



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**KARADENİZ BÖLGESİ'NDEKİ TEKRARLAYAN
GEBELİK KAYBI VAKALARI İLE TROMBOFİLİ
VARYANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semanur FAZLA

**Samsun
Haziran-2019**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**KARADENİZ BÖLGESİ'NDEKİ TEKRARLAYAN
GEBELİK KAYBI VAKALARI İLE TROMBOFİLİ
VARYANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Semanur FAZLA

**Danışman
Dr. Öğrt. Üyesi Ümmet ABUR**

**Samsun
Haziran-2019**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Semanur FAZLA tarafından Dr. Öğretim Üyesi Ümmet ABUR Danışmanlığında hazırlanan Karadeniz Bölgesi'ndeki Tekrarlayan Gebelik Kaybı Vakaları İle Trombofili Varyantları Arasındaki İlişkinin Araştırılması başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 18 /07 /2019 tarihinde yapılan sınav ile Moleküler Tıp Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Ümmet ABUR Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hüri Sema AYMELEK Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Engin ALTUNDAĞ Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca değerli bilgi ve tecrübesi ile eğitimime olan katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr. Methiye Gönül OĞUR'a, kendisine ne zaman danışsam değerli vaktini ayırarak her fırsatta çalışmamla yakından ilgilenerek yol gösteren danışmanım Dr.Öğretim Üyesi Ümmet ABUR'a, bilgi ve tecrübelerini hiç esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Engin ALTUNDAĞ, Dr. Öğretim Üyesi Ömer Salih AKAR ve Dr. ağrı DOĞAN' a; tez çalışmamın istatistik bölümünde bana yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr. Ahmet Tevfik SUNTER'e; hayatımın her safhasında yol gösterici, destekleyici ve hiçbir zaman manevi desteğini esirgemeyen abim Doç.Dr. Bünyamin KISACIK'a; tüm bu zorlu eğitim hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Nahide ve babam Bahtiyar KISACIK'a, bu süreçte tüm kahrımı çeken, sabırla ve tüm sevgisiyle yanımda olan, varlığını hayatta hiçbir şeye değişmeyeceğim, beni dünyanın en şanslı ve en mutlu insanı yapan sevgili eşim Halit FAZLA'ya, canımdan çok sevdiğim, sevgileriyle güç aldığım oğullarım Kerem ve Eren'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince beraber çalıştığım laboratuvardaki arkadaşlarıma özellikle sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim Mukadder DUMLU, Aynur Selen GEBEŐ, Merve SALTIK, Yasemin EKİNCİ'ye, bütün sorularımı sabırla yanıtlayan ağrı GÜMÜŐKAPTAN' a ve tüm tıbbi genetik laboratuvarı personeline sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

KARADENİZ BÖLGESİ'NDEKİ TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI VAKALARI İLE TROMBOFİLİ VARYANTLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili genlerindeki (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *PAI* 5G/4G, *FXIII* V34L, *FV* G1691A Leiden ve *FII* G20210A (protrombin) varyantlarının sıklığının ve ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na tekrarlayan gebelik kaybı şikayeti ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, 191 hasta dahil edildi. Hastalar 2 düşüğü olanlar grup 1, ≥ 3 düşüğü olanlar grup 2 olarak gruplandırıldı. Her iki grupta trombofili paneli varyantlarına bakıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 30 yıl ve hastaların ortalama tekrarlayan düşük sayısı 2,48 olarak saptandı. Çalışmamızda *MTHFR* C677T homozigot %9,4, heterozigot %43,5, *MTHFR* A1298C homozigot %9,4, heterozigot %51,3, *FV* G1691A Leiden homozigot %0,5, heterozigot %12,1, *FII* G20210A (protrombin) homozigot %0,5, heterozigot %5,3, *PAI* 4G/4G homozigot %26,2, 4G/5G heterozigot %44,5, *FXIII* V34L homozigot %1,6, heterozigot %24,6 olarak gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda *MTHFR* C677T varyantları ile düşük sayısını karşılaştırdığımızda *MTHFR* C677T homozigot varyantı ile düşük sayısı arasında anlamlılık saptanmıştır ($p=0,039$). Ancak *MTHFR* A1298C, *PAI* 5G/4G, *FXIII* V34L, *FV* G1691A Leiden ve *FII* G20210A (protrombin) varyantları (heterozigot veya homozigot) ile düşük sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Trombofili; varyant; polimorfizm; düşük

Semanur FAZLA, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Mayıs-2019

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THROMBOPHILIA VARIANTS AND RECURRENT PREGNANCY LOSS CASES IN BLACK SEA REGION

Aim: The aim of this study was to investigate the frequency and relationship of thrombophilic genes (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI 5G / 4G, FXIII V34L, FV G1691A Leiden and FII G20210A (prothrombin)) in patients with recurrent pregnancy loss.

Material and Method: The patients admitted to Samsun Ondokuz Mayıs University, Department of Medical Genetics with recurrent pregnancy loss between January 2017 and December 2018 were evaluated retrospectively. 191 patients, 18-45 years of age, whose pregnancies spontaneously terminated at least two or more times before 20th week were included in the study. Patients with two previous miscarriages were grouped as group 1, and patients with ≥ 3 previous miscarriages were grouped as group 2. Thrombophilia panel variants were evaluated in both groups and compared statistically.

Results: The mean age of the patients was established as 30 years, and the mean number of recurrent pregnancy loss of the patients was found as 2.48. In our patients, 9.4% MTHFR C677T homozygous, 43.5% heterozygous, 9.4% MTHFR A1298C homozygous, 51.3% heterozygous, 0.5% FV G1691A Leiden homozygous, 12.1% heterozygous, 0.5% FII G20210A (prothrombin) homozygous, 5.3% heterozygous, 26.2% PAI 4G/4G homozygous, 44.5% 4G/5G heterozygous, 1.6% FXIII V34L homozygous, and 24.6% heterozygous mutations were observed.

Conclusion: In our study, we found significant difference between MTHFR C677 homozygous variant and miscarriage number ($p = 0.039$). Nevertheless, no statistically significant differences were determined between MTHFR A1298C, PAI 5G/4G, FXIII V34L, FV G1691A Leiden, and FII G20210A (prothrombin) variants (heterozygous or homozygous) and miscarriage number ($p > 0.05$).

Keywords: Thrombophilia; variant; polymorphism; miscarriage.

Semanur FAZLA, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
APAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
APC	: Protein C'ye karşı kazanılmış bir direnç
APCR	: Aktive protein C rezistansı
Asp	: Aspartat
AT	: Antitrombin
APS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
DM	: Diyabetes Mellitus
DVT	: Derin Ven Trombozu
EGF	: Epidermal büyüme faktörü "Epidermal Growth Factor"
ER	: Endoplazmik retikulum
FVL	: Faktor V Leiden varyantı
GLA	: γ -karboksiglutamat
HDL	: High density lipoprotein
His	: Histidin
HLA	: Human Lökosit Antijen
HMWK	: High-molecularweight-kininogen
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
LH	: Lüteinizan hormon
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
PA	: Protrombin aktivatörü
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PAI-2	: Plazminojen aktivatör inhibitör-2
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PF3	: Platelet faktör 3
SAH	: S-adenozil homosistein
SAM	: S-adenozil metiyonin

Ser	: Serin
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
TAFIa	: Trombin aktivatable fibrinoliz inhibitörü
TFPI	: Doku faktör yolu inhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
TGK	: Tekrarlayan gebelik kaybı
THF	: Tetrahidrofolik asit
TLX	: Trofoblast lenfosit çapraz reaksiyon antijenleri
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TSH	: Tiroid stimülan hormon
uPA	: Ürokinaz
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WHO	: Dünya sağlık örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları	3
2.1.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi	3
2.2. Hemostaz, İnflamasyon ve Koagülasyon Sistemi	9
2.2.1. Protrombin aktivatörünün oluşması	9
2.2.2. Protrombinin trombine çevrilmesi	11
2.2.3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü.....	11
2.3. Fibrinoliz.....	12
2.4. Gebelik Boyunca Gelişen Koagülasyon Değişiklikleri.....	12
2.5. Trombofili.....	13
2.5.1. Trombofili Nedenleri	14
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	24
3.2. Etik Onay	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı:	25
4.2. Hastalardaki varyasyon dağılımları.....	26
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	61

1. GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) gebeliğin 20. haftasından önce 3 ya da daha fazla klinik olarak tespit edilebilen gebelik kaybıdır. Son yıllarda anne adayını bu fetal kaybın neden olacağı psikolojik travmadan korumak için iki ardışık gebelik kaybı bu tanımı karşılamaktadır. TGK, çocuk sahibi olmak isteyen eşlerin %0,5-3' ünü etkileyen önemli bir üreme problemidir (Zegers-Hochschild ve ark., 2009; Traina ve ark., 2011).

Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar TGK etiyolojisinin multifaktöryel olduğunu ispatlamaktadır (Bradley ve ark., 2012). TGK'nın yaklaşık %50 'sinde ise sebep bilinmemektedir.

Gebelik esnasında koagülasyon faktörlerindeki bozuklukların uteroplasental dolaşımında yetersizliğe neden olarak, düşüğe yol açabileceği gösterilmektedir. Gebeliğin sürdürülebilmesi için yeterli uteroplasental dolaşım gereklidir. Bu süreç hemostaz bozukluklarından olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle maternal trombofililer önemli patolojiler olarak düşünülmektedir (Preston ve Rosendaal, 1996).

Özellikle kalıtsal trombofiliye yol açan *Faktör V* Leiden varyantı (*FVL*) , *Faktör II* (Protrombin) G20210A varyantı, *Metilentetrahidrofolat Redüktaz* (*MTHFR*) gen varyantları (C677T, A1298C) TGK hastalarda frekansı ve ilişkisi çok sayıda çalışmada incelenmiş ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kimi çalışmalarda bu varyantlar ile TGK arasında ilişki saptanırken kimi çalışmalarda kontrole göre farklılık bulunamamıştır (Foka ve ark., 2000; Breinner ve ark., 1997; Sarig ve ark., 2002). Yakın zamanda bu varyantlara ilaveten *Plazminojen aktivatör inhibitör-1* (*PAI-1*) 4G/5G ve *Faktör 13* (*FXIII*) V34L varyantlarında herediter trombofiliye sebep olabileceği raporlanmakla beraber tersini iddia eden çalışmalarda mevcuttur (Badoğlu B., 2009; Goodman ve ark., 2006).

Biz bu çalışmada, Karadeniz Bölgesi'nin en büyük merkezlerinden birisi olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü' ne Samsun ve çevre illerden 2017-2018 tarihleri arasında başvuran, en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan ve trombofili paneli analizi yapılan, 18-45 yaş arası, 191 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Trombofili panelinde bulunan *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *PAI* 4G/5G, *FXIII* V34L, *FV* G1691A Leiden ve *FII* G20210A (protrombin) varyantlarının sıklığını

ve gebelik kayıplarıyla olan ilişkilerini ortaya koyarak bölgemizdeki dağılımı ile ilgili veriler elde etmek ve bunu literatür verileri ile karşılaştırarak hem bilimsel hem de tekrarlayan gebelik kayıplarının tanı ve tedavisine katkı sağlamasını amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), fetal ağırlık ve gebelik haftası temelinde yeni bir düşük tanımlaması yapmıştır. Buna göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan az embriyo veya fetüs ve eklerinin, tümünün ya da bir parçasının rahim kavitesi dışına atılmasına düşük adı verilmektedir (Cunningham ve ark., 1997).

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ardışık en az iki veya daha fazla 20. gebelik haftasından önce hamileliğin kendiliğinden sonlanmasıdır (Grandone ve ark., 1997). 12 haftanın altındaki kayıplara erken düşük, 12 haftadan sonraki kayıplara ise geç düşük denilmektedir. TGK'nın % 89'u 1. trimesterde gerçekleşmektedir (Carp ve ark., 1988).

Gebelikte doğum esnasında fazla kanama olmaması için fizyolojik hiperkoagülabilité mevcuttur (Patnaik MM ve ark., 2007). Fakat gebelik esnasında koagülasyon ile fibrinolizis arasındaki dengenin değişmesi koagülopatiye neden olursa intervillöz alanda spiral arterlerde meydana gelen tromboz, plasental perfüzyonun aksamasına sebep olabilir. Azalmış uteroplental dolaşım TGK gibi erken faz komplikasyonlar ya da daha geç fazda plasenta dekolmanı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), fetal ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilir (Blummenfeld ve Brenner, 1999).

2.1.1. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etiyolojisi

TGK'nın patofizyolojisinde hem fetal hem de maternal faktörler rol alır. Fetal faktörler arasında fetusun genetik ve gelişimsel anormallikleri yer alırken, maternal faktörler arasında rahim patolojileri, endokrin disfonksiyon, Antifosfolipid Antikor Sendromu (APAS) ve trombofilik bozukluklar bulunur (Bartho ve Balasch, 2008). TGK vakalarının %50'sinde etyoloji saptanabilir ve bunların tedavisi verilebilmektedir. TGK'nın olası pek çok sebebi bulunmaktadır. Bick RL., (2000) TGK sebeplerini aşağıdaki şekilde gruplara ayırmıştır:

A. Anatomik Nedenler %15	E. İmmünolojik Faktörler	} %10
B. Endokrin Nedenler %15	F. Çevresel Faktörler	
C. Kromozomal Anomaliler %17	G. Enfeksiyöz Nedenler	
D. Hematolojik Nedenler %53		

Anatomik Nedenler

Normal popülasyonda uterus anomalisi (müllerian anomali) yaklaşık %5 iken TGK vakalarında bu oran yaklaşık %15 civarındadır. (Porter ve Scott, 2005) (Devi Wold ve ark., 2006). Anatomik defektler endometriyumun kanlanması bozarak anormal ve yetersiz plasantasyon ile gebelik kayıplarına yol açar (Ford ve Schust, 2009). TGK'larda uterus anatomisini bozan etiyolojiler arasında konjenital uterin anomaliler, fibroidler, intrauterin sineşiler, myomlar, intrauterin adezyonlar ve servikal yetersizlik bulunmaktadır. Ek olarak endometriozis ve bazı endometriyal etkenler de etiyolojide öne sürülmüş ancak bu ilişki net bir şekilde ortaya konamamıştır (Burletti ve ark.,1996).

Endokrin Nedenler

TGK ile maternal endokrin bozukluklar arasındaki ilişki yeterince aydınlatılamamıştır. Kan glukoz regülasyonunun iyi olmadığı diyabet ve tam tedavi edilemeyen hipotiroidizm düşüğe yol açabilir (Stephenson ve Kutteh, 2007). Hiperprolaktinemi ile TGK'nın ilişkisinin olmadığı öne sürülmektedir.(Regan ve ark., 1989). TGK'lı olguların %8' inde foliküler fazda LH hipersekresyonunun varlığı kanıtlanmıştır(Li ve ark., 2000). Polikistik Over Sendromu (PCOS) görülme frekansı TGK'lı hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek oranda izlenmiştir (Rai ve ark., 2000).

a. Tip2 Diyabetes Mellitus (DM)

Kontrol edilemeyen diyabet düşük riskini üç kat arttırmaktadır. HbA1c seviyesinin yüksek olduğu, kontrolsüz diyabette TGK riski yükselmektedir. Kan şekeri ve HbA1c seviyeleri normal izlenen kontrollü diyabette ise TGK riski genel popülasyon ile aynıdır (Mills ve ark., 1988). Bu nedenle gebelik planlayan diyabet vakalarının takipte olması önemlidir.

b. Hipo/Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının yetersiz salınımı nedeniyle oluşan hipotiroidi ve fazla salınması ile oluşan hipertiroidi gibi patolojiler üreme işlevinde aksaklığa yol açtığı için, TGK vakalarında TSH seviyesinin bakılması gerekmektedir (Glinoeer ve ark., 1994).

Son yıllarda TSH seviyesinin gebelik kayıpları ile ilişkisi tartışılmaktadır. TSH seviyesinin 6 mIU/ml üstünde seyretmesi ölü doğumla ilişkilendirilmektedir (Kaur ve Gupta, 2016; Allan ve ark., 2000). Hipertiroidinin düşük riskinde artışa yol açmadığı bildirilmektedir. Tiroid fonksiyon testlerinde problem olmayan tedaviden fayda gören hipotiroidi olgularında düşük insidansı oldukça az sayıda bildirilmiştir. Ancak tedavisiz subklinik hipotiroidi olan ve belirgin hipotiroidiye sahip veya yeterli egzogen tiroid hormon tedavisi almayan kadınların da alındığı bir çalışmada yüksek TSH seviyelerinde belirgin şekilde yükselmiş risk raporlanmıştır (Abalowich ve ark., 2002; Kutteh ve ark., 1999).

Kimi çalışmalarda antitiroid antikorlarının da düşük ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fakat randomize çalışmalarda, antitiroid antikorlarının TGK ile ilişkisi net bir şekilde gösterilememiştir ve antitiroid antikor pozitifliğinin hala başarılı tedavisi de bulunmamaktadır. Bu yüzden, tiroid otoantikor taramasının da TGK hastalarında bakılmasına gerek yoktur (Rushworth ve ark., 1998).

c. Hiperprolaktinemi

TGK vakalarında, erken gebelikte prolaktin seviyesinde artıştır. Kan prolaktin düzeyinin yükselmesi korpus luteum işlevini aksatmakta ve gebeliği negatif şekilde etkilemektedir. Fakat gebelikte hiperprolaktinemi tedavisi alan ve almayan vakaların olduğu randomize kontrollü çalışma verilerine göre, düşük açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Bu sebeple, prolaktin taramasının TGK hastalarında bakılmasının gerekliliği tartışmalıdır (Dlugi, 1998; Gurbuz ve ark., 2003).

d. Polikistik Over Sendromu

Polikistik Over Sendromu (PCOS), sebebi net bir şekilde gösterilememiş bir ovulasyon bozukluğudur. Bu bozuklukta, folikülün gelişimi tamamlanamaz ve overde 3-10 milimetre çapında kist gözlenir (Rai ve ark., 2000). PCOS vakalarının %36-56' sında TGK tespit edilmektedir. Bu düşükler; luteinize hormon (LH), testesteron, androstenedion artışı ve insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fertil grup ile kıyaslandığında yalnız insülin direnci bulunan vakalarda da TGK frekansı yükselmektedir. Hiperinsülineminin bir kısım endometriyal proteinlerde (glikodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-IGF) yükselme, üterin vasküler dirençte azalma oluşturarak düşüğe yol açtığı düşünülmektedir.(Jakubowicz ve ark.,

2001; Rai ve ark., 2000). Araştırmalarda metforminin özellikle bozulmuş glukoz tolerans testi saptanan vakalarda düşük oranlarını azalttığı gösterilmiştir. PCOS ve insulin direnci vakalarına metformin tedavisinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Lord, 2003; McCarthy ve ark., 2004).

Kromozomal Anomaliler

Kromozomal anomaliler, klinik gebeliklerde en sık saptanan düşük sebebidir. Gerçek embriyo-fetal doku elde edilebilirse bu olguların %50'sinde kromozomal anomaliler saptanabilir (Byrne ve Ward, 1994). 2. trimester kayıplarının %30'unda kromozomal anomali bulunmaktadır (Hassold ve Chiu, 1985; Warburton ve ark., 1986).

Düşüklerde gösterilen kromozom anormalliklerinin %90'ından fazlası sayısal anomalilerdir (anoploidi, poliploidi), geri kalanı ise yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir (Philipp ve ark., 2003). En sık gözlenen patolojiler otozomal trizomilerdir (kromozom 13, 16, 21 veya 22). Sonrasında monozomi X (45X) ve poliploidiler gelmektedir (Hassold ve Chiu 1985). Maternal ve gestasyonel yaş açısından gruplandırılırsa TGK olgularındaki kromozom anomali dağılımı normal populasyonda gözlenenle aynıdır (Stephenson ve ark., 2002). TGK vakalarının %4– 8' inde eşlerden biri veya diğerinde parental kromozomal anormallikleri saptanır (Tho ve ark., 1979).

Genlerdeki kimi varyantların hastada infertilite ya da TGK'ya sebep olabileceği bilinmektedir. TGK ile ilişkisi ispatlanan tek gen bozukluklarının en bilinen örneği otozomal dominant kalıtılan myotonik distrofidir (Byrne ve Ward, 1994). Fetusu etkileyen ve düşüğe sebep olan başka otozomal dominant hastalıklar thanatoforik displazi ve tip II osteogenesis imperfecta gibi letal iskelet displazileridir (Yıldız, 2009).

TGK ile ilişkili paternal kromozom anomalilerinden en sık saptanan dengeli translokasyonlardır (Daniel ve ark., 1989). TGK olan eşlerin %10'undan fazlasında öyküde nöral tüp defektleri, diyafragma hernisi, omfalosel, yarık damak ve yarık dudak gibi multifaktöryel etkenli anomaliler gözlenmektedir (Atasu ve Şahmay, 2001).

Paternal kromozom anomalisi gözlenen eşlerin yaşayan ocuk sahibi olma olasılıkları %50-70 civarındadır.

Enfeksiyöz Nedenler

Maternal enfeksiyon (viral, bakteriyel, zoonotik ve fungal) TGK'ya sebep olabilmektedir. Bakteriyel vajinoz, Mycoplasma ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının ise TGK ile ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır (James ve ark., 2010).

TGK'da enfeksiyonun etkisi açık değildir. 1. trimester spontan gebelik kayıplarında enfeksiyonun etkisini araştıran çalışmalarda enfeksiyonun spontan düşüklerde belirgin risk artışı yapmadığı gözlenmiştir (Simpson ve ark., 1996).

Bakteri, virüs ve parazitler düşüklere yol açabilir; fakat TGK'ya sebep olduğu net olarak gösterilememiştir. Enfeksiyöz bir patojenin TGK'ya yol açabilmesi için vajende sürekli olması ve semptom göstermemesi gerekir. Toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes ve listeria bu şartları taşımamakta ve TGK'larda rutin TORCH taraması gerekli görülmemektedir (Yıldız, 2009).

İmmünolojik Faktörler

TGK'ların % 15'inde etyolojide otoimmün bir faktör bulunduğu gösterilmektedir (Yetman, 1996).

İmmünolojik faktörler Alloimmünite ve Otoimmünite olmak üzere 2 grupta toplanabilir.

a. Alloimmünite

Maternal alloimmun cevaptaki anormallikler TGK'ya sebep olmaktadır. Trofoblastlarda, HLA antijenleri olmamasına rağmen sitotrofoblastların sınıf 1 antijeni olan HLA-G antijenini taşıdığı gösterilmiştir (Kovats ve Main, 1990). HLA antijenlerinin olmaması ile HLA-G antijeninin olması maternal immun yanıtı engellediği öne sürülmektedir. Trofoblastlar TLX antijenleri (trophoblast-lymphocyte cross-reactive antigens) denilen antijenleri de bulundurlar (McIntyre ve Faulk, 1983). Buna göre insanlarda ve fetüste taşınan Human Lökosit Antijen (HLA) ve trofoblastlarda taşınan trofoblast-lenfosit çapraz reaksiyon veren antijen sistemi annenin antijenik yapısıyla uyumlu olmadığı halde annede çocuğa karşı immün cevap saptanamaması, antijenlerin blok faktörlerce repress edilmesinden dolayı olmaktadır. Ebeveyn ile çocuk arasında antijenik benzerlik bulunursa, blok faktörler salgılanamaz ve buna bağlı olarak anne fetusa karşı antikor üretir. Bunun sonucunda TGK oluşur.

(Atasü ve Şahmay, 2001; Therapel ve ark., 1985). Bir araştırmada kimi kadınlarda TGK'nın cinsel partnerinin değiştiği zaman olmadığı gösterilmiştir (Beer, 1986). Fakat aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur (Christiansen ve Mathieson, 1990). Ayrıca HLA sisteminde benzerlik bulunan insanlarda resesif gen bozukluklarının olduğu ve bu çiftlerin çocuklarında da hastalığın sık gözleendiği saptanmıştır. Buna bağlı olarak bu gruptaki vakaların etyolojilerinin altında gen bozuklukları olduğu düşünülmektedir (Atasü ve Şahmay, 2001; Therapel ve ark., 1985).

b. Otoimmünite

Bu hastalıklardan ilk akla gelen sistemik lupus eritematozis (SLE), TGK ile ilişkili saptanmıştır. Kimi araştırmalarda kayıp riskinin yaklaşık %20 olduğu gösterilmektedir. Düşükler genellikle 2. ve 3. trimesterde gerçekleşmektedir (Petri ve Allbritton, 1993).

Otoimmün hastalıkların saptandığı kadınlarda düşüklerin genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bazı düşük vakalarında dolaşan antikorlar gözlenmiştir. Bunlar antikorlar antifosfolipid antikorlar diye isimlendirilmektedir. İgG ve İgM yapısında olabilen bu antikorlar hücre membranındaki fosfolipidlere karşı üretilmişlerdir (Atasü ve Şahmay, 2001; Therapel ve ark., 1985). Antifosfolipid Antikor Sendromu tanısında düşük kriteri olan tek immün durumdur ve TGK vakalarının %5-15'inde gözlenir (Reindollar; 2000).

Çevresel Faktörler

TGK'dan daha çok sporadik gebelik kaybı nedenleri arasında bulunmaktadır. Alkol, sigara ve aşırı kahve tüketiminin plasental yetersizliğe neden olduğu düşünülmektedir (Amstrong ve ark., 1992).

Bunun gibi etkenler insanlardaki malformasyonların %10'nundan sorumludur (Brent ve Beckman, 1994). Malformasyonlarının yaklaşık %1'i ilaçlara, kimyasallara ya da radyasyona bağlı olabilir (Kaufman ve ark., 1980).

Hematolojik Nedenler

Gebelikte koagülasyona yatkınlık oluşmaktadır. Antepartum ve postpartum anne ölümlerinin sebeplerinden biri tromboembolik durumlardır. Kimi çalışmalarda TGK ve trombotik durumlar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Açıklayıcı mekanizmalar; trombolitik sistemin engellenmesi, plasental tromboz, plasental

enfarktüs, anormal prostasiklin metabolizması ve direkt sitotoksik etkileri içerir (Kutteh ve Triplett 2006).

2.2. Hemostaz, İnflamasyon ve Koagülasyon Sistemi

Hemostaz kan kaybının önlenmesi olarak tanımlanır. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostazdaki denge yeniden oluşturulur (Guyton ve Hall 1996).

Damar hasarından çok kısa süre sonra hemostaz süreci başlar. Hemostaz dengesinin sürdürülebilmesi için bu aşamalar uygun biçimde devam etmelidir. Primer hemostaz vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması, sekonder hemostaz ise koagülasyon sistemi olarak adlandırılır. Çünkü günlük yaşamda oluşan endotel hasarının onarımı için vasküler ve trombosit tıkaçın oluşum mekanizmaları yeterli olurken, daha geniş hasarlarda kan kaybını önlemede koagülasyon sürecine gereksinim vardır (Rubin ve ark.,1993; Morgan ve ark., 2008).

Trombosit tıkaçı oluşumundan sonra koagülasyon yolu 3 ana basamaktan oluşur (Şekil 1) (Greer ve ark.,2004):

1. Protrombin aktivatörü' nün (PA) oluşması
2. Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi
3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi

2.2.1. Protrombin aktivatörünün oluşması

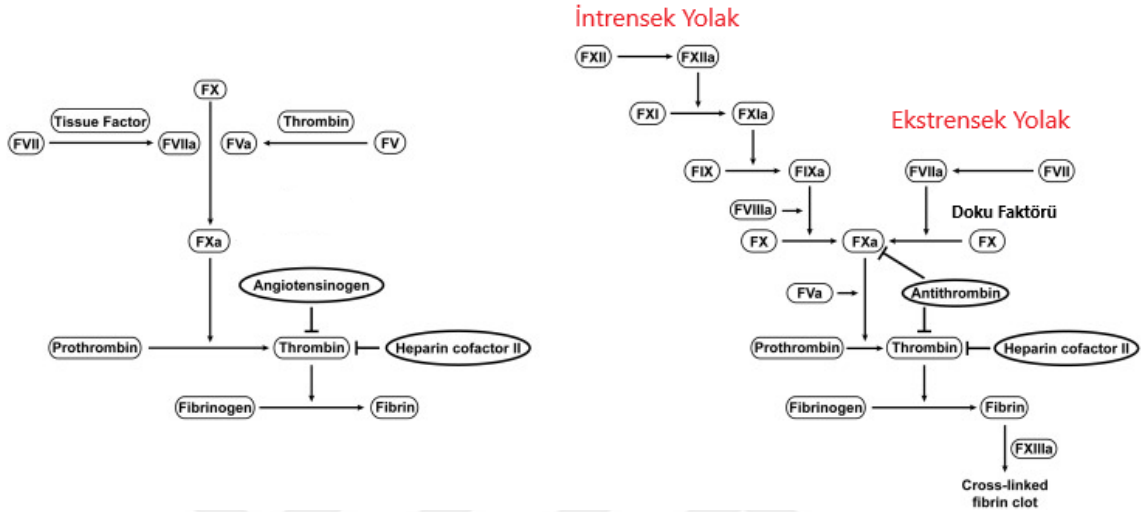
Kanın hasar görmüş endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajenle teması olduğunda, pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olurlar ve PA oluşumunu sağlar. PA iki yolla oluşturulur.

- a) Ekstresek Yol
- b) İntresek Yol

Ekstresek yol

Doku faktörü kompleksi travmatize dokudan salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile lipoprotein kompleksinden oluşur. Ardından kanda bulunan FVIIa ile doku faktörü kompleks yaparak FX'u FXa' ya çevirir. Pıhtılaşma sürecinde olmasa bile kanda az miktarda da olsa FVIIa bulunmaktadır. FXa, daha fazla FVII'nin F VIIa'ya dönüşümünü katalizleyerek ekstresek yolun aktivasyonunu hızlandırır. FXa fosfolipidlerle beraber Ca varlığında FV'e bağlanarak

protrombin aktivatörü' nü meydana getirir. Bu kompleks içindeki FV inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin etkisiyle FV aktive olur(Şekil 1). Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin tüm olayı hızlandırır (Meegdes ve ark.,1988; James ve ark., 1999).



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı (Wang ve ark.,2014'dan uyarlanmıştır).**FXII:** Faktör 12,**FXIIa:** Aktif Faktör 12, **FXI:** Faktör 11, **FXIa:** Aktif Faktör 11, **FIX:** Faktör 9, **FIXa:**Aktif Faktör 9, **FVII:** Faktör 7, **FVIIa:** Aktif Faktör 7, **FVIIIa:** Aktif Faktör 8, **FX:** Faktör 10, **FXa:** Aktif Faktör 10, **FV:** Faktör 5, **FVa:** Aktif Faktör 5

İntrensek yol

Kanın, damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması, iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine neden olur. Bu faktörler FXII ve trombositlerdir. Trombositlerden, daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında görev alacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. FXII ise aktif formu olan FXIIa'ya dönüşür. HMWK (high-molecularweight-kininogen) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI'in F XIa'ya dönüşümünü sağlar. F XIa, F IX'un F IXa'ya dönüşümünü katalizler. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca varlığında F X'u F Xa'ya çevirir (Şekil 1). F Xa da, aynen ekstrinsek yoldaki gibi, trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F V'e Ca varlığında bağlanır ve “protrombin aktivatörü” nün oluşumunu sağlar (Fainoi ve ark.,1993). Damar hasarını olduktan sonra pıhtılaşma ekstrinsek ve intrinsek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Ekstrinsek yolu doku faktörü başlatırken, intrinsek yolu F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması başlatır (Price ve Ridker, 1997).

Ekstresek ve intrinsek yollar arasındaki en belirgin farklardan biri ekstresek yolun etkilerinin bir kez başlatıldığında devamının yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile plazmada bulunan F X, F VII ve F V miktarları ile sınırlandırılabilmesidir (Price ve Ridker, 1997).

2.2.2. Protrombinin trombine çevrilmesi

Protrombin aktivatörü ortamda yeterli Ca varlığında, protrombinin trombine dönüşümüne neden olur ve trombin, 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine dönüşümünü sağlar. Buna göre kan pıhtılaşmasındaki hız, genellikle protrombin aktivatörünün oluşum hızıyla sınırlıdır, çünkü bu kısımdan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (Meegdes ve ark., 1988).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli bir göreve sahiptir. Çünkü hasar gören dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri protrombinin birçoğu ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın hızlıca oluşmasını sağlayarak gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumuna neden olur (Meegdes ve ark., 1988).

2.2.3. Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Trombin proteolitik etkisi olan bir enzimdir. Her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan “fibrin monomeri” ni meydana getirir. Böylece fibrin monomer molekülleri çok kısa süre içinde uzun “fibrin iplikçikleri” ne dönüşürler (Kireççi, 2005). Bu dönüşümün ilk aşamasında, fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalent hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapamadığı için oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Birkaç dakika içinde fibrin ağını güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin stabilize edici faktör” (FXIII) adı verilen, normalde kanda az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salınan bir madde bu işlemi sağlar. FXIII bu işlevi yerine getirmesi için ilk önce trombin tarafından aktif olması gerekir. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalent bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlar. Böylece fibrin ağının yapısı kuvvetlendirilir (Guyton AC ve Hall, 1996).

2.3. Fibrinoliz

Fibrinoliz, fibrin pıhtısının parçalanmasıdır (Cesarman-Maus, 2005). Tromboz oluşumunu engelleyen fibrinolitik sistem ile normal durumlarda fibrin oluşumu ile sonlanan koagülasyon sistemi denge halindedir. Sistem içinde yer alan faktörlerden birinin veya birkaçının etkinliğinde azalma veya artması durumunda hemostazın sağlanamamasına veya tromboz oluşumuna sebep olabilir (Ashby ve ark., 1990; Mann ve ark., 1992).

2.4. Gebelik Boyunca Gelişen Koagülasyon Değişiklikleri

Gebelik sırasında koagülasyonda değişiklikler oluşabilir. Antikoagulan faktörlerdeki azalma ve fibrinolizdeki değişiklik ile geçici olarak hiperkoagülabilité durumu meydana gelmektedir. (Bernstein ve ark., 2001).

Annenin kan hacminde ilk trimesterden itibaren yükselme başlar ve ikinci trimesterden itibaren, kan hacmi gebelik öncesine göre yaklaşık %15 lik yükselme gösterir (Bernstein ve ark., 2001). Son trimesterde artış hızı azalır. Gebelikte değişen plazma hacmi ile birlikte trombüs mekanizmasındaki değişiklikler ile trombüs gelişimine bir yatkınlık meydana gelir (Çakıroglu, 2011).

Pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler gözlenir. Prokoagulan faktörlerden Faktör I, VII, VIII, IX ve X artmaktadır. Faktör II, V ve XII değişmez veya hafif artar. Faktör XI ve XIII seviyeleri azalır (Lockit,1997; Johnson, 1997).

Plazma fibrinojen (faktör I) miktarı ilk trimesterde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde en üst seviyeye ulaşır ve bu değer gebelik öncesi dönemden % 50 fazladır. Fibrinojendeki bu artış, gebelik sırasında görülen eritrosit sedimentasyon hızının da artmasına neden olur (Ozanne, 1983).

Gebelik sırasında fibrinolitik süreçle ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Örneğin, normal seyirli bir gebelik süresince tPA aktivitesi azalma seyri göstermektedir. Ayrıca tPA'yı inhibe eden ve plazmin tarafından fibrin yıkılımını düzenleyen plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ) tip I ve PAİ Tip 2 gebelik boyunca artar (Mc Coll ve ark.,1999). Eldeki bu sonuçlar fibrinolitik sistemin zayıfladığını gösterebilir (Robb ve ark., 2009).

Normal gebelik seyrinde trombositlerde de bir değişiklik gözlemlenir (Baker ve Cunningham 1999). Azalmış trombosit sayıları hemodilüsyonun bir sonucu olabilir. Bununla birlikte, dolaşımda daha genç ve daha büyük trombositlerin oranında artışa yol

açan, artmış trombosit tüketimi de gözlemlenir (Tygart ve ark., 1986). Bu görüşü destekleyen başka bir çalışma da gebeliğin ortalarından başlayarak tromboxan A2 üretiminin arttığı ve bunun trombosit agregasyonunu arttırabildiği gösterilmiştir (Hayashi ve ark., 2002).

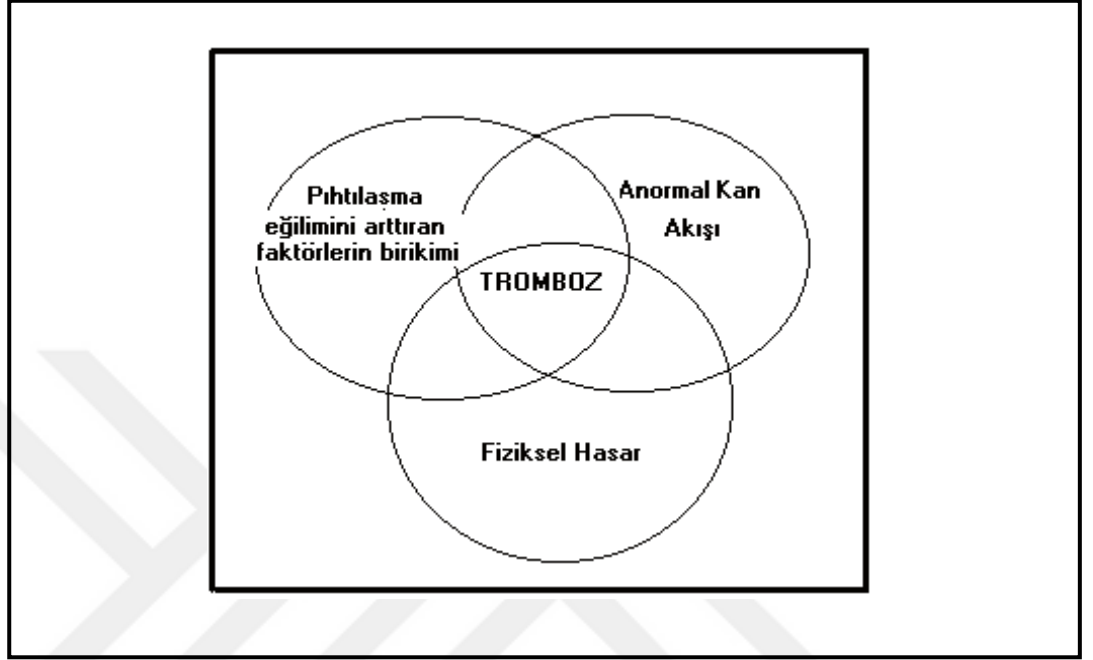
Postpartum dönemde gebelikle değişen hemostatik süreç hızlıca gebelik öncesi döneme döner. Farklı parametreler içerisinde en hızlı değişeni ise fibrinolitik aktivitedir. Plasentanın ayrılması ile birlikte fibrinolitik aktivite hızla artar. Postpartum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAİ seviyelerinin hızla düşmesinin yanısıra tPA artışı da sorumludur. tPA düzeylerindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plasentanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (Çakıroğlu, 2011).

2.5. Trombofili

Trombofili (Thrombo-philia: trombozu sevme) tromboza yatkınlık gösteren durumları tanımlamada kullanılan bir ifadedir. (Paidas, 2004). Kan damarları ya da kalp içerisinde kanın elementlerinin anormal bir biçimde pıhtılaşmasına tromboz, oluşan pıhtıya ise trombüs olarak adlandırılır. Trombüsün bağlı olduğu yerden kopup, dolaşımında serbestçe hareket etmesi tromboemboli olarak isimlendirilir (Handın, 2001). Tromboemboli, kan akımı ve basıncının düşük olduğu venöz sistemde ve/veya kan akımı basıncının yüksek olduğu arteriyel sistemde meydana gelmektedir. Arteriyel ve venöz tromboz arasında; trombüs içeriğindeki değişiklikler (venöz sistemde fibrince zengin, arteriyel sistemde trombositlerce zengin) ve arteriyel trombozdaki damar hasarının varlığı gibi bazı farklılıklar bulunsa da her ikisinin patogenezinde ortak temel mekanizmaların görev aldığı bilinmektedir (Lane ve Grant, 2000).

Trombozun gelişiminde, kan akımının yavaşlaması oldukça önemlidir. Staz durumunda ve kan akımının girdap biçimindeki hareketleri oluşturduğu bölgelerde, kanın laminar akımı bozulmakta ve kan hücreleri aksiyal bölgeden perifere, endotel hücrelerin yanına gelmektedir. Aksiyal akım sırasında ilk ayrılanlar trombositlerdir. Endotel lezyonu olduğu zaman, trombositler endotel üzerine yapışarak kümelenmeye başlamaktadır. Trombositlerden sonra olaya lökositler ve eritrositler eklenmektedir. Bir süre sonra trombositler parçalanarak pıhtılaşma olayını tetikleyen maddelerin açığa çıkmasıyla trombüs gelişimi gözlenmektedir. Bu tip trombozlar sıklıkla kan akımının yavaşladığı alt ekstremitte venlerinde daha sık görülebilmektedir (Handın, 2001).

Gebelik, “Virchow triadı”nda bahsi geçen venöz staz, vasküler zedelenme ve hiperkoagülabilité hadiselerinden hepsinin birlikte olabildiği bir durumu ortaya çıkarmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Virchow triad'ı (Symons, 2001'dan uyarlanmıştır).

2.5.1. Trombofili Nedenleri

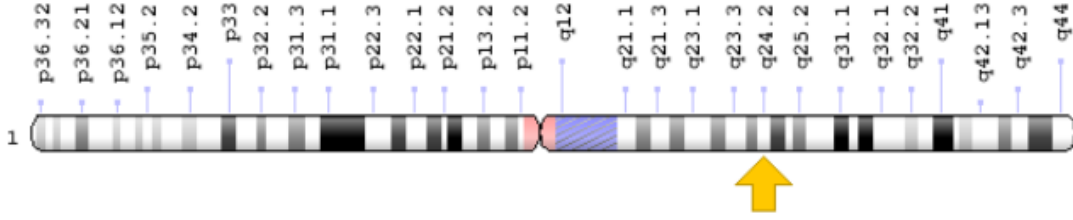
Pıhtılaşma inhibitörlerinde ve fibrinolitik sistemde rol oynayan proteinlerin eksikliği ya da fonksiyon bozukluğunda, tromboza eğilim gözlemlenir. Tromboz oluşumunu kolaylaştıran klinik durumlar başlıca ikiye ayrılır. Birincisi, genç yaşta ortaya çıkan ve herediter geçiş gösteren primer (kalıtsal) trombofili durumları, ikincisi her yaş grubunda ortaya çıkabilen risk faktörleri ile birlikte görülebilen tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı sekonder (edinsel) trombofili durumlarıdır (Kılbaş, 2007).

Kalıtsal Trombofili Nedenleri

- FV Leiden varyantı (FVL)
- Protrombin (FII) gen varyantı (PTM G20210A)
- Faktör XIII V34L Varyantı
- Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Varyantları
- Protein C eksikliği

- Protein S eksikliği
- Aktive protein C rezistansı (APCR)
- Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1)
- Antitrombin III eksikliği

a. **FV Leiden Varyantı:** 1992 yılında Cripe ve arkadaşları tarafından tariflenen *FV* geni 1q23-q25 bölgesinde yer almaktadır (Şekil 3). Genin toplam uzunluğu 80 kilobazdır, 24 intron ve 25 ekzondan meydana gelir. Ekzon uzunlukları 72 ile 2820 baz arasındadır.



Şekil 3. 1. kromozom üzerine yerleşimli *FV* gen bölgesi (<https://ghr.nlm.nih.gov>'dan uyarlanmıştır).

Varyanta uğramış Faktör V'e "*Faktör V Leiden*" adı verilmiştir ve bu varyantlar içinde en iyi bilinen ve en yaygın olanıdır. *FV* Leiden Aktif Protein C (APC) Direnci olarak adlandırılmaktadır (Zehnder ve ark., 1999; Akar ve ark., 2000).

1993 yılında Dahlback ve arkadaşları herediter trombofilisi olan bazı hastalardan alınan örneklerde APC' nin antikoagülan etkisine karşı dirençli olduğunu tesbit etmişlerdir. APC rezistansı olarak adlandırılan bu bozukluğun tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtsal trombozun en sık nedeni olduğu gösterilmiştir (Brenner ve ark., 1997). Bu varyant genin ürününün fonksiyon kaybına değil kazanımına neden olur. *FV* geni 10. ekzonunda 506. aminoasidi kodlayan kodonda guanin olan 1691. nükleotidin adenine çevrilmesi sonucu arginin glutamine dönüşür. Bunun sonucu olarak *FV*'in doğal antikoagulan protein C-protein S sistemine karşı duyarlılığı azalır ve *FVa* APC tarafından inaktif edilmeye karşı dirençli duruma gelir. *FV* Leiden varyantı otozomal dominant kalıtılır ve APC direncinin %90-95'inden sorumludur (Şamlı, 2007).

Farklı çalışmalarda kalıtsal risk faktörleri ile preeklampsi, açıklanamayan tekrarlayan fetus kaybı, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği gibi

komplikeyonlu gebelikler arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. (Kupferminc ve ark., 1999, Kupferminc ve ark., 2000, Dekker, 1995).

Prochazka ve ark. abruptio plasenta olgularında, sağlıklı gebelere benzer oranda *FV* leiden varyantı olduğunu göstermişler (Prochazka ve ark., 2003).

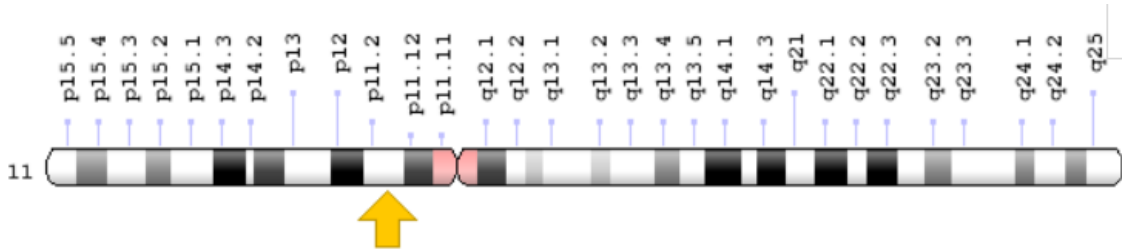
Heterozigot *FV* Leiden varyantı tromboz riskini 7-10 kat artırırken, homozigot olanlarda bu risk 50-100 kat arttırdığı ayrıca gösterilmiştir (Friedline ve ark., 2001). Toplumdaki heterozigot bulunma sıklığı ise %0.05 olarak bulunmuştur. (Rosen ve Sturk, 1997).

FV Leiden varyantı taşıyıcılığında tekrarlayan gebelik kayıpları olanların kontrol gruplarına göre fetal kayıp ve ölü doğum riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Rai ve ark., 2002). Heterozigot varyantı olan ve edinsel aktive Protein C rezistansı olanlarda ise fetal kayıp ve abortus için iki kat artmış bir risk bildirilmiştir. (Rai ve ark., 2002).

b. *FII (Protrombin) G20210A Varyantı:* *Protrombin*, karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. *Protrombin* geninin 3'-untranslated bölgesindeki G20210A polimorfizmi tanımlanarak, bunun plazmada artmış PT düzeyleri ve tromboza eğilimle birlikte olduğu belirtilmiştir. (Poort ve ark., 1996).

Protrombin geni 11. kromozomun sentromere yakın kısmında, 14 ekzon ve 13 introndan oluşmuş ve 21 kb uzunluğundadır (şekil 4).

Protrombin FXa/Va kompleksi ile 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir. Böylece katalitik domain olan trombin ile plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan protrombin fragman 1.2 meydana gelir (Goodnight ve Griffin, 2000).

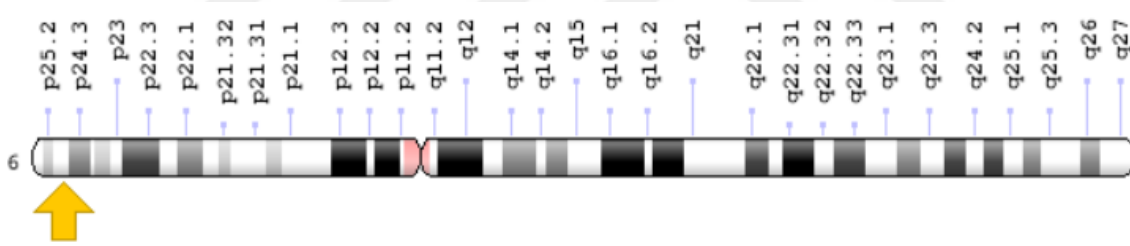


şekil 4. 11. kromozom üzerine yerleşimli F2 gen bölgesi (<https://ghr.nlm.nih.gov>'dan uyarlanmıştır).

Protrombin G20210A varyantı otozomal dominanttır ve *Protrombin* geninin 20210 pozisyonundaki guanin bazının adenine değişimi sonucunda oluşur. (Sucak,

2000). Bu varyantın protrombin sentezini mRNA ve protein sentezi düzeyinde artırması plazma protrombin miktarını çoğaltır. Bu varyant normal kontrollere göre %30 daha fazla serum protrombin seviyelerine sebep olur. (Gerhardt ve ark., 2000). Protrombin miktarı 115 IU/dl'nin üstünde olduğunda tromboz riski iki kat artar (Namel, 2009).

c. Faktör XIII V34L Varyantı: Faktör XIII (FXIII), fibrin stabilize edici faktör olarak adlandırılır. Koagülasyon yolağının son aşamasında, fibrin stabilizasyonundan sorumlu olan bir enzimdir. FXIII, inaktif formda taşıyıcı görevi yapan B alt ünitesi ile aktif form olan A alt ünitesinden oluşur ve trombin aktivitesinde görev alan ve A alt biriminde birçok varyantı tanımlanmış olan bir proteindir. Koagülasyon kaskadının sonuç fazında trombin ve Ca yoluyla aktive edilir. Trombin, FXIII-A'nın N terminal ucundan Arginin 37-Glisin 38 peptid bağımlı ayırır. Sonrasında Ca varlığında FXIII-B alt birimi ayrılarak FXIII aktif hale gelir. Aktif FXIII fibrin monomerleri arasında kovalent bağlar oluşturur. İn vitro ile in vivo çalışmalarda, B alt grubu sentezinin genellikle hepatositte, A alt-grubunun ise kemik iliğindeki trombosit ve monosit prekürsör hücrelerinden sentezlendiği bildirilmiştir (Takahashi, 1998).



Şekil 5. 6. kromozom üzerine yerleşimli F13A1 gen bölgesi (<https://ghr.nlm.nih.gov>'dan uyarlanmıştır).

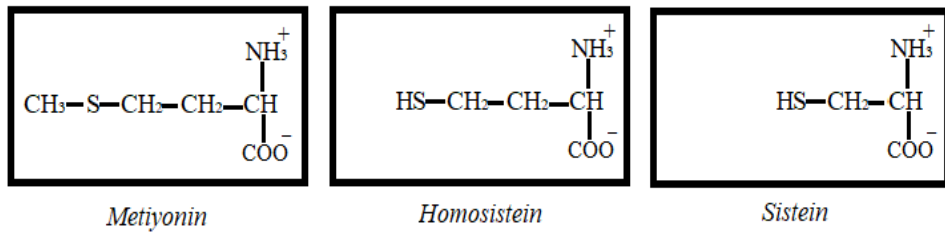
FXIII'ün A ve B alt birimleri sırasıyla kromozom 6p24-25 ve kromozom 1q31-31'de lokalizedir (Wells ve ark., 2006), (Şekil 5). F XIII A'yı kodlayan genin ekzonunda karşılaşılan G-T transisyonu FXIII'ü kodlayan genlerde en sık karşılaşılan varyanttır. Bu varyant FXIII geninin 34. pozisyonunda A alt biriminde Valinin (V) Lösin (L) dönüşmesine neden olmakta ve trombinin FXIII üzerinde proteolitik aktivite gösterdiği bölgeyi etkileyerek FXIII'ün aktive edilmesini engellemektedir. Varyantın popülasyondaki yaygınlığı nedeniyle FXIII Val34Leu varyantı olarak tanımlanır (Anwar ve ark., 1999). FXIII V34L varyantının östrojenin protrombinik etkilerini ve

dolayısı ile menapoz sonrası dönemdeki arteriyal trombotik olayların replasman terapisinde hastaya iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (Dossenbach-Glaninger ve ark., 2003).

FXIII eksikliği, plazmadaki fibrin monomerlerinin çapraz bağlanmasında yetersizlik oluşturmuştur. Çoğunlukla travmadan 12 ila 36 saat sonra kanama, zayıf yara iyileşmesine yol açabilir. Bunun yanında *FXIII* eksikliği, doğumdan hemen sonra oluşabilecek göbek kord kanaması, gecikmiş kord ayrılması, sünnet sonrası oluşan ciddi kanamalara da neden olabilir (Anwar, 1999).

Fibrinojen konsantrasyonları normalden daha düşükse, kadınlarda TGK gelişimi için risk faktörü olarak *FXIII* V34L önemini ifade eden yayınlarda bulunmaktadır (Dossenbach-Glaninger ve ark., 2013).

d. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Varyantları ve Hiperhomosisteinemi: *Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)*, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. Kromozom 1p36.3'de konumlanan insan *MTHFR* geni, 656 aminoasitten oluşan *MTHFR* enzimini kodlar (Rosenblatt, 2001). *MTHFR*, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5- metil THF) çevirir. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu oluşturur. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılır ve pürin sentezi içinde 10-formil THF'a okside olmaktadır (Şekil 7). *MTHFR* geninde oluşan varyant (en yaygını C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan *MTHFR* aktivitesiyle, 5- metil THF seviyesi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein seviyesi yükselmektedir. *MTHFR* geninde görülen bu varyantlar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur. (Daly ve ark., 1999; Homberger ve ark., 2000; Stern ve ark., 2000)



Şekil 6. Metiyonin, homosistein ve Sisteinin kimyasal yapısı (Koç, 2007'den uyarlanmıştır).

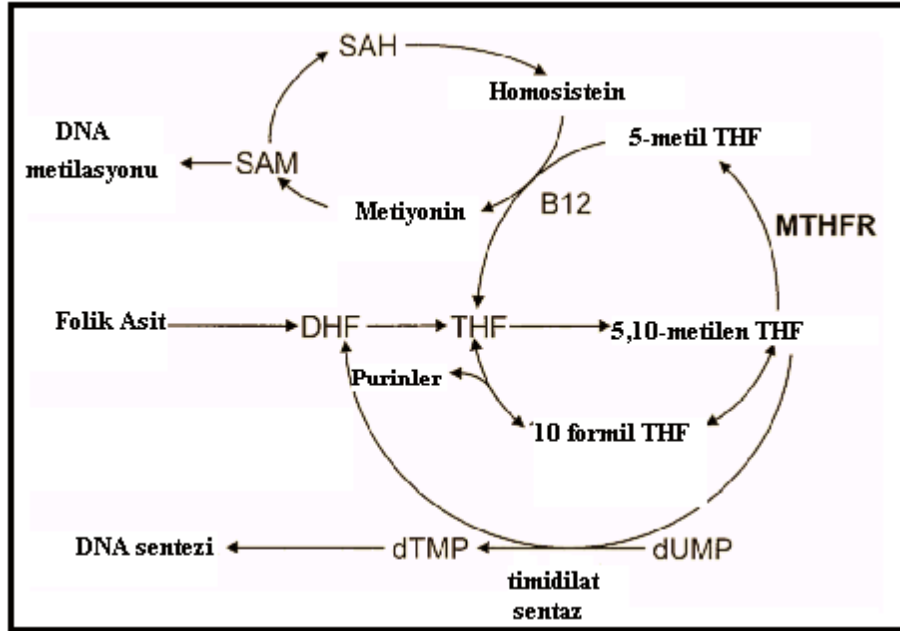
MTHFR C677T polimorfizminde, *MTHFR* enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e dönüşmesi ile meydana gelen bir varyant bulunur. Bu varyantın sonucu olarak *MTHFR* aktivitesi azalır (Şekil 6). *MTHFR* C677T varyantının, kardiovasküler hastalıklar, endometrial kanser, Down sendromu, nöral tüp defektleri, meme ve inme gibi hastalıklarda risk oluşturduğu açıklanmıştır. *MTHFR* varyantı ile ilgili kromozom kusuru birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada *MTHFR* C677T ve metiyonin sentaz enzimlerinin kombine varyantlarında trizomi 21 riskinin arttığı bulunmuştur. (Coppede ve ark., 2009).

MTHFR geninde belirlenen diğer bir varyant da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in → C (Sitozin)'e değişimi sonucu oluşan varyanttır. Bu varyantta da diğer varyant tipinde olduğu gibi *MTHFR* aktivitesi azalır. A1298C varyantı plazma homosistein artışını, C677T varyantı kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu varyantın önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada *MTHFR* A1298C varyantının, fetal kromozomal anomalilerle ilişkili spontan gebelik kayıplarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark., 2011). Down sendromlu çocukların annelerindeki *MTHFR* enziminin 677 veya 1298 varyantlarını araştıran bir metaanalizde bu sendrom ile 677 varyantının bir ilişkisi saptanırken 1298'de ise aynı ilişki saptanamamıştır (Victorino ve ark., 2014). A1298C ve C677T varyantının sıklığı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. A1298C ve C677T varyantlarının birlikte heterozigot olduğu durumda, *MTHFR* enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot olduğu durumlardaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır (Dikmen ve ark., 2004).

Homosistein, metiyoninden metabolize olan bir aminoasittir. Homosistein, 5-metil tetrahidrofolat varlığında, B12'ye bağımlı metiyonin sentaz (MS) tarafından metiyonine çevrilmektedir. Sonrasında ise 5,10-metilen tetrahidrofolat, *MTHFR* ile 5-metil tetrahidrofolata indirgenmektedir. Betain-homosistein metil transferaz aracılığıyla karaciğer ve böbrekte homosisteinin yeniden metilasyonu sağlanmaktadır. (Keijzer ve ark., 2002). Beslenme ile alınan metiyonin, metiyonin siklusunda S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşmektedir. Bu reaksiyonda meydana gelen diğer bir ürün, S-adenozil homosistein hidrolaz tarafından, homosistein ve adenezine hidrolizlenen S-adenozil homosistein (SAH)'dir. (Keijzer ve ark., 2002) (Şekil 6).

Homosistein, günümüzde kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferel vasküler hastalıklar için büyük bir risk faktörü olarak görülmektedir (Vanderput ve ark., 1998).

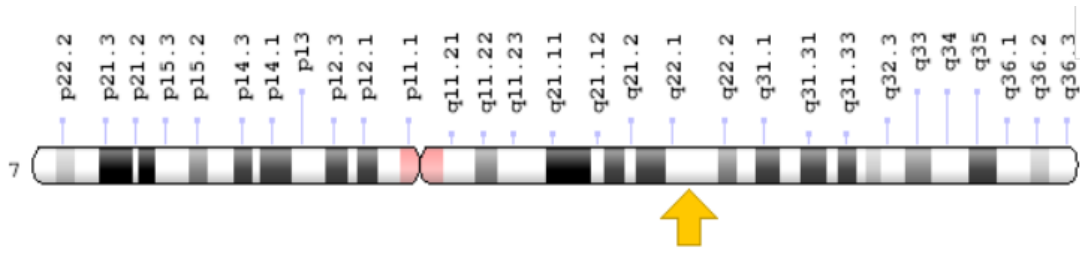
Homosistein, arterlerdeki düz kas hücrelerinde DNA sentezini arttırarak, arterosklerotik hastalıkların meydana gelmesine sebep olur (Deb Hejler ve ark., 1996). Yüksek plazma homosistein seviyelerinin, DVT için risk faktörü olduğu gösterilmektedir (Tsay ve ark., 1994). Kadınlarda, hiperhomosisteineminin nöral tüp kusurlu çocukların doğumuna ve tekrarlı düşüklere sebep olduğu bildirilmektedir (Dölek, 2004).



Şekil 7. Homosistesin metabolizmasında folik asit, *MTHFR*, S-adenozil metiyonin (SAM), S-adenozil homosistein (SAH), dihidrotetrafolik asit (DHF) ve tetrahidrofolik asit (THF)'in işlevlerinin gösterilmesi (Skibola, 1999'dan uyarlanmıştır).

h. Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (*PAI-1*): İnsan Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip 1 (*PAI-1*) doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz (uPA) proteazlarını inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür (Mottonen, 1992). Fibrinoliz yolağında denge unsurlarından birisidir. En önemli görevi fibrinolitik aktiviteyi azaltmak ve bu yolla fibrin birikimi sağlamaktır (Henry, 1997). Serpin-1 olarak da tanımlanır. *PAI-1*, proteaz inhibitörlerinin serpin ailesine ait 379 aminoasitlik ve 45-kDa'luk bir glikoprotein yapıdadır (Magdoud, 2013). *PAI-1* geni 7. kromozomda konumlanmıştır

(7q21,3-q22) (Şekil 8). *PAI-1*'in aterotromboz oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalar olup koroner kalp hastalarında dolaşımdaki *PAI-1* düzeyi yüksek tesbit edilmiştir (Juhan-Vague, 1997). *PAI-1* 4G aleli 5G'ye oranla transkripsiyonel olarak daha aktiftir. *PAI-1* 4G/5G polimorfizminin inme olaylarıyla ilişkili olduğuna dair bulgular vardır (Attia, 2007). Değişik çalışmalarda elde edilen veriler *PAI-1* genindeki 4G/4G varyantının kalıtsal bir koroner risk faktörü olduğunu ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı ve miyokardial iskemiye neden olabileceğini düşündürmektedir (Su ve ark., 2006; Margaglione ve ark., 1998).



Şekil 8. 7. kromozom üzerine yerleşimli *PAI-1* gen bölgesi (<https://ghr.nlm.nih.gov>'dan uyarlanmıştır).

PAI-1 değişik kanser türlerinde kanser hücrelerinin bazal laminaya invazyonunda önemli rol oynayan metalloproteinaz aktivitesini etkilemekte, perivasküler boşluktan tümör dokusuna endotelial hücre migrasyonunu artırarak anjiogeneze sebep olmaktadır. Bu durum *PAI-1*'in kanser progresyonuna katkısını açıklamaktadır (Isogai, 2001). *PAI-1* aktivitesinin trombozla bağlantısı olması sebebiyle gebelikte anne dolaşımını, dolayısıyla plasental dolaşımı da etkileyebilir. Bu bağlamda, *PAI-1* aktivitesinin daha yüksek olduğu 4G/4G varyantının gebelik kayıplarıyla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (Yıldırım ve ark., 2014).

Edinsel Trombofili Nedenleri

Antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritamosus, miyeloproliferatif hastalıklar, nefrotik sendrom, diabetes mellitus ve Cushing gibi endokrinolojik hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Behçet hastalığı ve ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıklar, maligniteler, karaciğer hastalıkları ve heparine bağlı trombositopeni kazanılmış trombofili sebeplerinden bazılarıdır (Lockwood, 1989).

Antifosfolipid Sendrom kendine özgü klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün bir hastalık olarak ifade edilmiştir. Bu hastalarda tekrarlayan düşüklere daha

çok rastlanılmaktadır. Aynı zamanda antifosfolipid sendromlu hastaların gebeliklerinde preeklampsi ve plasental yetmezlik görülme riski normal popülasyona göre artış göstermektedir. Antifosfolipid sendromun düşükle sonuçlanmasının nedeni trofoblast gelişiminin yetersizliğine bağlı fetoplasental dolaşımın bozulmasıdır (Lockwood, 1989).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na tekrarlayan gebelik kaybı şikayeti ile başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya en az iki ya da daha fazla gebeliği 20. haftadan önce spontan olarak sonlanan, 18-45 yaş arası, 191 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri arasında; tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilecek biyokimyasal gebelik, dış gebelik, uterin anomali varlığı, kromozom anomalisi, kronik sistemik hastalık varlığı ve akraba evliliği kabul edildi.

Hasta dosyaları taranarak, hastaların yaşı, abortus sayıları, canlı doğum sayıları kaydedildi. Nükleus programından anamnez taraması yapılarak sistemik hastalık varlığı sorgulandı.

Trombofili paneli (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *PAI* 4G/5G, *FXIII* V34L, *FV* G1691A Leiden ve *Faktör II* (protrombin) G20210A) varyantlarının analizi için öncelikle hastalardan EDTA'lı tüpe 200 ul periferik kan alınmış ve QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc., Almanya) kullanılarak DNA izolasyonu yapılmış ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) aşamasına kadar -20° C'de saklanmıştı. GML SNP trombofili paneli kiti (Genomed, İsviçre) protokolüne göre multipleks PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve prob ligasyonu reaksiyonu gerçekleştirilmişti. Elde edilen DNA fragmanları ABI 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems Co. Ltd., ABD) ile kapiler elektroforez kullanılarak ayrılmış ve sonuçlar GeneMapper 5.0 yazılımı (Applied Biosystems Co. Ltd., ABD) kullanılarak analiz edilmişti.

Tekrarlayan gebelik kaybı hastalarında çalışmadaki her bir gendeki varyant görülme sıklıkları belirlendi. İlgili gen bölgelerinin genotiplendirmesi (wild type, heterozigot, homozigot) yapıldı ve bu genotipler ile düşük sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak (Mann-Whitney U testi) değerlendirildi.

Hastalar düşük sayısına göre iki gruba ayrıldı. 2 düşüğü olan hastalar Grup 1, ≥ 3 düşüğü olan hastalar Grup 2 olarak adlandırıldı. Bu gruptaki hastalar çalışmadaki her bir gen için wild type, heterozigot ve homozigot genotiplemesine göre sınıflandırıldı. Sonrasında her bir gendeki varyant sıklığı, grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel (Ki-kare testi) olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızdaki hastaların gen bölgelerinin genotipi belirlendi ve her gen için bu genotipler wt:0, heterozigot:1, homozigot:2 olmak üzere puanlandırıldı ve hasta için total bir skor oluşturuldu (Skor 1). Skor 1 ile düşük sayısı arasındaki ilişki istatistiksel (Pearson Korelasyon testi) olarak değerlendirildi. Ek olarak yalnız *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C ve *FV* G1691A Leiden'teki genotipler için yine total bir skor oluşturuldu ve Skor 2 grubu olarak tanımlandı. Skor 2 ile düşük sayısı arasındaki ilişki istatistiksel (Pearson Korelasyon testi) olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Retrospektif tanımlayıcı olarak planlanan bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package For Science Studies) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak Ki-kare, Pearson korelasyon ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

3.2. Etik Onay

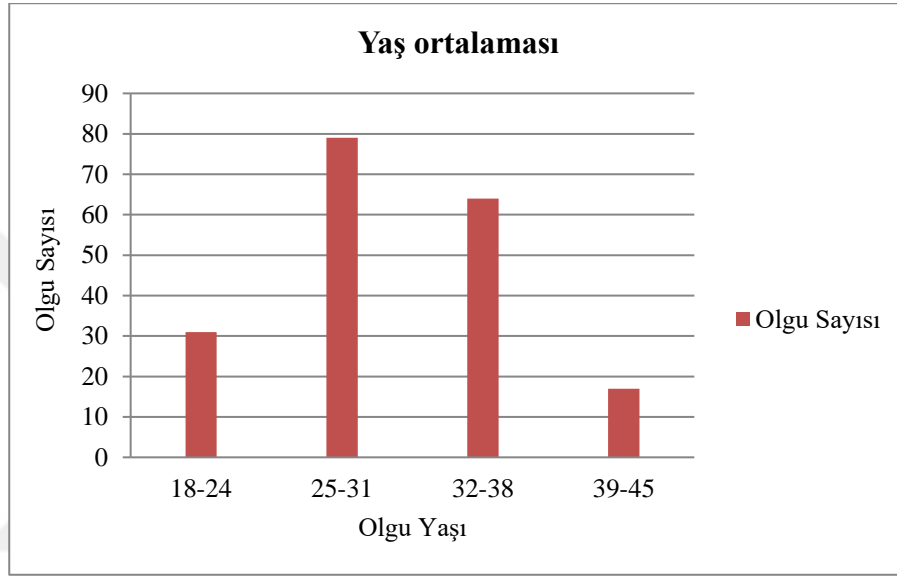
Çalışmanın etik kurul onayı "Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından 07.02.2019 tarihinde incelenerek B.30.2.ODM.0.20.08/137 protokol numaralı yazı ile verilmiştir. (Karar No: OMÜ KAEK 2019/120); (EK-1).

4. BULGULAR

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan 191 kadın hasta değerlendirildi.

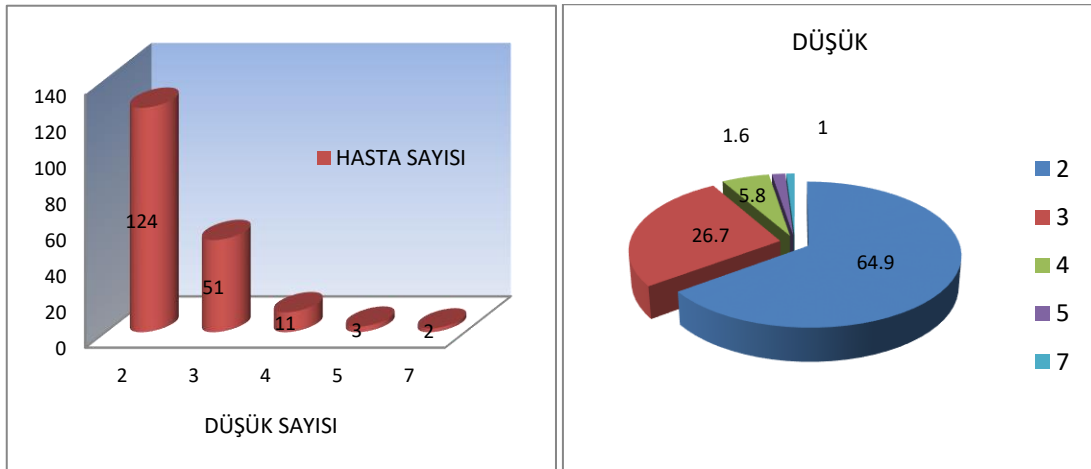
4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı:

191 hastanın yaş ortalaması 30 yıl olarak hesaplandı. 18-24 yaş arası 31, 25-31 yaş arası 79, 32-38 yaş arası 64, 39-45 yaş arası 17 olgu saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

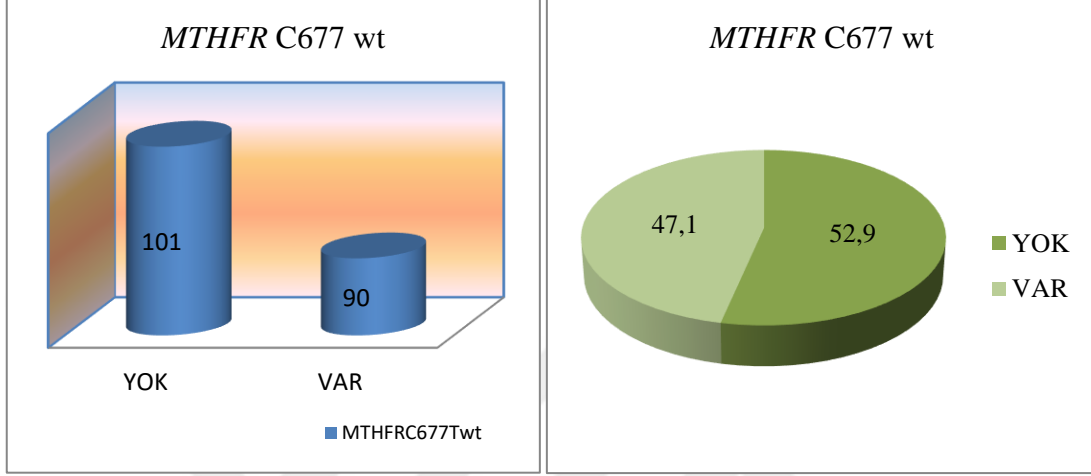
Hastaların ortalama tekrarlayan düşük sayısı 2,48 olarak saptandı. Olgularda frekans olarak en sık 2 düşük gözlenirken, en az 7 düşük gözlemlendi (Şekil 10).



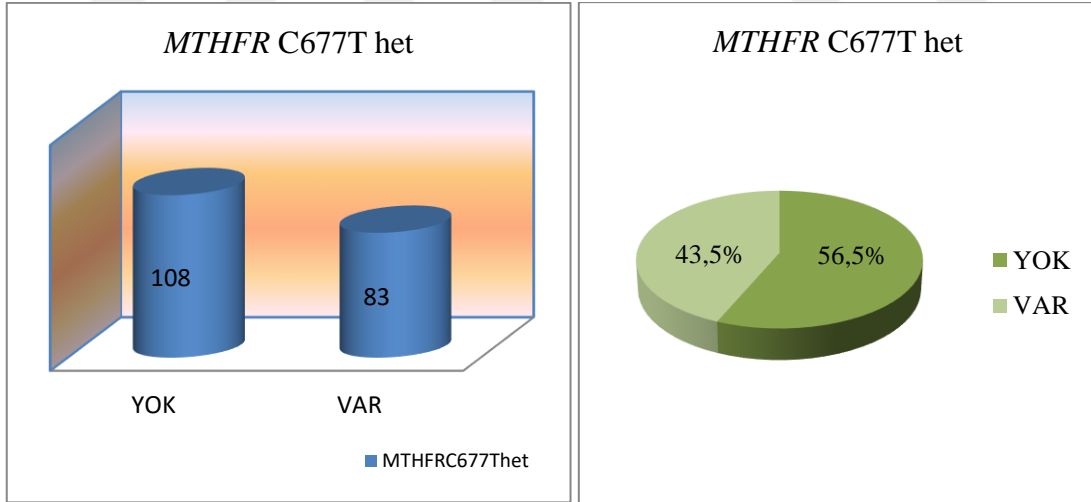
Şekil 10. Hastaların düşük sayılarına göre dağılımı

4.2. Hastalardaki varyasyon dağılımları

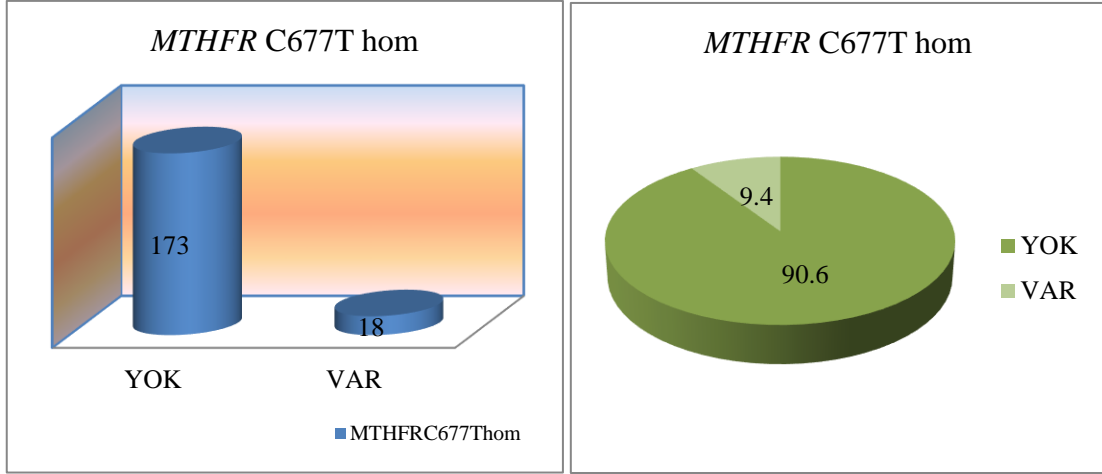
191 hastanın 18'inde (%9,4) *MTHFR* C677T homozigot varyantı, 83'ünde (%43,5) *MTHFR* C677T heterozigot varyantı, 90'nında (%47,1) ise *MTHFR* C677T wild type tespit edilmiştir (Şekil 11, Şekil 12, Şekil 13).



Şekil 11. *MTHFR* C677T wild type gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

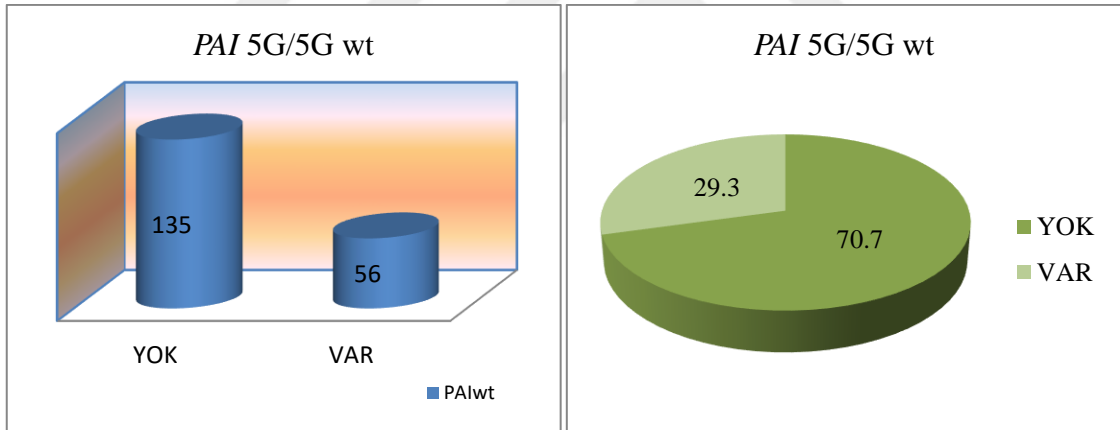


Şekil 12. *MTHFR* C677T heterozigot varyantı gözlenen hasta sayısı ve dağılımı

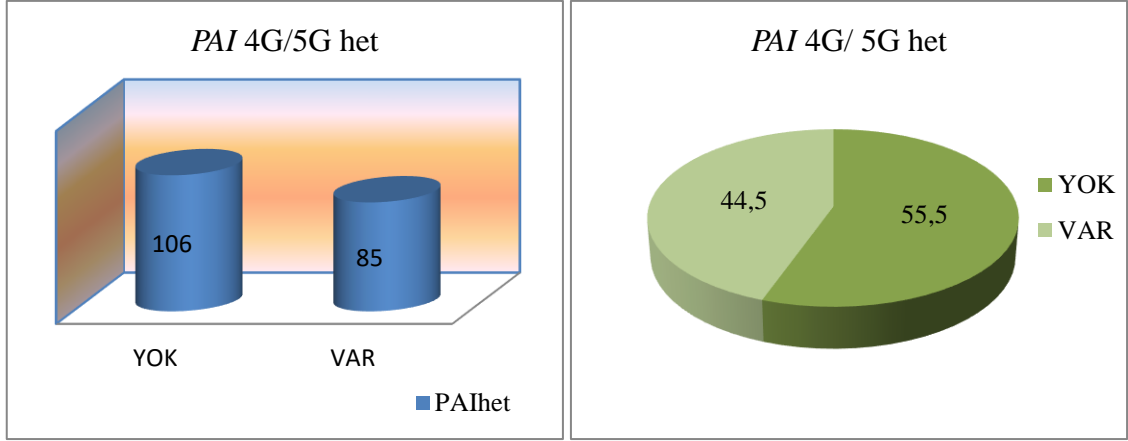


Şekil 13. MTHFRC677T homozigot varyant sayısı ve oranı

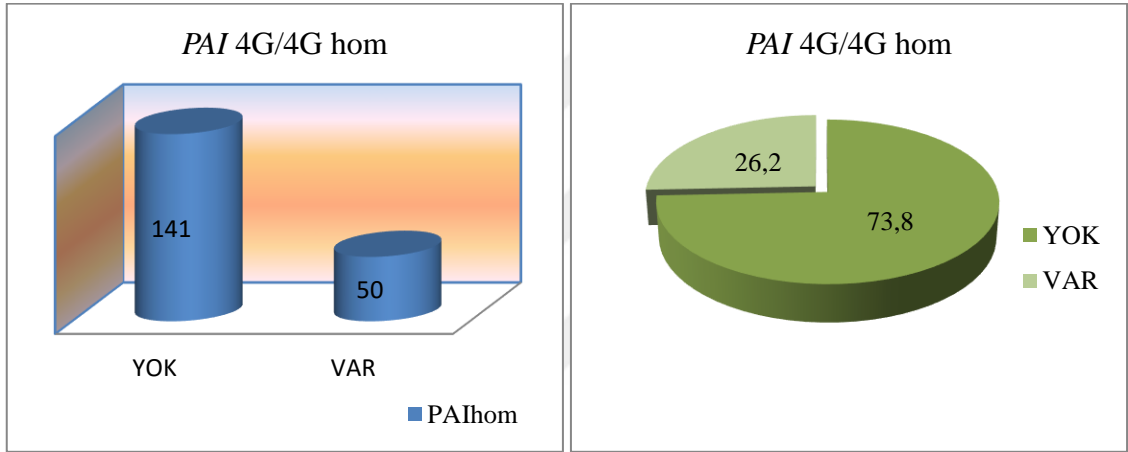
191 hastanın 50'sinde (%26,2) PAI 4G/4G homozigot varyant, 85'inde (%44,5) heterozigot varyant, 56'sında (%29,3) ise wild type olarak saptanmıştır (Şekil 14, Şekil 15, Şekil 16).



Şekil 14. Çalışmadaki PAI 5G/5G wild type gözlenen hasta sayısı ve dağılımı

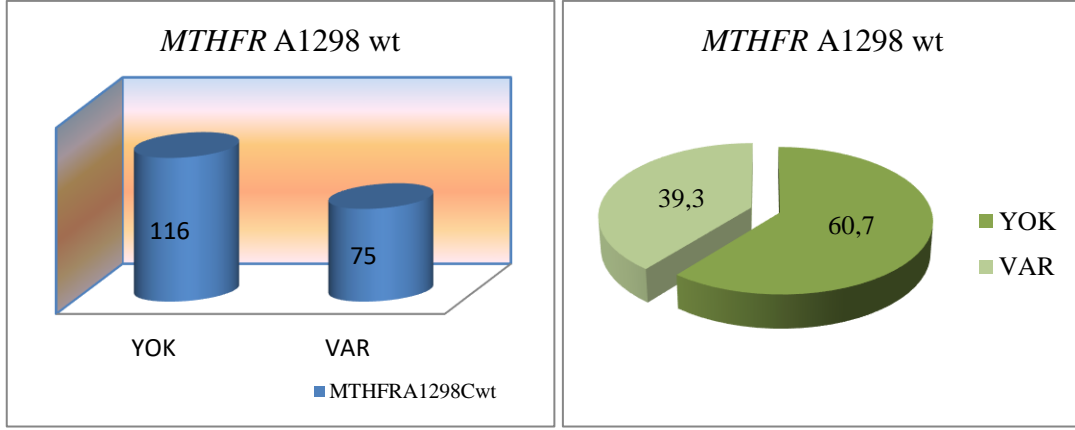


Şekil 15. PAI 4G/5G heterozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

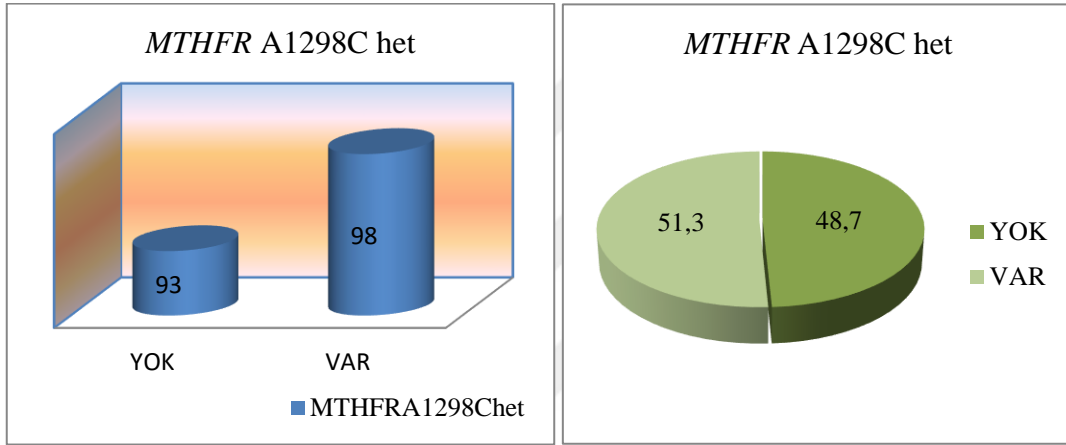


Şekil 16. PAI 4G/4G homozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı

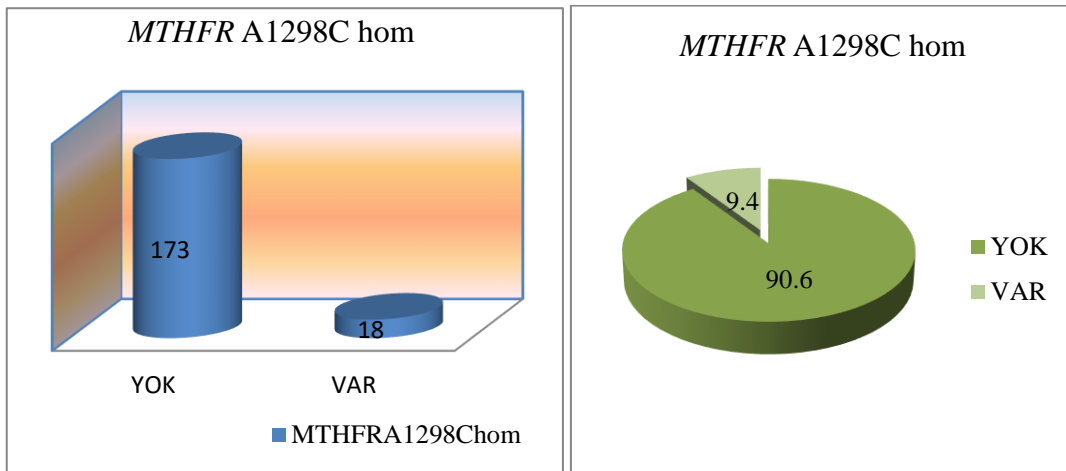
191 hastanın 18'inde (%9,4) *MTHFR* A1298C homozigot varyant, 98'inde (%51,3) *MTHFR* A1298C heterozigot varyant, 75'inde (%39,3) ise *MTHFR* A1298C wild type saptanmıştır (Şekil 17, Şekil 18, Şekil 19).



Şekil 17. *MTHFR* A1298 wild type gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

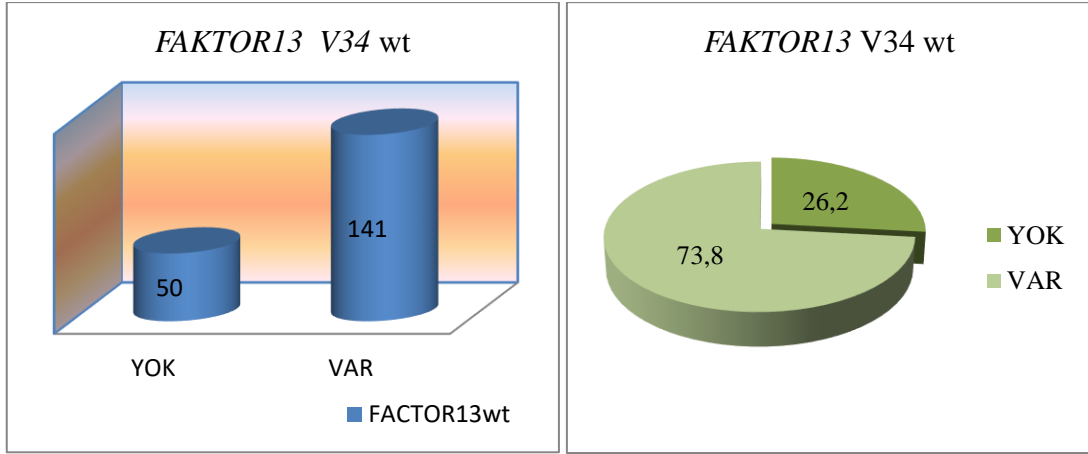


Şekil 18. *MTHFR* A1298C heterozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı

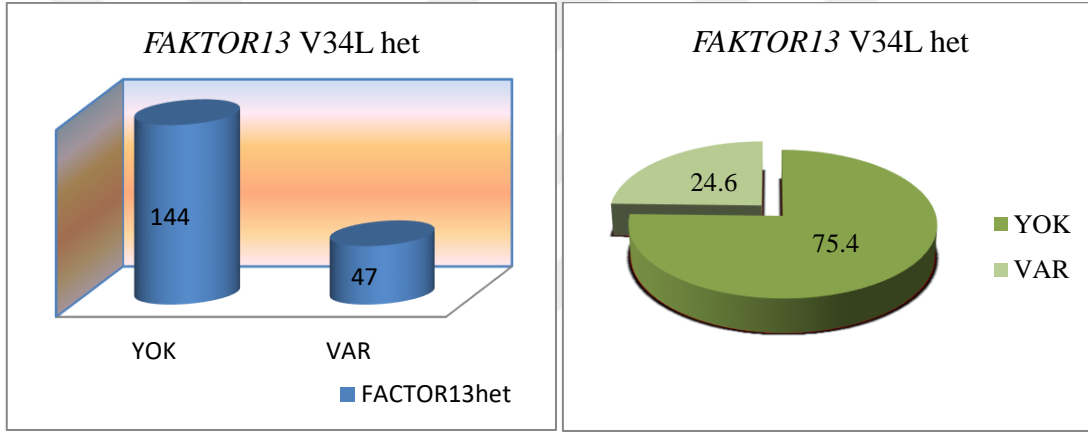


Şekil 19. *MTHFR* A1298C homozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

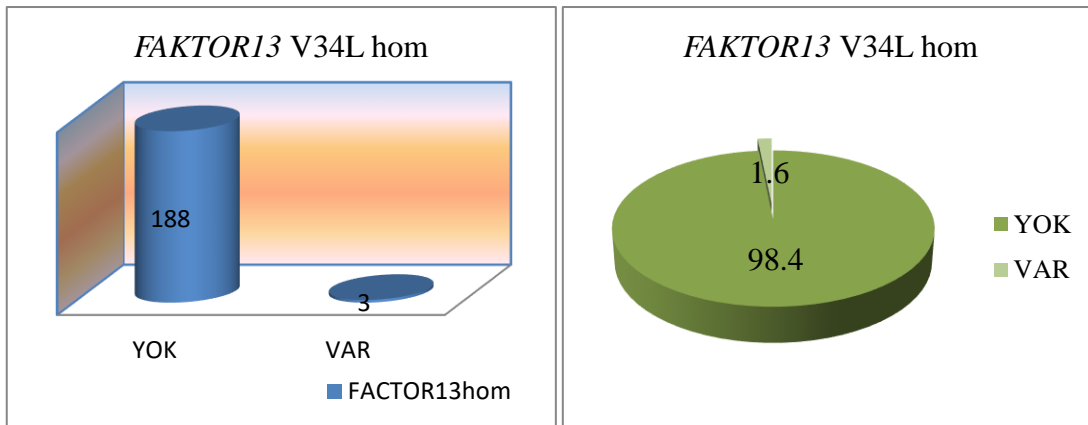
191 hastanın 3'ünde (% 1,6) *FXIII* homozigot varyant, 47'sinde (% 24,6) heterozigot, 141'inde (% 73,8) ise wild type saptanmıştır (Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22).



Şekil 20. FXIII V34 Wild type gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.



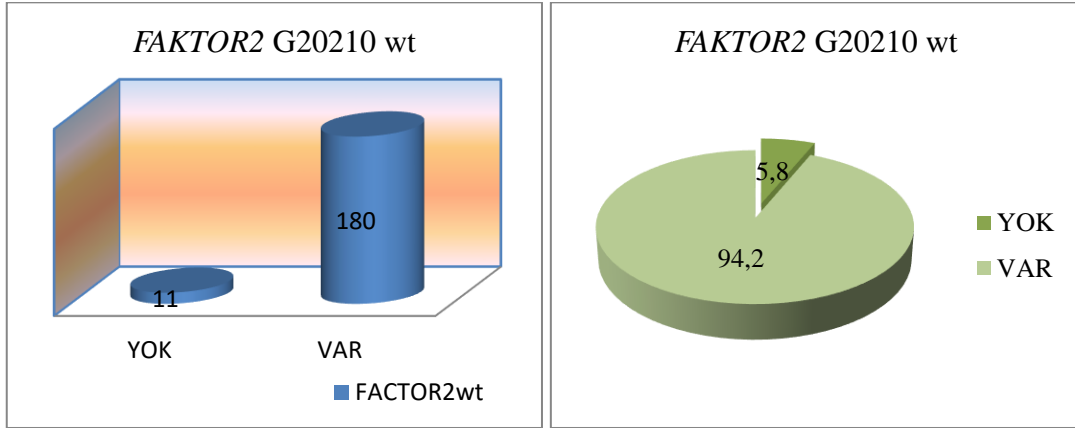
Şekil 21. FXIII V34L heterozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı



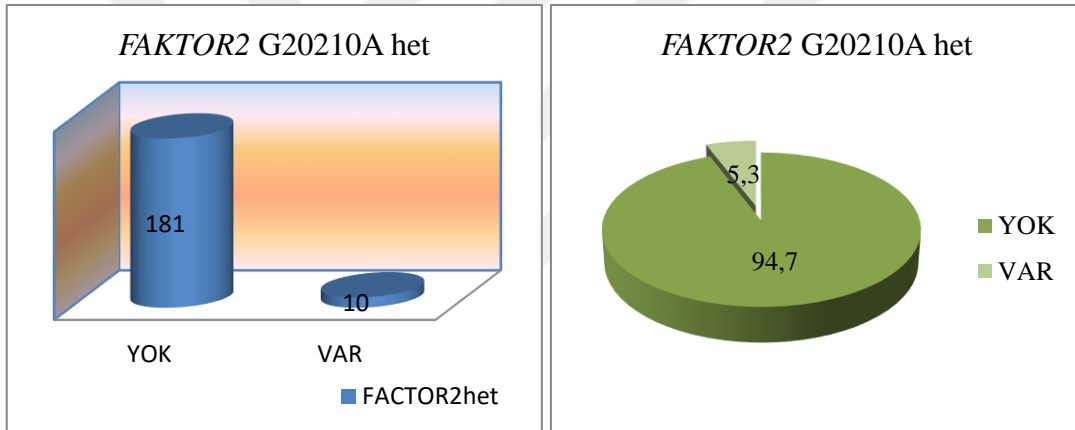
Şekil 22. FXIII V34L homozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

191 hastanın 1'inde (% 0,5) FII (Protrombin) G20210A homozigot varyant,

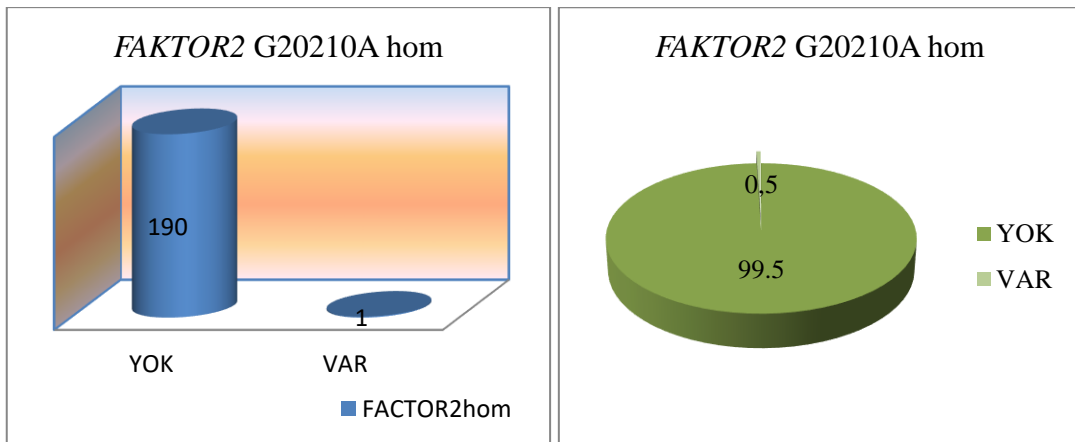
10'unda (% 5,3) heterozigot, 180'ünde (% 94,2) ise wild type saptanmıştır (Şekil 23, Şekil 24, Şekil 25).



Şekil 23. FII G20210 wt sayısı ve oranı.

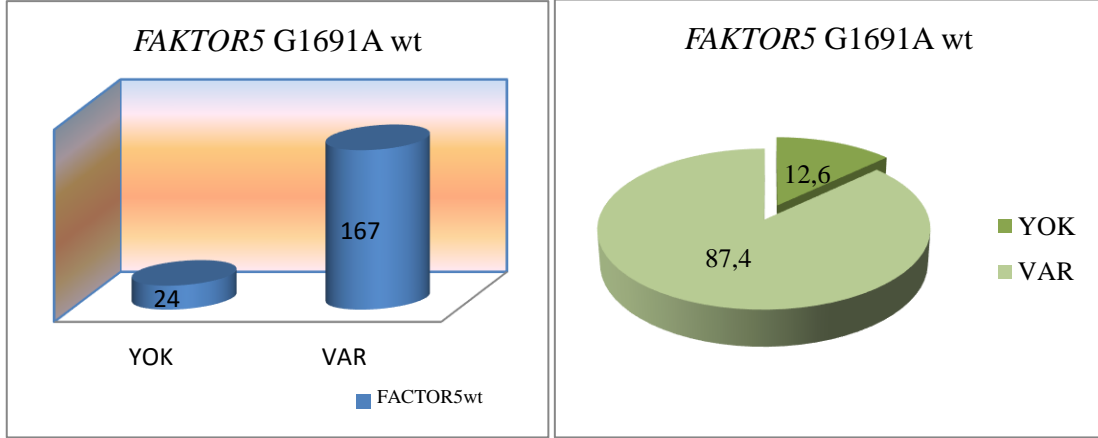


Şekil 24. FII G20210A heterozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

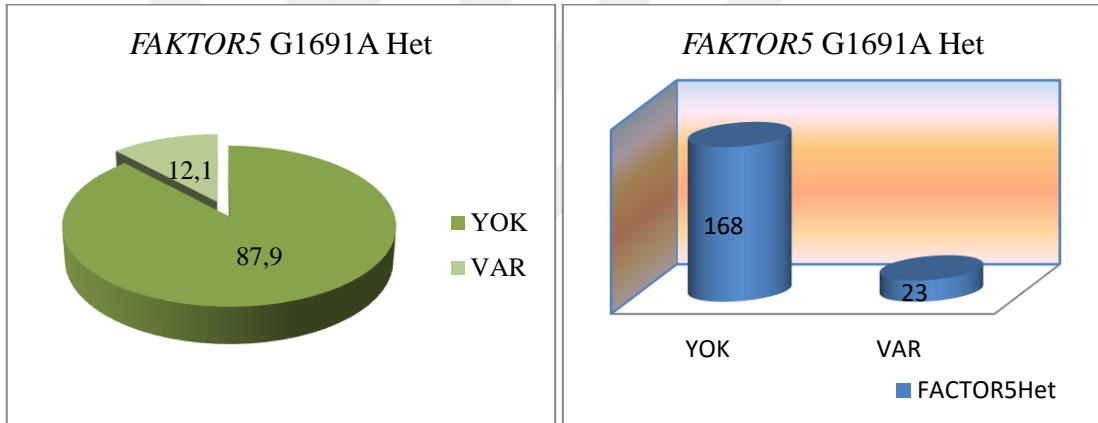


Şekil 25. FII G20210A homozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

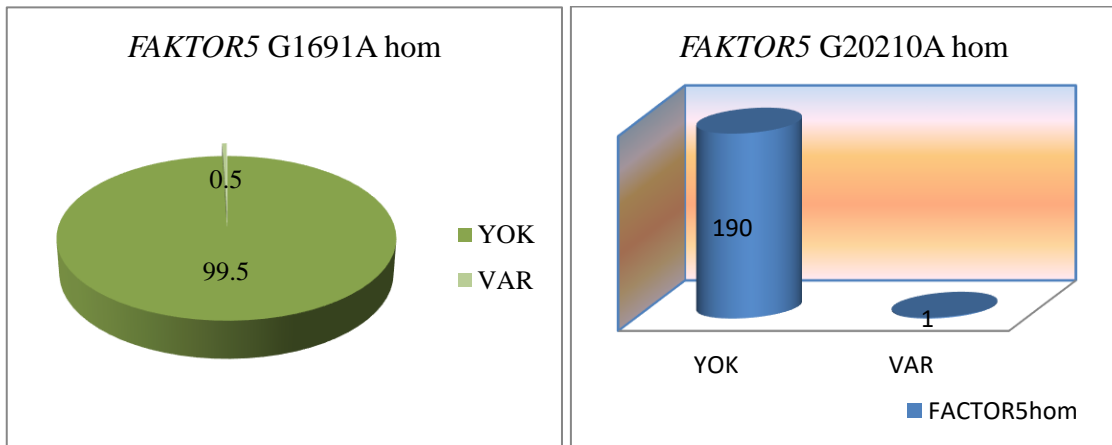
191 hastanın 1'inde (% 0,5) *FV* G1691A homozigot, 23'ünde (%12,1) heterozigot, 167'sında (%87,4) ise wild type saptanmıştır (Şekil 26, Şekil 27, Şekil 28).



Şekil 26. Faktör V G1691A wt gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.



Şekil 27. Faktör V G1691A heterozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.



Şekil 28. Çalışmadaki Faktör V G1691A homozigot varyant gözlenen hasta sayısı ve dağılımı.

Olguların trombofili paneli toplam varyant sıklığı ve tipi değerlendirildiğinde, 191 hastanın 5'inde (%2,61) herhangi bir varyant saptanmazken, 186 hastada (%97,3) en az bir varyant saptanmıştır. En sık görülen heterozigot varyant 98 hastada (%51,3) *MTHFR* A1298C iken, en sık görülen homozigot varyant ise *PAI* 4G/4G saptandı (%26,2), (Tablo-2).

Tablo 2. Olguların trombofili paneli genlerindeki varyant sıklığının ve tipinin dağılımı.

	Gen Varyant	TGK	Frekans %
<i>MTHFR</i> C677T	Wt	90	47,1
	Heterozigot	83	43,5
	Homozigot	18	9,4
<i>MTHFR</i> A1298C	Wt	75	39,3
	Heterozigot	98	51,3
	Homozigot	18	9,4
<i>PAI</i> 5G/4G	Wt	56	29,3
	Heterozigot	85	44,5
	Homozigot	50	26,2
<i>FXIII</i> V34L	Wt	141	73,8
	Heterozigot	47	24,6
	Homozigot	3	1,6
<i>FV</i> G1691A	Wt	167	87,4
	Heterozigot	23	12,1
	Homozigot	1	0,5
<i>FII</i> G20210A (Protrombin)	Wt	180	94,2
	Heterozigot	10	5,3
	Homozigot	1	0,5

Çalışmamızda *MTHFR* A1298C, *PAI* 5G/4G, *FXIII* V34L, *FV* G1691A Leiden ve *FII* G20210A (protrombin) varyantları (heterozigot veya homozigot) ile düşük sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Homozigot *MTHFR* C677T varyantı ile düşük sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p:0,039$) saptanırken, heterozigot *MTHFR* C677T varyantı ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmadaki düşük sayısı ile kalıtsal trombofili arasındaki anlamlılık

	Gen Varyantı	Düşük sayısı ile varyant arasındaki ilişki
<i>MTHFR C677T</i>	Wt	0,285
	Heterozigot	0,889
	Homozigot	0,039
<i>MTHFR A1298C</i>	Wt	0,138
	Heterozigot	0,228
	Homozigot	0,676
<i>PAI 5G/4G</i>	Wt	0,967
	Heterozigot	0,856
	Homozigot	0,871
<i>FXIII V34L</i>	Wt	0,427
	Heterozigot	0,367
	Homozigot	0,754
<i>FV G1691A LEİDEN</i>	Wt	0,451
	Heterozigot	0,544
	Homozigot	0,470
<i>FII G20210A (Protrombin)</i>	Wt	0,504
	Heterozigot	0,504
	Homozigot	0,470

Düşük sayılarına göre oluşturulan grup 1 (2 düşük) ve grup 2 (≥ 3 düşük) deki hasta sayıları ve bu grupların çalışmadaki genler için genotip durumu Tablo 4 de gösterilmiştir. Sonrasında grup 1 ve grup 2 her bir gen için varyant sıklığı açısından istatistiksel (ki-kare) olarak karşılaştırıldı ve anlamlılık saptanmadı.

Tablo 4. Trombofili Panelindeki Varyantların 1. Ve 2. Grup Arasında Genotiplerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Hasta Sayısı	Genotip		
			WT	HT	HM
MTHFR C677T	1. GRUP	124	55	53	16
	2. GRUP	67	35	30	2
PAI 4G/5G	1. GRUP	124	36	55	33
	2. GRUP	67	20	30	17
MTHFR A1298C	1. GRUP	124	54	59	11
	2. GRUP	67	21	39	7
FXIII V34L	1. GRUP	124	89	33	2
	2. GRUP	67	52	14	1
FII G20210A	1. GRUP	124	118	5	1
	2. GRUP	67	62	5	0
FV G1691A	1. GRUP	124	107	16	1
	2. GRUP	67	60	7	0

1. GRUP= 2 Düşüğü olan hastalar 2. GRUP: ≥ 3 Düşüğü olan hastalar

Çalışmamızdaki trombofili panelindeki genlerde oluşan varyantların total etkisini analiz etmek için oluşturulan skor 1 ile düşük sayısı arasındaki ilişki değerlendirildi ve anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca TGK hastalarında en sık çalışılan *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* ve *FV G1691A* varyantlarının total etkisini analiz etmek için oluşturulan skor 2 ile düşük sayısı arasındaki ilişki değerlendirildi ve anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmadaki düşük sayısı ile skorlar arasındaki anlamlılık.

		Skor 1	Skor 2
Düşük sayısı	Pearson correlation	-0,015	-0,053
	Sig.(2-tailed)	0,837	0,467
	N	191	191

5. TARTIŞMA

Tekrarlayan gebelik kayıpları gebeliğin 20. haftasından önce 3 ya da daha fazla klinik olarak saptanabilir gebelik kaybı olarak tanımlanmakta iken, yakın zamanda anne adayını bir diğer fetal kaybın yol açacağı psikolojik travmadan korumak adına 2 ardışık gebelik kaybı olarak kabul edilmekte ve bu durum gebe kalmaya çalışan çiftlerin %0,5-3' ünü etkileyen önemli bir üreme sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Zegers-Hochschild ve ark., 2009; Traina ve ark., 2011). Genetik ve epidemiyolojik çalışmalar tekrarlayan gebelik kaybı etiolojisinin multifaktöryel olduğunu, multipl genetik varyantlar ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile riskin ortaya çıktığını göstermektedir (Bradley ve ark., 2012). Tekrarlayan gebelik kayıplarının %50 'sinde ise neden bulunamamaktadır. Herediter trombofiliye yatkınlık sağlayan bir grup genetik polimorfizm, olumsuz gebelik komplikasyonları ve tekrarlayan gebelik kayıplarından sorumlu tutulmaktadır (Silan ve ark., 2016; Patil ve ark., 2015). Özellikle kalıtsal trombofiliye neden olan *FV* Leiden varyantı, *FII* G20210A (protrombin), *MTHFR* gen varyantları (C677T, A1298C) TKG hastalarındaki sıklığı ve ilişkisi literatürde pek çok çalışmada araştırılmış ve çelişkili veriler elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda bu varyantlar ile TKG arasında ilişki saptanırken bazı çalışmalarda kontrole göre farklılık gözlenmemiştir (Foka ve ark., 2000; Breinner ve ark., 1997; Sarig ve ark.,2002). Yine son yıllarda bu varyantlara ek olarak *PAI* 4G/5G ve *FXIII* V34L varyantlarında kalıtsal trombofiliye neden olduğu bildirilmekle birlikte aksini belirten çalışmalarda bulunmaktadır (Badoğlu, 2009; Goodman ve ark. 2006).

Çalışmamızda 191 hastada *MTHFR* C677T homozigot %9,4, heterozigot %43,5, *MTHFR* A1298C homozigot % 9,4, heterozigot % 51,3, *FV* homozigot %0,5, heterozigot %12,1, *FII* G20210A protrombin homozigot %0,5 heterozigot %5,3, *PAI* 4G/4G homozigot % 26,2, heterozigot % 44,5, *FXIII* V34L homozigot %1,6 heterozigot % 24,6 olarak saptanmıştır.

Tablo 6. Literatür ile çalışmamızın trombofili paneli gen varyantları frekanslarının karşılaştırılması

	ZİGOSİTE	MTHFR C677T FREKANS	MTHFR A1298C FREKANS	PAI 5G/4G FREKANS	PROTROMBİN (FII) FREKANS	FXIII FREKANS	FV FREKANS	HASTA SAYISI	YÖNTEM
FAZLA S. 2019 SAMSUN	HM	9.40%	9.40%	26.20%	0.50%	1.60%	0.50%	18-45 YAŞ	RETROSPEKTİF
	HT	43.50%	51.30%	44.50%	5.30%	24.60%	12.10%	191	MULTİPLEX PCR
	WT	47.10%	39.30%	29.30%	94.20%	73.80%	87.40%		
S.A. DÜZ 2016	HM	18.44%			2.91%		0.97%	18-45 YAŞ	RETROSPEKTİF
	HT	46.60%					5.82%	103	PCR
	WT								
İNCEBİYİK, HİLALİ, CAMUZCUOĞLU, AKBAŞ,KILIÇ &VURAL 2014	HM	8.29%			4.05%		0.20%		RETROSPEKTİF
	HT	40.61%					5.51%	1507	PCR-STRIP ASSAY
	WT								
CHATZİDİMİTRIOU M. E ark. 2017 YUNANİSTAN	HM		12.50%	41.60%					
	HT	37.50%	12.50%	54%		37.50%	20.80%	48 Greek women	MULTİPLEX PCR
	WT							27 healthy	
ÇAKIROĞLU H. SAMSUN	HM	11.60%			0		0.90%	18-45 YAŞ	RETROSPEKTİF
	HT	42%			8.90%		11.60%	112	
	WT								
İLKAY GÜNEY AYDIN 2014	HM	15.00%	15.00%		0.30%	1%	0.70%	17-45 YAŞ	RETROSPEKTİF
	HT	43.90%	41.20%		6.30%	22.60%	12.00%	302	REAL TIME PCR
	WT	41.20%	43.90%		93.40%	76.30%	87.40%		
ESRA EREN EDİRNE 2018	HM	9.30%	9.30%	27.13%	0	5.43%	0	18-42 YAŞ	RETROSPEKTİF
	HT	37.98%	46.51%	47.29%	6.98%	33.33%	12.40%	129	PYROSEKANS
	WT	52.71%	44.19%	25.58%	93.02%	61.24%	87.60%		
IŞIK ve ark. 2016	HM	10.30%	17.60%	11.80%	0	0	0		RETROSPEKTİF
	HT	41.20%	51.40%	64.70%	5.90%	17.60%	20.60%	143	REAL TIME PCR
	WT								
SILAN 2016 ÇANAKKALE	HM	12.00%	13.86%	23.04%		1.74%	0.36%	17-45	RETROSPEKTİF
	HT	40%	48.70%	56.33%		38.37%	12.41%	830	REAL TIME PCR
	WT								
SILAN 2016 BELARUS	HM	8.55%	10.78%	30%		9.21%	0	19-46	RETROSPEKTİF
	HT	43.16%	42.50%	50%		45.79%	2.11%	760	REAL TIME PCR
	WT								
GONÇALVES RO 2016 BREZİLYA	HM	4.40%			0		0		
	HT	37.20%			2.90%		2.90%	137	Restriction endonucleases
	WT	58.40%			97%		97%	100 KONTROL	
MERT ULAŞ ve ark. 2018 HARRAN	HM	13.10%	18%	13.10%	4.40%		1.20%		RETROSPEKTİF
	HT	17.10%	17.20%	17.10%	9.70%		15.70%	2660	RESTRIKSİYON FRAGMENT
	WT								
FİNAN ve ark. 2002 LÜBNAN	HM				13.64%		6.00%	110 HASTA	
	HT						38.00%	67	
	WT							KONTROL	
PAUER ve ark. 2003 ALMANYA	HM	14.90%			0.00%		1.00%	101 HASTA	RESTRIKSİYON FRAGMENT
	HT	39.60%			2.00%		10.80%	122	
	WT							KONTROL	

MTHFR C677T varyantı, *MTHFR* enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e dönüşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu varyantın sonucunda *MTHFR* enzim aktivitesi azalır. Azalan *MTHFR* enzim aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur (Coppede ve ark., 2009).

Düz ve ark. (2016)'nın çalışmasında *MTHFR* geninde homozigot varyant %18,44, heterozigot varyant ise %46,6 bulunmuştur. Gonçalves ve ark. (2016)

çalışmasında iki ve daha fazla Brezilyalı kadın hastalarda *MTHFR* C677T homozigot varyant oranı % 4,4 heterozigot varyant ise %37,2 bulunmuştur. Çalışmamızda *MTHFR* C677T homozigot varyant sıklığı %9,4, heterozigot varyant sıklığı ise %43,5 olarak gözlenmiştir. Bu frekans ülkemiz ve diğer ülkelerdeki frekanslar ile benzerlik göstermektedir (Tablo 6). Ancak, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 2660 hasta ile yapılan çalışmada, çalışmamıza göre homozigot frekansı daha yüksek (%13), heterozigot frekansı daha düşük (%17) bulunmuştur.

MTHFR geninde belirlenen diğer bir varyant da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in → C (Sitozin)'e değişimi sonucu oluşur. Bu varyantın etkisi olarak *MTHFR* enzim aktivitesi azalır (Dikmen ve ark., 2004).

Güney ve ark. (2014) çalışmasında *MTHFR* A1298C homozigot oranı %15, heterozigot oranı ise %41,2 saptamıştır. Işık ve ark. (2016) çalışmasında *MTHFR* A1298C homozigot oranı %17,6, heterozigot oranı ise % 51,4 tespit etmiştir. Fransa'dan Niclot ve ark. (2006) çalışmasında *MTHFR* A1298C homozigot varyant sıklığı %7,5 iken, heterozigot varyant sıklığı %41 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda *MTHFR* A1298C homozigot varyant sıklığı %9,4 iken heterozigot varyant sıklığı %51,3 olarak gözlenmiştir. Bu frekans ülkemiz ve diğer ülkelerdeki frekanslar ile benzerlik göstermektedir (Tablo 6). Ancak Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 2660 hasta ile yapılan çalışmada, çalışmamıza göre *MTHFR* A1298C homozigot frekansı daha yüksek (%18) iken, heterozigot frekansı daha düşük (%17) bulunmuştur.

PAI-1 fibrinoliz mekanizmasında denge unsurlarından birisidir. Ana fonksiyonu fibrinolitik aktiviteyi azaltmak ve bu yolla fibrin birikimi sağlamaktır (Henry, 1997). *PAI-1* aktivitesinin trombozla bağlantısı olması nedeniyle gebelikte anne dolaşımını, dolayısıyla plasental dolaşımını da etkilemektedir.

Dossenbach-Glaninger ve ark. (2003) çalışmasında *PAI-1* 4G/4G homozigot olguların erken gebelik kayıplarıyla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Edirne'de yapılan bir çalışmada (2018) *PAI-1* 4G/4G homozigot varyant oranı %27,13, 4G/5G heterozigot oranı ise %47,29 olarak bulunmuştur. Silan ve ark. (2016) çalışmasında Belaruslu hastalarda *PAI-1* 4G/4G homozigot varyant oranı %30, 4G/5G heterozigot oranı ise %50 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda *PAI-1* 4G/4G homozigot varyant sıklığı %26,2 iken 4G/5G heterozigot varyant sıklığı %44,5 olarak gözlenmiştir. Bu frekans ülkemiz ve diğer ülke frekansları ile uyumludur (Tablo 5). Ancak Güneydoğu

Anadolu Bölgesi'nden 2660 hasta ile yapılan çalışmada, çalışmamıza göre *PAI-1* hem homozigot frekansı (%13) ve hem de heterozigot frekansı (%17) daha düşük bulunmuştur.

FII (protrombin) G20210A varyantı protrombin sentezini mRNA ve protein sentezi düzeyinde artırarak plazma protrombin miktarını çoğaltır. *FII* (protrombin) G20210A varyantı normal kontrollere göre %30 daha fazla serum protrombin seviyelerine neden olur. Gebelikteki tromboembolilerden sorumludur.

Güney ve ark. (2014) çalışmasında protrombin G20210A homozigot varyant oranını %0,3, heterozigot varyant oranını ise %6,3 olarak bulmuştur. Gonçalves (2016) çalışmasında hasta grubunda *FII* (protrombin) G20210A heterozigot varyant oranını % 2,9 bulurken homozigot varyant hiç tespit edilememiştir. Çalışmamızda *FII* (protrombin) G20210A homozigot varyant sıklığı %0,5 iken heterozigot varyant sıklığı %5,3 olarak gözlenmiştir. Bu frekans ülkemiz ve diğer ülke frekansları ile uyumludur (Tablo). Ancak Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 2660 hasta ile yapılan çalışmada, çalışmamıza göre *FII* (protrombin) G20210A hem homozigot frekansı (%4,4) hem de heterozigot frekansı (%9,7) daha yüksek bulunmuştur.

Faktör XIII Valin34Losin polimorfizmi artmış *Faktör XIII* aktivitesine neden olur. Güney (2014) çalışmasında *Faktör XIII* homozigot varyant oranını %1, heterozigot oranını ise % 22,6 bulmuştur. Eren ve ark. (2018) çalışmasında *Faktör XIII* V34L homozigot varyant oranını % 5,43, heterozigot oranı ise %33,33 bulmuştur. Çalışmamızda *Faktör XIII* V34L homozigot varyant sıklığı %1,6 iken heterozigot varyant sıklığı %24,6 olarak gözlenmiştir. Bu frekans ülkemiz ve diğer ülke frekansları ile uyumludur (Tablo 5). Ancak Silan ve ark.(2016) yaptığı çalışmada Belaruslu hastalarda *Faktör XIII* V34L hem homozigot varyant sıklığı (%9) hem de heterozigot varyant sıklığı (%45) çalışmamıza göre belirgin daha yüksek gözlenmiştir.

FV geni 10. ekzonunda 506. aminoasidi kodlayan kodonda guanin olan 1691. nükleotidin adenine dönüşmesi ile arginin glutamine dönüşür. Bunun sonucu olarak *FV*'in doğal antikoagulan protein C-protein S sistemine karşı duyarlılığı azalır ve *FVa* APC tarafından inaktif edilmeye karşı dirençli hale gelir. APC Direnci'nin kalıtsal trombozda da en fazla rastlanan etken olduğu bildirilmiştir (Şamlı, 2007).

Samsun'daki başka bir çalışmada Çakıroğlu ve ark. (2011) *FV* G1691A Leiden homozigot varyant % 0,9, heterozigot varyant ise % 11,6 saptamıştır. Aydın' daki

çalışmada ise Güney ve ark. (2014) *FV G1691A Leiden* homozigot varyant % 0,7, heterozigot varyant oranı ise % 12,0 bulmuştur. Gonçalves ve ark. (2016) çalışmasında hasta grubunda *FV G1691A Leiden* heterozigot varyant oranını % 2,9, homozigot varyant oranını %0 tespit etmiştir. Bizim çalışmada *FV G1691A Leiden* homozigot varyant % 0,5, heterozigot varyant ise % 12,1 saptamıştır. Bu frekans ülkemiz frekansı ile uyumlu iken Brezilya frekansından yüksek, Almanya frekansına benzer, Lübnan frekansından düşüktür (Tablo 6).

Çalışmamızda *MTHFR C677T* varyantları ile düşük sayısını karşılaştırdığımızda *MTHFR C677T* homozigot varyantı ile düşük sayısı arasında anlamlılık saptanmıştır ($p=0,039$) (Tablo 7). Literatürde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Barut ve ark. (2018) yaptığı benzer çalışmada *MTHFR C677T* varyantı ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Yine bazı vaka-kontrol çalışmalarında Badoğlu (2009); Goodman ve ark., (2006), *MTHFR C677T* homozigot varyantı ile TGK arasında anlamlı ilişki saptanırken bazı vaka-kontrol çalışmalarında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (Foka ve ark., 2000; Breinner ve ark., 1997; Sarig ve ark., 2002).

Çalışmamızda *MTHFR A1298C*, *PAI 5G/4G*, *FXIII V34L*, *FV G1691A Leiden* ve *FII* (protrombin) *G20210A* varyantları (heterozigot veya homozigot) ile düşük sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

MTHFR A1298C varyantı ile TGK arasında ilişki açısından literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Çalışmamız ile uyumlu olarak Zahed ve ark. (2006) vaka-kontrol çalışmasında *MTHFR A1298C* varyantı ile TGK arasında ilişki saptanmamıştır. Yine ülkemizde yapılan iki ayrı çalışmada *MTHFR A1298C* varyantı ile TGK arasında ilişki gözlenmemiştir (Tepeli ve ark., 2007; Yenicesu ve ark., 2010).

Diğer yandan Nair RR ve ark. (2013) ile Yang ve ark. (2016) yaptığı çalışmada *MTHFR A1298C* varyantı ile TGK arasında ilişki saptanmıştır.

FV G1691A Leiden varyantı ile TGK arasında ilişki açısından literatürde tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak Barut ve ark. (2018) yaptığı çalışmasında *FV G1691A Leiden* varyantı ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte pekçok vaka-kontrol çalışmalarında (Foka ve Lambropoulos, 2000; Kovalevsky ve ark., 2004; Brenner ve ark., 1997; Wramslly ve ark., 2000; Sarig ve ark., 2002) *FV G1691A Leiden* varyantı ile TGK arasında anlamlı

ilişki saptanırken bazı vaka-kontrol çalışmalarında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (Zahed ve ark., 2006; Pauer ve ark., 2003; Kobashi ve ark., 2005; Bushholz ve ark., 2003).

Faktör II (protrombin) G20210A varyantı ile TGK arasında ilişki açısından literatürde çelişkili raporlar mevcuttur. Çalışmamızla uyumlu olarak Barut ve ark. (2018) yaptığı çalışmada *FII* (protrombin) G20210A homozigot varyantı ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte bazı vaka-kontrol çalışmalarında (Foka ve Lambropoulos, 2000; Kovalevsky ve ark., 2004; Finan ve ark., 2002) *FII* (protrombin) G20210A varyantı ile TGK arasında anlamlı ilişki saptanırken pekçok vaka-kontrol çalışmalarında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (Brenner ve ark., 1997; Zahed ve ark., 2006; Santaro ve ark., 2005; Pauer ve ark., 2003; Bushholz ve ark., 2003).

PAI 5G/4G varyantı ile TGK arasında ilişki açısından literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızdan farklı olarak Barut ve ark. (2018) yaptığı çalışmasında *PAI 5G/4G* varyantı ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmıştır. Ek olarak pekçok vaka-kontrol çalışmalarında (Goodman ve ark., 2006; Yıldırım ve ark., 2014; Dossenbach ve ark., 2013; Bushholz ve ark., 2003; Khosravi ve ark., 2013) *PAI 5G/4G* varyantı ile TGK arasında anlamlı ilişki saptanırken bazı vaka-kontrol çalışmalarıda ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (Wolf ve ark., 2003).

FXIII V34L varyantı ile TGK arasında ilişki açısından literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı vaka-kontrol çalışmalarında (Goodman ve ark., 2006; Dossenbach ve ark., 2013; Coulam ve ark., 2006; Yenicesu ve ark., 2010) *FXIII V34L* varyantı ile TGK arasında anlamlı ilişki saptanırken, bazı vaka-kontrol çalışmalarında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (Wolf ve ark., 2003; Lopez Ramirez ve ark., 2006; Barbosa ve ark., 2004; Soltanghorae ve ark., 2007).

Çalışmamızda tüm genlerdeki toplam varyantlar hesaplanarak oluşturulan skor 1 ile düşük sayısı arasında bir ilişki bulunamadı. Ek olarak *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* ve *FV G1691A* Leiden varyantlarının toplam yükü ile oluşturulan skor 2 ile düşük sayısı arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak bazı çalışmalarda multiple gen varyantları ile TGK arasında ilişki gözlenmezken (Zahed ve ark., 2006; Hohlagschwandtner ve ark., 2003; Badoğlu, 2009), bazı çalışmalarda ise farklı olarak ilişki saptanmıştır (Sarig ve ark., 2002; Dossenbach ve ark., 2013; Coulam

ve ark., 2006).

Tablo 7. Literatür ile çalışmamızın trombofil paneli gen varyantlarının, TGK ile ilişkisinin gösterimi

	ZİGOSİTE	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	PAI 5G/4G	PROTROMBİN (FII) G20210A	FXIII	FV	MULTIPLE GEN MUTASY.	MATERYAL
(Fazla S., 2019) Türkiye/Avr.	HM	Anlamlı P=0,039	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	191 Hasta
	HT	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	
(Foka ve ark., 2000) Yunanistan/Avr.	HM	Anlamlı Değil							80 Hasta 100 Kontrol
	HT				Anlamlı P=0,038		Anlamlı P=0,003		
(Kovalevsky ve ark., 2004) Meta Analiz	HM				Anlamlı %95 Güven Aralığı 1,5-13,3		Anlamlı %95 Güven Aralığı 1,7-3,6		2 ve / veya 2 Üzeri Düşük Sayısı
	HT								
(Kovalevsky ve ark., 2004) Meta Analiz	HM				Anlamlı P<0,03		Anlamlı P<0,001		FV 16 Çalışma FII 7 Çalışma
	HT								
(Brenner B., 1999) İsrail/Orta Doğu	HM	Anlamlı Değil			Anlamlı Değil		Anlamlı P< 0,012		76 Hasta 106 Kontrol
	HT						Anlamlı P< 0,001		
(Wramslı ve ark., 2000) İsviçre/Avr.	HM						Anlamlı P= 0,0077		84 Hasta 69 Kontrol
	HT								
(Zahed ve ark., 2006) Lübnan/Orta Doğu	HM				Anlamlı Değil		Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	91 Hasta 91 kontrol
	HT	Anlamlı Değil							
(Santaro ve ark., 2005) İtalya/Avr.	HM				Anlamlı Değil				99 Hasta
	HT								
(Pauer ve ark., 2003) Almanya/Avr.	HM	Anlamlı Değil			Anlamlı Değil		Anlamlı Değil		101 Hasta 122 Kontrol
	HT								
(Goodman ve ark., 2006) Amerika/Amerika	HM	Anlamlı P<0,0001		Anlamlı P=0,009		Anlamlı P<0,0001		Anlamlı P<0,0001	550 Hasta 1956 Kontrol
	HT								
(Sarıg ve ark., 2002) İsrail/Orta Doğu	HM	Anlamlı Değil			Anlamlı Değil		Anlamlı P<0,0001	Anlamlı P<0,0001	145 Hasta 145 kontrol
	HT								
(Finan ve ark., 2002) Lübnan/Orta Doğu	HM				Anlamlı P<0,001		Anlamlı P<0,05		110 Hasta 67 Kontrol
	HT								
(Badoğlu B., 2009) Türkiye/Avr.	HM	Anlamlı P=0,049			Anlamlı Değil		Anlamlı P=0,01	Anlamlı Değil	111 Hasta 67 Kontrol
	HT	Anlamlı Değil			Anlamlı Değil		Anlamlı P=0,01		
(Finan ve ark., 2002) Lübnan/Orta Doğu	HM				Anlamlı P<0,003		Anlamlı P<0,07		112 Hasta 67 Kontrol
	HT								
(Kobashi ve ark., 2005) Japonya/Doğu Asya	HM						Anlamlı Değil		83 Hasta 174 Kontrol
	HT	Anlamlı Değil							
(Barut ve ark., 2018) Türkiye/Avr.	HM	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı	Anlamlı Değil				2660 Hasta Retrospektif
	HT	Anlamlı Değil	Anlamlı Değil	Anlamlı	Anlamlı				
(Yıldırım ve ark., 2014) Türkiye/Avr.	HM			Anlamlı P<0,05					92 Hasta 86 Kontrol
	HT			Anlamlı Değil					
(Dossenbach ve ark., 2003) Avusturya/Avr.	HM			Anlamlı		Anlamlı			49 Hasta 48 Kontrol
	HT						Anlamlı		
(Wolf ve ark., 2003) Almanya/Avr.	HM			Anlamlı Değil			Anlamlı		32 İnfertilite 49 Abortuslu
	HT								
(Bushholz ve ark., 2003) Almanya/Avr.	HM	Anlamlı Değil		Anlamlı	Anlamlı Değil		Anlamlı Değil		184 Hasta 127 Kontrol
	HT								
(Khosravi ve ark., 2013) İran/Orta Asya	HM			Anlamlı					595 Hasta 100 Kontrol
	HT								
(Subrt ve ark., 2013) Çekya/Avr.	HM			Anlamlı					157 Hasta 74 Kontrol
	HT			Anlamlı Değil					

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kalıtsal trombofili ile TGK ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma ve meta analizlerde çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bunun sebebi çalışılan popülasyona, hasta seçme kriterlerine ve trombofili varyantlarının çalışıldığı moleküler yöntemler gibi pek çok faktöre bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda özellikle *FV* G1691A Leiden ve *MTHFR* C677T varyantları sıklıkla TGK ile ilişkilendirilmekte, *FII* (protrombin) G20210A ve *MTHFR* A1298C varyantları TGK arasında sıklıkla ilişki saptanamamaktadır. Bizim çalışmamızda da *MTHFR* C677T ile düşük sayısı arasında ilişki saptanmış, ancak *FV* G1691A Leiden *FII* (protrombin) G20210A, *MTHFR* A1298C, PAI 4G/5G ve FXIII V34L ile düşük sayısı arasında ilişki gözlenmemiştir. Son yıllarda TGK da sıkça çalışılan PAI 4G/5G ve FXIII V34L ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Ayrıca bu genlerin dışında farklı genlerdeki varyantlar, epigenetik faktörler gibi farklı etyolojik nedenler bu hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abboud N, Ghazouani L, Saidi S, Ben-Hadj-Khalifa S, Addad F, Almawi WY, Mahjoub T. Association of *PAI-1* 4G/5G and -844G/A gene polymorphisms and changes in *PAI-1* /tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction: A case-control study. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:23-7.
- Abalowich M, Gutierrez S, Alceraz G, ve ark. Overt and subclinical hypotiroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 2002;12:63-8.
- Akar N, Yılmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T. Factor V (His1299Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Hemostasis* 2000;30(3):118-122.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, ve ark. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127-30.
- Amstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;82:85.
- Anwar R, Gallivan L, Edmonds SD, ve ark. Genotype/phenotype correlations for coagulation Factor XIII: specific normal polymorphisms are associated with high or low Factor XIII specific activity. *Blood* 1999; 93: 897-905.
- Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999;107(3):468-84.
- Ashby, Daniel JL, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hemat Oncol Clin North Amer* 1990;4:1-26.
- Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy review of our present understanding and thereapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol*, 2000;93:157-65.
- Atasu T, Şahmay Ş. Abortus. *Jinekoloji, Nobel*, 2. Baskı, İstanbul, 2001;37:533-545.
- Attia J, Thakkinstian A, Wang Y, Lincz L, Parsons M, Sturm J, McGettigan P, Scott R, Meldrum C, Levi C. The *PAI-1* 4G/5G gene polymorphism and ischemic stroke: An association study and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:173-9.
- Badoğlu B., Kötü Obstetrik Öykü İle Trombofili İlişkisi, Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009; 44-49
- Baker P, Cunnigham F. Platelet and coagulation abnormalities. In: Lindheimer M, Roberts J, Cunnigham F, editörs. *Chesley's hypertensive diseases in pregnancy*, 2rd Ed., Stamford, Appleton and Lange, 1999:349.
- Barbosa HC, Carvalho EC, Barini R, Siqueira LH, Costa DS, Annichino-Bizzacchi JM.

- Tyr204Phe and Val34Leu polymorphisms in two Brazilian ethnic groups and in patients with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2004;82: 1455–1457.
- Bartho JS, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 14(1):27-35
- Beer A. New horizons in the diagnosis, evaluation and therapy of recurrent spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1986,13:115-124.
- Bernstein I, Ziegler W, Badger G. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 669
- Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000; 14(5):1117–31.
- Blummenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999; 72:765-74.
- Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G202 IOA testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes. Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med*. 2012;14:39-50
- Brent RL and Beckman DA. The contribution of environmental teratogens to embryonic and fetal loss. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(3),646-70.
- 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*, 1997; 97(3): 551- 4.
- Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Hum. Reprod* 2003; 18: 2473-7.
- Burletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1996; 2:118-136.
- Byrne JL ve Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(3):693-704.
- Carp HJA, Toder V, Gazit E, ve ark. Paternal leucocyte immunization and habitual abortion. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1988;1:49-59.
- Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 2005;129:307-21.

- Christiansen O, Mathieson O. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990, 69:597-601.
- Chatzidimitriou M, Mavridou M, Anetakis C, Chatzopoulou F, Lialiaris T, ve ark. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2017; 39(6): 590-95.
- Coppede F, Migheli F, Bargagna S, Siciliano G, Antonucci I, Stuppia L, Palka G, Migliore L. Association of maternal polymorphisms in folate metabolizing genes with chromosome damage and risk of down syndrome offspring. *Neurosci Lett* 2009;449:15-19.
- Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy. A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:781-5.
- Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006;55: 360–368.
- Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20 rd editors, 1997.
- Çakıroğlu H. Habitüel Abortus Tanılı Hastalarda Trombofilinin Genetik Markırlarının Retrospektif Araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Uzmanlık Tezi*, 2011;12-14.
- Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements. Data from United States and Canadian laboratories, *Am J Med Genet* 1989;33:14-53.
- Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24.
- Dlugi AM. Hyperprolactinemic recurrent spontaneous pregnancy loss: A true clinical entity or a spurious finding? *Fertil Steril* 1998;70:253-5.
- Daly SF, Molloy AM, Mills JL, ve ark. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Brit J Obstet Gynaecol* 1999;106:1214-1218.
- Deb Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet, E, Reitsma, PH, ve ark. Hyperhomocystinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996, 934:759-62.
- Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, ve ark. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173 1042-8.

- Dikmen M, Gülel B, Güneş HV, Gücüyener D, Değirmenci İ, Özdemir G, Başaran A. Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe, 2004;5: 55-61
- Dossenbach-Glaninger A, Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. Clinical Chemistry 2003; 49: 1081-6.
- Dossenbach-Glaninger A, Van Trotsenburg M, Oberkanins C, Atamaniuk J. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: The impact of fibrinogen concentration. J Clin Lab Anal 2013; 27(6):444-9
- Dölek B. Kalıtsal Trombofili'nin Moleküler Analizi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Doktora Tezi, 2004;5-16
- Düz SA. Tekrarlayan Gebelik Kaybı Etyolojisinde Kromozomal Bozuklukların ve Kalıtsal Trombofili Faktörlerinin Rolü. Medicine Science, 2016; 5(1): 191-199.
- Eren E. Trakya Bölgesinde Yaşayan, Tekrarlayan Gebelik Kaybı Öyküsü Olan Çiftlerde Sayısal Ve Yapısal Kromozom Anomalileri Ve Trombofili Riskinin Araştırılması, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, Yüksek Lisans Tezi, 2018; 57-62
- Emekli NB, Ulutin ON. In recent progress in blood coagulation and trombosis research. Bibliotheca Hematologica, Basel, 1988; 44: 15-20.
- Esmon CT, Anticoagulant Protein Crrhrombomodulin Pathway; Tollefsen DM, Antitrombin Deficiency; Greenberg DSL, Devie EW, Introduction to Hemostasis and the Vit K Dependent Coagulation Factors. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editörs. 8. Baskı, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. USA, The MC Graw-Hill Companies Inc., 2001.
- Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1583-6.
- F13A1 Geni, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F13A1#conditions>, Erişim Tarihi: 27.03.2019,23:26.
- F2 Geni, Koagülasyon fakörü II, trombin, Kromozomal lokasyon, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F2#location>, Erişim Tarihi: 27.03.2019, 23:21
- F5 Geni, Kromozom yerleşimi, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F5#location>, Erişim Tarihi: 27.03.2019, 22:51.

- Fainoi EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Thromb Haemost* 1993; 70: 1067-71.
- Finan R, Tamim H, Ameen G, Sharida E, Rashid M, Almawi W. Prevalence of factor V G 169 IA (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in arecurrent miscarriage population. *AmJ Hemotol* 2002; 71: 300-305.
- Foka ZJ, Lambropoulos AF et al: Factor V Leiden and Prothrombin G20210A mutations, but not methyltetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*,2000, 15(2):458-62.
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Obstet gynecol* 2009;2:839-76.
- Friedline JA, Ahmad EE, Garcia D, ve ark. Combined Factor V Leiden and Prothrombin Genotyping in Patients Presenting with Thromboembolic Episodes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001;125:105-111.
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, Stryve S, Bender HG, Pillny M, ve ark. Prothrombin and factor V mutations in women with history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*, 2000;342:374- 80.
- Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79(1):197-204.
- 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* 2006, 56(4):230-6.
- Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA editörs. *Williams Hematology*, 2000:1697-1714.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, ve ark. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, 1997; 77(5), 822-4.
- Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rods GM, Paraski F. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eleventh edition. Lippincot Williams 2004, 677-715.
- Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA., editörs. *Williams Hematology*. 6rd ed., McGraw-Hill, 2000:1435-49.
- Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, ve ark. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates role of acquired and genetic risk factors. *Stroke*, 31: 2437-41.

- Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C, Ozden S, Yildirim G, Sayar C. Basal hormone levels in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:317-21.
- Guyton AC, Hall JE. Hemostaz ve kan pıhtılaşması. Çavuşoğlu HN, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ, edidör. *Tıbbi Fizyoloji* 9. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 463-473.
- Handin RI. Bleeding and Thrombosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 15. baskı. McGraw-Hill Company, 2001: 339-45.
- Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11-7.
- Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, ve ark. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:208.
- Henry M, Chomiki N, Scarabin PY, Alessi MC, Peiretti F, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Poirier O, Cambien F, Vague IJ. Five frequent polymorphisms of the *PAI-1* gene lack of association between genotypes, PAI activity, and triglyceride levels in a healthy population. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997;17: 851-8.
- Hohlgeschwandtner M, Unfried G, Heinze G, Huber JC, Nagele F, Tempfer C. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003;79(5):1141-8.
- Homberger G, Linnebank M, Winter C ve ark. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet*, 2000; 8:725-729.
- Isogai C, Laug WE, Shimada H, Declerck PJ, Stins MF, Durden DL, Anat Erdreich-Epstein, De Clerck YA. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes angiogenesis by stimulating endothelial cell migration toward fibronectin. *Cancer Res* 2001; 61: 5587.
- Işık H, Alptekin H, Selimoglu R, Cengiz T, Küçükapan HU, Alptekin N. Anticoagulant Therapy in Primary and Secondary Recurrent Pregnancy Losses with Hereditary Thrombophilia and Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2016; 7(1): 29-34.
- İncebiyık A, Hilali NG, Camuzcuoğlu H, Akbaş H, Kılıç A, Vural M. Prevalence of thrombogenic gene mutation in women with recurrent miscarriage: A retrospective study of 1507 patients. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2014; 57(6): 513-517.
- Jakubowicz DJ, Seppälä M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, Koistinen R, Nestler JE. Insulin reduction with metformin increases

- luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(3):1126-33.
- James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy E-Book: Management Options-Expert Consult. Elsevier Health Sciences, 2010.
- James SJ, Pogribna M, Melnyc S, Hine RJ, Gibson JB. Abnormal folat metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*, 1999; 70: 495-501.
- Johnson RL. Thromboembolic disease complicating pregnancy. In Foley MR, Strong TH, editörs. *Obstetric Intensive Care: A Practical Manual*. Philadelphia, WB Saunders Company,1997; 91.
- Jordaan DJ, Schoon MG, Badenhorst PN. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2005; 60: 394-404.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. *PAI-1*, Obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78: 656-60.
- Junker R, Koch HG, Auberger K, Munchow N, Ehrenfourth S, Nowak-Gottl U. ProthrombinG20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia, *Arteroscler Thromb Vasc. Biol.*, 1999;9: 2568-72.
- Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137(3),299-308.
- Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res*, 2016;6:79–83.
- Keijzer MB, Den Heijer M, Blom HJ, Bos GM, Willems HP, Gerrits WB ve ark. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 2002;88: 723-28.
- Kılbaş A. Genç Serebral İnfarktlı Hastalarda Protrombotik Gen Varyantlarının Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Uzmanlık Tezi, 2007;18-19
- Kireççi A. Ağır Preeklampsi Ve Trombofili İlişkisi. İstanbul Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005;12-17.
- Kim JJ, Choi YM, Lee SK, Yang MK, Paik EC, Jeong HJ, ve ark. The PAI-1 4G/5G and ACE I/D Polymorphisms and Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Case–

- Control Study. American Journal of Reproductive Immunology, 2014; 72(6): 571-576.
- Kim SY, Park SY, Choi JW, Kim do J, Lee SY, Lim JH, Han JY, Ryu HM, Kim MH. Association between *mthfr* 1298a>c polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. Am J Reprod Immunol, 2011;66:252-258.
- Kirkham FJ. Stroke in childhood. Arch Dis Child., 1999; 81: 85-9.
- Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H. *MTHFR* C677T Polymorphism and *factor V* Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. Semin Thromb Hemost, 2005;31(3):266-71.
- Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh Z, Savadi E, Zarnani AH, Sadeghi MR, Tehrani MJ, Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure, J Assist Reprod Genet, 2013; 31:121-124
- Koç YL. Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayabilecek Gen Değişimlerinin İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Yüksek Lisans Tezi, 2007; 15-16
- Kovats S, Main E. A class I antigen HLA-G expressed in human trophoblast. Science 1990; 248:220-223.
- Kovalevsky G, Garcia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta analysis. Arch of Int Med. 2004;164(5):558-63.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A ve ark. Increase frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med, 1999; 340:9-13.
- Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. Obstet Gynecol, 2000; 96:45-9.
- Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placenta, and second trimester loss. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(11):963-7.
- Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. Seminars in reproductive medicine; 2006; 24(1):54-66.

- Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, ve ark. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*, 1999; 71:843-8.
- Lane D, Grant P. Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*, 2000;95 (5): 1517-32.
- Li TC, Tuckerman E, Laird S ve ark. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*, 2000; 107: 1471-1479.
- Lockit G. Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1997; 34:67.
- Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF ve ark. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *AmJ Obstet Gynecol*, 1989;161: 369-373.
- Lopez Ramirez Y, Vivenes M, Miller A, et al. Prevalence of the coagulation factor XIII polymorphism Val34Leu in women with recurrent miscarriage. *Clin Chim Acta* 2006;374:69-74.
- Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
- Magdoud K, Herbein VG, Touraine R, Almawi WY, Mahjoub T. Plasminogen activator inhibitor 4G/5G and 844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology* 2013; 246-52.
- Mahmutbegović E, Marjanović D, Medjedović E, Mahmutbegović N, Dogan S, Valjevac A, Adler G, ve ark.. Prevalence of F5 1691G> A, F2 20210G> A, and MTHFR 677C> T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2017;17(4): 309-314.
- Mann KG, Krishnaswamy S, Lawson JH. Surface-dependent hemostasis. *Sem Hematol* 1992; 29:213-226.
- Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandone E, Pennelli O, Di Minno G. The *PAI-1* Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family history of coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18:152-6.
- Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2001;86: 395-403.
- Maziri P, Asadi Trani G, Behrami Hidagi F, Nejatollahi M, Asadi S. Association between Thrombophilic Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss in Iranian Women. *Iranian Journal of Neonatology IJN*, 2017; 8(4): 13-19.

- Mc Coll MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 756-66.
- McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, ve ark. Metformin in obstetric and gynecologic practice: A review. *Obstet Gynecol Surv*, 2004;59:118-27.
- McIntyre J, Faulk W. Human trophoblast-lymphocyte cross- reactive (TLX) antigens define a new alloantigen system. *Science* 1983;222:1135-1137.
- Meade TW. Epidemiology of Thrombosis. In: *Thrombosis and Hemorrhage*, Loscalzo J, Schafer AI, editörs. Blackwell Scientific Publications. Boston, MA. 1994; 791-804.
- Meade TW, Miller GJ, Rosenberg RD. Characteristics Associated with the Risk of Arterial Thrombosis and the Prethrombotic State. In: Fuster V, Verstraete M, editörs. *Thrombosis in Cardiovascular Disorders*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; 79-95.
- Meegdes BMLM, Ingenhoes R, Peeters LLH, Exalto N. Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril*, 1988; 49:216-20.
- Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, Metzger B, Bieber FR, Knopp RH, Holmes LB, ve ark. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 1988;319(25):1617-23.
- Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. *Klinik Anesteziyoloji*. IV. Basım, Ankara, Öncü Basımevi; 2008;783-788.
- Mottonen J, Strand A, Symersky J, Sweet RM, Danley DE, Geoghegan KF, Gerard RD, Goldsmith EJ. Structural basis of latency in plasminogen activator inhibitor-1. *Nature* 1992; 355; 270-3
- Nair RR, Khanna A, Singh R, Singh K. Association of maternal and fetal MTHFR A1298C polymorphism with the risk of pregnancy loss: a study of an Indian population and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;99:1311–1318.e4
- Namel B. Gençlerde inme. Balkan S, Editör. *Serebrovaskuler Hastalıklar*. 3rd Ed., Ankara, Guneı Kitabevi, 2009;375-86
- Ozanne P, Linderkamp O, Miller F, ve ark. Erythrocyte aggregation during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1983;147: 576.

- Ocak Z, Özlü T, Ozyurt O. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *African Health Sciences*, 2013; 13(2): 447-452.
- PAI-1* geni kromozom bölgesi, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SERPINE1#location>, Erişim Tarihi: 27.03.2019,23:32
- Paidas MJ, De-Hui WK, Arkel YS. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*, 2004;31:783-805.
- Patil R, Ghosh K, Vora S, Shetty S. Inherited and acquired thrombophilia in Indian women experiencing unexplained recurrent pregnancy loss. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2015; 55(3): 200-205.
- Patnaik MM, Haddad T, Morton CT. Pregnancy and thrombophilia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:753-65
- 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* 2003, 82(10):942-7.
- Petri M, Allbritton J. Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case-control study of Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1993;20:650.
- Philipp T, Philipp K, Reiner A, ve ark. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of development defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18:1724-32.
- Pjinenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.
- Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 2005; 19:85-101.
- Preston FE., Rosendaal FR. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, 1996;348: 913-916.
- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic diseases: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903.

- Prochazka M, Hapach C, Marsal K, Dahlbach B, Lindqvist PG. FV Leiden in pregnancies complicated by placentation. BJOG, 2003; 110(5): 462-6.
- Rai R, Backos M, Rsworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. Hum Reprod, 2000; 15:612-615.
- Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. Human reproduction, 2002;17(2):442-5.
- Rady HA. Maternal methyltetrahydrofolate reductase gene mutation in patients with missed abortions. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2018;13(1), 93-96.
- Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-Lowering Therapy and Risk for Venous Thromboembolism: A Randomized Trial. Homocysteine-Lowering Therapy and Risk for Venous Thromboembolism. Annals of internal medicine, 2007;146(11):761-7.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ, 1989;314:253-257.
- Reindollar R. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? Obstet Gynecol Clin North Am, 2000; 27(3):541.
- Robb A, Mills N, Din J, et al. Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. J Thromb Haemost 2009; 7 (1):138.
- Rosen SB, Sturk A. Activated Protein C Resistance- A Major Risk Factor for Thrombosis. Eur J. Clin. Chem. Clin Biochem, 1997;35(7),501-516.
- Rosenblatt DS. Methylene tetrahydrofolate reductase. Clin Invest Med, 2001;24:56-59.
- Rosing J, Tans G. Factor V. Int J Biochem Cell Biol, 1997;29(10), 1123-1126.
- Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? Thrombosis research, 2013; 131(1): 25-27.
- Rubin BG, Santoro SA, Sicard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prosthetic grafts. Ann Vasc Surg, 1993;7:200-207.
- 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;15:1637-9.

- Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death. *Minerva Gynecol* 2005,7(4):447-50.
- 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(2):342-47.
- Simpson JL, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A, Mena P, Kambic RT. Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1996; 11: 2058-2560.
- Silan F, Mosse I, Gonchar A, Sedlyar N, Kilchevsky AV, Yildiz O, ve ark. (2016). Comparison of the thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: Results on combined gene effect of FV Leiden, FVR2, FXIII, MTHFR (A1298C and C677T), *PAI-1* 4G/5G and ACE I/D genes in RPL Women from Minsk/Belarus and Canakkale-Sivas/Turkey. *Biomedikal Genetics and Genomics*, 2016;1(4): 87-93
- Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, ve ark. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *PNAS*, 1999; 96:12810-15.
- Soltanghorae H, Ararabi M, Hantoushzadeh S, et al. Association of ACE, *PAI-1* and coagulation factor XIII gene polymorphism with recurrent spontaneous abortion in Iranian patients. *J Reprod Infertil*; 2007;7:324–330.
- Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*, 2007;50:132-1
- Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002;17:446-51.
- Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, ve ark. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*, 2000; 130: 2238-2242.
- Su S, Chen S, Zhao J, Huang J, Wang X, Chen R, Gu D. Plasminogen activator inhibitor-1 gene selection of tagging single nucleotide polymorphisms and association with coronary heart disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26: 948-54. 7.
- Sucak G, Haznedar R. Trombofili. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 2000;5:59-64
- Symons BP, Wesaway M. Virchow's trial and spinal manipulative therapy of the cervical spine. *J Can Chiropr Assoc.*, 2001;45(4): 225-31.

- Şamlı H. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Faktör V (G1691a), Protrombin (G20210a) Ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (C677t) Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, Doktora Tezi, 2007; 21-28.
- Takahashi N, Tsukamoto H, Umeyama H, Castaman G, Rodeghiero F, Ichinose A. Molecular mechanisms of type II factor XIII deficiency: Novel Gly562Arg mutation and C terminal truncation of the A subunit cause factor XIII deficiency as characterized in a mammalian expression system. *Blood*, 1998; 91: 2830-8
- Tan, J. Thrombophilia in pregnancy (review article). Singapore, *Ann Acad Med*. 2002; 31: 328-34.
- Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, Atlı E, Uzun D, Artan S. Association between idiopathic recurrent pregnancy losses and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in Eskişehir. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007;29(1):1-11
- Tharapel A, Tharapel S, Bannerman R. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: A review. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:899.
- Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979;32:389-95.
- Tollefsen D. Blood Coagulation (online). St Louis, Washington University. <http://tollefsen.wustl.edu/projects/coagulation/coagulation.html>, 2003. Erişim Tarihi: 08.07.2003.
- Traina E, Daher S, Moron AF, Sun SY, Franchim CS, Mattar R. Polymorphisms in VEGF, progesterone receptor and IL-1 receptor genes in women with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol*, 2011; 88(1):53-57.
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, ve ark. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine, A link to arteriosclerosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1994; 91: 6369-73.
- Tygart S, McRoyan D, Spinnato J, ve ark. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:883.
- Vancott EM, Laposata M. Laboratory evaluations of hypercoagulable states. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1998; 12:1141-1166.
- Vanderput NM, Gabreels F, Stevens EM. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Am J Hum Genet.*, 1998, 62: 1044-51.
- Victorino DB, Godoy MF, Goloni-Bertollo EM, Pavarino EC. Meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase maternal gene in down syndrome: Increased

- susceptibility in women carriers of the mthfr 677t allele. *Mol Biol Rep* 2014;41:5491-5504.
- Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 24: 733-6.
- Wang Y, Köster K, Lummer M, Ragg H. Origin of serpin-mediated regulation of coagulation and blood pressure. *PloS one*, 2014;9(5): 97879.
- Warburton D, Kline J, Stein Z, ve ark. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions, In: Porter IH, editörs. *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment.* New York, Academic Press, 1986; 133.
- Wells P, Anderson J, Scarvelis D, ve ark. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a huge review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 101-9.
- Wramsly M, Sten-Linder M, Bremme K, Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden mutation. *Fertil Steril* 2000; 74:987991.
- Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, Hellstern P, Emons G, Zoll B, Köhler M. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 134-7.
- Yang Y, Luo Y, Yuan J, Tang Y, Xiong L, Xu M, Rao X, Liu H. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:1197–1211
- Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, ve ark. A prospective casecontrol study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63(2):126-36
- Yıldırım ME, Dağ Ş, Kurtulgan KH, Karakuş S. Plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) 4G/4G polimorfizminin gebelik kayıplarıyla ilişkisi. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2014; 36: 350-355
- Yıldız G. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofililer. *Goztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi III. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İstanbul, Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2009; 5-6
- Yetman D, Kutteh W. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: Prevalance of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril* 1996; 66: 540.
- Zahed, Laila F. Rayes, Roni F. Mahfouz, Rami A. Taher, Ali T. Maarouf, Huda H. Nassar, Anwar H. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene

tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006; 195(4):1114-8.

Zinaman M, Clegg E, Brown C, ve ark. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996;65: 503-509.

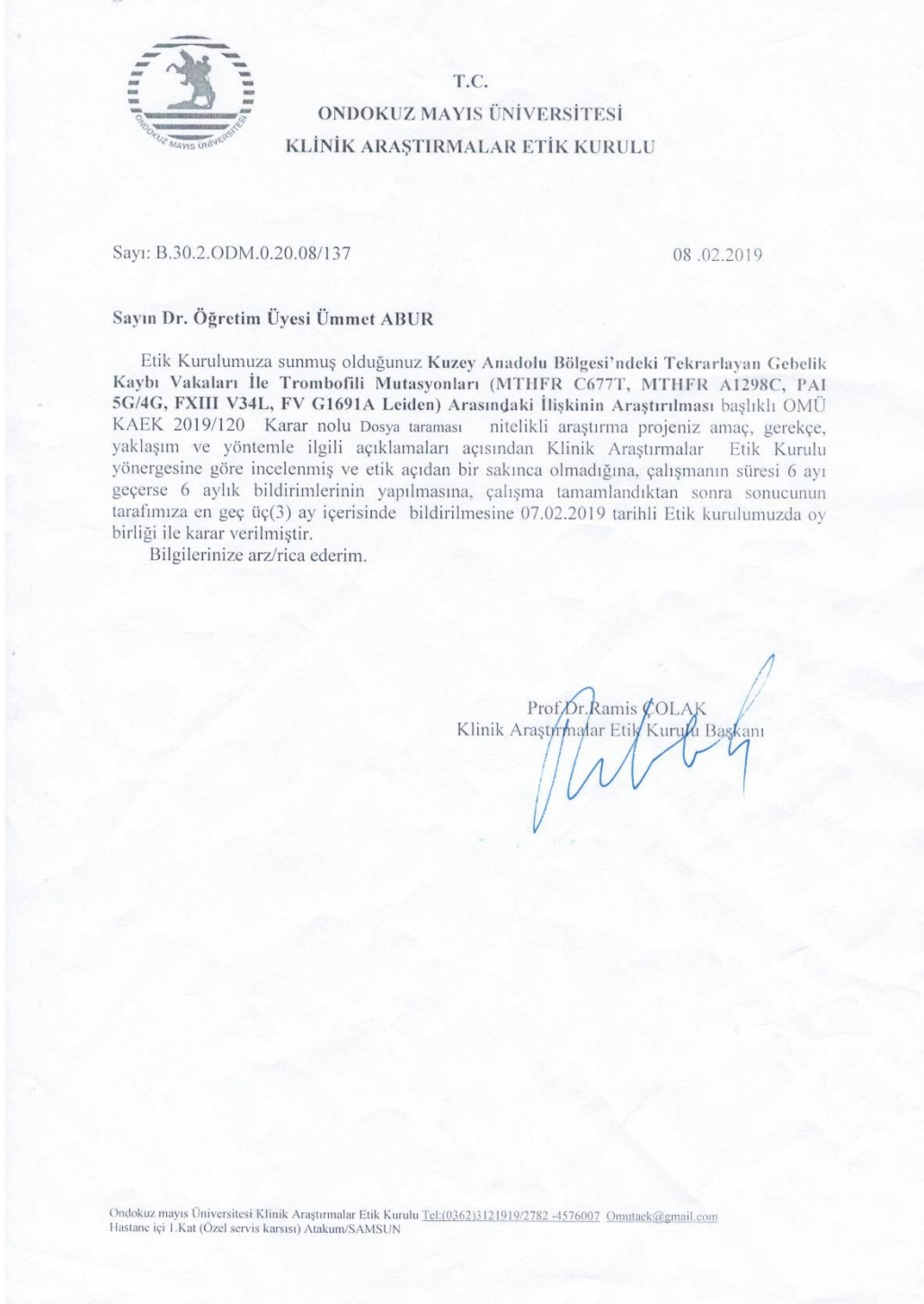
Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, ve ark. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril*, 2009; 92(5):1520-1524

Zehnder JL, Hiraki DD, Janes CD, Gross N, Grumet FC. Familial Coagulation Factor V Deficiency Caused by a Novel 4 Base Pair Insertion in the Factor V Gene: Factor V Standford. *Thrombosis Haemostasis*, 1999; 82, 1097-1099.

Zonouzi AP, Chaparzadeh N, Ghorbian S, Sadaghiani MM, Farzadi L, Ghasemzadeh A, Sakhinia E. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2013;30(10): 1353-1359.

EKLER

Ek 1: Etik kurulu onay yazısı.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Semanur FAZLA

Doğum Yeri: İstanbul

Doğum Tarihi: 06.12.1982

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ordu Fen Edebiyat Fakültesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: OMÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD 2007-Çalışıyor

E-posta: semaks34@hotmail.com