

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**TEKRARLAYAN ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA KALITSAL
TROMBOFİLİ FAKTÖRLERİ İLE ANTİ BETA 2 GLİKOPROTEİN
1 B İG M VE ANTİ ANNEKSİN 5 ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Suat KARATAŞ

İSTANBUL, 2010

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**TEKRARLAYAN ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA KALITSAL
TROMBOFİLİ FAKTÖRLERİ İLE ANTİ BETA 2 GLİKOPROTEİN
1 B İG M VE ANTİ ANNEKSİN 5 ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Suat KARATAŞ

İSTANBUL, 2010

Tez çalışması İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 3677)

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım, başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof.Dr.Rıza Madazlı olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan tez danışman hocam Prof.Dr. İ.Fahri Öçer ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Fuat Demirkıran, Op. Dr.Yavuz Aydın ve Doç.Dr. Altay Gezer' e;

Tezimin genetik kısmında emeği olan Prof.Dr. Ayşe Nur Buyru ve asistanı Onur Baykara'ya, biyokimya kısmında emeği geçen Dr. Huriye Balcı'ya, biyolog Ferdağ Çiftçi Yıldızfer'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tüm asistan arkadaşlarıma, değerli ebe-hemşire ve personellere;

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, geleceğe hep umutla bakmamı sağlayan, bugünümün mimarları anne ve babama; her zaman yanımda olan kardeşlerim ve hayatımda çok önemli bir yere sahip olan Yeliz Karaoğlu'na;

Çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	1
2.SUMMARY	3
3.KISALTMALAR	5
4.GİRİŞ	6
5.GENEL BİLGİLER	9
5.1.TANIMLAMA	9
5.2.İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	10
5.3.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	12
5.3.1.Genetik Bozukluklar	15
5.3.2.Hormonal Ve Metabolik Bozukluklar.....	15
5.3.3.Anatomik Bozukluklar	16
5.3.4.Otoimmün Bozukluklar.....	18
5.3.5.Alloimmün Faktörler.....	24
5.3.6.Enfeksiyöz Nedenler	25
5.3.7.Koagülasyon Sistemine Ait Patolojiler (Trombofili, Hiperkoagülabilité) 26	
5.3.8.Çevresel Etkenler Ve Alışkanlıklar.....	41
5.4.AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI	44
5.5.ANJİYOGENEZ ve VASKÜLOGENEZ	44
5.6.TANI	45
5.6.1.Anamnez	45
5.6.2.Fizik Muayene.....	46
5.6.3.Laboratuvar Ve Görüntüleme Yöntemleri	46
5.6.4.Kalıtsal Tromofililerde Tedavi.....	47
6.MATERYAL-METOD	49
7.BULGULAR.....	53
8.TARTIŞMA	59
9.SONUÇ	66
10.KAYNAKLAR	68

1. ÖZET

AMAÇ

Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında (TeGK) trombofilik gen mutasyonlarının ve anti anneksin 5 , anti beta 2 glikoprotein 1 B Ig M antikorlarının etiolojideki önemini ve kalıtsal trombofililerin toplumdaki yaygınlık oranını belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda, Mart 2007-Ekim 2010 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı' nda, tekrarlayan erken gebelik kaybı anamnezi ile başvuran 42 olgu çalışma grubunu ve tekrarlayan erken gebelik kaybı anamnezi bulunmayan, en az bir canlı doğumu olan 42 olgu kontrol grubunu oluşturmuştur.

Olguların yaş, düşük sayıları, düşük haftaları, önceki gebelik kayıpları , sistemik hastalıkları kaydedildi. Maternal tam kan sayımı, biyokimya, folik asit seviyesi, B12 vitamini seviyesi, tiroid fonksiyon testleri, faktör V Leiden R506Q, Protrombin G20210A, MTHFR C677T gen mutasyonları, antitrombin 3, protein C, protein S, lupus antikoagulan, ACA Ig M ve Ig G, anti anneksin 5 ve anti beta 2 glikoprotein 1 B Ig M antikor seviyeleri incelendi.

BULGULAR

Çalışma grubunda hem heterozigot, hem de homozigot MTHFR C677T gen mutasyonuna, kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde sık rastlandığı belirlendi ($p<0,001$). Buna karşılık anti anneksin V ve anti beta 2 glikoprotein 1 B IgM antikor düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

SONUÇ

Tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan, tromboz hikâyesi olan olgularda Faktör V Leiden, Protrombin ve MTHFR genlerinin mutasyon açısından incelenmesi hem tanı hem de tedavi açısından faydalı olacaktır.

Tekrarlayan erken gebelik kaybı olgularında, anti anneksin 5 ve anti β 2 glikoprotein 1 IgM antikor düzeyi ölçümü gereksiz gibi görülmekle beraber, kesin kanıya varabilmek için, daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

2. SUMMARY

OBJECTIVE

Aims of this study are determine importance of thrombophilia gene mutations and anti-annexin 5 and anti beta 2 glikoprotein 1 B IgM anticors and prevalence of hereditary thrombophilia in recurrent early pregnancy losses.

MATERIALS AND METHODS

Forty two patients with the history of recurrent early pregnancy losses and forty two healty women without recurrent early pregnancy losses who attended to Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, between March 2007 and October 2010 were included.

Ages, abortion counts, abortion week, previous pregnancy losses systemic diseases were recorded. Blood count, whole biochemical tests, thyroid stimulating hormone level, folic acid level, Vit B12 level, Factor V Leiden R506Q, prothrombin G20210A, Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene mutations, anti trombin 3 level, protein C level, protein S level, presence of lupus anticoagulant, ACA Ig M - Ig G, anti-annexin 5 and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM antibody levels in maternal blood were determined.

RESULTS

Both homozygous and heterozygous MTHFR C677T gene mutations were more frequent in study group compered to control group ($p < 0,001$). Annexin V and anti beta 2 glycoprotein 1 IgM levels were similar in both groups ($p > 0,05$).

CONCLUSIONS

Investigation of factor V Leiden, protrombin and MTHFR gene mutations in the patients with the history of recurrent early pregnancy losses and history of tromboembolism would be useful in both diagnosis and treatment.

Although, investigation of anti annexin V and anti beta 2 glycoprotein 1 Ig M levels in recurrent early pregnancy losses cases were seems not to be useful; more extended studies were needed for strict conclusions about these factors.

3. KISALTMALAR

TeGK	: Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı
RePL	: Recurrent early pregnancy losses
AFS	: Antifosfolipid sendrom
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
LA	: Lupus Antikoagulanı
B2 GP1	: Beta 2 glikoprotein 1
PZR, PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ACA	: Anti kardiyolipin Antikor
aCL	: Anti kardiyolipin
aPCR	: Aktive Protein C Rezistansı
PT,F II	: Protrombin
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
HSG	: Histerosalpingografi
TSH	: Tiroid stimulan hormon
tPA	: Doku plazminojen aktivatör
FVL	: Faktör 5 Leiden
IUGR	: İnter Uterin Gelişme Geriliği
VTE	: Venöz Tromboembolizm
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
İ.Ü.C.T.F	: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

4. GİRİŞ

Tekrarlayan erken gebelik kayıpları (TeGK) üreme sağlığında sık karşılaşılan bir sorundur. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak % 1'inde görülür (1,2). Kesin neden çiftlerin % 50'den azında saptanabilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açtığı ileri sürülen nedenlerin pek çoğu üzerinde tartışmalar sürmektedir (3). Erken gebelik kayıpları 12. gebelik haftasından önce meydana gelen spontan düşüklere kapsamaktadır.

Gebelikte en sık karşılaşılan sorun olan düşüğün görülme sıklığı, klinik gebeliklerde yaklaşık % 15'tir. Tekrarlayan erken gebelik kayıpları, obstetrikte etiyolojik ve prognostik faktör tayini açısından en yetersiz kalınan konulardan biridir. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarının % 68'i idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Hemostaz sorunu bulunan olgularda, gebelikte görülen fizyolojik pıhtılaşma faktörleri değişiminin plasentayı besleyen damarlarda tıkanıklığa yol açarak düşüğe neden olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden maternal trombofililer (Faktör V Leiden, Protrombin gen mutasyonu, Metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu, Protein C, Protein S eksiklikleri) obstetrik açıdan önemli patolojilerdir (4) .

Faktör V Leiden mutasyonu ve ona bağlı uyarılmış protein C direnci (aPCR) en sık rastlanan trombofilidir. aPCR varlığı tromboemboli için bir risk faktörüdür ve trombozların % 40'ından sorumludur (5). aPCR'nın % 95'ten fazlası Faktör V Leiden mutasyonuna bağlıdır ve otozomal geçişlidir. Heterozigotlarda 7 kat, homozigotlarda 80 kat artmış tromboz riski söz konusudur. Bireysel ya da ailevi tromboz öyküsü olanlarda taşıyıcılık oranı % 20–60 arasında değişmektedir (6).

Tekrarlayan erken gebelik kayıplarının bir bölümünde kalıtsal aPC direncinin, vasküler plasenta yetmezliğinin olası sebepleri arasında olduğu ileri sürülmektedir

(7). Bazı araştırmacılar Faktör V Leiden mutasyonunun tekrarlayan düşükler için predispozan bir faktör olabileceğini, ancak sık rastlanan bir neden olamayacağını öne sürmüşlerdir (8, 9, 10). Bazı çalışmalarda Faktör V Leiden ve 1. trimestre kayıpları arasında belirgin bir ilişki saptanamamış, 2 ve 3. trimestre kayıpları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (9). Ayrıca yitirilen fetüslerde de yüksek oranda Faktör V Leiden taşıyıcılığı bulunmuştur. Faktör V Leiden'e preeklampsi ve fetal kayıplarda sık rastlanır, Arias ve arkadaşları kötü obstetrik sonuç alınan hastaların % 53,8'inde Faktör V Leiden mutasyonu (11Q11-q12) varlığı saptamışlardır (11).

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalize bir genidir. Son yıllarda tromboz riskini artıran bir protrombin geni mutasyonu olan G20210A mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonun varlığı yüksek plazma protrombin konsantrasyonları ile ilişkilidir. Sağlıklı bireylerde % 2, tromboz öyküsü olanlarda % 6 ve seçilmiş aile öyküsü olanlarda % 18 oranında rastlanan Faktör II (protrombin) G20210A mutasyonuna sahip taşıyıcılarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski normal popülasyondan 2,8 kat daha fazladır. Faktör II G20210A mutasyonunun tekrarlayan fetal kayıplarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (7, 12). Protrombin geninde G20210A mutasyonunun miyokard infarktüsü için genetik risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Bu mutasyonun yalnızca fetal kayıplarda değil, aterosklerotik kalp hastalığı olan genç hastalarda da tromboz için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (13).

Beta 2 glikoprotein 52 kDa ağırlığında, fosfolipid gibi negatif yüklü moleküllere bağlanan glikozillenmiş bir proteindir. 1990 yılından beri patolojik aCL antikorlarının anti beta 2 glikoprotein antikorları oldukları bilinmektedir. Bu antikor grubu heterojen bir gruptur. Bu protein üzerinde farklı antijenik belirleyiciler tanımlanmıştır. Beta 2 glikoprotein, negatif yüklü fosfolipidlere afinitesi düşük bir

proteindir, ancak anti beta 2 glikoprotein antikorları varlığında bu afinite 100 kat kadar artar ve anyonik fosfolipid yüzeylerle kompleks yapar. Majör antitrombotik yol protein C üzerinden etkilidir. Protein C trombin tarafından aktive edilir, faktör Va ve faktör VIIa inaktive edilir. Bu kaskad fosfolipid yüzeyde gerçekleşir. aPL antikorları sağlıklı kişilerde % 1–5, SLE hastalarında % 12–34 ve tekrarlayan fetal kaybı olan kadınlarda % 10–20 oranında saptanmaktadır.

Anneksin V, koagülasyon faktörleri ile yarışan negatif yüklü fosfolipidlere yüksek oranda afinite gösteren, tekrarlayan erken gebelik kayıpları için en önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bunun nedeni plasental yapının korunmasında ve fetomaternal tromboregulasyonda aracı olarak rol oynamasıdır.

Bu çalışma B12, folik asit, lupus antikoagulan, ACA Ig M ve Ig G, homosistein, Antitrombin III, Protein C ve Protein S düzeylerini, Faktör V Leiden R506Q, Faktör II (Protrombin) G20210A ve Metilentetrohidrofolat redüktaz C677T gen mutasyonları, anti beta 2 glikoprotein 1 b IgM, anti anneksin 5 antikor düzeylerinin tekrarlayan erken gebelik kayıplarının etiolojisindeki rolünü irdelemeyi amaçlamaktadır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. TANIMLAMA

Geniş anlamda gebelik kaybı, fertilize olmuş oositten yenidoğana kadar konseptusun herhangi bir nedenle yitilmesi demektir. 'Abortus' , 'düşük' terimleri gebeliğin 20. haftasına kadar olan gebelik kayıplarını ifade eder. *Erken gebelik kaybı* ise ilk trimestre ve erken 2. trimestre kayıplarını tanımlamak için kullanılır, bu dönem konseptustan 15. gebelik haftasına kadar, bazı yazarlara göre 12. gebelik haftasına kadar olan dönemdir (3). Erken gebelik kaybı, 'erken abortus' ya da 'erken düşük' terimleri ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Erken gebelik kayıpları teorik yaklaşımla 'prelinik kayıplar' (6. gebelik haftası öncesi kayıplar), 'embriyonik kayıplar' (6. ile 8. gebelik haftaları arası olan kayıplar) ve 'fetal kayıplar' (8. gebelik haftasından sonraki haftalarda oluşan kayıplar) olarak da ayrılmaktadır (14, 15). Bu ayrımın klinik pratikte en verimli uygulaması gebelik kaybının, fetal kardiyak aktivitenin ultrasonografik olarak gözlenip gözlenmemesine göre sınıflandırılmasıdır, hastanın daha sonraki gebeliklerinin prognozu açısından fetal kardiyak aktivitenin olup olmadığının ayrımını yapmak önem taşımaktadır (15). Fetal kardiyak aktivite öncesi meydana gelen düşükler embriyonik kayıplar, kardiyak aktivite sonrası meydana gelen kayıplar fetal kayıplar olarak adlandırılır.

Birbirini takip eden tanımlanmış klinik gebelikleri, çoğu yazarlar 3 ya da daha fazla, bazı yazarlar (bizim çalışmamızda 2 olarak kabul edildi) ise de 2 veya daha fazla kaybı *tekrarlayan erken gebelik kayıpları (TeGK)*, *tekrarlayan spontan düşükler* ya da *habitüel abortus (HA)* olarak adlandırmaktadır (3, 14, 15, 16). Daha önce doğumu olmayıp art arda 2 veya daha fazla fetal kayıp primer TeGK, daha önce doğumu olup sonrasında art arda 2 veya daha fazla olan fetal kayıplar sekonder TeGK olarak adlandırılır. Bununla birlikte art arda olmayan düşükler *sporadik*

spontan düşükler olarak tanımlanır. Tekrarlayan düşükler, bir kadının bütün reproduktif yaşamı boyunca meydana gelebilecek birbirini takip etmeyen sporadik spontan düşüklerden mutlaka ayırt edilmelidir. TeGK diyebilmek için düşüklerin ardışık olarak birbirini takip etmesi, düşükler arasında canlı doğumun olmaması gerekir.

Gebelik kayıpları olan çiftler oldukça heterojen bir grup oluşturmaktadır. Bu nedenden ötürü bu alanda yapılan çalışmalarda yer alan hasta grupları birbirlerine denk olamamakta ya da bir çalışmanın sonucu başka bir çalışmaya yön verememektedir. Örneğin, bazı araştırmacılar 2 veya daha fazla düşüğü habitüel abortus olarak sınıflandırmaktadır. Bazı yayınlarda ise düşüklerin art arda olup olmadığı açıklığa kavuşturulmamıştır. Bazı yazarlar sadece ilk trimestre düşüklerini (17) çalışma gruplarına dahil ederken, bazı araştırmacılar ikinci trimestre fetal kayıplarını da serilerine almışlardır (15).

5.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Tekrarlayan spontan düşükler bütün kadınların %1'inde görülmektedir. Bu insidans tanı konulan klinik gebeliklerin % 15–20'sinin düşük ile sonuçlandığını (3, 16) bilerek bir hesaplama yaptığımızda birbirini takip eden 3 gebelik kaybının teorik riski olarak karşımıza çıkan % 5,7 (3,4–8)'e (18) göre oldukça yüksektir. Aynı zamanda gebe kalmaya çalışan çiftlerin yaklaşık % 5'ini etkileyen bir üreme sağlığı problemi (19, 20). Nedensel faktörleri ortaya koymak için pek çok çalışma yapılmış olsa da bu üreme bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilen az sayıda etken bulunabilmiştir.

Boue ve arkadaşları 1975 yılında, 1500 düşük materyalinin sitogenetik analizine dayanan çalışmasında düşüklerin % 60'ının nümerik sitogenetik anormalliklere, özellikle anöplidiler ve poliplidiler, bağlı olduğunu bildirmiştir

(21). Yazarlar düşüklerin doğal seleksiyon temeline dayanarak gerçekleştiği düşüncesine dayanarak; sayısal sitogenetik anormalliği olan gebeliklerin çok büyük oranda hayatla bağdaşmadığı ve düşükle sonuçlandığı yorumunu yapmışlardır.

Takip eden epidemiyolojik çalışmalar Boue ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemiştir. Edmonds ve arkadaşları (22) ve Wilcox ve arkadaşlarının (23) öncü çalışmalarına dayanılarak yapılan araştırmalarda bütün gebeliklerin yaklaşık olarak % 30- % 60'ının 6. gebelik haftasından önce kaybedildiği, bu embriyonik kayıpların % 70'inin sayısal sitogenetik hatalara bağlı olduğu bildirilmiştir (24). Gebeliğin 6. ve 10. haftaları arası gebelik kayıpları, klinik gebeliklerin yaklaşık % 15'inde görülür. Bunların % 50'si sayısal sitogenetik hatalara bağlıdır (25). Onuncu gebelik haftasından sonra gebelik kaybı seyrek olarak gözlenen bir durumdur ve görülme sıklığının yaklaşık % 2-3 olduğu varsayılmaktadır ve bu kayıpların ancak % 5-6'sı sayısal kromozom anomalilerine bağlıdır (26).

Bu veriler ışığında yapılan değişik araştırmalarda düşük ile sonlanan gebeliklerin daha sonraki gebelikler üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Warburton ve arkadaşları önceki gebeliklerinde düşükleri olan kadınların daha sonraki her gebeliğinde % 24-32 düşük riski taşıdığını bildirmiştir (27). Poland ve Miller sadece 1 gebelik kaybı öyküsü olan hastalardaki düşük oranını genel topluma benzer bulmuşlar, ancak birbirini takip eden 3 düşüğü olan kadınlarda bir sonraki gebeliğinde düşük oranının % 50 olduğunu belirtmişlerdir (28). Regan ve arkadaşları 630 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada daha önceki obstetrik hikâyenin mevcut gebelik üzerindeki etkisini göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda daha önceki başarılı bir gebelik geçirmiş olanlar veya hiç hamile kalmamışlarda, daha önceki gebeliklerinde düşükleri olan hastalara göre düşük oranları anlamlı derecede az

olarak, sırasıyla % 5, % 4 ve % 20, bildirilmiştir (16). En yüksek düşük oranı % 24 ile özgeçmişindeki tüm gebelikleri düşükle sonuçlananlarda görülmüştür.

5.3. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

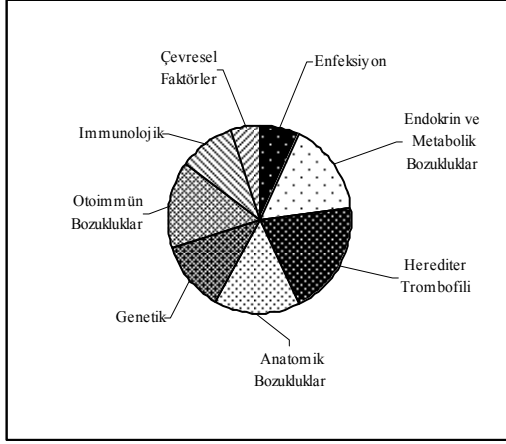
TeGK ile ilgili olarak çok sayıda etiyolojik faktör öne sürülmüş, teoriler ve hipotezler ortaya atılmıştır. Bundan birkaç dekat önce yaygın kanı, yetersiz progesteron üretiminin yol açtığı idi. Daha sonraki yıllarda annenin fetusu immünolojik olarak tanıma bozukluğu olabileceği ve fetal dokuların anne tarafındaki antijenlerini bloke eden antikorların yokluğu baskın teori olarak kabul görmüştür. Günümüzde ise tekrarlayan düşüklere yol açtığı düşünülen başka olası hipotezler oluşturulmaktadır. Bazı araştırma grupları antifosfolipid antikorlar (29) ve herediter trombofilinin (30), başka gruplar artmış natural killer (NK) hücrelerin sitotoksitesinin (31), başkaları insan lökosit antijenleri G tipinin (HLA-G) (32), daha başkaları T-helper hücre tipi 1 (Th1)/(Th2) sitokin profilinin (33) TeGK etiyolojisindeki rolü üzerinde durmuşlardır.

TeGK olan her bir hastada birden fazla, sıklıkla genetik kökenli, risk faktörünün bulunduğu düşünülmelidir. Birincisi, yapılan çalışmalarda araştırılmış risk faktörlerinin sonuçlarının bir çalışmadan diğerine anlamlı derecede değiştiği gözlenmektedir. Bu farklılık tekrarlayan düşüklere olan olası nedenlerinin, bölgesel ve toplumsal değişiklik göstermesindedir. Hatta bu farklılıklar aynı toplumdan gelen denekler ile yapılan çalışmalarda da bulunmaktadır. İkincisi, eğer TeGK sadece genetik kökenli tek bir faktöre bağlı olsaydı, anne olamayan olguların ayrıntılı incelenmesi ile kolaylıkla açıklığa kavuşturulurdu (34). Üçüncüsü, aile çalışmaları TeGK'nın arka planında multifaktöriyel/poligenetik deliller sunmaktadır (35, 36). Dördüncüsü, tekrarlayan düşüklere olan bir hastada daha önceden nedensel ilişkisi olduğu bilinen birden fazla faktörün bulunmasının sıklıkla gözlenmesidir (37).

Özetlenen deliller ve pek çok çalışmanın sonucu irdelendiğinde günümüze dek kullanılan monofaktöriyel yaklaşım (*pasta dilimi modeli*, *Geleneksel model*) TeGK'na neden olan faktörleri açıklayamamaktadır. Bu yaklaşımın yerine birçok risk faktörünün kendi başlarına hastalığı oluşturmaya da, aynı bireyde bir araya geldiklerinde normalde tek başlarına oluşturabileceklerinden daha güçlü bir etkiyle hastalığa yol açtıklarının gözlemlendiği eşik değeri modeli (*Threshold modeli*) tekrarlayan düşüklerin etyolojisini daha iyi açıklamaktadır (Tablo 1). TeGK tanısı alan hastaların bazılarında birden fazla risk faktörünün bulunması, hastalığın toplumdaki yaygınlık oranının yüksek olması multifaktöriyel bir temelin varlığının kanıtı olmaktadır. Ailesel çalışmalar, 1. derece akrabalarda tekrarlayan düşük oranının genel toplum oranına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek hastalığın multifaktöriyel/poligenetik temeli olduğu hipotezini doğrulamaktadır. Bununla birlikte risk faktörlerinin önemi konusunda bir görüş birliğine varılmamıştır. Maternal yaş, önceki düşüklerin sayısı genel kabul gören klinik risk faktörleridir. Bunların dışındaki faktörler olgu kontrol çalışmalarında farklı, tedavi denemelerinde farklı derecelerde ilişki sergilemektedir (38) ve dolayısıyla klinik önemleri konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır.

Tablo 1. Tekrarlayan düşüklerin etyopatogenezi ile ilişkili geleneksel ve eşik değeri yaklaşımı

Geleneksel Model



Tekrarlayan düşükler için eşik değeri

Eşik Değeri Modeli

Enfeksiyon
Endokrin ve Metabolik Bozukluklar
Hereditör Trombofili
Anatomik Bozukluklar
Genetik
Otoimmün Bozukluklar
İmmunolojik
Çevresel Faktörler

5.3.1. Genetik Bozukluklar

Tekrarlayan düşükler nedeniyle başvuran çiftlerin, yaklaşık olarak % 3-5 'inde kromozom bozukluğu saptanmaktadır (39, 184). TeGK olan çiftlere kromozom analizi rutin olarak yapılmalıdır. Anne-babadan birinde translokasyon saptanmışsa, bir sonraki gebelik % 68 ile % 80 oranında düşükle sonuçlanır. Gebelik abortusla sonuçlanmaz ise fetus % 3-5 oranında dengeli olmayan fetal karyotip taşıyabileceğinden fetal sitogenetik inceleme endikasyonu vardır (3, 40). Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastaların tedavisinde IVF ile birlikte preimplantasyon genetik tanı ile kromozomal bozukluk taşımayan embriyoların transferi tedavide yeni bir yaklaşım olup, ileri çalışmalar gerekmektedir (39).

5.3.2. Hormonal Ve Metabolik Bozukluklar

İmplantasyonu takiben gebeliğin devamı pek çok sayıda endokrinolojik olayın tam bir uyum içerisinde işleyişine bağlıdır. Bütün gebelik kayıplarının yaklaşık % 8 'i ile % 12 'sinin endokrin faktörlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

5.3.2.1. Luteal Faz Defekti (LFD)

5.3.2.2. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

5.3.2.3. LH Hipersekresyonu

5.3.2.4. Prekonsepsiyonel Yüksek FSH Düzeyleri ve Azalmış Ovaryen Rezerv

5.3.2.5. Hiperprolaktinemi

5.3.2.6. Yüksek Androjen Seviyeleri

5.3.2.7. Primer Endometriyal Defekt

5.3.2.8. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, nonesansiyel sülfür içeren bir aminoasittir. Kalıtsal ve sonradan kazanılmış nedenler vücutta homosistein metabolizmasını bozmaktadır. Hiperhomosisteineminin nöral tüp defektleri başta olmak üzere, fetal gelişme

geriliği, plasental infarkt ve plasental dekolmana neden olduğu gösterilmiştir. Maternal hiperhomosisteinemi, defektif koryon villus vaskülarizasyonuna neden olarak embriyonik gelişimi olumsuz etkilemektedir. Nelen ve Blom tarafından yapılan meta-analizde yüksek homosistein seviyeleri olan hastalarda tekrarlayan düşük sıklığında artış bildirilmiştir (41).

5.3.2.9. Diğer Metabolik Hastalıklar (Kontrolsüz Diyabet, Tiroid Bozuklukları)

5.3.3. Anatomik Bozukluklar

Anatomik bozukluklar doğumsal ve edinsel olarak ikiye ayrılabilir. Bu ayrımın en büyük faydası, hastaların tedaviye olan yanıtlarını ortaya koymaktır. Sonradan kazanılmış uterus bozukluklarının tedavisinde hemen her zaman yüz güldürücü sonuçlar alınabilmekte iken, doğumsal bozukluklarda uterus septus ve subseptus dışındaki defektlerin tedavisinde aynı başarıyı yakalamak mümkün olamamaktadır.

5.3.3.1. Doğumsal Uterus Anomalileri

Genel toplumda ve TeGK olan hastalar arasında gerçek sıklığı net olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda % 1,6-10 arasında olduğu rapor edilmişse de görülme sıklığı genel toplumda % 1, TeGK olan hastalar arasında % 3 olduğu düşünülmektedir (42, 44). Bununla birlikte, majör doğumsal uterus anomalilerin sıklığının TeGK olan kadınlarda normal topluma göre 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (45). Doğumsal uterus anomalileri uterus septus/subseptus, uterus unikornis, uterus bikornis, uterus arkuatus, uterus didelfis ve fetal yaşamda dietilstilbestrole (DES) maruz kalmaya bağlı uterus (T şeklinde uterus) anomalilerdir. Bunların içinde en sık görülen uterus septus/subseptustur ve anomalilerin yaklaşık % 55'ini (bazı çalışmalarda % 65) kapsar (46, 47). Normalde gebeliklerin % 90-95'i arka duvar orta hat endometriyum yerleşimlidir. Uterus

septusta avasküler septum bu alana girer ve gebelik septum üzerine implante olur. Septumun avasküler olduğu bilinmektedir. Konvansiyonel bakış açısı, septumun avasküler oluşunun desidual ve plasental gelişimi bozduğu yönündedir. Başka bir mekanizma olarak Fedele ve ark. tarafından yapılan ultrastrüktürel bir çalışmada, preovulatar dönemde septumdan ve lateral uterin duvardan alınan örnekler incelendiğinde, septumun defektif gelişim gösterdiği, steroid hormonlara duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (48).

Uterus unikornis uterus anomalilerinin yaklaşık % 20'sini oluşturur. Bu kadınlarda spontan abortus riski % 51'e ulaşır (46, 47). Düşüklerin patogenezinin intraluminal volümün azlığına ve/veya yetersiz kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir (48). Müller kanal anomalilerinin % 10'unu oluşturur (46, 47). Etkilenen hastalarda spontan düşük oranı yaklaşık olarak % 32'dir. Uterus didelphis, en az görülen anomalilerdendir, müller kanalı defektlerinin yaklaşık % 5-7'sinden sorumludur (46). Hastalarda spontan düşük riskinin % 43 olduğu tahmin edilmektedir. Uterus arkuatusun bir anomali mi yoksa normalin bir varyantı mı olduğu netlik kazanmamıştır. Bazı yazarlar serilerinde % 45 düşük oranı bildirirken, bazı yazarlar kontrol grubuna benzer sonuçlar (% 13) bulmuşlardır. In utero DES'a maruz kalan hastalarda en sık anomali T şeklinde uterus kavitesidir. Diğer anomaliler küçük uterus, boğucu halkalar, intrauterin dolma defektidir. Bunlara ek olarak servikte yapısal değişiklikler gözlenir. Bu hastalarda servikal yetmezlik sık gözlenir. In utero DES'a maruz kalan hastalar spontan düşük açısından artmış risk taşımaktadır.

5.3.3.2. Sonradan Kazanılmış Uterin Anomaliler

Asherman Sendromu (Endometrial Sineşiler)

Fibroidler ve polipler

5.3.4. Otoimmün Bozukluklar

Tekrarlayan düşükler ile otolog antikorların ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Değişik yayınlara göre otoantikorlar TeGK olan hastaların % 18'i ile % 43'ünde görülmektedir (49, 50). Sıklıkla saptanan otoantikorlar antifosfolipid antikorlar (% 14), antinükleer antikorlar (% 7) ve antitiroid antikorlardır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda en çok antifosfolipid antikorlar çalışılmıştır.

5.3.4.1. Antifosfolipid (aPL) Antikorlar

Antifosfolipid sendrom (APS); Vasküler tromboz ve/veya obstetrik morbiditelere (TeGK, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, açıklanamayan fetal ölüm gibi) yol açan yüksek seviyelerde antifosfolipid antikor (APA) konsantrasyonlarının tespit edildiği otoimmün bir hastalıktır (93). Çeşitli APA'lar tariflenmişse de sadece Antikardiolipin antikor ve Lupus antikoagulant (LA) yaygın kabul görmüştür. Antikoagulan özelliği nedeniyle LA varlığında fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testleri uzar. Bu testler aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı (dRVVT) ve plazma pıhtılaşma zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır. Pıhtılaşma süresi uzayan örnekler mutlaka sağlıklı kontrol serumu ile karıştırılarak süredeki uzamanın faktör eksikliğine bağlı olup olmadığı test edilmelidir. Testin sonunda LA pozitif veya negatif olarak sonuç bildirilmelidir (94).

Antikardiolipin antikor sonuçları negatif, pozitif (hafif, orta, şiddetli) olarak bildirilebileceği gibi kantitatif yöntemle (ELİSA) ölçülebilmektedir. Dolaşımda geçici APA oluşabilmesi nedeniyle APA-pozitif sonuçlar en az 6 hafta sonra teyit edilmelidir. TeGK'nın % 5–10 kadarından APS sorumlu bulunmuştur (94). Düşüğe yol açtığı iddia edilen mekanizmalar arasında uteroplasental dolaşımda tromboz

oluşumu ve/veya oluşan antikorların trofoblastların maternal spiral arterlere yeterli invazyon yapmasını engellemesi ve bu sayede etkin fetoplazental dolaşımın gerçekleşmemesi düşünülmektedir.

Antifosfolipide bağlı TeGK tedavisinde immünsüpresyon amaçlı kortikosteroidler ve intravenöz immunglobulin (IVIG), dolaşımda trombozu önleme amacıyla düşük doz aspirin ve heparin veya bu ajanların çeşitli kombinasyonları önerilmiştir (95).

Antifosfolipid antikorlar tekrarlayan düşüklerin iyi tanımlanmış nedenlerinden biridir. TeGK olan kadınların % 7-42'sinde bildirilmiştir. Antifosfolipid antikorların membranların yapısında bulunan çok çeşitli fosfolipidlere bağlanan otoantikorlar olduğu gösterilmiş olsa da, direkt olarak fosfolipidler yerine fosfolipid-bağlayan proteinler veya fosfolipid/fosfolipid-bağlayan protein komplekslerine bağlandığı görülmektedir (49, 50). Bu proteinlerden biri de ekstravillöz sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlarda bulunan beta 2 glikoprotein I 'dir (β 2GPI). aPL antikorların direkt β 2GPI üzerinden villöz ve ekstravillöz trofoblast davranışını olumsuz etkiledikleri in vitro deneylerde gösterilmiştir.

ACA'nın, TeGK olan hasta grubunda yüksek oranda (% 15) görüldüğü ve tekrarlayan düşüklerden sorumlu olduğu (% 5-10) gösterilmiştir (40, 49, 50). Son yapılan çalışmalarda, aPL antikorların bulunmasının gebelikte fetal kaybı 3 ile 9 kat oranında arttırdığı bildirilmiştir (51, 53). Öyküsünde en az 3 düşüğü olan ve aPL antikor varlığından başka bir neden saptanamayan hastaların gelecek gebeliklerinde düşük oranı oldukça yüksek bulunmuştur (54).

Bazı araştırmacılar TeGK olan hastaların küçük bir grubunda, ACA ve LA için test negatif olduğu halde fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin gibi diğer fosfolipidlere karşı otoantikorlar bulunduğunu bildirmişlerdir (55). Bu antikorların

pozitiflikleri saptandığında tedaviye başlanıp başlanmaması gerektiği hala aydınlatılamamıştır.

aPL antikorlar venöz ve arteriyel trombozlara neden olmaktadır. Gebelikte plasental damarların trombozu plasental yetmezliğe ve düşüklere neden olabilmektedir. Ayrıca plasentada perivillöz fibrin birikimleri, hatta kronik enflamatuvar yanıt, artmış plasental apoptozis gözlenmektedir. İn vitro çalışmalarda aPL antikorların trofoblastların implantasyon, proliferasyon ve füzyonunu bozarak, villöz trofoblast proliferasyonunu azaltarak etki ettikleri de gösterilmiştir. aPL antikorlar kompleman sistemini de aktive ederler. Trofoblastların üzerindeki etkilerinin direkt etkinin yanı sıra kompleman sisteminin aktive olmasıyla meydana geldiği de bildirilmektedir (56).

aPL antikorlar için test sonuçları negatif, düşük pozitif, orta derecede pozitif, yüksek pozitif gibi semi kantitatif değerler şeklinde ifade edilmektedir. Araştırmacılar tarafından düşük pozitif değerlerin öneminin olmadığı belirtilmektedir. Sağlıklı kontrollerin % 5'inde düşük pozitif değerlerde aPL antikorlara rastlandığı bildirilmiştir (57). Aynı zamanda Antifosfolipid Sendromu (AFS)'nda karşılaşılan değerler hemen her zaman orta ya da yüksek pozitif olmaktadır. Bununla birlikte AFS tanısı için klinik kriterlerden en az birisinin de bulunması gerekmektedir. Bu klinik kriterler aşağıda özetlenmiştir.

AFS tanısında kullanılan klinik kriterler:

- Birbirini takip eden 3 ya da daha fazla sayıda 10 haftanın altında genetik, hormonal, anatomik nedenlerin dışında düşük öyküsü
- Bir ya da daha fazla 10 haftanın üstünde morfolojik olarak normal bir fetusun kaybı

- Bir ya da daha fazla ciddi plasental yetmezlik, ciddi preeklampsi, eklampsi nedeniyle 34 haftanın altında prematür doğum öyküsü AFS tanısı konulan hastalarda gebelik prognozu kötüdür. Farmakolojik tedavi uygulanmadığında canlı doğum oranı % 10 kadar düşük olabilmektedir (40).

Anti- β 2 glikoprotein-I antikorlar: Antikardiyolipin antikorları (ACA), 50kDa ağırlığında serum kofaktörü olan β 2-glikoprotein I varlığında kardiyolipin ile reaksiyona girer. β 2-glikoprotein I antikardiyolipin antikorlarının kardiyolipine bağlanmasını arttırmaktadır. Elde edilen kanıtlar *β 2-glikoprotein I'ya karşı oluşan antikorların APS'ye sebep olan esas kaynak olduğunu ve ACA'dan APS ile daha uyumlu bir antikör olabileceğini düşündürmektedir* (58, 59, 60, 61). Anti- β 2-Glikoprotein I antikoru klinik semptomu olan APS'li hastalarda sıklıkla saptanmış ve tromboz ile ilgili IgG, IgM ve IgA olmak üzere üç izotipi tanımlanmıştır (62, 63).

Koagülasyonun fosfolipid bağlayan inhibitörü olan β 2 glikoprotein-I'e karşı oluşan antikörler primer ve sekonder antifosfolipid antikör sendromunun büyük çoğunluğunda pozitif saptanır. Genellikle diğer antifosfolipid antikörler ile birlikte saptanmasına karşın olguların yaklaşık % 11'inde tek başına pozitif saptanır. Antifosfolipid antikörler normal bireylerde de saptanabilir. Normal toplumda antifosfolipid antikör sıklığı % 5 olarak saptanır. Antifosfolipid antikörler yaşlıların yaklaşık olarak % 32 de pozitif olarak bulunur. Trombozlu olgularda yapılan çalışmalarda; açıklanamayan venöz trombozların % 25'inde, serebral ven trombozlarının % 60'ında, geçici iskemik atakların % 37'sinde, prematüre koroner hastalarının % 18'inde, tekrarlayan fetal kayıpların % 60'ında bu otoantikörler pozitif bulunur.

β 2 glikoprotein-I: β 2 glikoprotein-I (apolipoprotein H) koagülasyon ve trombosit agregasyonunun fosfolipit (özellikle fosfotidilserin ve fosfotidilinositol) bağlayan

doğal inhibitörüdür. $\beta 2$ glikoprotein-I'in antifosfolipid antikor sendromunda patojenik kofaktör olduğuna ait çok sayıda araştırma vardır ki, bunlar;

- Antifosfolipid antikorlar normal plazmaya eklendiğinde aPTT'i uzatılırsa da, $\beta 2$ glikoprotein-I'i ayrıştırılmış plazmada aynı etkiye sahip değildirler.
- Antifosfolipid antikor sendromu bulguları olan SLE'li hastalarda $\beta 2$ glikoprotein-I antikor düzeyleri bu bulguları taşımayan hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir. Enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan antifosfolipid antikor pozitifliklerinde ise $\beta 2$ glikoprotein-I antikorları saptanmaz. Bu nedenle enfeksiyonlara bağlı antifosfolipid antikorların tromboza yol açmamasının nedeni olarak düşünülmektedir.
- $\beta 2$ glikoprotein-I antikorları antifosfolipid antikor sendromu semptomları ile diğer antifosfolipid antikora göre daha iyi uyum gösterirler.
- LA pozitif hastalardan elde edilen monoklonal antikorlar sadece $\beta 2$ glikoprotein-I'in varlığında anyonik fosfolipitlere bağlanabilmektedir.
- $\beta 2$ glikoprotein-I negatif yüklü fosfolipidleri bağlar ve hem pıhtılaşma kaskadının kontakt aktivasyonunu, hemde protrombin aktivasyonunu inhibe eder. Bu yönüyle $\beta 2$ glikoprotein-I doğal bir antikoagülandır ve bu faktörün antifosfolipid antikorlar ile bloke edilmesi tromboza neden olur.
- $\beta 2$ glikoprotein-I serbest protein-S'in yeterli plazma düzeylerini idame ettirmeye yardım eder. Bu antikorların blokajı protein-S düzeylerinin azalmasına ve böylece tromboza eğilimin artmasına yol açabilir.

Fosfatidilserinin (Ptd-Ser) olası rolü: Ptd-Ser normalde hücre membranının iç yüzünde yer alır ve güçlü bir yüzey prokoagülandır. Apoptozis esnasında hücre yüzünde yüzey kabarcıkları oluşur ve kabarcıklar çok fazla miktarda Ptd-Ser içerir. Ptd-Ser'in koagülasyonu uyarmasının yanı sıra immünojenik özelliği de vardır ve

otoantikor yapımına neden olur. Annexin V Ptd-Ser'i bağlar ve prokoagülan durumun oluşmasını önler. Antifosfolipid antikorlar bu anti-protrombotik kılıfın oluşmasını engelleyebilir. Diğer yönden annexin V'e karşı oluşmuş antikorlar apoptozisi indükler ve aPTT'yi uzatır.

Anti Annexin V: Anti annexin V antikorlarının patojenik rolleri henüz bilinmemektedir. Annexin V trombosit, trofoblast ve endotel hücrelerinde bulunan kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayan bir glikoproteindir (64, 65). Plasental sinsityotrofoblastlarda annexin V in yüksek yoğunluğu, plasenta yüzeylerindeki kan akışkanlığını sağlayan ve bu şekilde fetomaternal besin değişimi ile fetal yaşamın devamlılığını sağlayan bir mekanizma olarak öne sürülmektedir (66). Antifosfolipid sendromu olan hastalarda plasenta villuslarında annexin V düzeyinde belirgin bir azalma bildirilmiştir ve antifosfolipid antikorları trofoblast kültürlerindeki ve plasenta yüzeyindeki annexin V düzeylerini düşürmektedir (67, 68).

Başka bir hipoteze göre anti annexin V antikorları endotel hücrelerinde apoptozu indüklemeye sorumlu tutulmuşlardır. SLE' li hastalarda plazmadan IgG antikorları izole edilmiş, annexin V bağlayan antikorlarda apoptozu indükleyen aktiviteler görülmüştür (69, 70). Bu antikorlar sıklıkla intrauterin fetal kayıp, preeklampsi, arteryel ve venöz tromboz ile birliktelik göstermektedir (71, 74). Antifosfolipid antikorları klinik olarak trombositopeni, tekrarlayan tromboz, tekrarlayan gebelik kayıpları ve tüm bu olayların klinik kombinasyonu ile birliktelik gösterir (75). Fakat kötü obstetrik öyküsü olan ve antifosfolipid sendromu olduğu düşünülen bazı hastaların, negatif antifosfolipid antikorları ve azalmış anti annexin V titreleri bulunmaktadır (76). Annexin V antikorları sistemik otoimmün hastalıklardan özellikle SLE, romatoid artriti olan hastalarda da saptanmıştır (71, 74).

5.3.4.2. Antitiroid Antikorlar

Tiroid peroksidaz ve tiroglobulin tiroid hormon biyosentezinde yer alırlar ve her ikisi de otoimmün tiroid hastalıklarında antikorlar için otoantijenite gösterirler. Bu antijenlere karşı oluşmuş olan antitiroid antikorların tekrarlayan düşüklere yol açtığı düşünülmüştür.

Çeşitli araştırmacılar antitiroid antikorlarının varlığı ile TeGK arasında ilişkiyi incelemiştir. TeGK olan hastalarda yapılan çalışmalarda normal tiroid fonksiyonu varlığında antitiroid antikorlarının gebelik üzerine negatif bir etkisi saptanmamıştır (77). Bu antikorlarla tekrarlayan düşüklere arasındaki ilişki, ya bu antikorların fetusa direkt etkisinden ya da altta yatan daha yaygın bir otoimmün bozukluğu yansıtmasından kaynaklanmaktadır. Antitiroid antikorların tekrarlayan düşüklere açısından önemi tartışmalıdır.

5.3.4.3. Diğer

Son yıllarda yapılan çalışmalar, antinükleer antikorların tekrarlayan düşüklere olan hastalarda %15 dolayında bulunduğu, ancak antinükleer antikorların saptanan hastalarda prognozunu değişmediği gözlenmiştir. Daha önemlisi bir araştırmada, antinükleer antikorların titresi pozitif olan TeGK hastalarına verilen tedavi ile plasebonun sonuçlarının birbirine benzer bulunmuş olmasıdır (78).

Her ne kadar antisperm antikorlar erkek infertilitesi ile ilişkili olsa da, antisperm antikorları ile sporadik veya tekrarlayan düşüklere arasında bir ilişki bulunamamıştır (79).

5.3.5. Alloimmün Faktörler

Bazı otoriteler idyopatik tekrarlayan gebelik kayıplarının temelde alloimmün mekanizmalardaki bozukluklara bağlı olduğunu öne sürmektedir (80). Bu alandaki çalışmalar oldukça yüksek bir oranı oluşturan idyopatik rekürren düşüklere hiç

olmazsa bir kısmını açıklayabilmek için hız kazanmıştır. Hem antikor-bağlantılı hem de hücresele immünite-bağlantılı mekanizmalar olduğu düşünölmektedir.

İleri sürölen mekanizmalar:

- a. Sitotoksik antikorların varlığı,
- b. Maternal bloke eden antikorların eksikliği,
- c. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) uygun olmayan dağılımı,
- d. Natural killer (NK) hücrelerin fonksiyon ve dağılımındaki bozukluklar
- e. Lenfosit alt grup dağılımındaki değışiklikleri içermektedir. Otoimmün nedenlerin aksine bu konuda yeterince açık deliller mevcut değildir. Ayrıca, üzerinde ısrarla durulan bu hipotezler varsayılarak uygulanan tedavilerin literatür sonuçları tartışmalıdır.

5.3.6. Enfeksiyöz Nedenler

Bakteriyemi veya viremi yapan herhangi bir enfeksiyon sporadik düşöge neden olabilir. Ancak enfeksiyonun tekrarlayan düşöklerdeki rolü belirsizdir. Bununla birlikte koryoamnionitis prematür doğuma ve 2. trimestre düşöklere neden olabilmektedir. Bir enfeksiyon ajanının TeGK etyolojisinde gösterilebilmesi için ajanın genital kanalda persiste olması ve saptanamaması veya çok az derecede semptom vererek rahatsızlığa neden olmaması gerekir. *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* ve bazı virüsler (kızamıkçık, herpes simpleks, kızamık, sitomegalovirüs, koksakivirüs) sporadik düşöklere bilinen nedenlerindendir (81). Ancak, bu ajanların hiçbirisi bu kriterleri tam olarak karşılamamaktadır. Dolayısıyla TeGK için yapılan rutin taramalarda kullanılmamalıdır (40, 81).

Gebeliğin ilk trimesterinde bakteriyel vajinozis varlığının 2. trimester düşöklere, membranların prematür rüptürü ve preterm eylem için risk teşkil ettiği bilinmektedir, fakat ilk trimester düşöklere için bir delil bulunmamıştır. Bütün gebe

kadınlarda preterm eylem açısından bakteriyel vajinozis taramasının ve tedavi edilmesinin faydasının olmadığı randomize kontrollü çalışmalarda ve bu çalışmaların Cochrane derlemelerinde ortaya konmuştur (Cochrane Database System Review).

5.3.7. Koagülasyon Sistemine Ait Patolojiler (Trombofili, Hiperkoagülabilité)

Trombofili edinsel ya da kalıtsal olabilen trombotik bir eğilimdir. En sık görülen edinsel trombofililer lupus antikoagülan ve antikardiolipin anikorlardır. TeGK etiolojisindeki rolü belirlenmiştir. Son yıllarda saptanan kalıtsal trombofili sayısı artmıştır ve kalıtsal trombofili ile TeGK arasındaki ilişkiye dair çelişkili raporlar bildirilmektedir. Kalıtsal trombofililer tromboembolik hastalığın major nedenlerindedir ve anlamlı oranda maternal ve fetal sekellerden sorumludurlar. Trombofililere bağılı trombotik atak riski 8 kat daha artmıştır. En sık görülen kalıtsal trombofili Faktör V Leiden için heterozigot mutasyon, Protrombin G 20210A mutasyonu ve MTHFR'nin termolabil varyantıdır; bu varyant hiperhomosistineminin en sık nedenidir. Daha nadir görülen trombofililer antitrombin, protein C ve protein S' nin otozomal dominant bozukluklarıdır (82).

Erken ve/veya tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olan, etiolojisinde otoimmün faktörlerin rol oynadığı; Sistemik Lupus Eritomatozus ve Antifosfolipid sendrom edinsel hiperkoagülabilité sebepleridir (82).

Kalıtsal trombofiliye yol açtığı bilinen Protein C/S eksikliği, Antitrombin III eksikliği gibi bilinen hastalıkların yanısıra son 5 – 6 yılda aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden gen mutasyonu), protrombin gen mutasyonu, MTHFR gibi yeni trombofili etkeni durumlar saptanmıştır (82).

Normal Hemostaz Mekanizması ve Koagülasyon Sistemi

Bir kanama durumunda 3 hemostatik mekanizma çalışır;

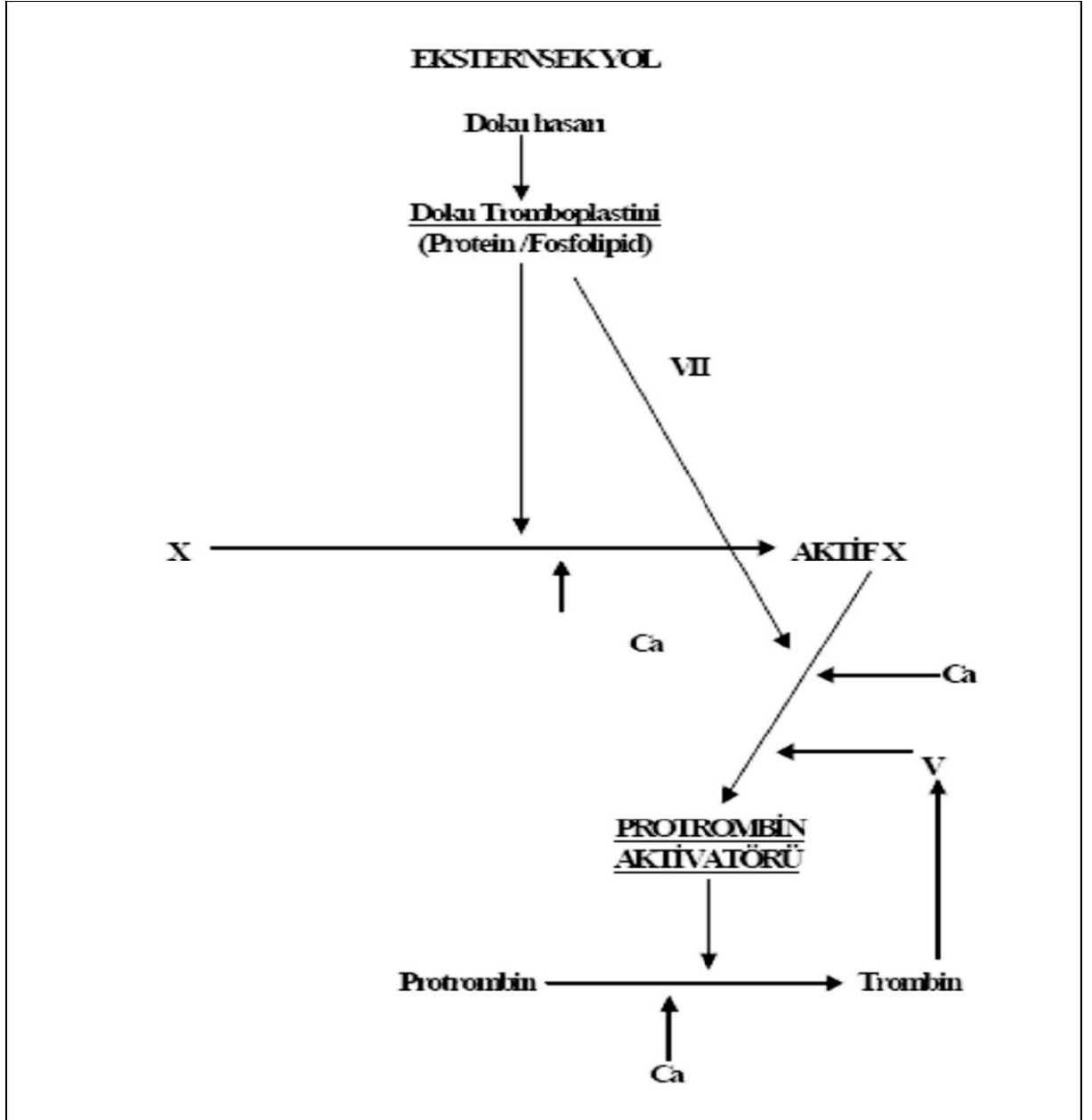
1. Kan damarlarının kasılması (vazokonstrüksiyon)
2. Trombositlerin bir araya toplanıp tıkaç oluşturması-trombosit tıkaçı(agregasyon)
3. Kanın pıhtılaşması (koagülasyon)

Koagülasyon

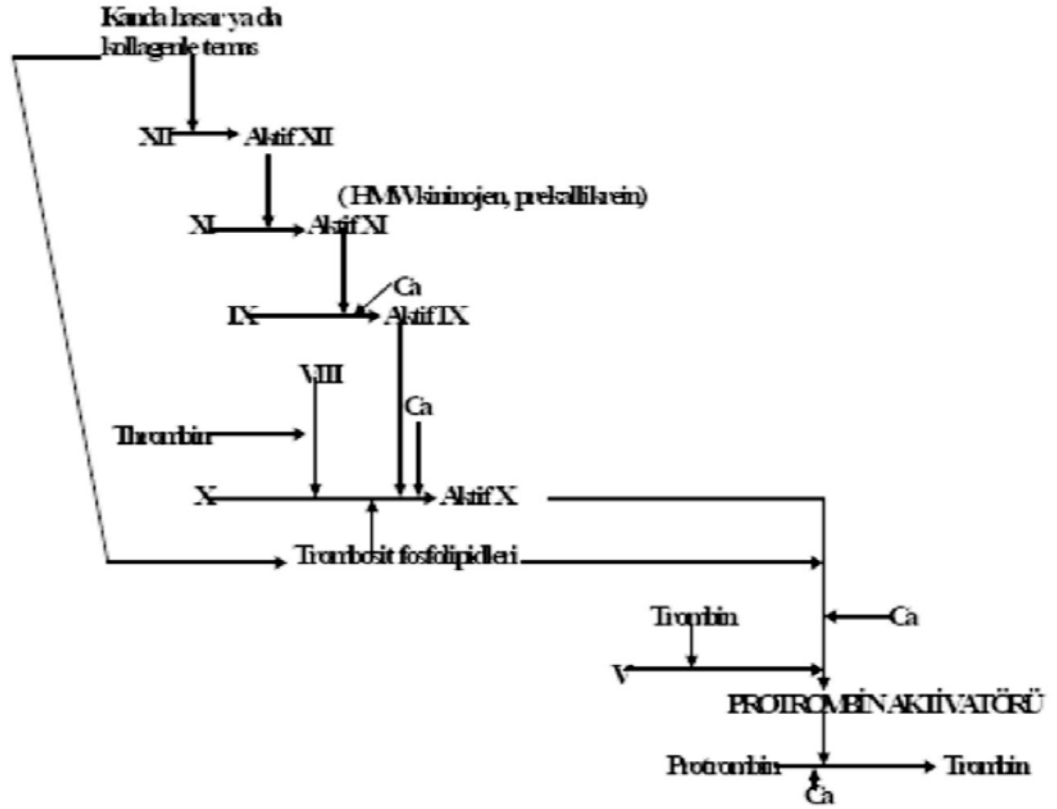
- Koagülasyon sisteminin son ürünü plazma proteini olan fibrinojenin fibrine çevrilmesidir.
- Bu reaksiyonda trombin adı verilen enzime gereksinim duyulur.
- Fibrin kan hücreleri ile birlikte pıhtıyı oluşturur.
- Koagülasyon ekstrinsek ve intrinsek yollar ile gerçekleşir.

Koagülasyon; Ekstrinsek ve intrinsek yol

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



Şekil 1: Koagülasyonun Ekstresek Yolu.



Şekil 2: Koagülasyonun intrinsek yolu.

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

a. Gebelikte Hematolojik Değişiklikler

Hemostatik sistem özellikle gebeliğin üç aşamasında önemli rol oynar; ovulasyon, implantasyon ve plasantasyon. Tromboz gelişimine eğilim oluşturan trombofilik bozuklukların sadece tekrarlayan düşüklerin değil, aynı zamanda geç gebelik komplikasyonlarının da etyolojisinde potansiyel rol oynayabileceğine ilişkin yayımlar mevcuttur (83).

Gebelikte plazma volümü artışı en fazla 1. ve 2. trimestrede olmak üzere 24. haftada en yüksek düzeye ulaşır (84).

Gebelikte artan plazma hacmine ek olarak hemostatik sistemde de önemli değişiklikler olmakta ve hemostatik mekanizmalar trombus oluşmasına yatkın olan yeni bir dengeye kavuşmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler fetoplasental dolaşımın sürdürülebilmesi açısından zorunlu olmakla beraber, kadınları gebelik ve puerperium sırasında tromboz açısından, gebe olmayan kadınlara göre daha riskli bir hale getirmektedir (85, 86).

Normal gebeliklerin yaklaşık % 6-10'unda özellikle 3. trimestre sonuna doğru herhangi bir obstetrik komplikasyona yol açmayan hafif bir trombositopeni görülmektedir (85) .

Gebeliğin koagulasyon faktörleri üzerindeki etkisi gebeliğin 3. ayından itibaren belirgin hale gelmektedir. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gebelik sırasında artış gösterir (86, 87).

Bu artış özellikle fibrinojen, Faktör VII, VIII, X açısından çok belirgindir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve von Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar.

Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyreder. Gebelikteki plazma artışı da gözönünde bulundurulursa fibrinojendeki artış en belirgin olanıdır. Aynı şekilde Faktör VII 2. trimestrede % 200'lere varan bir artış gösterir ve gebeliğin sonuna kadar bu yüksek seviyelerini korur. Faktör VIII gebeliğin son trimestrinde en yüksek değerlerine ulaşırken, Faktör X gebeliğin son trimestrinde % 200'lük bir artış gösterir. Faktör XII ise gebeliğin ikinci yarısında daha az düzeyde bir artış gösterir. Gebelik sırasında Faktör XI ve XIII düzeyi ise % 70'lere varan bir azalma

göstermektedir. Faktör II ve V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte esasen önemli bir değişiklik göstermedikleri söylenebilir (88).

Mc Coll ve arkadaşlarının yaptıkları 239 kadının gebelikleri sırasında izlendiği prospektif bir çalışmada gebelerin % 38'inde kazanılmış aPCR geliştiği, bu durumdan Faktör V ve VIII düzeylerindeki artış ve serbest Protein S düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğu belirtilmiştir (87). Koagülasyon proteinlerinde görülen bu artıştan çeşitli hormonların, özellikle östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (86, 87, 89). Gebelik sırasında hafif artış gösteren fibrin yıkım ürünleri (FDP) ise fibrin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Gebelikte arttığı düşünülen fibrinopeptit A düzeyleri de (trombin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşmesi sırasında açığa çıkar) yine fibrin oluşumunun arttığını göstermektedir.

Doğal antikoagülanlar koagülasyon reaksiyonlarını çeşitli aşamalarında kontrol altına alan plazma proteinleridir. Bunlardan bir kısmı serin proteazları inhibe etmekle görevlidir. Serpinler adı verilen bu plazma proteinlerinden başlıcaları heparin/antitrombin III sistemi, Protein C, Protein S sistemi ve Tissue Factor Plasminogen İnhibition (TFPI) sistemleridir. Vasküler sistemde sürekli olarak düşük miktarlarda Faktör X ve Faktör V aktive olmakta ve bu aktive olmuş koagülasyon faktörleri trombosit reseptörlerine bağlanarak protrombinaz kompleksi ve trombin oluşumuna yol açmaktadır. Doğal antikoagülanlardan antitrombin III (AT III), trombin başta olmak üzere aktive olmuş Faktör X, IX, XII'yi inaktive eder. Gebelikte AT III'ün seviyesinde önemli bir değişiklik olmasa da doğum sırasında ve doğumu izleyen bir hafta içerisinde düzeylerinde azalma gözlenir (85, 90).

Ancak gebelik sırasında artan plazma volümü gözönüne alınırsa gebelikte AT III düzeyinin sabit kalabilmesi, ancak sentezinin artmış olması ile mümkün olacaktır.

Prokoagulan proteinlerden Faktör V ve Faktör VIII bir doğal antikoagulan olan Protein C tarafından proteolizle parçalanarak inaktive edilir. Protein S ise Protein C'nin bu proteoliz ile inaktivasyon reaksiyonlarındaki kofaktörüdür. Protein C gebelikte sabit kalır ya da hafif artışlar gösterirken Protein S önemli ölçüde azalır (91).

Prokoagulan ve antikoagulanların gebelik sırasında gösterdikleri bu değişiklikler prokoagulanların lehine, yani trombus oluşmasına yatkın yeni bir denge sağlayacaktır. Postpartum dönemde gebelik sırasında oluşan hemostatik parametre değişiklikleri hızla normale döner. Bunlar içerisinde en çabuk düzelen fibrinolitik aktivitedir. Plasentanın ayrılması ile birlikte plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesi düşer ve fibrinolitik aktivite hızla artar. Postpartum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAI seviyelerinin hızla düşmesinin yanısıra doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, tPA) artışı da sorumludur. tPA düzeylerindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plasentanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (89, 92) .

Sonuç olarak sağlıklı bir gebelikte çeşitli koagülasyon proteinlerinin artması, bazı antikoagulan proteinlerin ve fibrinolizin azalması ile geçici bir hiperkoagülabilité dönemi gelişmektedir.

Asıl çalışmamızın ana konusu olan trombofililer ikiye ayrılır:

- EDİNSEL TROMBOFİLİLER
- KALITSAL TROMBOFİLİLER

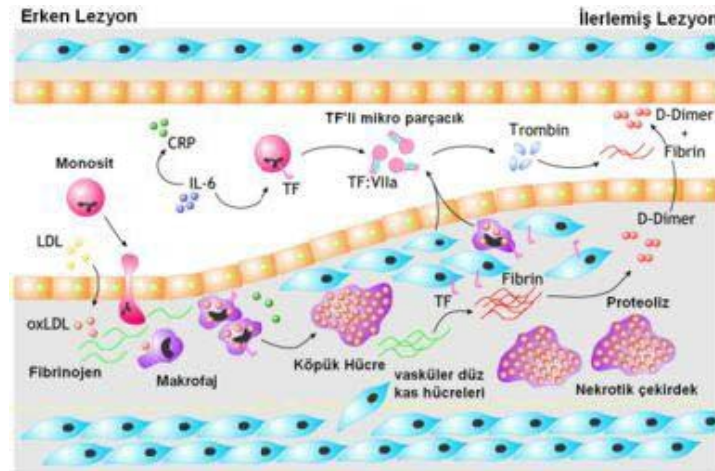
EDİNSEL TROMBOFİLİLER

Antifosfolipid sendrom (APS)

KALITSAL (HEREDİTER) TROMBOFİLİLER

Normal gebelikte fibrinojen, faktör II, VII, X, XII ve plazminojen aktivator inhibitör-1(PAI-1) seviyelerinde artış ve protein S miktarlarında azalma sonucu pıhtılaşma eğilimi artmaktadır. Trombofili ise tromboz eğiliminin arttığı bir grup pıhtılaşma bozukluklarını içermektedir (96). Koagülasyona artmış eğilim edinsel veya kalıtsal nedenlerle olabilir. Edinsel trombofililerin tipik örneği APS'un TeGK'daki önemli rolü önceki bölümde bahsedilmiştir. Son zamanlarda diğer edinsel ve herediter trombofililerin TeGK'da önemine dikkat çekilmektedir. Bu grupta aktive protein C rezistansı (aPCR), protrombin mutasyonu, hiperhomosisteinemi, protein S, protein C ve antitrombin III eksiklikleri sayılabilir (85, 97)

Kalıtsal trombozların en sık sebebi olan aPCR'nın % 95'inde sebep bir nokta mutasyonudur (Faktör V Leiden, FVL). Bu mutasyon taşıyıcılarında tromboz riski heterozigotlarda 5-10 kat, homozigotlarda 80-100 kat artmıştır. Tromboz riski heterozigot Protrombin mutasyon taşıyıcılarında (Faktör II G20210A) 2 kat, heterozigot AT-III eksikliğinde 20-50 kat, homozigot hiperhomosistinemide (metilen tetrahidrofolat redüktaz; MTHFR C677T) ise 2 kat artmıştır (85) .



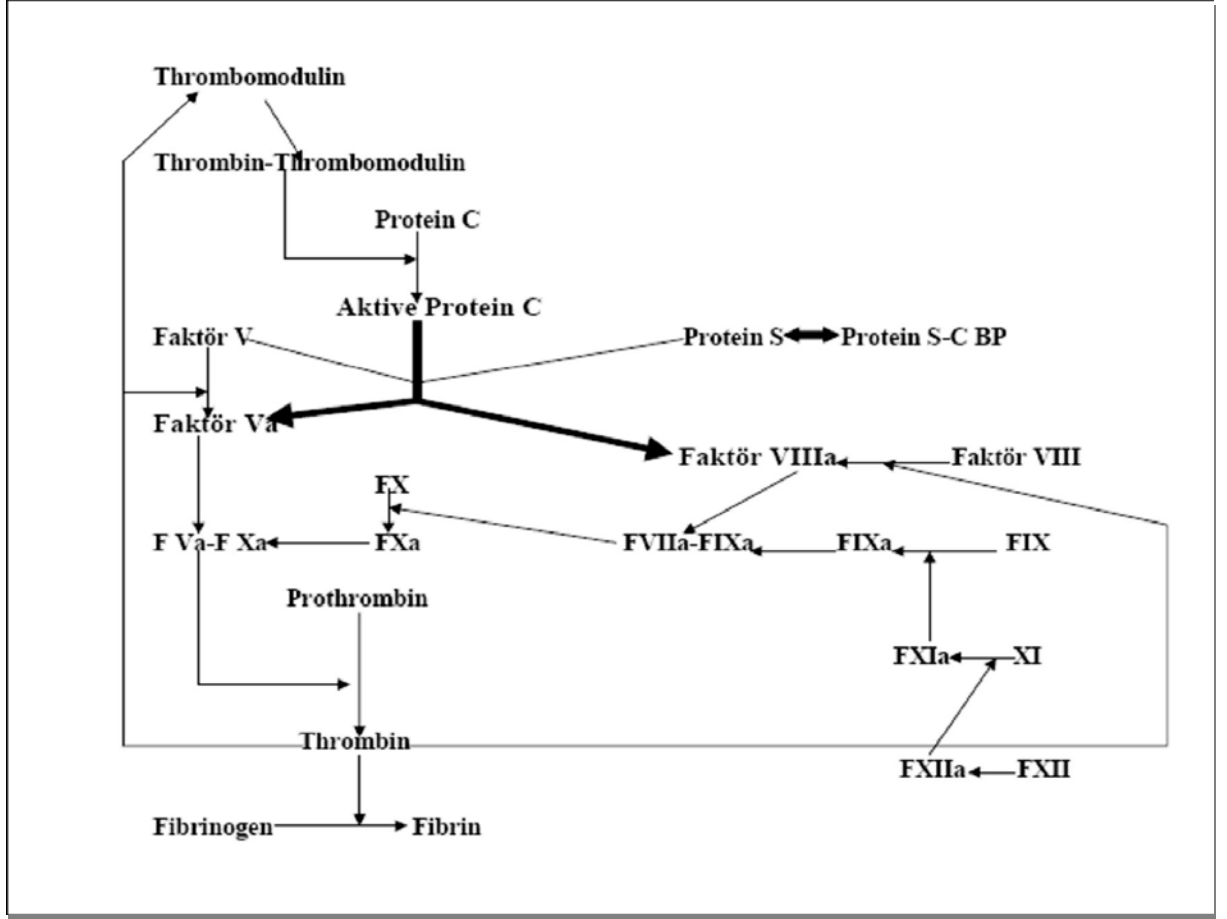
Şekil 3: Normal koagülasyon mekanizması ve doku faktörü.

Trombofili ile ilişkili diğer obstetrik komplikasyonlar ikinci trimestre düşükleri, ölü doğumlar, erken preeklampsi, intra uterin gelişme geriliği (IUGR) ve dekolman plasentadır (98). Preeklampsi, IUGR, ablasyo, fetal ölüm gibi komplikasyonları yaşayan kadınlar arasında trombofilik gen mutasyonlarından birinin bulunma olasılığı % 52 bulunurken, normal hastalardan oluşan kontrol grubunda aynı oran % 17 olarak belirlenmiştir. Bu tip geç komplikasyonların tüm gebeliklerde görülme olasılığının % 5 olması ve normal gruptaki gebeliklerde sorun oluşmaması trombofilik mutasyonlar ile TeGK bağlantısını içeren iyi planlanmış yeni çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir (90).

TROMBOFİLİLERDE TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER

➤ Aktive Protein C rezistansı (aPCR) ve Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör V molekülünde aminoasid 506 pozisyonunda glutamin ile arginin arasındaki yer değişikliğinin sonucudur. Normal pıhtılaşmada aktive protein C (aPC) , faktör Va ve faktör VIIIa'yı spesifik bölgelerde ayrılma ile inaktive eder. Faktör V mutasyonunun varlığında bu faktörün ayrılması inhibe olur, böylece trombin üretimi ve pıhtı oluşumu artar. Bu mutasyon gebe olmayan bireylerde aPC direncinin yaklaşık % 95' inden sorumludur ve bilinen en sık gözlenen genetik kökenli tromboz nedenidir (99).



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

Görülme sıklığı beyaz kadınlarda % 3–7 arasında değişmektedir, otozomal dominant geçişlidir. Ancak bir alleli olanlar (heterozigot), her iki alleli olanlara göre (homozigot) venöz tromboemboli (VTE) açısından daha az risk taşımaktadırlar. Tromboembolik hastaların % 20 – 40'ında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu mevcuttur. Emboli atağı geçirmeyen birçok kadında da heterozigot mutasyon bulunabilir. Mutasyon varlığı DNA analizi ile kesin olarak gösterilmektedir (100).

Faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle var olan trombotik eğilimin, sonraki gebeliklerde uteroplasental yatakta tromboza neden olabileceği varsayımı birçok yazar tarafından test edilmiş ve kanıtlanmıştır (101). Faktör V Leiden mutasyonunun yaygınlık oranı ilk ve 2. trimestre gebelik kayıplarında daha çok göze çarpmaktadır,

tekrarlayan gebelik kayıpları ile de ilişkilidir. Ancak Faktör V Leiden mutasyonu ile fetal kayıpları değerlendiren tüm bildiriler bu ilişkiyi desteklememektedir (83, 102).

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

Faktör V Leiden Mutasyon taramasının yapılması önerilen durum ve kişiler şunlardır:

- 50 yaşından önce venöz tromboz geçirenler
- Tekrarlayan venöz tromboz atakları geçirenler
- Atipik damarlarda tromboz geçirenler
- Gebelikte, lohusalıkta ya da doğum kontrol hapı kullanırken venöz tromboz geçirenler
- Ailesinde venöz tromboz öyküsü olan kişilerde ilk kez venöz tromboz ortaya çıktığında
- Ailesinde bilinen faktör V Leiden mutasyonu olanlar
- Gebeliğin ikinci ya da üçüncü trimesterinde nedeni açıklanamayan ani gebelik kaybı öyküsü olanlar
- Gebeliklerinde açıklanamayan şiddetli preeklampsi, abruptio plasenta ve intrauterin gelişme geriliği olanlar
- 50 yaşından önce kalp krizi geçiren ve sigara içen kadınlar.

Aşağıdaki durumlarda ise Faktör V Leiden taramasının yapılması önerilmemektedir:

- Genel toplumda tarama amacıyla
- Hamilelik öncesi veya doğum kontrol hapı kullanmaya başlamadan önce rutin test olarak
- Yenidoğanlarda rutin tarama testi olarak.

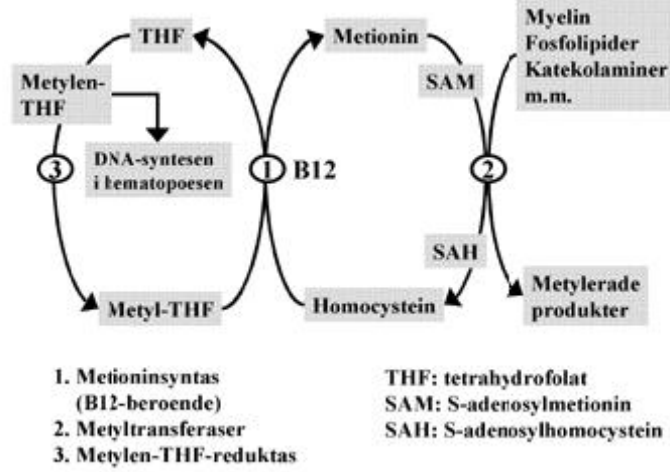
➤ **Protrombin G20210A Gen Mutasyonu**

Protrombin (faktör II) koagülasyon döngüsünde faktör Xa ve Va kompleksi ile trombine çevrilmektedir. Tek bir baz çiftinin yer değiştirmesiyle meydana gelen mutasyon protrombin düzeyini, dolayısıyla tromboemboli riskini arttırmaktadır. En sık görülen kalıtsal trombofililerden biridir. Heterozigot mutasyon beyaz toplumda % 2–3 olarak görülür. Gebelikteki tromboembolilerin % 17 sinden sorumludur. Asemptomatik Faktör V Leiden taşıyıcısında olduğu gibi VTE için benzer risk taşımaktadır (106).

➤ **5,10 metilentetrahidrofolat ve hiperhomosistinemi**

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur (sistationin B sentetaz) ya da remetilasyon yolu ile metionine geri çevrilir (5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz) (108). Her iki yoldaki defektler homosistein artışına neden olur. Homosistein ateroskleroz ve VTE için bağımsız bir risk faktörüdür. Polimorfizmin nedeni ya sistationin B sentetazda otozomal dominant defekt (toplumun % 0,3–1,4'ü) ya da daha sık olarak 667C-T metilentetrahidrofolat (MTHFR) mutasyonu için otozomal resesif homozigositedir (beyazların % 6–12 sidir) (109) . Azalmış MTHFR aktivitesi ve takip eden hiperhomosistinemi sadece folat eksikliğinde belirgin hale gelebilir ya

da B6, B12 vitaminlerinin eksikliğinde alevlenebilir. Yeterli folat desteği mutasyonun fenotipik tanımlanmasını önleyebilir (110).



Şekil 5. Metionin – Homosistein metabolizması.

Homosistein endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde zıt etkileri modifiye ederek, endotel ile koagülasyon sistemleri arası etkileşimde rol oynar. Serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar. Artmış oksidatif stres preeklampsiye eğilim oluşturabilir. Doku faktörü ekspresyonundaki artış, protein C aktivitesindeki azalma, plazminojen aktivatörlerindeki düşüş koagülasyon eğiliminde artışa sebep olur (111). Tanı açlık plazma homosistein düzeyi ile konur.

Hiperhomosistinemi açlık homosisteinindeki artışa göre 3 gruba ayrılır:

1. Şiddetli (> 100 $\mu\text{mol/l}$)
2. Orta (25 –100 $\mu\text{mol/l}$)
3. Hafif (16-24 $\mu\text{mol/l}$)

Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle % 30 - % 50 azalır (112, 113).

TeGK ile hiperhomosistinemi arasındaki ilişkiye dair çelişkili veriler sunulmaktadır.

TeGK olan hastalarda MTHFR gen mutasyon yaygınlık oranı, anembriyonik gebeliklere göre anlamlı olarak yüksektir. Bu bulgular TeGK'da anormal uteroplasental damarlanma ve hiperkoagülabilitenin rolüne dair kanıtları güçlendirmektedir (114).

Günümüzde TeGK'da homosistein düzeylerinin ölçümünü destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

➤ **Antitrombin III Eksikliği**

Antitrombin (AT) karaciğer tarafından üretilen ve doğal olarak oluşan, antikoagülan özellikleri olan bir serin proteaz inhibitörüdür. Başlangıçta bir serin proteazın (pıhtılaşma faktörü) aktif kalıntısı ile AT'in reaktif bölgesi arasında bir bağ oluşur. Takiben AT'in ayrılması pıhtılaşma faktörünü dönüşümsüz olarak kıskaca alan bir biçimsel değişiklik ile sonuçlanır, böylece pıhtılaşma yoluna daha fazla katılmasını engeller. Faktor Xa, IXa, XIa ve XII yi inhibe eder ve aynı zamanda membrana bağlı doku faktör-VIIa kompleksi ayrışmasını hızlandırır (120) .

AT yetmezliği otozomal dominant geçişlidir ve kalıtsal trombofilik durumların en trombojenik olanıdır. Yaşam boyu en az % 50 tromboz riski vardır (118). Heterozigot mutasyonun yaygınlık oranı düşüktür, 1/2000–1/5000 arasındadır (119). Venöz tromboemboli (VTE) öyküsü olan vakaların sadece % 1'inde görülmektedir (120, 121).

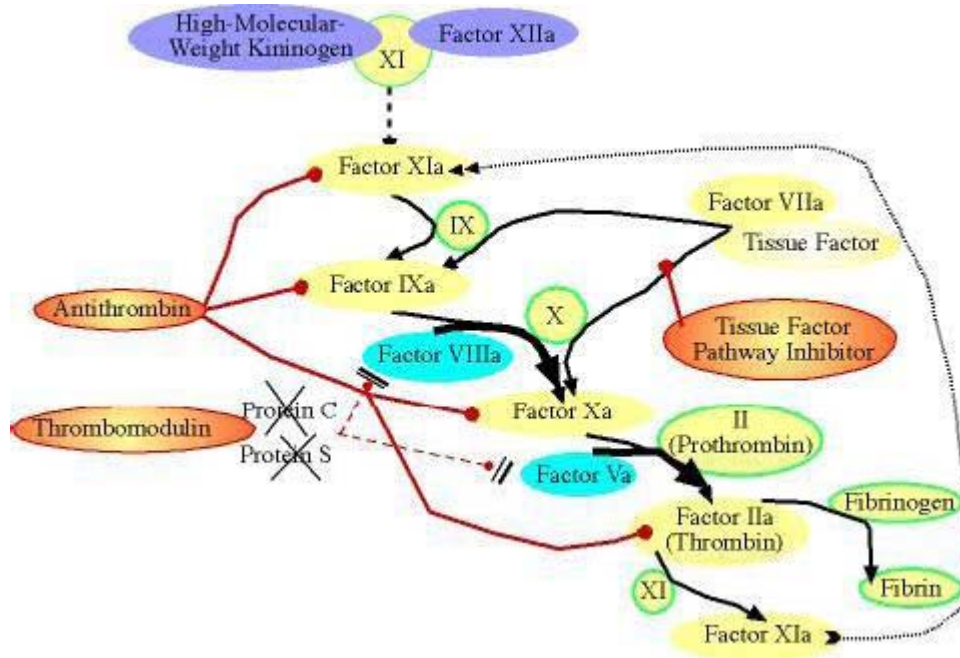
İki çeşit antitrombin III yetmezliği vardır. En sık görülen protein düzeylerinde ve aktivitesinde azalma görülen tip 1'dir. Tip 2'de düzeyde azalma yoktur ancak disfonksiyonel aktivite mevcuttur. AT seviyeleri genellikle gebelikte değişmez ancak bir akut trombotik olay sırasında, nefrotik sınırdaki proteinürisi olan hastalarda ya da heparin tedavisi alan hastalarda azalabilir.

➤ Protein C ve Protein S Eksikliği

Protein C ve Protein S karaciğerde üretilen K vitaminine bağımlı serum proteaz inhibitörleridir. Protein S endotelial hücreler ve megakaryositlerde de yapılmaktadır.

Trombin trombomodüline bağlanır (endotel hücre reseptörü) ve fosfolipide bağı protein C oluşturan aktive proteinden (aPC) ayrılır. aPC kofaktör Va ve VIIIa'yı arjinin kalıntılarını ayırarak inhibe eder, böylece trombin üretimini düzenleme yeteneğini azaltır (123).

aPC aynı zamanda lökosit adhezyonunu inhibe edip, monositlerin proenflamatuvar sitokin ürünlerini azaltarak anti enflamatuvar yanıtı uyarmaktadır. Protein C yetmezliğinin genel toplumdaki yaygınlık oranı % 0,15–0,8 arasındadır ancak venöz tromboemboli öyküsü olanlarda % 2,7 – 4,6 olarak bulunmuştur (120, 121).



Şekil 6: Protein C ve Protein S eksikliğinin normal koagülasyon sistemine etkisi.

Heterozigot hastaların 45 yaşında VTE geçirme riski % 50'dir. Homozigot yetmezlik şiddetli tromboz ve neonatal purpura fulminans ile ilişkilidir. Tip 1 protein C yetmezliğinde protein C düzeyi azalmıştır, tip 2'de ise protein C düzeyi normaldir ancak aktivite azalmıştır. Protein C düzeyleri gebelikte değişmez. Protein S'nin etki mekanizması kesin olarak belli değildir ancak olasılıkla aPC'nin fosfolipid membrana bağlanmasını artırmaktadır (124).

Protein S'nin yaklaşık % 60'ı C4b-binding proteine bağlanmaktadır, bu protein de komplemanı düzenlemektedir. Gebelikte C4b-binding protein düzeyleri arttığı için Protein S serbest düzeyleri normalin % 40 – 60'ına inmektedir. Protein S değerleri gebelikte azaldığı için bir bozukluk ancak gebeliğin dışında ya da postpartum 6-8. haftalarda doğrulanabilir. Genel toplumda yaygınlık oranı % 0,1 den azdır ve VTE öyküsü olan hastaların % 2,2 inde bulunmaktadır (125) .

Düşük riski protein C (OR 1,4) ve protein S (OR 1,2) yetmezliklerinde artıyor gibi görünmemektedir, ancak ölü doğum riski hafif de olsa artış göstermektedir (122).

5.3.8. Çevresel Etkenler Ve Alışkanlıklar

Bir teratojen , maruz kalındığında fetus veya embriyoda kalıcı işlev veya yapı bozukluğu, gelişme geriliği veya fetal kayıp meydana getiren fiziki ajan, madde veya organizmadır. Çok sayıda çevresel faktörün teratojen olasılığı araştırılmıştır. Civa ve kurşun gibi ağır metaller, organik çözücüler, alkol, iyonize edici radyasyon (radyodiagnostik prosedürler, kanser terapisi), intrauterin enfeksiyonlar, maternal sepsis, hipoksi, travma, operatif girişimler (dilatasyon ve küretaj, koryon villus örnekleme vs.), ilaçlar (kokain, ACE inhibitörleri, dietilstilbesterol, tetrasiklin, talidomid gibi) etkisi bilinen teratojenlerdir. Bu ajanlara maruziyet düşük ile

sonuçlanabilmektedir (126). Sigara kullanımı, maternal metabolik dengesizlik, tarım ilaçları, hipertermi şüphe edilen teratojenlerdir.

Çevresel etkenlere maruziyetin teratojenitesi ile ilgili sonuca varmadan önce maruziyet esnasındaki gebelik haftası, fetüse ulaşan teratojenin miktarı, maruziyetin süresi, annenin aynı sırada başka muhtemel teratojenlere maruz kalmış olması, anne ve fetüsün fizyolojik durumu gibi klinik faktörlerin ortaya konması gerekir. Ancak yine de çevresel etkenlerin tekrarlayan düşükler ile ilişkisini ortaya koyan somut deliller yeterli değildir (3).

5.3.8.1. Sigara ve Alkol

Sigara içiminin diğer obstetrik komplikasyonlar ile birlikte tekrarlayan düşük riskini artırdığı bilinmektedir. Sigara ile düşük arasında doza bağımlı bir ilişki mevcuttur.

Yüksek dozda alınan alkolün fetüs üzerinde ciddi toksik etkilerinin yanı sıra 1. trimestre spontan düşüklere neden olduğu bilinmektedir. Hatta orta derecede alkol alımının artmış spontan düşük riski ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada, gebeliğin ilk 30 gününde haftada 1.8 ile 2.5 g/kg etanol ile abortus riskinde anlamlı artma gözlenmiştir. 3 ünite/hafta üzerindeki miktarlarda düşük riskinin arttığı gösterilmiştir (RR:2.3; %95 CI:1.1-4.5) (127). Alkol ve sigara kullanımının birbirinin potansiyel gücünü artırdığı ile ilgili çalışmaların sonuçları yanıltıcıdır.

5.3.8.2. Yiyecekler ve Katkı Maddeleri

Yapay tatlandırıcılar

Sakkarin: Laboratuvar hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, sürekli ortalama düzeyde sakkarin kullanımının spontan düşük veya fetal malformasyon riskinde artışa yol açtığı yönünde bir delile rastlanmamıştır.

Aspartam: Aspartam ile spontan düşük arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Stegnik ve ark. normal ve fenilketonürik heterozigot yetişkinlerde aspartamın 49-58 mg/kg gibi yüksek seviyelerde bile fenilalanin seviyelerinde değişikliğe neden olmadığını saptamışlardır (128).

5.3.8.3. Hipertermi ve Ateş

Artmış maternal vücut sıcaklığının insanda olası teratojenik etkileri ile ilgili deliller birikmeye başlamıştır. Hayvanlarda deneysel olarak yaratılan hiperterminin spontan düşüğe ve doğumsal defektlere yol açtığı gösterilmiştir. Retrospektif olarak yapılan insan çalışmalarında hiperterminin teratojenik olduğu bildirilmiştir. Yalnız literatürde hiperterminin daha ziyade santral sinir sisteminde kapanma defektlerine yol açtığı üzerinde durulmaktadır.

5.3.8.4. Hiperhomosisteinemi

5.3.8.5. Stres

Stresin, spontan düşükler ile ilişkisi ile ilgili yeterince somut deliller mevcut değildir. Psikonöroendokrinol veya psikonöroimmünolojik mekanizmalar stresin düşüğe yol açmasında muhtemel mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür. Birinci trimestre gebelik kayıpları olan kadınlar arasından, yüksek stres skoru olan hastalarla düşük stres skoru olan hastalar karşılaştırılmış (130), 1. gruptaki hastaların desiduarlarından alınan örneklerdeki immün hücrelerin dağılım paterninin 2. gruba göre farklı olduğu saptanmıştır. Birinci grupta özellikle yüksek sayıda triptaz pozitif mast hücreleri, CD8+ T hücreleri, yüksek TNF- α düzeyleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda stresin immünolojik mekanizmalar üzerinden çalışarak erken gebelik kayıplarına yol açtığı düşünülmektedir.

5.4.AÇIKLANAMAYAN TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

Günümüzde tekrarlayan düşükleri olan çiftlerin % 50 'sinden daha fazlasında parental karyotipleme, histerosalpingografi veya histeroskopi, ve antifosfolipid antikor titrelerini içeren hatta bazı çalışmalarda daha da ayrıntılı yapılan incelemelere rağmen bir etyolojik neden bulunamamaktadır. Bu nedenle, değişik yayınlarda TeGK olan hastaların büyük bir bölümünün (% 50-75) kesin tanısının konulmadığı belirtilmektedir (3). Bununla birlikte ileri sürülen çok sayıda kanıtlanmamış teoriler mevcuttur.

Bazı yayınlarda açıklanamayan TeGK olan ve herhangi bir tedavi almayan ya da plasebo ile tedavi edilen çiftlerin bir sonraki gebeliklerinde canlı doğum oranı % 35 ile % 85 arasında rapor edilmektedir (3, 131, 132). İyi kontrollü, randomize, prospektif çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizleri açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan hastaların % 60-70'inde takip eden başarılı bir gebelik öngörmektedir (133).

5.5. ANJİYOGENEZ ve VASKÜLOGENEZ

Anjiyogenez var olan damar yatağından yeni kan damarlarının oluşumudur. Memelilerde plasenta oluşumu, fetusa yeterli oksijen ve besin sağlanması için uygun damar ağı oluşturmak üzere aşırı anjiyogenez gerektirir (134). Anjiyogenik büyüme faktörleri plasentasyonda önemli role sahiptir ve bu faktörler, kuvvetli endotelial hücre aktivatörleridir (135).

Fibroblast büyüme faktörleri ve bazı anjiyogenik büyüme faktörleri (vasküler endotelial büyüme faktörü "VEGF" gibi) plasentada tanımlanır. Fakat gebeliğin erken evrelerinde plasentanın hızla büyümesi, alışılmamış hipoksik çevrede gerçekleşir (134). Bu olay da VEGF ve reseptörleri gibi anjiyogenik aktivatörlerin

aracılık ettiği hipoksi ile uyarılan anjiogenezin çok önemli olduğunu göstermektedir. Damarlanma artışı gerçekleşen dokularda net anjiyogenik etki, anjiyogenik uyarıcılar ve inhibitörler arasındaki dengeyle kontrol edilmektedir.

Anjiyogenik büyüme faktörleri plasentasyonda önemli role sahiptir ve endotelial hücre aktivatörleridir. Büyüme faktörleri genelde lokal olarak çalışır, bununla birlikte değişik maternal plazma konsantrasyonlarında disfonksiyonel sitotropik invazyonla sonuçlanır.

5.6. TANI

Klasik bakış açısıyla birbirini takip eden 3 düşük sonrası altta yatan nedene yönelik araştırmaların yapılması önerilmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar birbirini takip eden 2 düşük ile 3 düşük arasında ilerideki reproduktif sonuçlar, altta yatan etyolojik nedenler açısından benzerlik teşkil ettiğini savunmaktadır. Ve dolayısıyla 2 düşük sonrasında bu incelemenin başlatılması gerektiği düşünölmektedir (3, 40). Ancak hastaların bu gruba dahil olduğunu belirlemek oldukça önem taşımaktadır. Ayrıntılı anamnez ile işe başlanmalıdır.

5.6.1. Anamnez

Anamnezde eşlerin medikal, cerrahi, psikolojik, sosyal ve genetik özgeçmişleri mutlaka sorgulanmalı ve not edilmelidir. Eşler arasında genetik yakınlık, kronik hastalıklar, geçirilmiş obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar (özellikle pelvik enfeksiyonlar), geçirilmiş uterus cerrahisi ya da uterin girişim öyküsü, önceden yapılmış tanı testleri ve tedaviler, in utero dietilstilbesterol (DES) maruziyeti, menstrüel anamnez, düşük öyküsü ile birlikte varsa infertilite öyküsü özellikle sorgulanmalıdır (136). Tekrarlayan düşüklerin rastlantısal düşüklerden ayırt edilebilmesi için birbirini takip edip etmediği irdelenmelidir.

Sigara, alkol kullanımı gibi alışkanlıklar, mesleksi maruziyet gibi çevresel etkenler ve kullanılan ilaçlar gözden kaçırılmadan anamneze dahil edilmelidir. Geçmiş gebelikler ile ilgili detaylı bilgi alınmalıdır. Örneğin, birbirlerine yakın haftalarda meydana gelmiş olan kayıplar yönlendirici olabilmektedir. Geçirilmiş düşüklerin yapılmışsa karyotiplendirilmesinin bilinmesi faydalı olmaktadır.

5.6.2. Fizik Muayene

Boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılmalı, eşlerde kromozom bozukluğuna bağlı olası fenotipik değişiklikler değerlendirilmeli, hirsutismus veya aşırı androjen aktivitesinin bulguları aranmalıdır. Genel fizik muayeneye ek olarak pelvik muayene (vajen, serviks ve uterus anomali açısından değerlendirilmelidir) mutlaka yapılmalıdır.

5.6.3. Laboratuvar Ve Görüntüleme Yöntemleri

TGK ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde kullanılan testler üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte çoğu merkezde rutin olarak kullanılan testler Tablo 1’de gösterilmiştir (137). Ancak yine de hastaların % 50’den fazlasında kesin bir neden gösterilememektedir.

Tablo 1. Tekrarlayan erken gebelik kayıplarının standart değerlendirilmesinde kullanılan testler

Nedensel Faktörler	Tanısal Testler	Anormal Sonuç %
Genetik	Eşlerin karyotip analizi	% 3-5
Anatomik	Histerosalpingografi, histeroskopi, transvajinal ultrasonografi	% 15-20
Endokrinolojik	Endometriyal biyopsi veya midluteal progesteron düzeyi, TFT, prolaktin, açlık glukoz ve insülin	% 8-12
İmmünolojik	Lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikor.	% 15-20
Mikrobiyolojik	Servikal ve vajinal kültürler. Endometriyal biyopsi	% 5-10
Trombofilik	Protein C, Protein S, Antitrombin 3, Protrombin Faktör V Leiden, MTHFR gen mutasyonu	% 8-12
İatrojenik	Sigara, alkol. Toksinler ve kimyasallara maruziyet	% 5

TFT= Tiroid Fonksiyon Testleri

5.6.4. Kalıtsal Tromofililerde Tedavi

TeGK ve kalıtsal trombofilisi olan hastaların tedavisi ile ilgili veriler düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi alan küçük serileri içermektedir. Fraksiyone olmayan heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ın birçok avantajı vardır. Yarı ömrü uzundur, daha iyi antikoagülan yanıt sağlar, günde bir kez enjeksiyona ihtiyaç duyulmaktadır. DMAH ile fraksiyone olmayan heparinin uyardığı trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür.

Bir DMAH olan enoxaparin ile tedavi edilen TeGK'lı 83 hastadan 93'ünde (% 89) gebelik sağlanmıştır (138). Diğer bir çalışmada enoxaparin (20 mg/gün) ile TeGK olan kadınlarda % 80 konsepsiyon, % 81 canlı doğum bildirilmiştir (139).

Brenner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; tek trombofilik faktör bozukluğu olanlarda 40 mg/ gün, birçok trombofilik faktör bozukluğu olanlarda 80 mg/gün enoxaparin kullanarak 61 gebeliğin 46'sını (% 75) canlı doğum ile sonuçlandırmışlardır (140). Aynı hastalarda daha önceki tedavi edilmemiş gebeliklerinde bu oran 38/193 (% 20)'dir. Bu umut verici sonuçlara rağmen en uygun DMAH dozu bilinmemektedir ve randomize kontrollü bir çalışmaya gereksinim vardır.

DMAH'ın plasentayı geçmediğine dair kanıtlar vardır (141). DMAH'ın fetüs için güvenli olduğu gösterilmiştir (142). Ancak yapay kapak hastalarında birçok maternal ölüm bildirilmiştir. TeGK için kullanılan birçok tedavide klinik deneyler eksiktir ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Hiperhomosistinemi için vitamin desteği ile spesifik tedavinin bazı yararları olabilir. Vitamin B6 (pidoksin) ile tedavinin homosistein seviyelerini % 50 azalttığı ve vasküler olayların sayısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (143) .

Pridoksine dirençli vakalarda folik asit ve vitamin B12 ile yanıt alınmıştır. Quere ve arkadaşları tekrarlayan düşükleri olan, sadece homozigot MTHFR mutasyonu olan TeGK'lı vakalara bir ay yüksek doz folik asit (15 mg/gün) ve vitamin B6 (750mg/gün) tedavisi vererek 20 vakadan 12'sinde gebelik oluşturmuşlardır (144).

6. MATERYAL-METOD

Tekrarlayan gebelik kayıpları şikâyeti ile Mart 2007 ile Ekim 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (İ.Ü.C.T.F) Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD üreme sağlığı-infertilite ve genel jinekoloji polikliniğine başvuran hastalar değerlendirmeye alınmıştır. TeGK öyküsü olan ve mevcut durumda gebe olmayan, ayrıntılı anamnez ile düşük öykülerinin değerlendirilmesinden sonra tek düşüğü olmayıp, primer tekrarlayan (2 veya daha fazla) erken gebelik kayıpları olduğu saptanan, nedensel faktör olarak anatomik sorunu olmayan 20–40 yaş arasında 42 hasta ve daha önce en az bir canlı doğum yapmış olup, tekrarlayan düşüğü olmayan 42 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma için İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış, çalışmaya dahil edilen bütün hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve hastalardan onamları alınmıştır.

Hastanemiz üreme sağlığı-infertilite ve genel jinekoloji polikliniğine başvuran TeGK öyküsü olan hastaların değerlendirilmesinde öncelikle önceki düşüklerin sayısı (boşanmış ise daha önceki eşinden düşüklerinin olup olmadığı), düşüklerin art arda olup olmadığı, düşüklerin gerçekleştiği gebelik haftası, varsa canlı doğumlarını içeren detaylı özgeçmiş araştırılarak, geç 1. trimestre ve 2. trimestre tek spontan düşüklere olan hastalarla tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan hastaların ayrımı yapılmıştır. Aşikâr diyabeti olan ve infertilite tedavisi gören hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan hastalar fizik muayeneye alınmıştır. Takiben eşleri ile birlikte tüm hastalara karyotip analizi, anatomik bozukluklar açısından HSG ve polikistik over sendromu (PCOS) tanısı için transvaginal ultrasonografi yapılmıştır. Beraberinde hastalar endokrin bozukluklar açısından bazal östrojen, FSH, LH,

prolaktin; sistemik endokrin bozukluklar açısından tiroid fonksiyon testleri, açlık glukoz; otoimmünite açısından lupus antikoagülanı, antikardiolipin antikor IgM ve IgG; hematolojik bozukluklar açısından tam kan sayımı, Protein C, Protein S, antitrombin III, Faktör V Leiden R506Q gen mutasyonu ve Protrombin G20210A gen mutasyonu, MTHFR C677T gen mutasyonu, homosistein, anti anneksin 5 ve anti beta 2 glikoprotein 1 Ig M, folik asit ve B12 vitamin seviyesi ölçümlerini içeren detaylı bir klinik araştırmaya alınmışlardır.

Tüm hastalardan F V Leiden (R506Q), MTHFR (C677T), Protrombin (G20210A) gen mutasyonu için 1cc 0,5 M Etilendiamintetraasetikası (EDTA) tüp içerisine 2 cc ve anti anneksin 5, anti beta 2 glikoprotein 1 b IgM için kuru tüpe 6 cc kan örneği alınmıştır. Bu çalışmada her 3 gen mutasyonun analizi İ.Ü.C.T.F. Tıbbi Biyoloji ABD da çalışılmıştır. Anti anneksin 5, anti beta 2 glikoprotein 1 b IgM için ELISA yöntemi kullanılmış ve İ.Ü.C.T.F. Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Anti β 2 gp 1 IgM ve Annexin V için alınan numuneler 1500–2000 g devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, ayrılan serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere hızlı bir şekilde -20 C de saklandı. Toplanan serum örneklerinin lipemik, ikterik veya hemolizli olmamasına dikkat edildi. Çalışma ve kontrol grubundan örnek toplama işlemi bitince ayrılan serumlarda Annexin V ve β 2GP I IgM çalışıldı.

Annexin V için; eBioscience (Viyana, Avusturya), ELİSA (Enzyme -Linked Immunosorbent Assay) yöntemle çalışılan "human Annexin V" hazır kiti kullanıldı. Anti β 2 gp 1 IgM ise; indirekt ELİSA yöntemle çalışılan Corgenix (Colorado, USA) "human IgM Anti-Beta 2 Glycoprotein I" hazır kit ile çalışıldı.

İki kitin de çalışmalarının sonuçları 450 nm'de ELİSA okuyucuda okundu. Elde edilen değerler her kit için ayrı çizilen kalibrasyon eğrileri üzerinde okunarak sonuçlar belirlendi

Gen Mutasyon Analizinin Çalışma Yöntemi

Periferik Kandan DNA Eldesi:

Çalışmaya dahil edilen 84 hastadan 2 ml'lik ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) içeren tüplere (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Avusturya) alınan kan örneklerinden Qiagen MiniKit (Almanya) ile DNA izole edildi.

Periferik kandan DNA eldesi

- 20 µl Proteinaz K 1.5 ml'lik eppendorf tüpe konuldu
- 200 µl periferik kan Proteinaz K'nın üzerine eklendi
- 200 µl AL tamponu eklendi
- 15 saniye vortekslendi
- 56⁰C'ta 10 dakika inkübe edildi
- Örneğe 200 µl %100'lük etanol eklendi
- 15 saniye vortekslendi
- Örnek filtrelili tüpe alınıp 6.000 g'de 1 dakika santrifüjlendi
- Alt sıvı atıldı, üzerine 500 µl AW1 tamponu eklendi
- 6.000 g'de 1 dakika santrifüjlendi
- Alt sıvı atıldı, üzerine 500 µl AW2 tamponu eklendi
- 18.000 g'de 3 dakika santrifüjlendi
- Filtrelili tüp yeni bir 1.5 ml'lik eppendorf tüpe alınarak üzerine 50 µl AE tamponu eklendi
- 1 dakika oda sıcaklığında bekletildi
- 6.000 g'de 1 dakika santrifüjlendi

Elde edilen DNA örneklerinin Nanodrop ND-1000 spektrofotometre cihazında miktar ve saflık tayinleri yapıldıktan sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) işlemi yapılmaya kadar -80⁰C'de koruma altına alındı.

PZR işlemi Gene Amp 9700 Applied Biosystems (ABI Perkin Elmer, California, ABD) termal döngü cihazında (PZR Koşulları Tablo 2'de gösterilmiştir) yapıldıktan

sonra Faktör V Leiden (R506Q , H1299 R ve Y1702C), Faktör II (Protrombin G20210A) ve Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz (MTHFR C677T) mutasyonlarının saptanması için reverse oligonükleotid probe hibridizasyon assay yöntemini kullanarak (Nuclear Laser Medicine, NLM, Milano, İtalya) üreticinin öngördüğü protokol uyarınca Profiblot T48 (Tecan GmbH, Avusturya) cihazı ile genotipleme yapıldı.

Tablo 2: PZR Koşulları:

95 ⁰ 10 dakika	35 döngü
94 ⁰ 15 saniye	
60 ⁰ 30 saniye	
72 ⁰ 45 saniye	
72 ⁰ 2 dakika	

İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Chicago İnc.) 15.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı özellikler aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede t-test, ve nonparametrik çok gözlü chi square testi kullanılmış ve istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak alınmıştır (Güven Aralığı % 95). Grupları oluşturan olguların rastgele seçildiğinin ve iki grubun aynı dağılıma sahip evrenlerden gelmiş olduğunun gösterilmesi için Two-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Takiben gebelik süresi ve hasta yaşı gibi bağımsız değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. Gruplar arası anlamlı fark olan değişkenlerin odss oranları lojistik regresyonla hesaplandı.

7. BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan toplam 84 olgunun 42 tanesi TeGK olan olgulardan oluşmaktaydı. Bu grup çalışma grubu olarak kabul edildi. Aynı özellikleri taşıyan ve TeGK olmayan 42 olgu ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Yaş ortalaması TeGK olgularında $28,3\pm 4,9$, kontrol grubunda $32,2\pm 3,9$ idi ve dağılım aralığı 20-40 yaş arasında değişmekteydi ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Her iki grubun TSH, B12, Prolaktin, INR, protrombin zamanı ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama folik asit düzeyi sırasıyla $6,5\pm 1,8$ ng/ml ve $8,3\pm 2,9$ ng/ml olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$, Tablo 2). Her iki grupta, MTHFR C677T homozigot, heterozigot ve MTHFR normal olgular folik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 1). Her iki grubun hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı farklılık belirlendi (çalışma grubu hemoglobin, $12,6\pm 0,8$ g/dl, kontrol grubu hemoglobin $12,2\pm 1,04$ g/dl) ($p<0,05$).

Tablo 1: Folik asit seviyeleri açısından hastaların dağılımı

	<i>Çalışma(n=42)</i>	<i>Kontrol(n=42)</i>	<i>Toplam</i>
	<i>Folik asit düzeyi</i>	<i>Folik asit düzeyi</i>	<i>(n)</i>
MTHFR Homozigot	$5.95\pm 1.63(12)$ ng/ml	$9.51\pm 2.82(6)$ ng/ml	18
MTHFR Heterozigot	$7.03\pm 1.93(27)$ ng/ml	$7.41\pm 2.64(16)$ ng/ml	43
MTHFR Normal	$5.36\pm 1.58(3)$ ng/ml	$8.71\pm 3.25(20)$ ng/ml	23
P değeri	0.214	0.206	

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikler yönünden karşılaştırılması

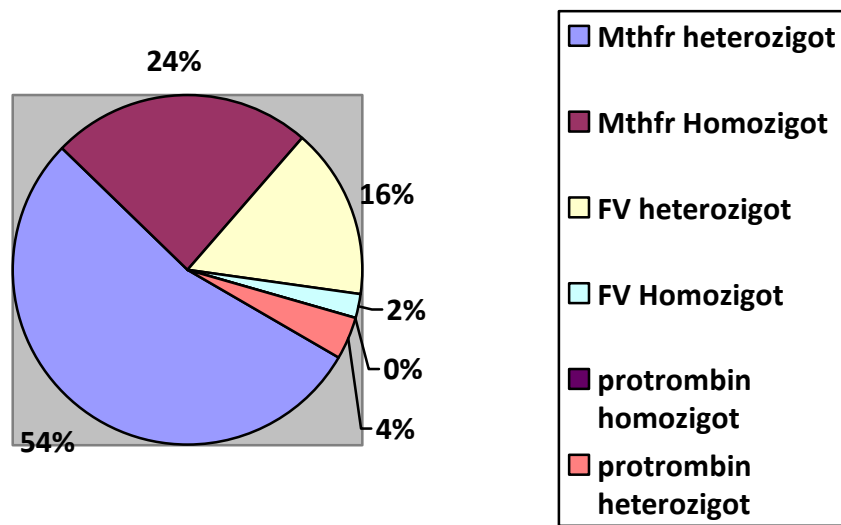
	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	P DEĞERİ
Yaş	32,2±3,9	28,3±4,9	<0.001
Parite	1,8±0,6	-	<0.001
Düşük	-	2,5±0,6	<0.001
TSH	1,54±0.53	1,57±0,61	>0,05
Prolaktin	12,4±4,09 ng/ml	14,3±4,8 ng/ml	>0,05
Homosistein	6,9±2,8 umol/L	6,6±2,5 umol/L	>0,05
Folik asit	8,3±2,9 ng/ml	6,5±1,8 ng/ml	0.002
B12 vitamin	350±142,6 pg/ml	302±142,8 pg/ml	>0.05
Hemoglobin	12,2±1,04 gr/dl	12,6±0,8 gr/dl	0.029
INR	1,03±0,05	1,0±0,07	>0.05
PT Zamanı	11,7±0,7 sn	11,6±0,6 sn	>0.05

Gruplar arasında, anti beta 2 glikoprotein 1 IgM, anti annexin V, ACA Ig M ve Ig G düzeyleri açısından belirgin farklılık saptanmadı (p >0,05, Tablo 3). Lupus antikoagulan pozitifliğinin dağılımında, gruplar arasında farklılık olmadığı belirlendi (p >0,05, Tablo 3).

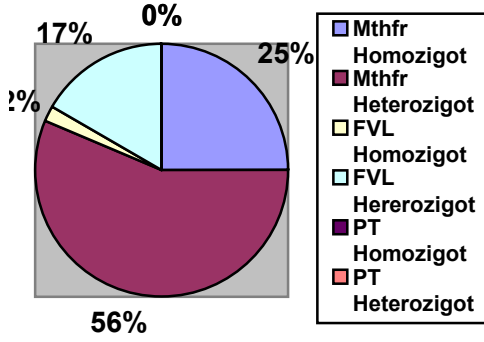
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubunun edinsel trombofili faktörleri açısından değerlendirilmesi

	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	P DEĞERİ
Anti-beta 2 gp 1 Ig M	12,2±9,9 m.units	13,6±15,7 m.units	>0,05
Anti-annexin 5	1,49±0,7 ng/ml	1,31±0,2 ng/ml	>0,05
Lupus antikoagulan pozitif	0	2	>0,05
Lupus antikoagulan negatif	42	40	>0,05
ACA Ig M	6,2±9,09 MPLU/ml	4,9±2,5 MPLU/ml	>0,05
ACA Ig G	4,8±2,7 GPLU/ml	7±7,67 GPLU/ml	>0,05

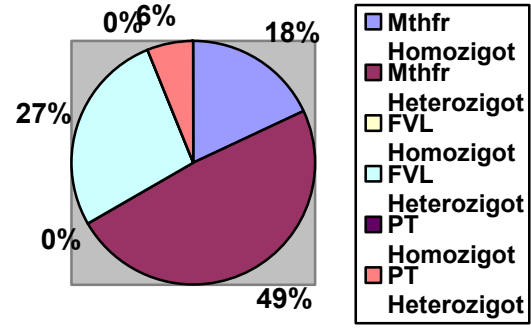
Araştırmaya alınan 84 olgunun % 54'ünde MTHFR C677T heterozigot gen mutasyonu, % 24'ünde MTHFR C677T homozigot gen mutasyonu, % 16'sında FV R506Q heterozigot gen mutasyonu, % 2'sinde FV R506Q homozigot gen mutasyonu, % 4'ünde PT G20210A homozigot gen mutasyonu saptandı (Grafik 1).



Grafik 1: TeGK ve Kontrol grubundaki gen mutasyonlarının dağılımı



Grafik 2a: TeGK grubunda gen mutasyon oranlarının dağılımı

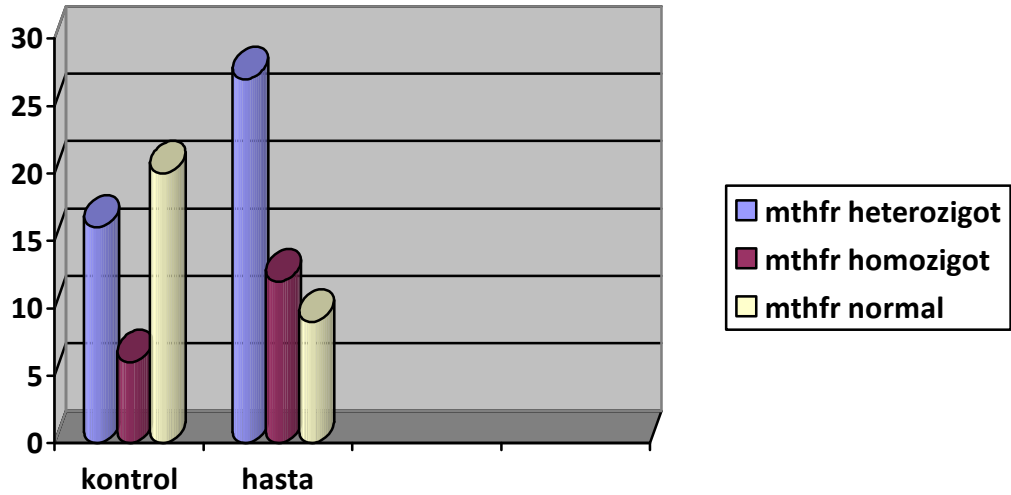


Grafik 2b: Kontrol grubunda gen mutasyon oranlarının dağılımı

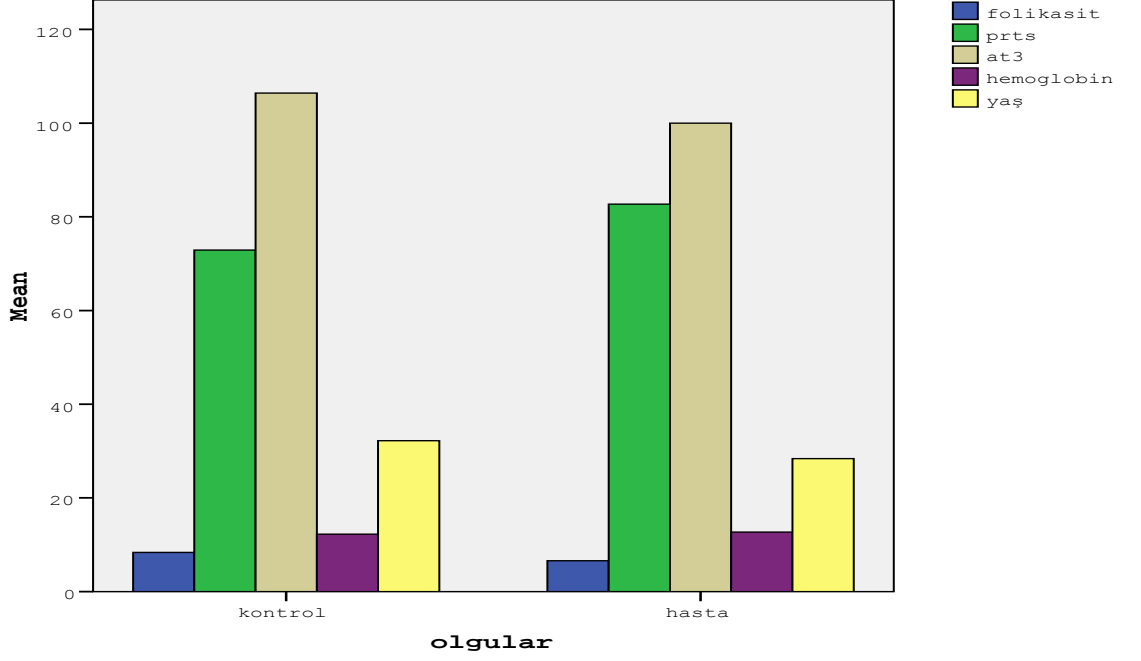
Çalışma grubunda 42 olgudan 12 (% 28, 5)'si, kontrol grubunda ise 42 olgudan 6 (% 14, 2)'sında MTHFR (C677T) homozigot gen mutasyonu saptandı (Tablo 4, Grafik 2a). Aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p < 0,001$). Aynı şekilde çalışma ve kontrol grubunda MTHFR (C677T) heterozigot gen mutasyonları arasında da anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Her iki grupta protrombin (G20210A) ve FV R506Q homozigot-heterozigot gen mutasyonları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). AT 3 düzeyi çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla % $100 \pm 9,3$ ve % $105 \pm 11,4$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,006$, tablo 4). Protein S düzeyi ise çalışma ve kontrol grubunda % $82,7 \pm 19,5$ ve % $73,3 \pm 15,1$ idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,012$, tablo 4).

Tablo 4: Çalışma ve kontrol grubunda kalıtsal trombofilisi olan hasta dağılımı ve AT 3, protein C, protein S seviyeleri

	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	P DEĞERİ
MTHFR(C677T) homozigot	6	12	<0.001
MTHFR(C677T) heterozigot	16	27	<0.001
Pt (G20210A) heterozigot	2	0	>0.05
Pt (G20210A) homozigot	0	0	>0.05
F V(R506Q) homozigot	0	1	>0.05
F V(R506Q) heterozigot	9	8	>0.05
AT3	105,9±11,4	100±9,3	0,006
Prt C	113,6±18,8	108,6±19,9	>0,05
Prt S	73,3±15,1	82,7±19,5	0,012



Grafik 3: MTHFR C677T gen mutasyonunun çalışma ve kontrol grubunda dağılımı



Grafik 4: İstatiksel olarak anlamlı saptanan parametrelerin TeGK ve kontrol grubunda dağılımı

Gruplar arası anlamlı farklılık olan değişkenlerle yapılan lojistik regresyon analizinde, MTHFR C677T homozigot gen mutasyon varlığının TeGK olasılığını 1,74 kat arttırdığı saptanmıştır (p=0,03, OR=1,7). Yaş, folik asit düzeyi, hemoglobin düzeyi, antitrombin 3 düzeyi, Protein S düzeyi, MTHFR C677T heterozigot mutasyon varlığı OR oranını anlamlı düzeyde arttırmamıştır.

8. TARTIŞMA

Erken gebelik kayıpları üreme çağının sık karşılaşılan jinekolojik sorunlarından biridir. Kalıtsal trombofililer son zamanlarda yapılan destekleyici yayınlar nedeniyle erken ve tekrarlayan gebelik kayıpları etiyolojisinde araştırma kapsamına alınmaktadır. Toplumda tekrarlayan gebelik kaybı sıklığı % 3-5'dir. Önemli bir kısmı (% 60) genetik kökenlidir ve sonraki gebeliklerin prognozunu etkiler. Genetik hastalıklar açısından bakıldığında, tekrarlayan diyebilmek için kayıpların art arda olması gereği yoktur. Yapılan çalışmalarda düşük riskinin ileri maternal yaş ile arttığı gösterilmiş, düşük hızının 30 yaşından sonra arttığı tespit edilmiştir (146). Ancak TeGK olguları açısından, tekrarlama riski genç ve ileri yaş kadınlarda farklılık göstermemektedir. Bu bulgu TeGK patogenezinde yaştan bağımsız diğer faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (147). Çalışmamızda düşük grubunun yaş ortalaması 28,3±4,9 olarak bulunmuştur. Toplumumuzda düşük sıklığının daha erken yaşlarda fazla olmasını; akraba evlilikleri, dolayısıyla genetik defektlerin de artmış olmasına bağlayabiliriz.

Literatürde spontan veya tekrarlayan erken gebelik kayıpları anemi açısından değerlendirildiğinde; pernisiyöz anemi, orak hücreli anemi, α talasemi olgularının TeGK ile ilişkisi bulunmuştur (85, 86). Çalışmamızda düşük grubunun hemoglobin ortalaması 12,6 g/dl \pm 0,8 g/dl, B 12 vitamini ortalama değeri 302±142,8 pg/ml bulunmuştur. Anemi için hemoglobin alt sınır değeri 12 g/dl kabul edildiğinde, TeGK olgularında anemi saptanmamasına karşın ortalama hemoglobin değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Tablo 2). Çalışmamızda gruplar arası B12 vitamin düzeyi açısından belirgin farklılık saptanmamıştır.

Tekrarlayan spontan erken gebelik kayıplarında, maternal folik asit düzeyinin düşük olması bazı çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmiş, 8,4 nmol/L'nin

altındaki değerlerde düşük görülme sıklığıının arttığı bildirilmiştir (148, 185, 186). Çalışmamızda düşük grubunun ortalama folik asit değeri $6,5\pm 1,8$ ng/ml ($8,32\pm 2,3$ nmol/L) olarak belirlenmiş, literatürde bildirilen eşik değerin altında olduğu gözlenmiştir. Ancak gruplar arasında lojistik regresyon analizinde folik asit düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanamaması, maternal folik asit düzeyinin doğrudan düşük görülme sıklığını etkilemeyeceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PT zamanı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde, ancak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın ana konusu olan kalıtsal trombofililerde olduğu gibi hiperkoagabiliteye yol açan durumların spontan veya tekrarlayan düşük etiyolojisinde yer aldığı birçok yazar tarafından kabul edilmiştir (149, 150).

Yapılan alışmalarda TeGK ile hipotiroidi arasında anlamlı ilişki olduğu iddia edilmiştir (151). Çalışmamızda literatürün aksine düşük grubunda fT3, fT4, TSH düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuş olup, TeGK ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 2). İyodun dış ortamdan besinlerle ve solunumla temin edildiği düşünülecek olursa, coğrafi bölge özelliklerinin ve kişilerin beslenme alışkanlıklarının tiroid fonksiyon bozuklukları üzerinde etkili faktörler olduğu ve yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara neden olabileceği düşünülebilir.

Literatürde herediter trombofili ile TeGK olgularının ilişkisinin değerlendirildiği birçok yayın mevcut olup, bazı yazarlar kuvvetli pozitif ilişkilerden bahsederken (152, 156), bazı yazarlar ise hiçbir ilişki olmadığı konusunda çalışmalar yayınlamışlardır (97, 102, 157, 159). Önderoğlu ve arkadaşları TeGK ve trombofilik anomaliler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında; Faktör V Leiden, protrombin G20210A gen mutasyonu, Protein S, Protein C, antirombin III eksikliğini

TeGK olgularında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çalışmanın sonucunda, TeGK olgularında trombofili görülme sıklığını yüksek tespit ederek, bu olgularda genetik trombofililerin major etyolojik faktör olarak araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir (152). Yenicesu ve arkadaşları ise; TeGK olgularında eşlerde 12 trombofilik gene bakmış ve F V Leiden R506Q heterozigot gen mutasyonu, GP 3a L33p, Apo E4, PT G20210A, PAI-1 ve MTHFR C677T homozigot gen mutasyonunun TeGK ile ilişkili olduğunu saptamıştır (182). Kovacheva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MTHFR C677T ve PT G20210A gen mutasyonunun 1.trimestre TeGK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (183). Çalışmamızda, TeGK ile MTHFR C677T homozigot ve heterozigot gen mutasyonu arasında pozitif korelasyon varlığı belirlenmiş, Faktör V R506Q ve PT G20210A gen mutasyonlarının etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. (Tablo 4, Grafik 1-2).

Tekrarlayan erken gebelik kayıpları ve trombofilik faktörler arasındaki ilişki genellikle Faktör V Leiden gen mutasyonunun varlığı, homozigosite veya heterozigositesinin araştırılması ile gösterilmeye çalışılmıştır. Literatürde F V Leiden gen mutasyonu ile TeGK arasında sıklıkla anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren birçok yayın mevcuttur ve çalışmamızın sonucu ile uyumludur. (97, 101, 107, 138, 140, 157, 158, 163, 164, 165). Rai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Faktör V Leiden gen mutasyon oranını çalışma ve kontrol gruplarında benzer oranda (% 3,3) bulmuşlardır (97). Grandone ve arkadaşları 1. trimestre kayıpları ile kontrol grubu arasında Faktör V Leiden gen mutasyon görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (103) . Carp ve arkadaşları 3 veya daha fazla erken gebelik kaybı olan 108 hastadan oluşan çalışma grubu ile normal doğum yapan 82 kontrol grubu olgularında, Faktör V Leiden yaygınlık oranını çalışma grubunda % 3,7, kontrol grubunda % 6,1 bulmuşlardır (164). Pauer ve arkadaşları 2 veya daha fazla

düşüğü olan 101 olgudan oluşan çalışma grubu ile 122 olgu içeren kontrol grubunu kalıtsal trombofili açısından araştırdıklarında Faktör V Leiden gen mutasyonu oranını; çalışma grubunda % 10, kontrol grubunda % 7 olarak belirlemişler, bu oranların belirgin farklılık içermediğini bildirmişlerdir (165).

Dilley ve arkadaşları ise üç ve daha fazla erken gebelik kaybı olan 60 olgu içeren çalışma grubu ile gebelikleri sağlıklı olarak sonlanmış 92 olgudan oluşan kontrol grubunu Faktör V Leiden gen mutasyonu açısından karşılaştırdıklarında, TeGK ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunmadığını gözlemlemiştir (çalışma grubu Faktör V Leiden gen mutasyon oranı %1,7, kontrol grubu Faktör V Leiden gen mutasyon oranı %14) (166). Bu çalışmalarda Faktör V Leiden gen mutasyonu ile TeGK arasında anlamlı bir ilişkinin ortaya koyulamamış olması, çalışmalardaki olgu sayısının azlığına, çalışmanın yapıldığı toplumun ırksal özelliklerine bağlanabilir. Çalışmamızda Faktör V Leiden gen mutasyonu çalışma grubunda % 21,4 (% 19 heterozigot, % 2,4 homozigot), kontrol grubunda % 21,4 (tümü heterozigot) oranında saptanmış, anlamlı farklılık bulunmadığı kaydedilmiştir ($p>0.05$). Bu verimiz literatür geneli ile uyumluluk göstermektedir. TeGK olgularında Faktör V Leiden gen mutasyonları çeşitli yayınlarda % 1,7 ile 49 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (116, 152, 156). Kontrol grubu olarak alınan normal bireylerde Faktör V Leiden gen mutasyon görülme sıklığı ise % 2,7 ile % 25 arasında değişmektedir (154). Bu çalışmaların aksine literatürde, TeGK olgularında kontrol grubuna göre Faktör V Leiden gen mutasyon görülme sıklığının anlamlı olarak fazla olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (153, 160, 161, 162).

Çalışmamızda gruplar arasında protrombin G20210A gen mutasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). TeGK olgularında literatür genelinde çalışmamızdakinin aksine protrombin G20210A gen mutasyonunun

kontrol gruplarına göre daha sık rastlandığı ve TeGK'de protrombin gen mutasyonunun araştırılmasının yararlı olacağını bildiren yayınlar mevcuttur (101, 107, 152, 154). Literatürde TeGK olgularında protrombin gen mutasyonu görülme oranının (% 6,7–8,1) arasında değiştiği, kontrol gruplarında (% 0,8–4) arasında olduğu belirlenmiş ve anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (101, 107, 154, 162). Çalışmamızda protrombin gen mutasyonu açısından bakıldığında; çalışma grubunda mutasyon bulunmazken, kontrol grubunda tümü heterozigot olmak üzere % 4,7 (2 / 42 olgu) oranında bulunmuştur. TeGK etiyojisinde protrombin gen mutasyonunun, Faktör V Leiden gen mutasyonu ile birlikte major risk faktörü olarak gösteren çalışmalar çoğunlukta olsa da (153, 162), literatürde TeGK ile protrombin gen mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (102, 116, 157, 163, 164, 165, 167). Protrombin gen mutasyonunun çalışma ve kontrol gruplarındaki oranlarının, TeGK ile ilişkilerinin çalışmalarda gösterdiği farklılıklar; çalışmaların yapıldığı toplumların ırksal özelliklerine, toplumda akraba evliliği sıklığına, çalışmalara alınan olgu sayılarına bağlı olarak değiştiğini düşünmekteyiz.

MTHFR gen mutasyonu, diğer gen mutasyonlarına oranla toplumda daha sık görülmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde; MTHFR gen mutasyonunun genellikle TeGK görülme sıklığını etkilemediği (97, 101, 107, 116); ancak bazı yayınlarda anlamlılık belirlenmesine rağmen kontrol gruplarına oranla TeGK'de MTHFR mutasyonuna daha sık rastlandığını görülmüştür (152, 168, 169, 170, 174, 175). Çalışmamızda hem heterozigot hem homozigot MTHFR C677T gen mutasyonu oranı düşük grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). MTHFR gen mutasyonunun, TeGK görülme sıklığını etkilemediğini bildiren yayınlarda, TeGK olgularında MTHFR gen mutasyon görülme oranı (% 8–14) arasında değişmekte, kontrol grubunda (% 12–15) arasında

değişmekte olup, anlamlı farklılık saptanmamıştır (101, 164, 165). Çalışmamızda düşük grubunda heterozigot mutasyon oranı % 64,4 (27/42 olgu) iken kontrol grubunda % 38,1 (16/42 olgu) tespit edilmiştir. Düşük grubunda homozigot mutasyon oranı ise % 28,5 (12/42 olgu) iken kontrol grubunda % 14,4 (6/42 olgu) olarak bulunmuştur. Çalışmamızı MTHFR C677T gen mutasyonları yönünden değerlendirecek olursak, yukarıda belirtilen literatürler ile uyumsuz olduğu, TeGK görülme sıklığını etkilediği ve istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük grubunda daha sık gözlemlendiğini söyleyebiliriz. Literatür ile çalışmamızın MTHFR gen mutasyonu açısından diğer bir farkı, mutasyon oranlarının genel toplumda diğer çalışmalara oranla daha yüksek tespit edilmiş olmasıdır. Bu farklılık, toplumun genetik yapısının diğer toplumlarla benzerlik göstermemesi ile açıklanabilir.

Literatürde AT3, Protein C ve Protein S eksikliği ile ilgili çalışmalara diğer herediter trombofili faktörlerinde olduğu kadar sık rastlanmamaktadır. Mevcut yayınlarda genellikle Protein C ve S eksikliği ile TeGK arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (157, 163, 176). Ancak Protein C ve S eksiklikleri ile TeGK arasında zayıf da olsa bağlantı olduğunu gösteren yayınlar da vardır (152, 175, 177). Kalıtsal trombofili etkenlerinin değerlendirildiği Önderoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TeGK olgularında protein C ve S eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (152). Rey ve arkadaşları protein S eksikliği ile TeGK arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ancak protein C eksikliği ile TeGK'nın anlamlı bir ilişkisi olmadığı yönünde bir çalışma yayınlamışlardır (155). Brenner ve arkadaşları yaptıkları bir metaanalizde, protein S eksikliği olan olgularda, kontrol grubuna oranla 15 kat artmış TeGK riski olduğunu saptamışlar; ancak protein C eksikliği ile fetal kayıp arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığını belirtmişlerdir (160). Çalışmamızda her iki grupta da Protein S eksikliği saptanmamış olup, gruplar

arası karşılaştırma yapıldığında çalışma grubunda Protein S seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Protein C eksikliğine ise her iki grupta da rastlanmamıştır. AT3 her iki grupta da normal seviyelerde olup, kontrol grubunda ($105,9\pm 11,4$) çalışma grubuna ($100\pm 9,3$) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamız AT3, Protein C ve S eksiklikleri ile TeGK arasındaki ilişki bakımından bazı literatürler ile uyumlu gözükmektedir (155, 157, 163, 176).

Literatürde son yıllarda sıklıkla TeGK'nın etiyolojisinde ileri sürülen edinsel trombofiliye neden olan antifosfolipid antikorlar, özellikle anti annexin V ve anti beta 2 gp 1 IgM ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (178, 179, 180, 181, 187). Literatür genelinde TeGK olgularında, kontrol grubuna göre anti annexin V ve anti beta 2 gp 1 IgM antikor düzeyleri değerlendirilmiş ve anlamlı farklılık belirlenmediği gözlenmiştir (178, 179, 187). Buna karşılık TeGK olgularında anti annexin V ve anti beta 2 gp 1 IgM antikor düzeylerinin, düşük riskini arttırdığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (180, 181). Çalışmamızda ise TeGK olgularında, kontrol grubuna göre anti-annexin 5 ve anti-beta2 GP1 IgM düzeyleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu nedenle anti annexin 5 ve anti beta 2 gp 1 Ig M'nin TeGK etiyolojisinde önemli faktörler olmadığını düşünmekteyiz.

9. SONUÇ

Tekrarlayan erken gebelik kaybı olan olgularda, kontrol grubuna göre MTHFR C677T heterozigot ve homozigot gen mutasyonları anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak yapılan lojistik regresyon analizinde, sadece MTHFR C677T homozigot gen mutasyon varlığının, TeGK odss oranını anlamlı olarak yükselttiği saptandı. ($p=0,03$, $OR=1,7$). Protrombin G20210A ve Faktör V Leiden R506Q gen mutasyonlarının görülme sıklığı hem düşük hem de kontrol grubunda benzer bulundu. Anti anneksin 5 ve anti beta 2 gp 1 IgM antikorlarının seviyeleri açısından bakıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Özgeçmiş veya soygeçmişinde tromboz öyküsü olan kadınların, gebelik öncesinde Faktör V Leiden, Protrombin ve MTHFR gen mutasyonları açısından taramaları gebelik komplikasyonlarının önlenmesi açısından yararlı olacaktır.

Trombofililerin gebelikteki maternal venöz tromboembolilerin yarısından daha fazlasından sorumlu olduğu düşünüldüğü için tromboembolik hastalığa dair kişisel ya da ailesel öyküsü olanların test edilmesi gereklidir.

Kromozom anomalileri, enfeksiyonlar, anatomik bozukluklar, endokrin disfonksiyon gibi TeGK'nın diğer nedenleri ekarte edildikten sonra MTHFR gen mutasyonunun araştırılması gerekmektedir. Çünkü TeGK olan olguların önemli bir yüzdesinde bu mutasyonun taşıyıcılığı görülmektedir. Erken gebelik kayıplarında trombofili etyolojide önemli bir yere sahiptir. Tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan, tromboz hikâyesi olan vakalarda Faktör V Leiden, Protrombin ve MTHFR genlerinin mutasyon açısından incelenmesi hem tanı hem de tedavi açısından faydalı olacaktır.

Tekrarlayan erken gebelik kaybı olgularının trombofilik faktör açısından irdelenmesinde anti anneksin 5 ve anti β 2 glikoprotein 1 IgM düzeyleri ölçümünün

gerekli olmadığı belirlenmekle birlikte, kesin kanıya varabilmek farklı toplumlarda, daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılması ile mümkün olacaktır.

10. KAYNAKLAR

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990;336:673–675
2. U.S. Department of Health and Human Services. Reproductive impairment among married couples. In U.S. Vital Health Statistics Series 23,11. Hyattsville, MD: National Center of Health Statistics
3. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Management of recurrent early pregnancy loss. Number 24; February 2001 (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:179–190
4. Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996.
5. Aznar J, Villa P, Espana F, Estelles A, Grancha S, Falco C: Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med*, 130(2):202-8, 1997.
6. Vincenzo S, Vincenzo A, Francesco M: The impact of the Factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod*, 6(3):301-306, 2000.
7. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z: Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 97(3):551-554, 1997.
8. Donna S, Dizon-Townson, Sanja K, D Ware B, Kenneth W: The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J. Reprod Immunol*, 34:217–223, 1997.
9. Foka ZJ, Lambropoulos AF et al: Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 15(2):458-62, 2000.

10. Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, Ohashi K, Shimizu T, Azuma C, Murata Y: The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*, 14 (7):1872-4, 1999.
11. Arias F, Romero R, Joist H and Kraus FT: Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Maternal Fetal Med*, 7: 277-286, 1998.
12. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G: Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*, 87(2):177-81, 2002.
13. RF Franco et al: The 20210G A mutation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *B J Haematol*, 104:5054, 1999.
14. Stephenson MD, Awartini KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446–451
15. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod* 2002;17:1345–1350
16. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989; 299:541–545.
17. Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstet Gynecol* 1993; 82:132–138.

18. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F, editors. Early pregnancy loss: mechanisms and treatment. London: RCOG Pres; 1988. p. 9–17.
19. Stephenson MD. Recurrent pregnancy loss: clinical evidence for suboptimal implantation. *Infert Reprod Med Clin N Am* 2001;12:447–461
20. Sierra S, Stephenson MD. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24:17–24
21. Boue J, Bou A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12:11–26
22. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447–453
23. Wilcox AJ, Weinberg JR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Eng J Med* 1988;319:189–194
24. Ohno M, Maeda T, Matsunobu A. A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Obstet Gynecol* 1991; 77:394–398.
25. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, eds. *Human Genetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1987:233–244
26. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35:165–173.

27. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964;16:1
28. Poland BJ, Miller JR, Jones DC et al. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:685
29. Unander AM, Norberg R, Hahn L, Arfors L. Anticardiolipin antibodies and complement in ninety-nine women with habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:114–119
30. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG* 2001;108:1251–1254
31. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, et al. Preconceptional natural cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995;345:1340–1342
32. Pfeiffer KA, Fimmers R, Engels G, van der Ven H, van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod* 2001;7:373–378
33. Piccinni M, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual t cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998; 4:1020–1023.
34. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:597–601.
35. Ho H, Gill TJ, Hsieh C, Yang Y, Lee T. The prevalence of recurrent spontaneous abortions, cancer, and congenital anomalies in the families of

couples with recurrent spontaneous abortions or gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:461–466.

36. Alexander SA, Latinne D, Debruyere M, Dupont E, Gottlieb W, Thomas K. Belgian experience with repeat immunization in recurrent spontaneous abortions. In: Beard RM, Sharp F, eds. *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. London: Springer Verlag; 1988:355–363.
37. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77:342–347.
38. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809–816
39. Carp H.J.A. Recurrent Miscarriage: Genetic Factors and Assessment of the Embryo. *IMAJ* 2008; 10:229–231
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. RCOG Guideline No. 17; Revised May 2003. London: United Kingdom.
41. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000; 74:1196–1199.
42. Wold ASD, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24:25–32.

43. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:140–146.
44. Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, Rubin A, Hill M, O'Donnell R, Shulman S. Prevalence of Mullerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 2000; 94:9–12.
45. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162–166.
46. Troiano RN. Magnetic resonance imaging of müllerian duct anomalies of the uterus. *Top Magn Reson Imaging* 2003; 14:269–279.
47. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:341–350.
48. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructure aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996; 65:750–752.
49. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies or not? The role of beta 2 glycoprotein 1 in autoantibody-mediated pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 1997; 36:123–142.
50. Meroni PL, di Simone N, Testoni C, D'Asta M, Acaia B, Caruso A. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. *Lupus* 2004; 13:649–652.
51. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2005, Issue2. Art. No.: CD002859. DOI: 10.1002/14651858.CD002859.pub2.

52. Lockwood C, Romero R, Feinberg R, Clyne L, Coster B, Hobbins J. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369–373.
53. Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse Pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120:470–475.
54. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555–559.
55. Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66:540–546.
56. Salmon JE, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7:133–148.
57. Levine J, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752–763.
58. Koike T. Antiphospholipid antibodies in arterial thrombosis. *Ann Med* 2000;32 Suppl 1:27–31.
59. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:752-63.
60. Merrill JT. Which antiphospholipid antibody tests are most useful? *Rheum Dis Clin North Am*.2001; 27:661–69.

61. Roubey R. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other 'Antiphospholipid' autoantibodies. *Blood* 1994;84: 2854-2867.
62. Brey RL, Abbott RD, Curb JD. Beta 2-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Stroke* 2001; 32: 1701-1706.
63. Reddel SW, Krillis SA, Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diag Lab Immunol.* 1999; 6: 775-782.
64. Kaetzel MA, Hazarika P, Dedman JR. Differential tissue expression of three 35-kDa annexin calcium-dependent phospholipid-binding proteins. *J Biol Chem* 1989; 264:14463–14470.
65. Flaherty MJ, West S, Heimark RL. Placental anticoagulant protein I: measurement in extracellular fluids and cells of the hemostatic system. *J Lab Clin Med* 1990; 115:174–179.
66. Krikun G, Lockwood CJ, Wu XX, Zhou XD, Guller S, Calandri C, Guha A, Nemerson Y, Rand JH. The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts: immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta* 1994; 15:601–612.
67. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ. Reduction of annexin V (placental anticoagulant protein I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1566–1572.
68. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome— a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154–160.

69. Nakamura N, Shidara Y, Kawaguchi N, Azuma C, Mitsuda N, Onishi S, Yamaji K, Wada Y. Lupus anticoagulant autoantibody induces apoptosis in umbilical vein endothelial cells: involvement of annexin V. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205:1488–1493.
70. Nakamura N, Ban T, Yamaji K, Yoneda Y, Wada Y. Localization of the apoptosis-inducing activity of lupus anticoagulant in an annexin V-binding antibody subset. *J Clin Invest* 1998; 101:1951–1959.
71. Rodrìguez-Garcia MI, Ferna`ndez JA, Rodrìguez A, Ferna`ndez MP, Gutierrez C, Torre-Alonso JC. Annexin V autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:895–900.
72. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, Kawai S, Ikeda Y. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1997; 54:209–213.
73. Matsuda J, Saitoh N, Gohchi K, Gotoh M, Tsukamoto M. Anti-annexin V antibody in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibody. *Am J Hematol* 1994; 47:56–58.
74. Matsuda J, Gotoh M, Saitoh N, Gohchi K, Tsukamoto M, Yamamoto T. Anti-annexin V antibodies in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. *Thromb Haemostasis* 1994; 75:105–106.
75. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80:614–620.
76. Silver RM, Pierangeli SS, Edwin SS, Umar F, Harris EN, Scott JR, Branch DW. Pathogenic antibodies in women with obstetric features of antiphospholipid syndrome who have negative test results for lupus

- anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:628–633.
77. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15:1637–1639.
78. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337:148–153.
79. Clarke GN, Baker HWG. Lack of association between sperm antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1993; 59:463–464.
80. Porter TF, Scott JR. Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:393–400.
81. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: *Infection and Pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p.291–304.
82. Yamaç G, Gürsoy R , Çakır N: Gebelik ve Hiperkoagülabilite. *Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. Medikal&Nobel*,1. Baskı, İstanbul, 2002 , (20) : 277-291.
83. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961–5), 2001.
84. Kışnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu: Rekürren abortus. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara,1996,1312-1318.

85. Letsky EA, Swiet M: Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; Thrombosis and Hemorrhage Loscalzo J, Schafer AI, Blackwell Scientific Publications, 965-998, 1994.
86. Hellgren M: Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis* 26 (Supplement 4):224-247, 1996.
87. Mc Coll, Walker G: The rol of inheriteed thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJ Obstet Gynaecol*, 106:756-766, 1999.
88. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T: Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost*, 27(2):115-20,2001.
89. Yuanne S, Linda W, WRS N, MJ S; TW M: Haemostasis in Normal Pregnancy 52(2):176-182, 1984.
90. Greer IA: The challenge of thrombophilia in maternal fetal medicine. *N Engl J Med*, 342:424-425, 2000.
91. Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996.
92. Perry KG, Martin JN: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 35(2):338-350, 1992.
93. Francis J, Rai R, Sebire NJ, El-Gaddal S, Fernandes MS, Jindal P, Lokugamage A, Regan L, Brosens JJ: Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod*, 12(7):435-42, 2006.

94. Bertolaccini ML, Khamashta MA: Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 15(3):172-8, 2006.
95. Carp HJ, Sapir T, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*, 29(3):327-32, 2005.
96. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L: Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*, 17(2):442-5, 2002.
97. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L: Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 16(5):961-5, 2001.
98. Clark DA: Are there immune abortions? *Res Immunol*, 141:202-207, 1990.
99. Zöller B, Svensson P, He X et al: Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein. *Can J Clin Invest*, 94:2521–2524, 1994.
100. Lockwood C: Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med*, 6:3-14, 2001.
101. Foka ZJ, Lambropoulos AF et al: Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 15(2):458-62, 2000.
102. Kutteh W, Park V, Deitcher S: Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 71:1 048–1053, 1999.
103. Grandone E, Margaglione D, Colaizzo M et al: Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, 77:822–824, 1997.

- 104.** Souza S, Ferriani R, Pontes A et al: Factor V Leiden and factor II G2021 OA mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod*, 14:2448–2450, 1999.
- 105.** Rai R, Regan L, Hadley E et al: Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol*, 92:489–490, 1996.
- 106.** Gerhardt A, Scharf R, Beckmann M et al: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*, 342:374-380, 2000.
- 107.** 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*, 46 (2):124-131, 2001.
- 108.** Ueland P, Refsum H, Stabler S et al: Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem*, 39:1764–1779, 1993.
- 109.** Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss. *Placenta*, 20:519–29, 1999.
- 110.** Jacques P, Bostom A, Williams R: Relation between folate status a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 93:7–9, 1996.
- 111.** Welch G, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 338:1042-1051, 1998.
- 112.** Lockwood C: Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol*, 1999:333-341, 2002.
- 113.** Kang S-S, Wong P, Zhou J et al: Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism*, 35:889–891, 1986.

- 114.**Lissak A, Sharon A, Fruchter O et al: Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol*, 181: 126-130, 1999.
- 115.**Raziel A, Kornberg Y, Friedler S et al: Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia. In patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 45:6571, 2001.
- 116.**Wramsly M, Sten-Linder M, Bremme K. Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden mutation. *Fertil Steril*, 74:987–991, 2000.
- 117.**Nelen W, Blom H, Steegers E et al: Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril*, 74:1196–1199, 2000.
- 118.**Finazzi G, Caccia R, Barbui T: Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: A review of 404 cases. *Thromb Haemost*, 58: 1094, 1997.
- 119.**Tait R, Walker I, Perry D et al: Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*, 7: 106-112, 1994.
- 120.**Koster T, Rosendaal F, Briat E et al: Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: An infrequent but clear risk factor for venous thrombosis. *Blood*, 85:2756 – 2761, 1995.
- 121.**Heijboer H, Brandjes D, Buller H et al: Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in out-patients with deep-venous thrombosis. *N Engl J Med*, 323:1512-1516, 1990.
- 122.**Preston F, Rosendaal F et al: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 348(5): 913-916, 1996.

- 123.**Kalafatis M, Rand M, Mann K: The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein. *Can J Biol Chem*, 269:1869-1880, 1994.
- 124.**Dahlback B: The protein C anticoagulant system. inherited defects as a basis for venous thrombosis. *Thromb Res*, 77:1–43, 1995.
- 125.**Koster T, Rosendaal F, de Ronde H et al: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein. Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*, 342:1503-1506, 1993.
- 126.**Gardella JR, Hill JA. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:407–424
- 127.**Florey CD, Taylor D, Bolumar F, Kaminski M, Olsen J. EUROMAC: A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992;21:538–539
- 128.**Stegnik LD, Filer LJ, Baker GL, McDonnell JE. Effect of an abuse dose of aspartame upon plasma and erythrocyte levels of aminoacids in phenylketonuria heterozygous and normal adults. *J Nutr* 1980;24:1140–1141
- 129.**Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196–1199.
- 130.**Arck PC, Rose M, Hertwig K, Hagen E, Hildebrandt M, Klapp BF. Stress and immune mediators in miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16:1505–1511.
- 131.**Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37:402–406.

- 132.**Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:333–337.
- 133.**Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs. individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 1995; 274:830–836.
- 134.**He Y, Smith SK, Day KA, Clark DE, Licence DR, Charnock-Jones DS. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999; 13:537–545.
- 135.**Reuevekamp A, Velsing FV, Poulina IEJ, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *BJOG* 1999; 106:1019–1022.
- 136.**Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med* 2000; 18:433–440.
- 137.**Carr BR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24:3–4.
- 138.**Sanson B, Lensing A, Prins M et al: Safety of low-molecularweight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost*, 81: 668-672, 1999.
- 139.**Gris J, Neveu S, Tailland M et al: Use of low-molecular weight heparin (Enoxaparin) or of a phenformin-like substance (Moroxydine Chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost*,73: 362-367, 1995.

- 140.**Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al: Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost*,83:693–697, 2000.
- 141.**Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky L: Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res*,34:557–560, 1984.
- 142.**Scott J, Branch D, Kochenour N et al: Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. *Am J Obstet Gynecol*,159:1055-1056,1988.
- 143.**Mudd S, Levy L, Skovby G: Disorders of transsulfuration. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 693-734, 1989.
- 144.**Quim L, Mercier E, Bellet H et al: Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril*, 75:823- 825, 2001.
- 145.**Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampona M, Tozzoli R: Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Med*.2005 Jan; 129(1): 61-8.
- 146.**Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, Pettersen B, Resta R, Shields L, Uhrich S, Varga EA, Raskind WH: Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage:

- recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*,14(3):165-81, 2005.
- 147.**Nelen WL, Braat DD: Selective karyotyping in repeated miscarriage. *Ned Tijdschr Geneesk*, 151(15):863-7, 2007.
- 148.**Coppens M, Kaandorp SP, Middeldorp S: Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 33(3):357-74, 2006.
- 149.**Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death. *Minerva Ginecol*. 57(4):447-50, 2005.
- 150.**Middeldorp S: Pregnancy failure and heritable thrombophilia. *Semin Hematol*. 44(2):93-7, 2007.
- 151.**Dönmez M, Şişli T, Atış A, Aydın Y, Spontan abortus ve tiroit fonksiyonları, *Perinatoloji dergisi*, 13(2):110-113, 2005.
- 152.**Onderoglu L, Baykal C, Al RA, Demirtas E, Deren O, Gurgey A: High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 33(1):50-4, 2006.
- 153.**Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY: Prevalence of factor V G 1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in arecurrent miscarriage population. *AmJ Hemotol*, 71: 300-305, 2002.
- 154.**Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death. *Minerva Ginecol*. 57(4):447-50, 2005.
- 155.**Rey E, Kahn SR, David M and Shrier I: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 361,901–908, 2003.

- 156.**Kwang-Hyun Baek: Molecular Human Reproduction, Aberrant gene expression associated with recurrent pregnancy loss, Vol. 10, No. 5, 291-297, 2004.
- 157.**Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR: Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetallosses. Am J Obstet Gyneool, 187: 1337-1342, 2002.
- 158.**Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K: The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. Reprod Immunol, 34:217–223, 1997.
- 159.**Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, Neesen J: Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. Acta Obstet Gynecol Scand. 82(10):942-7, 2003.
- 160.**Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N: Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetalloss without apparent cause. Thromb Hoemost, 82:6–9, 1999.
- 161.**Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Priece DT, Manson JE, Hill JA: Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy. Am Intern Med, 128: 1000-1003, 1998.
- 162.**Application Note Inherited thrombophilia and pregnancy: Complications, diagnosis, and treatment. APRIL2002 (Memory of Prof. Amiram Eldor, april 2002).
- 163.**Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M, Kolaitis N, Dova L, Stefos T, Paraskevidis E, Kalantaridou SN: Combined thrombophilic mutations in

- women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 57(2):133-41, 2007.
- 164.**Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A: Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 17(6):1633-7, 2002.
- 165.**Pauer HU, Voigt-Tschirschwitz T, Hinney B, Burfeind P, Wolf C, Emons G, Neesen J: Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 82(10):942-7, 2003.
- 166.**Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt BL, Patterson-Bamett A, Eller D, Philipp C: Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 11(3):176-82, 2002.
- 167.**Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ: Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 91(2):290-5, 2004.
- 168.**Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK: Hyper85 homocysteinemia and recurrent early pregnancy 1055: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 74:1196–1199, 2000.
- 169.**Middeldorp S: Pregnancy failure and heritable thrombophilia. *Semin Hematol.* 44(2):93-7, 2007.
- 170.**Coppens M, Kaandorp SP, Middeldorp S: Inherited thrombophilias. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 33(3):357-74, 2006.
- 171.**Greer IA: Thrombophilia implications for pregnancy outcome. *Thromb Res.* 25;109(2-3):73-81, 2003.

172. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R: Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am J Reprod Immunol.* 56(4):230-6, 2006.
173. Kutteh WH, Triplett DA: Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 24(1):54-66, 2006.
174. Regan L, Rai R: Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 55(1- 2):163-80, 2002.
175. Kempf Haber M, Klimek M: Thrombophilia in pregnancy and its influence on venous thromboembolism and recurrent miscarriages. *Przegl Lek.* 62(3):164-8, 2005.
176. Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency. *Curr Drug Targets.* Aug;6(5):577-83, 2005.
177. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, Cate JW, Prins MH: The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost.* 75(3):387-8, 1996.
178. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Rodrigo-Anoro MJ, Farran-Codina I, Llurba-Olive E, Vilardell-Tarres M, Casellas-Caro M.: Anti-annexin A5 antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. *Med Clin (Barc).* 2010 Apr 10; 134(10):433-8. Epub 2009 Dec 22.
179. Arnold J, Holmes Z, Pickering W, Farmer C, Regan L, Cohen H,: Anti-beta 2 glycoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Br J Haematol.* 2001 Jun; 113(4):911-4.

- 180.**Zammiti W, Mtiraoui N, Kallel C, Mercier E, Almawi WY, , Mahjoub T.: A case-control study on the association of idiopathic recurrent pregnancy loss with autoantibodies against beta2-glycoprotein I and annexin V. *Reproduction*. 2006 Apr; 131(4):817-22.
- 181.**Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampoaia M, Tozzoli R,: Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Jan; 129(1):61-8.
- 182.**Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, Yildiz C, Kocak N.:A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Feb; 63(2):126-36. Epub 2009 Nov 10.
- 183.**Kovacheva K, Ivanov P, Konova E, Simeonova M, Komsa-Penkova R.: Genetic thrombophilic defects (Factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T) in women with recurrent fetal loss. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2007; 46(7):10-6.
- 184.**Güven E., Güven S et al. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Güncel Algoritma. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:117-123
- 185.**Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK, Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss., *Obstet Gynecol*. 2000 Apr;95(4):519-24.
- 186.**Sikora J, Magnucki J, Zietek J, Kobielska L, Partyka R, Kokocinska D, Białas A., Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages., *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Aug; 28(4):507-12.

187. Wu XX, Arslan AA, Wein R, Reutelingsperger CP, Lockwood CJ, Kuczynski E, Rand JH, Analysis of circulating annexin A5 parameters during pregnancy: absence of differences between women with recurrent spontaneous pregnancy losses and controls, *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):971-8. Epub 2006 May 8.