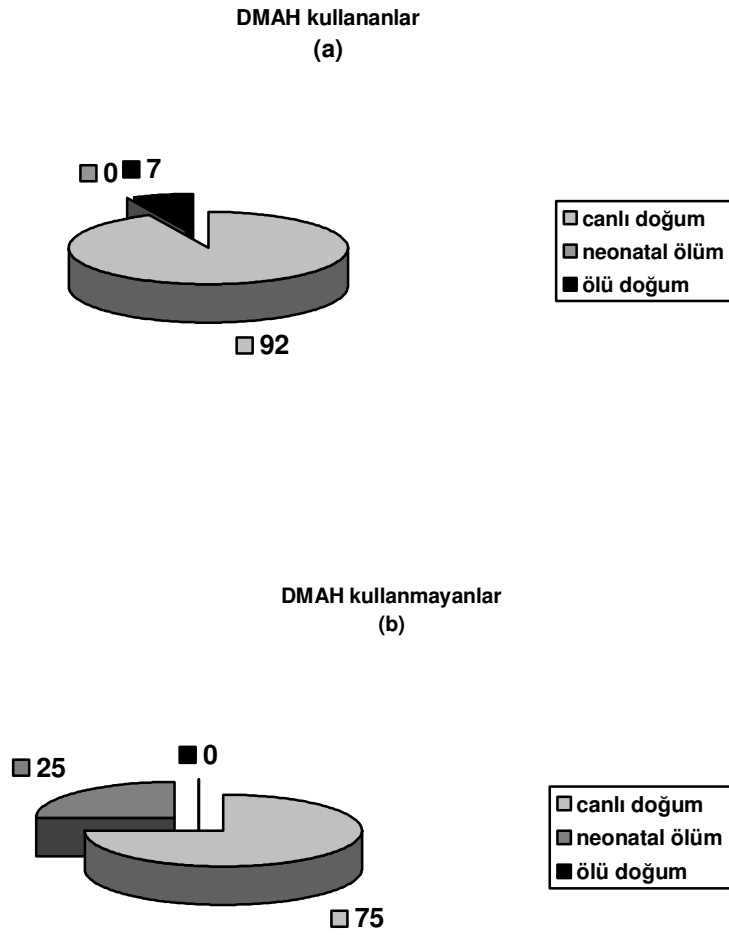
Tedavi alan ve almayan grupların gebelik sürelerine bakıldı. DMAH tedavisi alan grupta gebelik süresi ortalama  $37.6\pm 2$  hafta iken, tedavi almayanlarda  $31.4\pm 4$  hafta olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

DMAH kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları, canlı doğum, neonatal ölüm, İÜÖ ve 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldı. DMAH kullanan ve trombofilisi olan grupta ortalama doğum ağırlığı  $2669,6 \pm 762$ , DMAH kullanmayan hasta grubunda ise ortalama doğum ağırlığı  $1232 \pm 395$  bulundu. DMAH kullanan ve kullanmayan trombofilik hasta grubundaki yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları anlamlı oranda farklı bulundu ( $p<0,001$ ) (Şekil 3).



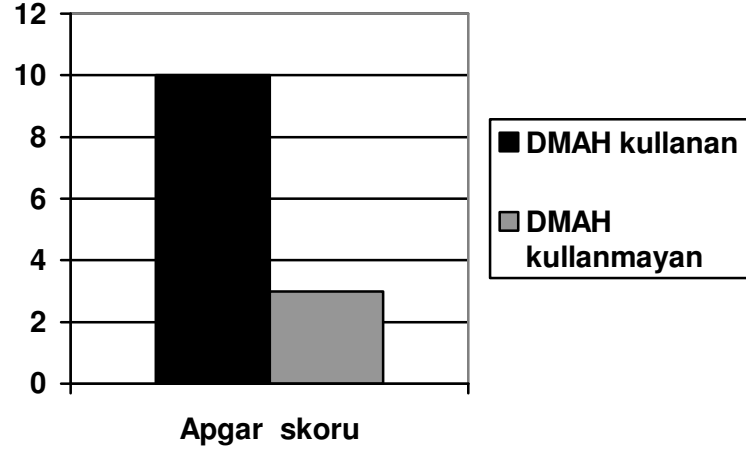
Şekil 3. DMAH kullanan ve kullanmayanların yenidoğan bebeklerinin ortalama doğum ağırlıkları

Şekil 4'te DMAH kullanan ve kullanmayanların yenidoğan bebeklerinin canlı doğum, neonatal ölüm ve İÜÖ oranları gösterilmiştir. Her iki grupta DMAH kullanımının canlı doğum, neonatal ölüm ve İÜÖ oranları üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).



Şekil 4. DMAH kullanan ve kullanmayanların canlı doğum, neonatal ölüm ve ölü doğum oranları

Trombofili tespit edilen grupta DMAH kullanan ve kullanmayan hastaların bebekleri, 5. dakika Apgar skorları açısından karşılaştırıldı. DMAH kullananların bebeklerinin Apgar skoru ortalama 10(1-10) iken, DMAH kullanmayan grupta ortalama 3(2- 6) bulundu. DMAH kullanan ve kullanmayan hastalarda, yenidoğan bebeklerin 5. dakika Apgar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ) (Şekil 5).



Şekil 5. DMAH kullanan ve kullanmayanların yenidoğan bebeklerinin Apgar skorları

### TARTIŞMA

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda TGK oranı %1-%5 olarak bulunmuştur (31). Anotomik, otoimmün, endokrinolojik, genetik anormallikler vb. pek çok faktör sebep olarak gösterilirken büyük bir kısmı açıklanamayan gebelik kayıpları olarak sınıflandırılmaktadır (1). Son yıllarda trombofilinin TGK'nın etyolojisindeki rolü ve tedavi modalitelerine ilgi artmaktadır.

Gebelikte plasental dolaşım önemlidir. Bu dolaşım spiral arterlerde yapısal değişimin gerçekleşmesiyle başlamaktadır (107). Ayrıca gebelikte prokoagulan faktörlerin artması ve antikoagulan faktörlerin azalmasına bağlı olarak koagulasyona artmış yatkınlık söz konusu olmaktadır. Hemostatik dengede herhangi bir bozukluk kötü obstetrik sonuçlar doğurabilir. Trombofilide de bu denge bozulmakta ve tromboembolik olaylarda artış meydana gelmektedir. Trombofilik hastaların çoğunda herhangi bir semptom görülmezken, bunun üzerine gebelik gibi koagulasyonu artırıcı bir durum eklenince semptomatik hale gelebilmektedirler (107).

Trombofilide plasental damarlarda trombozlar oluşarak TGK meydana geldiği görüşü üzerinde durulmaktadır (107). Trombozlara bağlı olarak gebeliğin erken dönemlerinde TGK; geç dönemlerde ise preeklampsi, ablasyo plasenta, İUGG ve İÜÖ gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (108).

Biz çalışmamızda TGK ile trombofili arasındaki bağlantı ve trombofilik gebelerde DMAH tedavisinin neonatal sonuçlar üzerindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

TGK olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş karşılaştırması yaptık. Hasta grubunda ortalama yaş  $29.6 \pm 6.1$  (yıl) iken, kontrol grubunda  $30.2 \pm 3.7$  (yıl) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Deruelle ve arkadaşlarının TGK ve trombofili arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yaptığı bir çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması 30.9 (yıl), kontrol grubunda 32.4 (yıl) bulunmuştur (109). Hasta grubumuzun yaş ortalaması bu çalışmanın sonucuyla uyumluydu. Alanso ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise hasta grubunda yaş ortalaması 30.2 iken, kontrol grubunda 31.4 bulunmuş (110). Bu çalışmayla bizim çalışmanın yaş ortalamaları birbiriyle benzerlik göstermektedir.

TGK olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında gravida, parite ve TGK sayısı arasında anlamlı fark bulundu. TGK sayısının farklı olması kontrol grubunun hiç gebelik kaybı olmayan hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Deruelle ve arkadaşlarının yaptığı bizimkine benzer bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında parite açısından anlamlı fark bulunmuştur (109). Bu sonuç bizimkiyle uyumlu bulunmaktadır. Çolakoğlu ve arkadaşlarının TGK olan hastalarda yaptıkları prospektif bir çalışmada hasta grubunda gravida ortalama 4, parite ortalama 1, TGK sayısı ortalama 4 bulunmuş. Kontrol grubunda gravida 3, TGK sayısı 0, parite 1 bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda hasta grubunda gravida ortalama 5; parite 1.5; TGK sayısı 3 bulundu. Kontrol grubunda gravida 2; parite 1; TGK sayısı 0 bulundu. Bu sonuçların Çolakoğlu ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Gruplar arasında trombosit sayısı, D dimer ve fibrinojen düzeyi ile ilgili karşılaştırılma yapıldı. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunun ortalama trombosit değeri  $218 \pm 72$  ( $10^3/\mu l$ ) bulundu. Paidas ve arkadaşlarının trombofilik gebelerle ilgili çalışmasında trombosit düzeyi  $244 \pm 52$  olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızdaki trombosit düzeylerinin düşük olmasının hasta grubundaki gebelerin çoğunun DMAH kullanmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. DMAH kullanımı trombositopeniye yol açmaktadır (109). Çalışmamızda D-dimer ve fibrinojen seviyeleri normalden daha yüksek bulundu, her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Paidas ve arkadaşlarının çalışmasında gebelikte fibrinojen ve D-dimer seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (8). Bu çalışmayla uyumlu olarak hasta grubumuzdaki D-dimer ve fibrinojen seviyesinin yüksek oluşu gebeliğe bağlanmaktadır.

Son yıllarda TGK'nın etyopatogenezinde otoimmün faktörlerin rol aldığı dikkati çekmektedir. Özellikle AFA'nın önemli bir yer tuttuğu görülmüştür. AFAS gibi

otoimmün faktörlerin pozitif bulunduğu hastaların gebelikleri sırasında plasental damarlarda trombozlar oluşmaktadır. Bunun sonucunda da TGK, preeklampsi, İUGG ve ablasyo plasenta gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır (112). Dudley ve arkadaşları açıklanamayan gebelik kayıpları olan hastaların %10-50'sinde AFA tespit etmişlerdir (22). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların 15'inde, yani %30'unda AFA pozitifliği tespit edilmiştir. Dudley ve arkadaşlarının çalışmasında, AFA pozitifliği ile TGK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun yanında Simpson ve arkadaşlarının TGK ve AFAS ile ilgili yaptıkları çalışmada ilk trimester kayıplarının AFA ile ilişkisi olmadığı, AFA'nın daha çok 2.trimester kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (113). Çalışmamızın sonuçları Dudley ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Başka bir otoimmün faktör olan AKA'nın sağlıklı normal gebelerde saptanma oranı %2.2 olarak bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda sadece 1(%2) hastada AKA Ig M pozitifliği saptanmıştır. Rebar ve arkadaşları TGK olan hasta popülasyonunda AKA görülme oranını %6-50 arasında saptamışlardır. AKA görülme oranlarının bu kadar farklı olması; test kitlerinin farklı olmasına ve AKA'nın her zaman sabit miktarda kalmamasına bağlanmıştır (115). Bizim çalışmamızda AKA Ig G ve Ig M pozitifliği hasta grubunda 6 (%12) oranında saptandı. Bu sonuçlar Rebar ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu bulunmaktadır. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda AKA pozitifliği açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgumuz da Simpson ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir (113).

Farnam ve arkadaşları otoimmün faktörlerle ilgili bir çalışmasında normal gebelerde ANA pozitifliğini %6.6-10.7 arasında bulmuşlardır. Ayrıca gebelik haftası ilerledikçe normal gebelerde ANA pozitifliğinin artmakta olduğunu belirtmişlerdir (116). Bizim çalışma grubumuzda Farnam ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olarak 3 (%6) hastada ANA pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ANA pozitifliğine rastlanmadı. Cowchock ve arkadaşlarının TGK olan hastalarda nükleer antijenlerle ilgili çalışmasında anti ds DNA'yı %5-7.1 oranında bulmuşlardır (16). Bizim çalışma grubumuzda 2(%4) hastada anti ds DNA pozitif bulundu. Kontrol grubunda ise yalnızca 1 (%2) vakada anti ds DNA pozitif saptandı. Bu sonuçlar Cowchock ve arkadaşlarının sonuçlarıyla bağdaşmaktadır. Anti ds DNA pozitifliğinin olmayışı, otoimmün etyolojiden sorumlu tutulduğu olgularda yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

TGK olgularında otoimmün etyolojiden sorumlu başka bir faktörün LA olduğu düşünülmektedir. Lockshin ve arkadaşları SLE'li gebelerde AKA ile ilgili yaptıkları çalışmada TGK olan olgularda LA oranını %10 bulmuşlardır. Biz hasta grubunda LA oranını %12, kontrol grubunda ise %6 oranında bulduk. Hasta grubumuzdaki LA pozitifliği kontrol grubu olmayan Lockshin ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bulunmaktadır (118). Howard ve arkadaşları TGK'da LA ile ilgili yaptığı bir çalışmada TGK olanlarda bizimkiyle uyumlu olarak %10, kontrol grubunda %6 LA pozitifliği saptamışlardır (119).

Hereditör trombofili; kalıtsal geçişli olan, koagülasyon ve antikoagülasyon sisteminde rol alan bazı faktörlerin eksikliği veya genetik mutasyonu sonucunda oluşmaktadır. Bu faktörlerden ilk olarak AT 3 eksikliği 1965 yılında tespit edilmiştir (72). Bu faktörün eksikliği görülen kadınların yaklaşık %70'inde, gebelik veya puerperal dönemde tromboz görülebilmektedir. AT 3 eksikliği heterojen bir bozukluk olup, 80'den fazla değişik mutasyondan bahsedilmektedir, en çok otozomal dominant kalıtılan formu görülmektedir. Bu form tip 1 olarak adlandırılmakta, erkek ve kadınları aynı oranda etkilemektedir (120). Sağlıklı populasyonda %0.02 oranında görülürken tromboza bağlı semptomları olanlarda %1-3 oranında görülebilmektedir. Ayrıca AT 3 eksikliği olan hastalarda tromboz riski 10-20 kat artmaktadır (74). Preston ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, TGK kaybı olan hastalarda AT 3 eksikliğini %1-2.8 arasında bulmuşlardır. Tekrarlayan İÜÖ olanlarda ise bu oran biraz daha artarak %5.2 bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda %6, kontrol grubunda ise %2 oranında AT 3 eksikliği saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubunda AT 3 eksikliği oranının yüksek olmasının sebebi, bu grupta tekrarlayan İÜÖ vakalarının da bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Preston ve arkadaşlarının çalışmasında İÜÖ vakalarında AT 3 eksikliği oranı %5.2 bulunmuştur (121).

APC prokoagulan etki gösteren faktör 5a ve 8a'nın parçalanmasına yol açarak antikoagulan etki göstermektedir. Trombus oluşumunun dengesi, faktör 5 ve 8'in aktivasyonu veya degradasyonuna bağlı bulunmaktadır. FVL mutasyonu olanlarda defektif faktör 5 üretilmektedir. Bu da APCR'na, trombinin fazla miktarda üretimine ve dolayısıyla tromboza yol açmaktadır. FVL mutasyonu olan olguların %95'inde APCR varlığı söz konusu olmaktadır (122). Venöz trombozu olan hastaların %20-40'ında FVL mutasyonu ve %60'ında APCR görülebilir (122). Bu yüzden APCR ve FVL mutasyonu,



TGK olan kadınlarda incelenmesi gereken faktörlerdir. Younis ve arkadaşlarının çalışmasında TGK olan hastalarda APCR oranı %9, kontrol grubunda ise %0 bulunmuştur (70). Rai ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise APCR oranı hastalarda %38, kontrol grubunda ise %3 bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda hasta grupta APCR oranı %44, kontrol grubunda ise %4 bulundu. Gruplarımızdaki APCR varlığı literatürdeki verilerden daha yüksek bulunmaktadır. Bunun sebebinin her iki gruptaki kadınların gebe oluşundan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. APCR, 2.-3. trimester kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre daha çok artmaktadır. Bu fenomen normal gebeliklerde olmaktadır ve koagülasyon proteinlerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (124). APCR çalışma sonuçlarının farklı olabilmesi dolayısıyla FVL mutasyonu için genetik analiz yapmak APCR prevalansının daha doğru saptanmasını sağlayabilir. TGK olan ve olmayan iki grup APTT düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Aralarında anlamlı fark tespit edilmedi. TGK olan olgularda APTT düzeyinin değiştiğine dair herhangi bir yayın tespit etmedik. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasını trombofilide APTT düzeyinin artması veya azalması gibi bir değişikliğin olmamasına bağladık.

Protein C eksikliği hereditör trombofilide sebeplerinden birisidir. AT 3 eksikliği gibi otozomal dominant geçiş göstermektedir. Homozigot veya çift heterozigot olan hastalarda ciddi tromboembolik olaylar oluşabilir (74). Protein C genel sağlıklı popülasyonda %0.2-0.4 oranında görülürken, tromboz öyküsü olanlarda %3-5 oranında görülmektedir (73). Preston ve arkadaşlarının yaptığı trombofilide ilgili bir prospektif kohort çalışmasında protein C eksikliği TGK olan hastalarda %1.4 (0.9-2.2) bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda protein C eksikliği %2 bulunurken; kontrol grubunda hiç kimsede saptanmamıştır. Protein C eksikliği açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçlar Preston ve arkadaşlarının sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Protein S vitamin K bağımlı ve vasküler endotelde sentezlenen bir protein olarak bilinmektedir. Protein S eksikliği de protein C eksikliği gibi otozomal dominant kalıtılmaktadır. İlk defa Comp ve arkadaşları 1984'te protein C eksikliği ile TGK arasında ilişki olabileceğini ortaya atmışlardır. Genel sağlıklı popülasyonda %0.03-0.13 oranında protein S eksikliği görülmektedir. Tromboembolik bir olay geçiren hastalarda %1-5 arasında görülmektedir (73). Gris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada protein S eksikliğini TGK olan hastalarda %5-8, kontrol grubundaysa %0-0.2 arasında

bulmuşlardır (125) Sanson ve arkadaşları protein S eksikliği olan aileler üzerinde bir çalışma yapmışlar ve bu problemin TGK riskini 2 kat arttırdığını öne sürmüşlerdir (126). Bizim çalışmamızda ise çalışma grubunda protein S eksikliği %10 oranında bulunurken, kontrol grubunda %2 oranında bulundu. Protein S eksikliği prevalansının literatürde saptanan oranlardan biraz daha yüksek bulunmasının hastaların gebe olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim gebelikte protein S düzeyinin bir miktar düştüğü bilinmektedir (46). Bizim çalışmamızda AT 3, protein C ve S düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Brenner ve arkadaşları; TGK olan hastalarda protein C ,protein S ve AT 3 düzeylerine bakmışlar. TGK olan hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (127). Bu veriler bizimkiyle uyumlu bulunmaktadır.

FVL mutasyonu taşıyıcılığı hereditör trombofili ile ilgili son yıllarda oldukça üstünde durulan bir diğer konu olarak göze çarpmaktadır. Kupferminc ve arkadaşları FVL mutasyonu ve TGK ile yaptıkları çalışmada FVL oranını TGK olan hastalarda %25 bulmuşlardır (94). Martinelli ve arkadaşları da TGK olan hastalarda trombofilik mutasyonlar ile ilgili çalışmışlar, FVL mutasyonu prevalansını %29 bulmuşlardır (128). Bizim çalışmamızda FVL mutasyonu oranı %26 bulunmuştur. Bu sonuç Kupferminc ve Martinelli'nin sonuçlarıyla uyumlu bulunmaktadır. Genel popülasyonda FVL mutasyon oranı ırklara göre değişmektedir. Beyaz Amerika toplumunda %5.2, Afrika kökenli olup Amerikada yaşayanlarda %1.2 oranında FVL mutasyonu bulunmaktadır (59). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda %6 oranında FVL mutasyonu tespit edilmiştir. Bu sonuç beyaz Amerikan toplumundaki mutasyon oranıyla uyumludur. Her iki grubumuzdaki FVL mutasyon oranları arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Grandone (129) ve Ridker'in (52) ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda TGK olan popülasyonda, FVL mutasyonunu bizimkiyle paralel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır.

FVL mutasyonunun bulunmasından birkaç yıl sonra tromboembolik olaylara yol açan başka bir mutasyon olan protrombin gen mutasyonu bulundu. Bu mutasyon protrombin geninde 3' untranslated bölgesinde guaninin adenozine dönüşümüyle ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonun tromboembolik olayları 3 kat arttırabileceği belirtilmiştir (130). Sağlıklı genel popülasyonda %2-5 oranında bulunurken, venöz tromboz hikayesi olan ailelerde %18, derin ven tromboz hikayesi olan bir hastada %6 oranında bulunacağı bildirilmiştir (131). Kupferminc ve ark. protrombin G 20210A

polimorfizmiyle TGK , İUGG ve ablasyo plasenta öyküsü olan hastalar arasında belirgin ilişki olduğunu kaydetmiştir (94). Brenner ve arkadaşları TGK olan 76 kadın ve 106 kontrol üzerinde trombofilik polimorfizmle ilgili çalışma yapmışlar. Protrombin gen mutasyonunu TGK grubunda %7.8, kontrol grubunda ise %3.8 bulmuşlar. Bu sonuçlara göre protrombin gen mutasyonu ile TGK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (132). Brenner ve Kupfermanc'ın beraber yaptığı bir başka çalışmada da protrombin gen mutasyonu ve TGK arasında ilişki saptanmamıştır (2). Bizim çalışmamızda TGK olanlarda protrombin gen mutasyonu %6, kontrol grubundaysa %4 oranında bulundu. Her iki grup arasında protrombin mutasyonu açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar Brenner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu bulunmaktadır (132).

Trombofilide plasentanın maternal veya fetal yüzündeki damarlarda trombotik değişikliklere sekonder olarak TGK yanında preeklampsi, İUGG, ablasyo plasenta gibi pek çok komplikasyonlar görülebilmektedir (2). Kupfermanc ve arkadaşlarının trombofilik ile obstetrik komplikasyonları araştırmayı amaçlayan bir çalışmada TGK olan hastalarda trombofilik oranını %65, kontrol grubunda ise %8 bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda TGK olan hasta grubunda trombofilik %68 ,kontrol grubunda %6 oranında saptandı. Buna göre sonuçlarımızın Kupfermanc ve arkadaşlarınıninkiyle benzer olduğunu saptadık (98). Trombofilik ile İUGG arasındaki bağlantı ile ilgili son yıllarda yapılmış çok az çalışma vardır. De Vries ve arkadaşları 62 trombofilik hastanın obstetrik komplikasyonlarını incelemişler. 13 (%22) vakada fetal gelişme geriliği tespit edilmiş (91). Bizim çalışmamızda bununla uyumlu olarak trombofilik hastaların %21'inde fetal gelişme geriliği tespit edildi.

Trombofilinin kötü obstetrik sonuçlarını azaltmaya yönelik pek çok tedavi seçeneği denenmiştir. İlk olarak Lubbe ve arkadaşları 1983'te prednizon ve aspirin tedavisini denemişler. Bu çalışmada yüz güldürücü gestasyonel sonuçların %15'lerden %30-78'e çıktığını görmüşlerdir (133). Trombofilik ve TGK olan hastalarda antitrombotik tedavi rejimlerini inceleyen çok az sayıda kohort çalışması ve kontrolsüz vaka serileri bulunmaktadır (108). Bir çalışmada aspirin eklenerek veya eklenmeden DMAH veya anfraksiyone heparinle yapılan antitrombotik tedaviyle preeklampsi, İUGG, ablasyo plasenta gibi komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmiştir (134). İlk prednizon ve aspirin denemesinden sonra günümüze kadar Ig, anfraksiyone heparin ve DMAH gibi tedavi modelleri denenmiştir. Günümüzde DMAH anfraksiyone heparin

tedavisine göre daha çok tercih edilmektedir. Çünkü DMAH daha uzun ömürlüdür, günde tek doz yeterli olmaktadır, injekte edilen volüm azdır, trombositopeni, doğumda veya gebelik sırasında kanama gibi komplikasyonları azdır. Bu nedenle de DMAH tedavisi sırasında hastaların monitorize edilmesine gerek görülmemektedir (108).

Hasta ve kontrol grubundaki gebeler doğum şekilleri açısından karşılaştırıldı. TGK olan grupta sezaryenle doğum oranı %56, kontrol grubunda %54 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grandone ve arkadaşları herediter trombofilide kötü obstetrik sonuçların önlenmesiyle ilgili bir çalışmada TGK olan grupta sezaryen oranını %58, sağlıklı kontrol grubundaki oranı %52 bulmuşlardır (135). Dolayısıyla çalışmamızda doğum şekli konusunda elde ettiğimiz sonuçlarla Grandone ve arkadaşlarının sonuçları birbiriyle uyumlu bulunmaktadır.

DMAH tedavisinin fetal sonuçlara etkisini araştıran birkaç çalışmadan biri olan Ogueh ve arkadaşlarının araştırmasında heparin alan ve TGK olan hasta grubunda ortalama doğum haftası 37.5, tedavi almayan grupta 35.7 hafta bulunmuştur (136). Kupfermenc ve arkadaşlarının trombofilik gebelerde heparin kullanımının kötü obstetrik sonuçları ne derece önlediğine dair çıkarttığı bir yayında, heparin tedavisi alan grupta ortalama doğum haftası 37.6; kontrol grubunda 32.1 bulunmuştur (98). Her iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.001$ ). Çalışmamızda Kupfermenc ve arkadaşlarının sonuçlarıyla paralel olarak heparin alan grupta ortalama doğum haftasını 36.6, tedavi almayan grupta 31.7 olarak bulduk. Bunlara dayanarak heparin tedavisinin trombofilisi olan hastalarda preterm doğumu önleyebileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmamızda DMAH alan TGK ve trombofilisi olan hastaların yenidoğan bebeklerinin doğum ağırlıkları, Apgar skorları, canlı doğum ve neonatal ölüm oranlarını karşılaştırdık. DMAH (enoxaparin 40 mg/gün) alan grubun bebeklerinin ortalama doğum ağırlıkları  $2669.6\pm 762$  gr, DMAH almayan grupta ise  $1232.5\pm 395$  gr bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Ogueh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DMAH alan trombofilik hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı  $2882\pm 543$  gr olarak saptanırken, DMAH almayan grupta doğum ağırlığı  $2548\pm 988$  gr saptanmıştır. Bu çalışmada en az 3 ardışık gebelikte üst üste heparin kullanımının doğum ağırlığını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir. Ogueh ve arkadaşlarının yayınında kontrol grubunda sadece 1 hasta 7 gebeliğinde tedavi almamış, diğerleri üstüste heparin tedavisi almışlar (136). Kupfermenc ve arkadaşlarının benzer bir çalışmada ise DMAH alan hastalarda ortalama doğum ağırlığı  $2719\pm 526$  gr, tedavi

almayan grupta ise  $1175\pm 590$  gr tespit edilmiştir (98). Bizim çalışma sonuçlarımız Kupferminc ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu bulunmaktadır.

Çalışmamızda DMAH kullanan ve kullanmayan hastaların canlı doğum oranlarını da karşılaştırdık. Trombofilik hasta grubunda toplam 34 doğum oldu. DMAH alanların 24'ü (%92.3) canlı, 2'si (%7.7) ölü doğum yaptı. Tedavi almayanlarda 6 (%75) hasta canlı doğum yaptı. Her iki grup arasında canlı doğum oranları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Brenner ve arkadaşları trombofilik hastalarda heparin tedavisinin obstetrik sonuçlarıyla ilgili bir çalışma yapmışlar. Trombofilik hastalarda heparin kullanımından sonra ve önce canlı doğum oranlarını karşılaştırmışlar. Heparin kullanımından sonra canlı doğum oranını %95, kullanmadan önceki doğum oranını %84 bulmuşlardır (99). Bu çalışmayla bizim sonuçlarımız uyumlu bulunmaktadır. Araştırmamızda DMAH almayan hasta grubunda doğan bebeklerden 2'si prematürite nedeniyle kaybedildi, DMAH alan grupta ise neonatal eksitus olmadı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ogueh ve arkadaşları trombofilik hastalarda heparin kullanımının neonatal sonuçlarıyla ilgili bir çalışma yapmışlar (136). Tedavi alan ve almayan grupta neonatal mortalite açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bu sonuç da bizim çalışma sonucumuzla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda DMAH kullanan ve kullanmayan iki grup arasında bebeklerin 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldı. DMAH kullananlarda Apgar skoru ortalama 10 (1-10) bulunurken, tedavi almayan grupta 3 (2-6) bulundu. Her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ). Deruelle ve arkadaşları 111 trombofilik gebeye DMAH tedavisi vermişler ve bunların yenidoğan çocuklarında neonatal sonuçları değerlendirmişler (109). DMAH alan hasta grubunun bebeklerinin %3'ünde 5. dakika Apgar skoru 7'nin altında bulunmuştur. Çalışmamızda Apgar skoru 7'nin altında olan bebek oranı %2 olarak saptanmıştır. Literatürde DMAH tedavisi alan ve almayan hastaların bebeklerinin Apgar skoruyla ilgili yapılan fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında Apgar skorları açısından anlamlı fark elde edilmesinin DMAH tedavisi almayan grupta doğan bebeklerin daha çok prematür olmasından kaynaklanabileceği kanısındayız

### SONUÇLAR

1. TGK olan hasta grubunda yaş ortalaması  $29.6 \pm 6.1$  (yıl), kontrol grubunda ise  $30.2 \pm 3.7$  (yıl) idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).
2. Gebelik sayısı hasta grubunda ortalama 5, kontrol grubunda 2 idi. Aralarındaki fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Doğum sayısı hasta grubunda ortalama 1.5, kontrol grubunda 1 bulundu. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). TGK sayısı toplamı hasta grubunda ortalama 3 iken kontrol grubunda 0 idi. Her iki grup arasında TGK sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Yaşayan çocuk sayısı hasta grubunda ortalama 1, kontrol grubunda 1 idi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).
3. Hasta ve kontrol grubu arasında trombosit sayısı, fibrinojen ve D dimer düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ).
4. Bir otoimmün antikor olan AFA Ig G hasta grubunda %14 pozitif bulunurken, kontrol grubunda hiçbir hastada tespit edilmedi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.012$ ). AFA Ig M hasta grubunda %16 pozitif. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada tespit edilmedi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).
5. Hasta grubunda AKA Ig G %12 oranında pozitif bulunurken, kontrol grubunda hiçbir hastada tespit edilmedi, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0.05$ ). AKA Ig M hastalarda %12, kontrol grubunda %2 oranında pozitif bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).
6. Hasta grubunda ANA %8 oranında, kontrol grubunda %2 oranında pozitif bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

7. Hasta grubunda Anti ds DNA %4 oranında, kontrol grubunda %2 oranında pozitif bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).
8. Çalışma ve kontrol grubunda AT 3 düzeyine de bakıldı. Çalışma grubunda %6 oranında, kontrol grubunda ise %2 oranında düşük bulundu. Karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
9. APCR %44 hastada saptanırken, kontrol grubunda %4 hastada bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).
10. Çalışma grubunda protein C %4 oranında düşük bulundu. Kontrol grubunda ise %2 oranında protein C eksikliği tespit edildi. Her iki grup arasında protein C eksikliği açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
11. Protein S eksikliği ise çalışma grubunda %5, kontrol grubunda %2 oranında tespit edildi. Bu sonuçlar da değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
12. TGG'na yol açabilecek FVL gen mutasyonunun varlığı ele alındığında hastaların %74'ünde bu mutasyon saptanmadı, %26 hastada homozigot taşıyıcılık bulundu. Kontrol grubunda ise %6 hastada heterozigot taşıyıcılık tespit edilirken geri kalan %94'ü normal bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında FVL mutasyonu açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ).
13. Protrombin gen mutasyonu 3 (%6) hastada homozigot taşıyıcılık, kontrol grubunda ise 2(%4) hastada heterozigot taşıyıcılık şeklinde tespit edildi. Çalışma grubunun %94'ü, kontrol grubunun ise %96'sı normal bulundu, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).
14. TGG olan grupta 34 (%68) hastada trombofiliye yol açan sebeplerden en az biri bulunurken, 16(%32) hastada trombofili saptanmadı. Kontrol grubunda 47(%94) hastada trombofili bulunmazken, 3(%6) hastada trombofili tespit edildi, her iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).
15. Hasta grupta 28 (%56) kadın sezaryen ile, 22 (%52) kadın ise spontan vajinal yolla doğurdu. Kontrol grubunda 26(%52) kadın sezaryen ile, 24(%48) kadın ise spontan vajinal yolla doğurdu. Doğum şekilleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).
16. DMAH tedavisi alan grupta gebelik süresi ortalama  $37.6\pm 2$  hafta iken, tedavi almayanlarda  $31.4\pm 4$  hafta olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

17. DMAH kullanan ve trombofilisi olan grupta ortalama doğum ağırlığı  $2669,6 \pm 762$ , DMAH kullanmayan hasta grubunda ise ortalama doğum ağırlığı  $1232 \pm 395$  bulundu. DMAH kullanan ve kullanmayan trombofilik hasta grubundaki yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıklarının anlamlı oranda farklı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ).
18. Trombofilisi olup DMAH kullanan grupta  $24$  ( $\%92.3$ ) canlı doğum gerçekleşirken, doğumdan sonra  $2$  ( $\%7.7$ ) neonatal ölüm görüldü. Trombofilik olup DMAH kullanmayan hasta grubunda  $6$  ( $\%75$ ) canlı doğum,  $2$  ( $\%25$ ) neonatal ölüm gerçekleşti. Her iki grupta DMAH kullanımının canlı doğum ve neonatal ölüm vakalarında anlamlı bir değişiklik yaratmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).
19. Trombofili tespit edilen grupta DMAH kullanan ve kullanmayan hastaların bebekleri, 5. dakika Apgar skorları açısından karşılaştırıldı. DMAH kullananların bebeklerinin Apgar skoru ortalama  $10(1-10)$  iken, DMAH kullanmayan grupta ortalama  $3(2- 6)$  bulundu. DMAH kullanan ve kullanmayan hastalarda, bebeklerin 5. dakika Apgar skoru açısından anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,001$ ).

Gebelikte VTE olaylar veya gebelik komplikasyonlarını engellemek amacıyla trombofilik faktörlerin rutin taraması önerilmemektedir. Son çalışmalar göstermektedir ki gebelikte trombofiliye yol açan faktörlerin rutin taraması mantıklı değildir (157). Ailesel vasküler tromboembolik hikayesi olan, TGG, İÜÖ, İUGG ve preeklampsi öyküsü olan seçilmiş hastalara trombofili taraması yapmanın daha uygun olabileceğini düşünmekteyiz (158). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; seçilmiş vakalarda yapılan tarama sonucunda trombofili tespit edilen hastalara, antitrombotik tedavi vermekle daha iyi obstetrik sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.



### ÖZET

Trombofili TGK etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı trombofili ve TGK arasındaki ilişkiyi göstermek ve trombofilik kadınların yenidoğan bebeklerinde heparin tedavisinin yararlarını araştırmaktır. Çalışma grubunda 2 veya daha fazla abortus ve İU ölüm hikayesi olan 50 hasta bulunmaktaydı, kontrol grubunda ise hiçbir gebelik kaybı olmayan 50 kadın vardı. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 29.6 yıl, medyan gebelik sayısı 5 (3-13), medyan doğum sayısı 1.5 (0-8), toplam gebelik kaybı sayısı 3 (2-12), yaşayan çocuk sayısı 1 (0-7) idi, kontrol grubunda ise ortalama yaş 30.2 yıl, medyan gebelik sayısı 2 (1-8), medyan doğum sayısı 1 (0-7), toplam gebelik kaybı sayısı 0 (0-0), yaşayan çocuk sayısı 1 (0-7) idi.

Her iki grupta ANA, anti ds DNA, AKA, AFA, AT 3 eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, FVL ve protrombin gen mutasyonları taşıyıcılığı araştırıldı. Her iki grup arasında ANA, anti ds DNA, AKA, AFA Ig G, AT 3 eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, protrombin gen mutasyonu taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). AFA Ig M, APCR ve FVL mutasyonu açısından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Çalışma grubunda 34 (%68) hastada, kontrol grubunda ise 3 (%6) hastada trombofili tespit edildi. Çalışma grubunda trombofili tespit edilen 26 hasta gebeliğin 6. haftasından itibaren DMAH (40 mg/gün enoxaparin) kullandı. 8 hasta ise hiçbir antitrombotik tedavi almadı. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında doğum ağırlıkları, 5. dakika Apgar skorları, neonatal ölüm ve canlı doğum oranları karşılaştırıldı. Tedavi alan grupta ortalama doğum ağırlığı  $2669.6\pm 762$  gr iken, kontrol grubunda  $1232\pm 395$  gr idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ). İki

grup arasında neonatal ölüm ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Tedavi alan grupta 5. dakika Apgar skoru 10 (1-10), tedavi almayan grupta ise 3 (2-6) bulundu. Her iki grup arasında 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$ ).

Bu çalışma sonucunda, trombofilinin TKG etyolojisinde önemli rol aldığı ve antitrombotik tedavinin neonatal dönemi olumlu yönde etkilediği kanısına vardık.

### SUMMARY

Thrombophilias are suggested to play an important role in recurrent miscarriage. The aim of this study was to investigate the association between thrombophilias and recurrent miscarriage. In addition we was evaluated the possible beneficial effects of low molecular weight heparin (LMWH)therapy in thrombophilic women's newborns. In study group there was 50 women who have history of 2 and more recurrent abortion or IU death. There was 50 women who have not any recurrent abortion or IU death history in the control group. At the time of pregnancy the mean maternal age was 29.6 years, the median gravidity was 5 (range 3-13), the median parity was 1.5 (range 0-8), the median fetal loss number was 3 (range 2-12), the liver child number was 1 (range 0-7) in the study group; the mean maternal age was 30.2 years, the median gravidity was 2 (range 1-8), the median parity was 1 (range 0-7), the median fetal loss number was 0 (range 0-0), the liver child number was 1 (range 0-7) in the control group. We was investigated that ANA, anti ds DNA, AKA, AFA, APCR, AT 3 deficiency, protein C and protein S deficiency, FVL and prothrombin gene mutations in the groups. We have not observed statistically difference between the groups for ANA, anti ds DNA, AKA, AFA, AT 3 deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency and prothrombin gene mutation ( $p>0.005$ ). But there was istatistically significant difference between the groups for APCR and FVL mutation ( $p<0.001$ ).

We were established that thrombophilia in 34 (%68) women in the study group, 3 (%6) women in the control group. In the study group 26 thrombophilic patient was taken LMWH (40 mg/day enoxaparin) from sixth week of her pregnancy, 8 patient was not taken any antithrombotic therapy. We were compared birtweight, 5. minute Apgar

scores, neonatal death rate and live birth rate in patients which were treated with LMWH and without treatment. In the treated group mean birthweight was  $2669.6 \pm 762$  gr,  $1232 \pm 395$  gr in the untreated group. The difference between in the groups is statistically significant ( $p < 0.001$ ). There was no statistically difference between the groups for neonatal death and live birth rate ( $p > 0.05$ ). In the treated group 5. minute Apgar score was 10 (1-10), 3 (2-6) in the untreated group. There was statistically significant difference between the groups for 5. minute Apgar scores ( $p < 0.001$ ).

We concluded that thrombophilia may play an important role in etiology of recurrent miscarriage and antithrombotic therapy can display a positive effect in the neonatal outcomes of the cases of thrombophilia.

### KAYNAKLAR

1. Carp HJA, Toder V, Mashiach S et al. Recurrent miscarriage; a review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv*1990; 45: 657.
2. Brenner B, Kupferminc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 427–439.
3. Miadener-Maier I, Gerhard I, Eggert-Kruse W et al. Prevalence of factor 5 in habitual abortion. *Archiv Gynecol Obstet* 1989; 245: 1-4.
4. Harger JH, Archer DF, Marchese SG et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;62(5):574-81.
5. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1982;42:829-34.
6. Nilsson IM, Asdedt B, Hedner U et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant (anti-thromboplastin). *Acta Med Scand* 1975;197:153-159.
7. Mc Neil HP, Chesterman CN, Krillis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-233.
8. Paidas MJ, Langhoff-Ross J, Arkel Y. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome. *Seminars in Perinatology* 2005; 29:150-163.
9. Cervera R, Asherson RA. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics. *Immunobiology* 2005;210:735-41.
10. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis* 2003;62:388-93.
11. Ahmed SA, Penhole WJ. Sex hormones, immun responses and autoimmune diseases. *Am J Pathol* 1985;21:531.
12. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70:645-656.
13. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 1980;56:543-548.
14. Del Junco DJ. Association of autoimmune conditions with recurrent intrauterine death. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:959-975.
15. Garcia-de la Torre I. Antinuclear antibodies in patients with habitual abortion. *J Rheumatol* 1989;16:557.

16. Cowchock S, Dehoratius RD, Wapner RJ et al. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:367-371.
17. Espinosa G, Cervera R, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev* 2003;2:86-93.
18. Hartmann RC, Conley CL. Clott reaction as a measure of late platelet function. Effect of certain experimental conditions on platelets in vitro. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1953;93:355-369.
19. Petri M, Golbus M, Anderson R et al. Antinuclear antibody, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with idiopathic abortion. *Arthritis Rheum* 1987;30:601-606.
20. Haris NE, Chan JK, Asherson RA et al. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986;146: 2153.
21. Kochenour NK, Branch W, Rote NS et al. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987;69: 460.
22. Dudley DJ, Branch WD. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:520.
23. Mackworth-Young C. Antiphospholipid antibodies: more than just a disease marker? *Immunol Today* 1990;11:60-65.
24. Scott JR, Rote NS, Branch DW. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70:645-656.
25. Maird N, O'Riordan, John R. Hemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 3.
26. Ames PR, Margarita A, Delgado AJ et al. Anticardiolipin antibody titre and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2002;11:208-214.
27. Rand J, Eerden PV, Chazotte C. Defective annexin A5 crystallization: a mechanism for pregnancy losses in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2005;1158:77-81.
28. Alves JD, Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:383-390.

29. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996;87:489–493.
30. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–763.
31. Kujovich J. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J of Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
32. Blumenfeld Z, Benjamin B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999;72:765–74.
33. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Am J of Obstet Gynecol* 1982; 142: 829–834.
34. Bellingard V, Hedon B, Eliaou JF et al. İmmüno-genetic study of couples with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*:1995;53: 60.
35. Cowchock FS, Smith JB. Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions. Corelations between immunologic test results, obstetric histories and outcome of next pregnancy without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1208-1234.
36. Stricker RB, Steinleitner A, Bookof CN et al. Successful treatment of immüno-logic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril* 2000;73:536.
37. Menteş G, Ersöz B. Plazma proteinleri, immünglobulinler ve pıhtılaşıma faktörleri. Murrey KR, Mayes PA, Gronner DK, Radwell VW (eds). *Harper biokimya*. Barış Kitabevi, İstanbul 1994.ss 119-121.
38. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. Williams and Willkins, Lee GR, Forester J, Lukens J, Pine JW (eds). *Vintrobe’s clinical hematology*. Awaverly Co. USA. Pp 1781-1791.
39. Gökhan N., Çavuşoğlu H. Hemostaz ve kanın pıhtılaşıması. Guyton AC (ed). *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1994.ss 775-781.
40. Lucy A. Norris. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:369–383.
41. Philips LL, Rosano L, Skrodelis V. Changes in factor XIc (plasma thromboplastin antecedent) levels during pregnancy. *Am J of Obstet Gynecol* 1973;116:1114–1116.

42. Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Fibrinolytic enzyme system in pregnancy. *British Medical Journal* 1969;3:387–395.
43. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994;84:1031-1035.
44. Clark P, Brennand J, Conkie JA. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemos* 1998;79:1166–1170.
45. Berker B, Cengiz L. Gestasyonel trombofili. *Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji MN Medikal-Nobel, Ankara* 2001;715-727.
46. Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P et al. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995;85:3518–3519.
47. Brenner B, Vulfsons SL, Lanir N et al. Coexistence of familial antiphospholipid syndrome and factor V Leiden-impact on thrombotic diathesis. *Br J Haematol* 1996;94:166–167.
48. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;7:364-369.
49. Dahlback B. Resistance to activated protein C, the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene and venous thrombosis. *Thromb Hemost* 1995;73:739-742.
50. Hohlagschwandtner M, Gertrud Unfried, Heinze G, Huber J.C., Tempfer C., Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003;3:79.
51. Creinin D, Lisman R, Strickler C. Screening for Factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Am Soc Reprod Med* 1999;72:646-651.
52. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE et al. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998;128:1000-1003.
53. Dizon-Townson D. Pregnancy related venous thromboembolism. *Clin Obstet Gynecol* 2002;1:37-41.
54. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C. Pregnancy associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000;1:37-41.



55. Grandone E, Margoglione M. Factor V Leiden , C>T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Hemost* 1997;77:1052-1054.
56. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:351-355.
57. Wramsby ML, Breme K, Blomback M. Measurement of activated protein C resistance during menstrual cycle in women with and without the Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2001;85:614-618.
58. Ridker PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism: implication for clinical practice. *Clin Cornerstone* 2002;4:18-30.
59. Lynette A. Factor V Leiden. *J Perinat Neonat Nurs* 2003;17:190-195.
60. Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G, Segemark M, Thysell H, Asedt B. Preeclampsia is associated with reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180:234-237.
61. Middeldorp S, Meinardi JR, Kopman Maria MW. A prospective study of asymptomatic carriers of Factor V Leiden mutation determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;185:153-157.
62. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:754-765.
63. Tormene D, Simioni P, Prandoni P. Factor V Leiden mutation and risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 2001;86:1306-1309.
64. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ;10: 6-14.
65. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3:1603-1610.
66. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation—heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiology* 1918; 47: 328–341.
67. DeGroot Christine JM, Bloemenkamp Kitty WM, Duvekot Ella J. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case- control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 975-980.
68. Younis JS. Thrombophilia and recurrent fetal loss-related? *Fertil Steril* 2000;73:652-654.

69. Seegers WH, Johnson JF, Fell C. An antithrombin reaction related to prothrombin activation. *Am J of Physiol* 1954;176:97–103.
70. Younis JS, Brenner B, Ohel G. Activated protein C resistance due to factor V leiden mutation can be associated with first as well as second trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:31-35.
71. Prochownik EV, Antonarakis S, Bauer KA.. Molecular heterogeneity of inherited antithrombin III deficiency. *N Engl J Med* 1983; 308: 1549–1552.
72. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb haemos*1965;13:516–530.
73. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001;109:369–384.
74. Beck EA, Charache P, Jackson DP. A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen (fibrinogen Baltimore). *Nature* 1965;208:143–145.
75. Feinberg RF, Kao L, Haimowitz JE. Plasminogen activator types 1 and 2 in human trophoblasts. PAI-1 is an immunocytochemical marker of invading trophoblasts. *Lab Invest* 1989;61:20-26.
76. Samama M, Gerotziafas G, Conard J. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* 1999;29:76–99.
77. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chemist* 1976; 251: 355–363.
78. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370–1373.
79. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001;109:369–384.
80. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Int Med* 2001; 135: 367–373.
81. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082–2088.
82. Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chemist* 1980; 255: 5521–5524.
83. Hackeng TM, van 't Veer C, Meijers JC et al. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. *J Biol Chemist* 1994;269:21051–21058.

84. Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenaemias. *Br J Haematol* 2001;114: 249–257.
85. Robetorye RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001;68:256–268.
86. Makris M. Hyperhomocysteinaemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2000;22: 133–143.
87. Kang SS, Zhou J, Wong PW et al. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Gen* 1988; 43: 414–421.
88. Molloy AM, Daly S, Mills J et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997;349:1591-1593.
89. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Boers J et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35– 41.
90. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 30-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698–3703.
91. De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC et al. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248 – 1254.
92. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:311-320.
93. Wisotzkey JD, Bayliss P, Rutherford E, Bell T. Placental genotyping of the factor V Leiden, prothrombin 20210A and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T alleles in IUGR pregnancies. *Thromb Haemost* 1999;8:844-845.
94. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340: 9-13

95. Wallmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49:1-6.
96. Berker B, Cengiz L. Gestasyonel Trombofili. Beksaç M, Sinan, Demir N, Koç A, Yüksel A. (edi.) *Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji*. MN Medikal & Nobel Kitabevi, Ankara 2001. ss 725.
97. Louise Bowles, Hannah Cohen. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:471-489.
98. Kupferminc MJ, Fait G, Ariel M. Low Molecular-Weight Heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertension in pregnancy* 2001;20:35-44.
99. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697.
100. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64-94.
101. Ruiz-Irastorza G, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Aspirin to treat obstetric manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:523-524.
102. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomised trial comparing prednisolone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-1323.
103. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-124.
104. Shoenfeld Y, Blank M, Sherer Y. Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome—lessons from animal models. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 736-740.
105. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119:8-21.
106. Apgar V. A proposal for new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32: 260.
107. Krabbendam I, Franx A, Bots M et al. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2004;1:11.

108. Younis JS, Ohel G, Brenner B et al. Familial thrombophilia –the scientific rationale for thrombophylaxis in recurrent pregnancy loss ? *Hum Rep* 1997;12:1389-1390.
109. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: A retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2005;34:121-125.
110. Alonso A, Soto I, Manuel F et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses 2002;23:1337-1342.
111. Çolakoğlu MC, Arslan E, Gezginç K et al. Serum TNF- $\alpha$ , IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. *İnt Congress series* 2004;1271:50-53.
112. Lockshin MD. Lupus pregnancy. *Clin Rheum Dis* 1985;11:611–32.
113. Simpson JL, Larson SA, Chesney C et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. *Fertil Steril* 1998;69:814 –820.
114. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369.
115. Rebar G, Arvieux J, Comby E et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. The Working Group on Methodologies in Haemostasis from the GEHT (Groupe d'Etudes sur l'Hemostase et la thrombose). *Thromb Haemost* 1995;73:444 –452.
116. Farnam J, Lavostida MT, Grant JA. Antinuclear antibodies in the serum of normal pregnant women. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:596.
117. Cowchock S, Smith JB, Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155: 1001.
118. Lockshin MD, Druzin MI, Goei S, Qamar T, Magid MS, Jovanovich L. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985;313:152– 6.
119. Howard MA, Fikrin BG, Healy DL. Lupus anticoagulant in women with multiple spontaneous miscarriage. *A J Hematol* 1987;26:175.

120. Girling J, de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135-144.
121. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348: 913-916.
122. Kutteh W, Park M, Steven R. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999;6:71.
123. Rai R, Shlebak A, Cohen H et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:961-965.
124. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Andrea G, Pavone G. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR)677T3C mutation and unexplained early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1998;79:1056 –1057.
125. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999;81:891-899.
126. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996;75:387-388.
127. Brenner B, Mandel H, Lanir N. Activated protein C resistance can be associated with recurrent pregnancy loss. *Br J Haematol* 1997;97:551-554.
128. Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutations in coagulations factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015-1018.
129. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997;77:822-824.
130. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 30-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–3703.
131. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2000;15:458–462.

132. Brenner B, Sarig G, Weiner Z et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6 – 9.143. 2
133. Lubbe WF, Palmer SJ, Butler WS et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1:1361–1363.
134. 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;46:124-131.
135. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D et.al.Preventing adverse obstetric utcomes inwomen with genetic thrombophilia. *Fertil steril* 2002;78:371-375.
136. Ogueh O, Chen MF, Spurll G et al. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Gynecol Obstet* 2001;74:247-253.