

ŞİFA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İLK TRİMESTER VİZİTİNDEKİ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
REKÜRREN ABORTUSU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi

Dr. İrem GÜLER

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Gülizar Arzu TURAN

İZMİR

2016

**ŞİFA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İLK TRİMESTER VİZİTİNDEKİ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
REKÜRREN ABORTUSU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**Uzmanlık Tezi
10109510**

Dr. İrem GÜLER

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Gülizar Arzu TURAN**


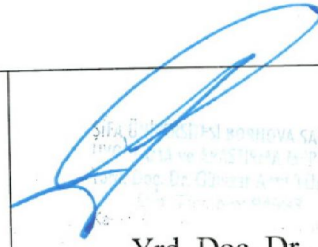
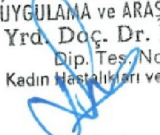
İZMİR

2016

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI FORMU

Öğrencinin	Adı Soyadı	İrem GÜLER
	Numarası	15740421824
Anabilim /Bilim Dalı		Kadın Hastalıkları ve Doğum
Fakülte		Tıp Fakültesi
Sınavın	Tarihi	26.01.2016
	Saati	08:15
	Süresi	1 saat 15 dakika
KARAR		
<input checked="" type="checkbox"/> Oybirliği	<input type="checkbox"/> Oyçokluğu	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Red <input type="checkbox"/> Düzeltme BAŞARI DURUMU : <input checked="" type="checkbox"/> BAŞARILI / <input checked="" type="checkbox"/> BAŞARISIZ

Şifa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin hükümleri uyarınca yapılan **Yüksek Lisans Tez Savunma Sınavı** gerçekleştirilmiş ve adayın durumu bu tutanakla tespit edilmiştir.

 Prof. Dr. Serkan GÜÇLÜ Başkan	 Yrd. Doç. Dr. Üye	 ŞİFA ÜNİVERSİTESİ BORNOVA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ Yrd. Doç. Dr. Nur ŞAHİN Dip. Tes. No: 119712 Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Yrd. Doç. Dr. Üye
---	---	---

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, en iyi şekilde yetişmem için hiç bir fedakârlıktan kaçınmayan, ilgi ve desteğini her daim hissettiğim, meslek hayatım boyunca her an yanımda olduğunu hissedeceğim değerli hocam Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Serkan Güçlü'ye sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bugünlere ulaşmamda büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Gülüzar Arzu Turan'a, Yrd. Doç. Dr. Sümeyra Tatar'a, Yrd. Doç. Dr. Sultan Buğday'a, Yrd. Doç. Dr. Esra Bahar Gür'e, Ydr. Doç. Dr. Nur Şahin'e, Ydr. Doç. Dr. Berrin Korkut'a, Ydr. Doç. Dr. Mine Genç'e,

Rotasyonlarım sırasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarıma,

İstatistik analizimde yardımını benden esirgemeyen Hakan Cengiz'e,

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşım Hasbiye İnceefe, Kadın Hastalıkları ve doğum servisi ebelerime ve sağlık personeline,

Beni yetiştirirken hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, her zaman ellerinden gelenin fazlasını yapan, bugünlere gelmemi sağlayan, çok değerli anneciğim ve babacığım;

Sadece varlığı bile mutlu olmama yeten kardeşim Deniz Ceren'e,

Her zaman desteği ve sevgisi ile beni ayakta tutan eşime sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

İzmir-2016

Dr. İrem GÜLER

ÖZET

İLK TRİMESTER VİZİTİNDEKİ HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN REKÜRREN ABORTUSU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Amaç: Tekrarlayan gebelik kayıpları reproduktif çağın sık karşılaşılan sorunlarından. Poliklinikte ilk defa karşılaştığımız ilk trimesterında olan gebelerde rutin olarak baktığımız kan parametrelerinin tekrarlayan gebelik kaybını ön görmede bize katkısını değerlendirdik.

Gereç- Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Şifa Üniversitesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran 225 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubu olarak hastalarımız 3 gruba ayrılmıştır:

1. Grup: 2 veya daha fazla düşük yapmış trombofili gen paneli pozitif olan kadınlar.
2. Grup: 2 veya daha fazla düşük yapmış trombofili paneli bilinmeyen kadınlar.
3. Grup: Kötü obstetrik öyküsü olmayan ve en az 1 başarılı gebeliği olan kadınlar.

Çalışmamızda gebeliğinin nasıl sonlandığını bildiğimiz hastalarımızın ilk trimesterde bize ilk başvuruşundaki kan parametrelerini inceledik.

Bulgular: Çalışmamızda platalet parametreleri sırasıyla, 1. grup için PLT $252,9 \pm 60,9$, MPV $10,4 \pm 0,9$, PCT $0,4 \pm 1,2$, PDW $12,8 \pm 2,1$, KZ $1,3 \pm 0,4$ ve PZ $4,5 \pm 0,7$, 2. grup için ortalama platalet parametreleri, PLT $252 \pm 55,1$, MPV $10,5 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,8 \pm 2,3$, KZ $1,4 \pm 0,4$ ve PZ $4,6 \pm 0,7$ ve kontrol grubu için ortalama platalet parametreleri düzeyleri PLT $252,3 \pm 67,6$, MPV $10,3 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,7 \pm 2,2$, KZ $1,3 \pm 0,4$ ve PZ $4,8 \pm 0,7$ idi. İstatistiksel olarak incelediğimizde platalet parametreleri her üç grup için de anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamızda PLT parametrelerinin ilk vizitteki değerlerinin TGK'nı ön görmedeki katkısı incelenmiştir. Sonucunda ilk trimesterde bakılan hemogram parametrelerinin abortusu ön görmede yeri olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: tekrarlayan gebelik kayıpları; trombofili; hemogram

ABSTRACT

THE ROLE OF HEMOGRAM PARAMETERS IN THE FIRST TRIMESTER VISIT IN PREDICTING RECURRENT ABORTUS

Objective: Recurrent pregnancy loss are among the problems of reproductive age. We have examined blood parameters of the pregnant women in their first trimester to see how they would help us predict recurrent pregnancy loss.

Material-Method: 225 patients who applied to Şifa University Outpatient Polyclinics Of Gynecology And Obstetrics between the dates January, 2013 and May, 2015 were involved in our research. As a sample group they were divided into 3 groups.

1st Group: Women whose thrombophilia gene panel was positive and who had abortus twice or more.

2nd Group: Women whose thrombophilia gene panel was unknown and who had abortus twice or more.

3rd Group: Women who do not have bad obstetric history and who had at least one successful pregnancy.

In the research we examined the blood parameters of the time the patients- whose termination of pregnancy we knew- had first referred to us in their first trimester.

Findings: In our research, the platelet parameters for the 1st group, were PLT $252,9 \pm 60,9$, MPV $10,4 \pm 0,9$, PCT $0,4 \pm 1,2$, PDW $12,8 \pm 2,1$, KZ $1,3 \pm 0,4$ and PZ $4,5 \pm 0,7$, average platelet parameters for the 2nd group were PLT $252 \pm 55,1$, MPV $10,5 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,8 \pm 2,3$, KZ $1,4 \pm 0,4$ and PZ $4,6 \pm 0,7$, and average platelet parameters for the control group were PLT $252,3 \pm 67,6$, MPV $10,3 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,7 \pm 2,2$, KZ $1,3 \pm 0,4$ and PZ $4,8 \pm 0,7$ respectively. There was no statistically significant difference for every three group in terms of platelet parameters.

Result: In our research we examined the contribution of the values of PLT parameters in the first visit in predicting recurrent pregnancy loss. Consequently, it was found out that the hemogram parameters that were examined had no role in predicting abortus.

Key Words: recurrent pregnancy loss; thrombophilia; hemogram

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Spontan Abortusların Klinik Sınıflaması.....	4
2.1.1. Abortus İmminens (Düşük Tehdit)	4
2.1.2. Abortus İncipiens (Önlenemez Düşük).....	5
2.1.3. İnkomplet Abortus.....	5
2.1.4. Komplet Abortus	5
2.1.5. Missed Abortus	5
2.1.6. Anembriyonik Gebelik.....	5
2.1.7. Septik Abortus.....	5
2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları.....	5
2.2.1. Etyoloji.....	7
2.2.2. Epidemiyolojik ve Çevresel Faktörler.....	7
2.2.3. Genetik faktörler	8
2.2.4. Anatomik Faktörler	8
2.2.5. Endokrin faktörler	9
2.2.6. Enfeksiyöz Faktörler	10
2.2.7. İmmünolojik Faktörler	10
2.2.8. Kalıtsal trombofililer.....	12
2.3. Gebelikteki Hematolojik Değişiklikler	12
2.4. Trombofililer	16
2.4.1. Ekstresek yolak	18
2.4.2. İntresek yolak	18
2.4.3. Antikoagülan sistem	20
2.4.4. Protein C Antikoagülan Yolağı.....	20

2.4.5. Fibrinolitik Sistem.....	20
2.4.6. Kalıtsal ve Edinsel Trombofililer.....	21
2.4.7. Faktör V Leiden Mutasyonu	22
2.4.8. Protrombin Gen Mutasyonu	22
2.4.9. Hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz Termolabil Gen Mutasyonu	23
2.4.10. Antirombin Eksikliği	23
2.4.11. Protein C Eksikliği.....	23
2.4.12. Protein S Eksikliği	23
2.4.13. Artmış Plasminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1	24
2.4.14. Antifosfolipid Antikor Sendromu.....	24
2.5. Gebelikte Pıhtılaşma Sistemi.....	25
2.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Trombofililer	27
2.7. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Klinik Yaklaşım.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Tekrarlayan spontan abortuslarda öne sürülen etyolojiler	7
Tablo 2: Antifosfolipid Sendrom için oluşturulmuş uluslararası konsensüs klasifikasyon kriterleri	11
Tablo 3: Artmış tromboemboli riski ile ilişkili bazı risk faktörleri.....	17
Tablo 4: Kalıtsal trombofililerin toplumda görülme sıklığı.....	22
Tablo 5: Edinsel trombofilik durumlar.....	25
Tablo 6: Tekrarlayan gebelik kayıplarında rehber bilgilerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 7: Tanımlayıcı istatistik tablosu.....	39
Tablo 8: Yaş için çoklu karşılaştırma.....	39
Tablo 9: Gravida için çoklu karşılaştırma	40
Tablo 10: Canlı doğum için çoklu karşılaştırma	40
Tablo 11: Abortus için çoklu karşılaştırma	41
Tablo 12: Kan beyaz küre parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu.....	41
Tablo 13: Kan beyaz küre parametreleri için çoklu karşılaştırma	43
Tablo 14: Kan kırmızı küre parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu	44
Tablo 15: Kan kırmızı küre parametreleri için çoklu karşılaştırma	45
Tablo 16: Kan platalet parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu.....	46
Tablo 17: Kan platalet parametreleri için çoklu karşılaştırma	47
Tablo 18: Tanımlayıcı verilerin ortalama değerlerinin özeti	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Tekrarlayan gebelik kayıplarında belirgin etyolojik faktörler	6
Şekil 2: Gebelik boyunca ve postpartum dönemde total kan hacmi vebileşenlerindeki değişimler	14
Şekil 3: Koagülasyonun ektrensek yolağı.....	19
Şekil 4: Koagülasyonun intrinsek yolağı	20
Şekil 5: MTHFRC677T ve PAI-1 NORMAL hasta görüntüsü.	36
Şekil 6: FXIII V34L NORMAL, Protrombin G20210A HETEROZİGOT hasta görüntüsü.....	36
Şekil 7: MTHFRA1298C NORMAL hasta görüntüsü.	36
Şekil 8: FV Leiden NORMAL hasta görüntüsü	36

KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADP	: Adenozin difosfat
ANA	: Antinükleer antikor
APAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
aPC	: Aktive protein C
aPL	: Antifosfolipid antikor
ASRM	: American Society of Reproductive Medicine
ATIII	: Antitrombin III
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CI	: confidence indeks (güvenlik aralığı)
CSF	: Colony-stimulating factor
DM	: Diabetes mellitus
DV	: Dependent Variable
DVT	: Derin ven trombozu
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FKA	: Fetal kardiyak aktivite
FVL	: Faktör V Leiden
FXa	: Aktif faktör X
HB	: Hemogloblin
HBA1C	: Glikolize hemoglobin
hCG	: Serum insan koryonik gonodotropin
HCT	: Hematokrit
HLA	: Human lökosit antijen
IFN-gamma	: İnterferon gamma
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL	: İnterlökin
İVİG	: İntrevenöz immunglobulin
MCV	: Ortalama eritrosit volümü
MPC	: Mean platelet component

MPV	: Ortalama platalet volümü
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NEU	: Nötrofil
NK	: Doğal öldürücü hücreler
NLR	: Lenfosit nötrofil oranı
NOHA	: Nimes Obstetrican and Haematologist
OD	: Otozomal dominant
OR	: Odds ratio
p	: Olasılık
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PAİ-2	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 2
PC	: Protein C
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCRz	: Protein C rezistansı
PCT	: Plataletrit
PDW	: Platalet dağılım genişliği
PE	: Pulmoner emboli
PGT	: Preimplantasyon genetik tanı
PKOS	: Polikistik over sendromu
PLT	: Platalet
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PT	: Protrombin
RAFS	: Reprodüktif otoimmün yetmezlik sendromu
RAS	: Reprodüktif otoimmün sendrom
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPS	: Zayıf platalet sendromu
TAFI	: Trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü
TAT	: Trombin-antitrombin
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktör yolağı inhibitörü
TGF	: Tumor growth factor
TGK	: Tekrarlayan gebelik kayıpları

Th	: Yardımcı T hücreler
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TSRM	: Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği
Tx A2	: Tromboksan A2
uPA	: Üriner plasminojen aktivatörü
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: Von Willebrand Faktör
WBC	: Beyaz kan hücreleri



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin erken dönemindeki kayıplar kadınların hayatının önemli bir bölümünü kapsayan reproduktif döneminin sık karşılaşılan jinekolojik problemlerinden biridir. Gebelikte en sık karşılaşılan komplikasyon olduğu bilinmektedir. Günümüzde transvajinal ultrasonografinin (USG) kullanımının yaygınlaşması ve biyokimyasal belirteçlerin, serum insan koryonik gonodotropin (hCG) ve progesteron düzeyi gibi, ölçülebilmesi ile erken gebelik kayıplarının teşhis edilmesi daha kolay olmaktadır. İnsan gebeliklerinin %70'i canlılık kazanmaz ve tahminen %50'si geciken ilk menstrüasyondan önce kaybedilmektedir (1). Bu gebelik kayıplarının çoğu farkedilemez. Hassas hCG kitlerinin kullanıldığı çalışmalarda implantasyondan sonraki gebelik kayıplarının gerçek oranı %31 olarak bulunmuştur (2). Son menstrüasyon tarihinden itibaren, klinik olarak fark edilebilen gebeliklerin %15'i 20. haftadan önce kayıpla sonuçlanmaktadır (3).

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gebeliğin 20. haftasından önce, 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmıştır. Ektopik gebelik, molar gebelik ve biokimyasal gebelik bu tanımlamaya dâhil değildir (4, 5).

Tanımlanan gebeliklerin yaklaşık %25'i düşükle sonuçlanır, bunların %5'inden daha az bir kısmı ardaşık 2 düşük ve sadece %1'i 3 veya daha fazla düşük ile karşılaşır (6). Bir sonraki gebelikteki düşük ihtimali göz önüne alındığında, hikâyesinde 2 ya da 3 TGK yapmış olmanın arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. Bu risk 2 gebelik kaybı olanlarda %29 iken, 3 ve üzeri gebelik kaybı olanlarda %31 olarak izlenmektedir. Bazı cemiyetler kayıp sayısını 3 olarak kullanırken, bazı cemiyetler 2 kaybı da bu terminolojiye dâhil etmektedirler. Bu nedenle erken değerlendirmeye başlamanın önemi açısından 2 ve üzeri düşük yapmanın klinik uygulamadaki kriter olarak kabul edilmesi mantıklı gözükmektedir (7).

Etyolojisine bakıldığında birden çok faktör bulunmakla beraber; bazı spontan abortus olgularında etyoloji çok net iken, bazı olgularda etyoloji belirsizdir. Ebeveynlerin kromozom anomalileri ve antifosfolipid antikör sendromunun (APAS) trombotik komplikasyonları tekrarlayan abortusların karşı çıkılamayan nedenleridir. Ancak, bu anormallikler tekrarlayan gebelik kayıplarının %10-15'inden daha azından sorumludur. Belirgin bir anomali tanısı almış hastaların gerçek oranı incelenen topluluğa bağlı olarak değişebilmesine karşın anatomik anomaliler %12-16, endokrin

sorunlar %17-20, enfeksiyonlar %0.5-5 ve APAS dahil immünolojik faktörler %20-50 oranında TGK ile ilişkili bulunmuştur. Diğer değişik faktörler vakaların %10'undan sorumlu tutulmuştur. Tam bir değerlendirmeden sonra bile yaklaşık yarısında olası bir neden açıklanamamaktadır (8).

Gebelikte protrombik faktörlerin artması, antitrombik faktörlerin azalması sonucunda plasental yapıda, perfüzyonunda ve fetomaternal sirkülasyonda hematolojik bir denge oluşmaktadır (9). Bu denge ile birlikte gebeliğin artmış koagülasyon eğilimine neden olan bir süreç olduğu herkes tarafından bilinmektedir (7,10).

Koagülasyon kaskatının aktivasyonu erken tespit edilebilirse, tromboembolik süreç daha kolay yönetilebilir. Platalet (PLT) volümü, artmış PLT sentezi ve Platalet dağılım genişliği (PDW), dolayısıyla PLT agregasyonu ile ilişkilidir. Plataletcrit (PCT) ise PLT agregasyonunda daha prediktif olabileceği bildirilmiştir (11). Mark Anthony Dempsey ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PLT'lerin anjiogenezis ve hücre büyümesinde önemli bir rolü olduğu, TGK'da PLT tarafından üretilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) veya fibroblast büyüme faktörünün azalmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Plateletlerin hipofonksiyonunun uteroplasental oluşumu, desidual damar ve trofoblast gelişimi gibi birçok fizyolojiyi zayıflatarak abortus oranlarında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (12).

Oner Aydınoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların düşük yaptıktan 12 hafta sonraki kan örnekleri incelenmiş, TGK olan hasta grubunda PLT, PCT ve ortalama platalet volümünün (MPV) önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur (9). Mete Ural ve ark. da benzer bir çalışmada tekrarlayan abortuslarda PDW'nin artışını raporlamışlardır (13). Işık H ve ark.'nın yayınladığı başka bir çalışmada ise PLT, PCT, beyaz kan hücreleri (WBC), kırmızı kan hücreleri (RBC) ve nötrofil (NEU) sayımını preterm eylemde önemli derecede yüksek bulunmuştur ve bunun sonucunda PCT'nin preterm eylem için sensitivitesinin %95,6, spesifitesinin %87,5 olduğu bildirilmiştir. Preterm eylem için kolay ulaşılabilir ve maliyeti ucuz olması nedeni ile prediktör marker olarak kullanılabilirliği söylenmiştir (14).

Literatür incelendiğinde tekrarlayan gebelik kayıplarını ön görmede platelet parametreleri ile yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar ise gebeliğin etkisi vücuttan geçtikten sonra alınan örneklerden yapılmıştır. Biz çalışmamızda ilk trimester vizitinde rutin baktığımız hemogramdaki platelet

parametrelerini ve o gebeliğin sonucunu karşılaştırarak, platelet parametlerinin olası abortus ihtimalini ön görmedeki rolünü araştırmış bulunmaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

Abortus kelimesi, latince bir kelime olan aboriri (düşük yapmak)'den türetilmiştir. Abortus tanımı, Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation) tarafından gebelik ürününün ağırlığını veya gebelik sürecini kriter alınarak yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre, 20. gebelik haftasından önce veya 500 gramın altında olan embriyo veya fetüs ve eklerinin, hepsinin veya bir kısmının uterin kavite dışına atılması olayına abortus denilmektedir (15, 16).

Abortus, klinikte genelde vajinal kanama ile beraber gebelik ürününün tamamı veya bir kısmının uterustan atılması olarak karşımıza çıkmaktadır. Günlük pratiğimizde ultrasonografi ve beta hCG'nin yaygın kullanılmasından dolayı vajinal kanama olmaksızın kontroller sırasında fetal kardiyak aktivitenin (FKA) izlenmemesi ile de tanı konulabilmektedir (16, 17). Abortus gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur ve erken gebelik dönemindeki kanamaların en sık nedenini oluşturmaktadır (17,18). 12. gestasyonel haftaya kadar olan düşükler erken abortus, 12–20. gestasyonel haftalar arasında olan düşükler ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır. Tanı konulmuş gebeliklerin yaklaşık %15-20'si spontan abortus ile sonuçlanmaktadır. Erken subklinik gebelik kayıplarını belirlemek için seri hCG ölçümleri ile bu oran %30'a çıkmaktadır. Spontan gebelik kayıplarının %80'i ilk trimesterde oluşmakta ve her geçen gestasyonel hafta ile bu oran azalmaktadır. Spontan gebelik kayıpları klinik olarak sınıflandırılmaktadır. Bunların en sık kullanılanları, düşük tehditi, önlenemeyen düşük, inkomplet düşük ve gecikmiş düşüktür. Septik abortus, düşük meydana gelirken enfeksiyon ile komplike olması sonucunda oluşur.

2.1.Spontan Abortusların Klinik Sınıflaması

2.1.1.Abortus İmminens (Düşük Tehdidi)

Gebeliğin ilk yarısında servikal kanalda açılma olmaksızın vajinal akıntı veya kanamanın olması durumudur. Genelde ağrı eşlik etmez. Erken gebeliklerin yaklaşık %20-25'inde görülmektedir. Düşük riski USG ile FKA görülmesinden sonra belirgin ölçüde azalmakla birlikte bu hastaların yaklaşık yarısı abort etmektedirler (7, 15).

2.1.2. Abortus İncipiens (Önlenemez Düşük)

Vajinal kanamaya ek olarak servikal kanalda dilatasyon, membran rüptürünü takiben amniyon sıvı gelmesi ve uterin kontraksiyon eşlik etmektedir. Uterin kontraksiyonlar şiddetli ağrıya neden olmaktadır. Gebelik ürününü henüz atmadığı için şiddetli kanamaya neden olabilirler (7, 15).

2.1.3. İnkomplet Abortus

Düşük gerçekleşmiş gebelik ürününün bir kısmı atılmıştır. Abortus 10. gebelik haftasından önce genelde fetüs ve plasenta ile birlikte total atılırken, 10. gebelik haftasından sonra fetüs ile plasenta genelde ayrı ayrı atılmaktadır. İleri hafta gebeliklerde inkomplet abortus kanaması ciddidir (15).

2.1.4. Komplet Abortus

Gebelik ürününün tamamının atılması, uterusu gebeliğe ait herhangi bir parçanın bulunmamasıdır.

2.1.5. Missed Abortus

Embriyo ölümünden sonra vajinal kanama gibi abortusu düşündürecek klinik bulgular olmaksızın, cansız fetusun günler, haftalar hatta aylar boyunca uterus içinde kalmasıdır. USG ile fetal canlılığın olmadığı görülerek tanı konulmaktadır.

2.1.6. Anembriyonik Gebelik

USG'de intrauterin gestasyonel kesenin izlenip fetusa ait yapıların izlenmemesi durumudur. Kese çapı 13 mm'nin üzerinde ve yolk kesesi izlenemiyorsa ya da kese çapı 17 mm'nin üzerinde ve embriyo izlenemiyorsa anembriyonik gebelik tanısı konulur (7).

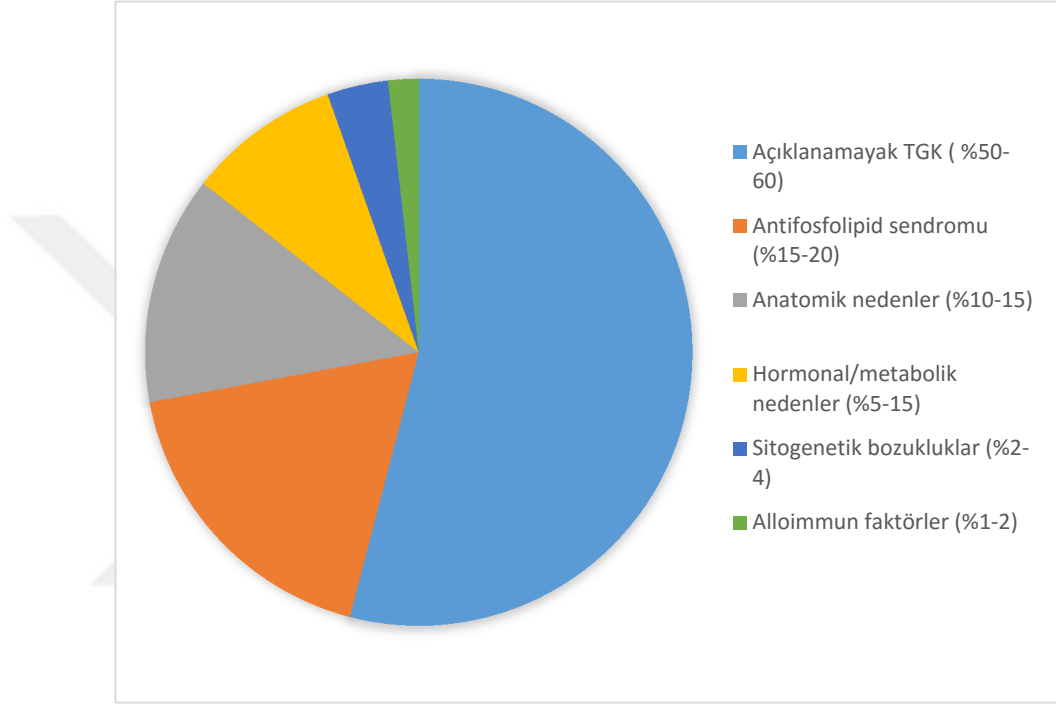
2.1.7. Septik Abortus

Abortusların enfeksiyon ile komplike haline denir. Klinik olarak ateş, titreme, karın ağrısı, halsizlik, kötü kokulu vajinal akıntı eşlik eder. En sık endometrit şeklinde ortaya çıkar, ancak parametrit, peritonit, sepsis nadiren endokardit bile gelişebilmektedir (7).

2.2. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Tekrarlayan gebelik kayıpları, arka arkaya üç veya daha fazla spontan gebelik kaybı olarak tanımlanır (4, 5, 19). Tüm gebeliklerin yaklaşık %25'i düşükle

sonuçlanır, bunların %5'inden daha az bir kısmı ardaşık 2 düşük , %1'i 3 veya daha fazla düşük ile karşılaşır (6, 20). Bir sonraki gebeliğin prognozu açısından bakıldığında, abortus riski 2 gebelik kaybı olanlarda %29 iken, 3 ve üzeri gebelik kaybı olanlarda bu risk %31 olarak izlenmektedir. Tanımda 3 veya daha fazla düşük olsa da, 2 düşük sonrasında klinik değerlendirmenin dikkate alınması konusunda fikir birliği vardır (15, 21).



Şekil 1. Tekrarlayan gebelik kayıplarında belirgin etyolojik faktörler

Bazı klinisyenler TGK'larını primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayırmaktadırlar. Primer TGK, hiç başarılı gebelik olmaması ile, sekonder TGK ise daha önce en az bir canlı doğum olması ile birbirlerinden ayrılmıştır. Epidemiyolojik olarak bakıldığında ailenin bir yaşayan çocuğu varsa düşüğün tekrarlama oranı %24, yaşayan çocuğu yoksa %46 dır (15, 16, 17).

Güncel bilgiler doğrultusunda TGK için az sayıda etyolojik neden bulunmaktadır (Şekil 1). TGK konusunda son nokta henüz konulamamış ve araştırmalar halen devam etmektedir. TGK'nın yaklaşık yarısı henüz açıklanamamıştır. Literatürde sıklıkla incelenmiş olan risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Etyoloji

Literatürde incelendiğinde TKG için etyolojik faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi TKG’nın yaklaşık yarısının nedeni henüz açıklanmış değildir.

2.2.2. Epidemiyolojik ve Çevresel Faktörler

Anne yaşı ve önceki gebelik kaybı hikâyesi, sonraki gebelikler için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Düşük prevalansı ilerleyen anne yaşı ve abort eden gebeliğin erken haftada olması ile artmaktadır.

Tablo 1. Tekrarlayan spontan abortuslarda öne sürülen etyolojiler (19).

Etyoloji		İnsidans (%)
Genetik faktörler	Kromozomal Tek gen defektleri Multifaktöriyel	0,5 - 5
Anatomik faktörler	Konjenital İnkomplet müllerian füzyon veya septum rezorpsiyonu Dietilstilbesterol (DES) maruziyeti Uterin arter anomalileri Servikal yetmezlik Akkiz Servikal yetmezlik Sineşi Leiomyomlar Adenomyozis	2 -16
Endokrin faktörler	Luteal faz yetmezliği PCOS Diğer androjenik bozukluklar Diabetes Mellitus (DM) Tiroid hastalıkları Prolaktin bozuklukları	17 - 20
Enfeksiyöz faktörler	Bakteriler Virüsler Parazitler Zoonozlar Mantarlar	0,5 - 5
Trombotik faktörler	Kalıtsal trombofililer Tek gen defektleri Antikor aracılı trombozlar (APAS)	
Diğer faktörler	Uterin reseptivitenin değişimi Çevresel faktörler Toksinler Yasak ilaçlar Alkol, sigara, kafein Plasental anomaliler Medikal hastalıklar Erkek faktörleri Koitus Egzersiz Senkronize olmayan fertilizasyon	10

Anne yaşının 35 olmasından sonra düşük prevalansının belirgin artmasıyla birlikte, yaş 40'ın üzerine çıktığında bu risk %50'nin üzerine çıkmaktadır (21). Paternal yaş için de 40 ve üzeri yaşlarda fetal kaybın daha sık olduğu bildirilmiştir. Maternal vücut kitle indeksinin (VKİ) $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda TGK daha çok görülmektedir. Düşük oluşumundan obezite ve onun neden olduğu insülin direnci sorumlu tutulmaktadır (22). Çevresel faktörler için kanıt düzeyi güvenilir yeteri kadar veri bulunmamakla birlikte, sigara ve alkol en önemli ve sık karşılaşılan ajanlar olarak izlenmektedir. Orta ve yüksek düzeyde alkol tüketimi ölü doğum riskini arttırdığı gibi embriyo toksik olduğu için abortus riskini de arttırmaktadır (7).

2.2.3. Genetik Faktörler

Açıklanabilen faktörler arasından genetik faktörler %3,5-5'inden sorumludur. TGK'a en sık eşlik eden kromozom anomalileri, ebeveynlerin birinde dengeli translokasyon olmasıdır. Bunların içinden ise en sık olarak dengeli resiprokal ya da Robertsonian translokasyonlar görülmektedir. Bunun yanında yapısal anormalliklerle ilişkili TGK'ları kromozomal inversiyon, insersiyon ve mosaizmleri içerebilmektedir (23, 24).

2.2.4. Anatomik Faktörler

TGK'da anatomik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Patofizyolojisinde implantasyon ve plasenta oluşumu sırasında bozukluklar oluşturup beslenmeyi bozarak düşük riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Öne sürülen anatomik nedenler; konjenital anomaliler, myomlar, endometriyal polipler, servikal yetmezlik ve intrauterin adezyonlardır. Uterin septum TGK ile en sık ilişkili olan konjetinal uterin anomaldir. Arkuat uterusun abortus ile ilişkili olmadığı, arkuat uterus dışında kalan tüm uterin anomalilerin abortusla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Uterin septumun %76'a kadar artan oranda abortus ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir. Fakat cerrahi onarım mümkün olan bir patoloji olduğu için, cerrahi sonrası başarılı gebelik sonuçları için en yüz güldüren anomali de uterin septum olmuştur (7, 15).

2.2.5. Endokrin Faktörler

Endokrin faktörler ve TGK ilişkisi çok geniş yelpazede tartışılmaktadır. Literatürde bu ilişki için değişik oranlar bildirilmiştir (%17-60). Gebelikte başarılı implantasyon, trofoblast invazyonu ve sağlıklı gebeliğin devamı için luteal fazda ve erken gebelikte rol oynayan faktörlerin hayati önemi olduğu tartışılmazdır.

Progesteron gerek kendi başına gerekse bu faktörlerin ekspresyonunu arttırdığından, gebeliğin olmazsa olmaz hormonu olduğu bilinmektedir (25). Korpus luteumdan yeteri miktarda progesteron üretilmemesi, progesteronun uterusu taşımasındaki bozukluk veya uterin desiduasının progesteronu uygunsuz şekilde kullanması erken gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Serum progesteron düzeyleri ve başarılı gebelik arasında ispatlanmış bir ilişki bulunmamakla birlikte, riskli olgularda progesteron takviyesinin erken gebelik kayıplarını azalttığına dair veriler mevcuttur. Ancak rutin olarak progesteron takviyesini önermek için yeteri kadar kanıt düzeyi yüksek veri henüz bulunmamaktadır.

Kontrolsüz diyabeti ve yüksek glikolize hemoglobin (HBA₁C) seviyeleri olan kadınlarda abortus ve fetal anomali riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Pratik olarak açlık glukoz seviyeleri düşük riski açısından daha önemlidir. Hiperglisemi direkt etkisi ile ya da vasküler komplikasyonları ve olası immun etkiler neticesinde embriyo toksik ilişkisi gösterilmiştir (26).

Tiroid hastalığı olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar disfonksiyon ve luteal faz defekti gibi üreme anomalileri bulunur. Hipotiroidizm spontan ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Klinik olarak ötiroid olan hastalarda dahi antitiroid antikor varlığının TGK ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (27).

Yüksek prolaktin seviyeleri ovulatuvar disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir. Oosit kalitesi, luteal faz fonksiyonu ve follükülojenesis üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı TGK etyolojisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (28).

Polikistik over sendromu (PKOS) olgularının %36-56'sında TGK saptanmaktadır. PKOS olan birçok kadında insülin rezistansı ile kendini gösteren metabolik değişiklikler bulunmaktadır. Bu durum tip 2 diyabeti olan kadınlarda görülen abortuslardaki mekanizmaya benzer bir şekilde, hiperinsülineminin bazı endometriyal proteinlerde [glükodelin ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 1] artış, uterin vasküler direncinde azalmaya neden olarak kötü gebelik sonuçlarına neden olabileceği düşünülmektedir (29). Yapılan çeşitli çalışmalar TGK olan PKOS'lu hastaların bir sonraki gebeliklerindeki abortus riski için, PKOS tanısı ile arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarda metformin kullanımının abortus oranını azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (30).

2.2.6. Enfeksiyöz Faktörler

Plasental tutulum yaparak plasentasyonu bozan ya da maternal bakteriyemi ya da viremi yaparak ağır hastalığa neden olan ciddi enfeksiyonlar, spontan abortusa neden olabilmektedir. *Listeria monositogenezis*, *toxoplazma gondii*, rubella, sitomegalovirüs, koksaki virüslerinin sporadik abortusa neden olduğu bilinmektedir. Fakat TGK için risk faktörü olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (7, 23).

2.2.7. İmmünolojik Faktörler

Gebelik ve ürünleri genetik olarak anne immun sistemine yabancıdır ve bu semiallograft olarak değerlendirilmektedir. İmplantasyon ve gebeliğin devamı için annede bir takım adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bu açıdan bakıldığında adaptasyon yollarındaki herhangi bir eksikliğin TGK ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İki temel patofizyolojik model oluşturulmuştur; otoimmun faktörler ve alloimmun faktörler.

Otoimmun faktörlerden kişinin kendisine karşı oluşturduğu immunité sorumludur. Açıklanamayan TGK olan kadınların %30'unda yüksek otoantikör düzeyleri, bu antikörler içerisinde de özellikle antifosfolipid antikörler saptanmaktadır. Bu kadınlarda bulunan bu otoantikörler başka herhangi bir patolojiye neden olmadıklarından, bu durum için reproduktif otoimmun yetmezlik sendromu (RAFS) tanımı yapılmıştır. Tekrarlayan düşükler sadece RAFS'ın değil, APAS'ın da bir bulgusu olduğundan, 1999 yılında Amerikan Reproduktif İmmünoloji Cemiyeti tarafından, tanımlamanın genişletilmesi ve reproduktif otoimmun sendrom (RAS) adını alması önerilmiştir. Otoimmunitéye bağlı TGK olan hastalarda antifosfolipid antikörü (aPL) , antinükleer antikör (ANA) ve organ spesifik antikörler yüksek bulunmaktadır. Özellikle aPL gebelik kayıpları ile yakından ilişkilidir (31). aPL fosfolipid bağlayan proteinlere karşı oluşan otoantikörlerdendir, in vitro olarak fosfolipide bağlı koagülasyon testlerinde uzamaya yol açarlar. Tam tersine in vivo ortamda ise tromboza yol açmaktadırlar. aPL'nin desidual ve spiral arterleri etkileyerek intima kalınlaşması ve fibrinoid nekroza yol açtığı, böylelikle plasental infarkta neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca aPL'nin direkt olarak trofoblast hücre duvarına yapışarak hücresel hasar, hücre bölünmesi ve apoptozisin engellenmesine yol açtığı bildirilmiştir (32). Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalar sık gebelik kayıpları ile karşılaşan otoimmun hastalıklara verilebilecek en güzel örnektir (21).

APAS, TKG ile ilişkisi çok kuvvetlidir. Genel olarak toplumdaki prevalansı %3-5'tir. TKG olan hastaların %10-15'ine APAS tanısı konulmaktadır (21). APAS'da aPL ile birlikte kötü gebelik sonuçları ya da vasküler trombozların birlikteliğini içermektedir. AFS tanısı almış gebelerde düşük doz aspirin tedavisine rağmen, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), yüzeysel ven trombozu ve serebrovasküler olaylar, aPL negatif gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (33). APAS için uluslararası konsensuslarda oluşturulmuş tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. aPL saptanan olgularda, bu tetslerin en az 12 hafta ara ile tekrarlayan değerlerin gösterilmesi önemlidir. Aksi halde aPL pozitifliği geçirilmiş enfeksiyon ile yalancı pozitif saptanabilmektedir, hatta bazen normal insanlarda da geçici olarak pozitifliği saptanmıştır (7, 33).

Tablo 2: Antifosfolipid Sendrom için oluşturulmuş uluslararası konsensus klasifikasyon kriterleri (7, 33).

Klinik Kriterler	Laboratuvar Kriterleri
<ul style="list-style-type: none"> • Vasküler tromboz öyküsü <ul style="list-style-type: none"> ○ Bir ya da daha fazla venöz ya da arteriel tromboz atağı geçirmiş olmak. Bu atağın radyolojik veya patolojik olarak tanısının konulmuş olması gerekmektedir. (Yüzeysel venöz trombozlar tanı kriteri içerisinde değildir.) • Gebelikle ilgili morbidite <ul style="list-style-type: none"> ○ Morfolojik olarak normal, 10. gebelik haftası ve üzerinde olan ve başka bir nedene bağlı olmayan gebelik kaybı ○ Preeklampsi, eklampsi ya da plasental yetmezliğe bağlı olarak gelişen 34 hafta altındaki doğum hikâyesi ○ Başka bir nedene izah edilemeyen 10. hafta altındaki 3 ya da daha fazla gebelik kaybı 	<ul style="list-style-type: none"> • En az 12 hafta ara ile teyit edilmiş aPL varlığı (Aşağıdaki yöntemlerden biri ile) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ig G ve/veya Ig M yapısındaki antikardiolipin antikorları (orta veya yüksek düzeyde) ○ Ig G ve/veya Ig M yapısındaki anti beta-2 glikoprotein I antikorları ○ Tanımlanmış kriterler doğrultusunda saptanmış lupus antikoagülan aktivitesi
AFS tanısı için en az bir klinik ve bunun yanında en az bir laboratuvar kriteri sağlıyor olmalıdır.	

Alloimmün gebelik kayıpların fizyopatolojisinde, spontan abortuslarda predominant Th1 tipi yanıt ve defektif Th2 sitokinleri izlenmektedir. Gebelik ürünü veya diğer antijenlere yanıt olarak desidual lenfositler interlökin (IL) 2, interferon

gamma (IFN-gamma), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar böylece inflamasyon, doku lizisi ve koagülasyon gerçekleşerek fetal red meydana gelmektedir. Fetal reddin spesifik mekanizması hala net olarak ortaya konulmuş değildir. Öne sürülen hipotezler arasında kadın genital traktusunda immun supresif proinflamatuvar faktörlerin yokluğu, fetomaternal alanda immun bağımlı spesifik süpresyonun olmayışı, desidial hücreler tarafından trofoblastik ve immunreglatuvar moleküllerin tanınmasında bozukluklar yer almaktadır.

İyi tanımlanmış otoimmun ve belki diğerine göre daha az tanımlanmış alloimmun nedenler TGK'larına yol açsalar da, birçok araştırmacı açıklanamayan %40 hastanın çoğunda şu ana kadar tanımlanamamış immun bir makenizmadan şüphelenmektedirler (21).

2.2.8. Kalıtsal Trombofililer

Bunlar genetik olarak belirlenen, pıhtılaşma ve antikoagülan yollar arasında uyumsuzluk sonucu patolojik trombozlara neden olan anormal pıhtılaşma faktörleridir. En çok çalışılan genler, Faktör V Leiden (FVL) veya başka mutasyonlar sonucu oluşan aktive Protein C rezistansı (PCRz), antitrombin III (ATIII) aktivitesinde azalma veya aktivitesinin kaybolması, protrombin (PT) gen mutasyonu, serum homosistein düzeylerinin artması durumunda metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimindeki mutasyonlardır (15). Son zamanlarda kliniklerde tanı konulan kalıtsal trombofilisi sayısı artmış ve kalıtsal trombofilisi ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında değişik sonuçları olan raporlar bildirilmiştir. Trombotik durum riski, trombofililere bağlı olarak yaklaşık 8 kat artmıştır. En sık görülen kalıtsal trombofilisi FVL heterozigositesi, protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR C677T gen mutasyonudur. Diğerlerine nazaran nadir görülen trombofililer ise ATIII, protein C (PC) ve protein S'nin otozomal dominant bozuluklarını içermektedirler (34).

2.3. Gebelikteki Hematolojik Değişiklikler

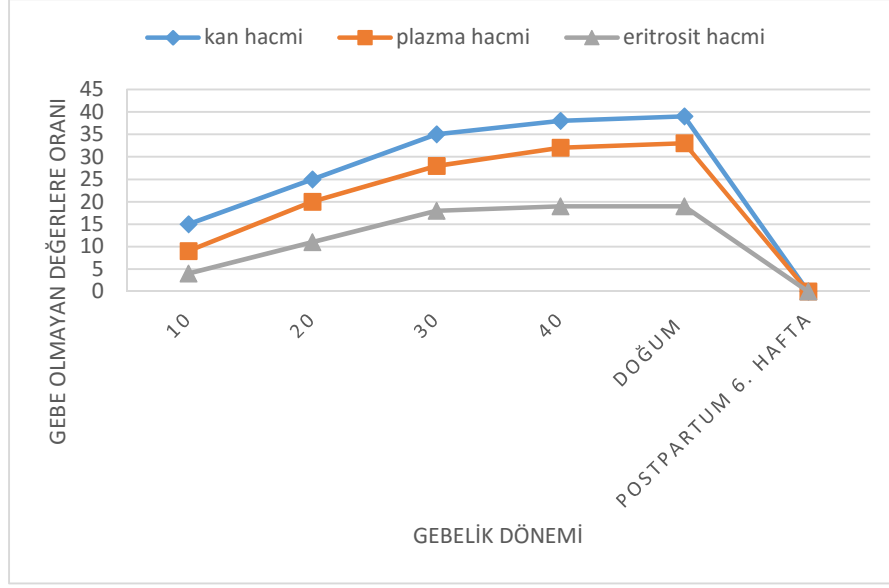
Hemostatik sistem, gebelik oluşumunda ovulasyonda, implantasyonda ve plasantasyon sırasında önemli rol oynamaktadır. Gebelik hiperkoagülabile bir durum kabul edilmektedir. Tromboz oluşumuna neden olan trombofilik bozukluklar sadece TGK'na değil aynı zamanda geç gebelikte gelişen bazı komplikasyonlarla da ilişkili bulunmaktadır (35).

Normal gebelikte annenin kan hacmi ilk trimesterde artmaya başlar. 12. gebelik haftasından itibaren, plazma hacmi gebelik öncesi değerlerle karşılaştırıldığında yaklaşık %15 oranında artmaktadır (7). İkinci trimesterde kan hacmi Şekil 2’de gösterildiği gibi hızla artmakta ve üçüncü trimesterde ise bu artıştaki hız azalmakla birlikte, gebeliğin son haftalarında plato çizmektedir. Kan hacmindeki artış, hem plazma hem de eritrosit düzeyinde olmaktadır. Maternal dolaşımında artan eritrosit hacminden daha fazla miktarda plazma artışı olmasına rağmen, eritrosit volümündeki artış ortalama 450 mL’dir. Kemik iliğinde hafif eritriod hiperplazi görülmektedir ve gebelik boyunca retikülosit sayısında artış meydana gelmektedir. Bu değişiklikler anne kanındaki eritropoetin miktarının artması ile meydana gelmektedir. Eritropoetin 3. trimesterde pik düzeyinde ulaşır, eritrosit üretimi bu dönemde maksimum düzeydedir. Yeni üretilen kırmızı hücrelerin boyutları olgun hücrelere göre biraz daha geniş olduğundan, bu dönemde ortalama eritrosit volümünde (MCV) hafif bir artış görülebilmektedir (36).

Plazma miktarındaki artış nedeni ile hemoglobinin (HB) konsantrasyonu ile hematokrit (HCT) gebelik boyunca yavaşça azalır. Termdeki HB değeri ortalama 12,5 gr/dL’dir ve gebelerin yaklaşık %5’inde 11 gr/dL’nin altına düşmektedir. Bu nedenle gebeliğin ilerleyen dönemlerinde 11 gr/dL’nin altındaki Hb değerleri hipervolemiden ziyade, demir eksikliğini düşündürmelidir (37).

Gebeliğin neden olduğu hipervoleminin önemli fonksiyonları vardır:

- I. Genişlemiş uterusun ve hipertrofiye olmuş uterusun damar sisteminin gereksinimlerini karşılamak
- II. Hızla büyüyen plasenta ve fundusun besin ve element eksikliğini karşılamak, eksikliğin oluşmasını engellemek
- III. Anneyi ve dolayısıyla fetusu ayakta ve yatar pozisyonundaki venöz dönüş bozukluklarının zararlı etkilerinden korumak
- IV. Anneyi doğum sırasında oluşacak kan kaybının zararlı etkilerinden korumak



Şekil 2: Gebelik boyunca ve postpartum dönemde total kan hacmi ve bileşenlerindeki değişimler (7).

Nötrofil, gebelikteki lökosit dağılımında baskın lökositir. Bu gebelikteki nötrofilik apopitozisi sağlamaktadır (36). Bazı polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) kemotaksis ve yapışma fonksiyonları, ikinci trimesterden başlayarak gebelik boyunca sürekli azalır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bu durumun, relaksinin nötrofil aktivasyonunu engellemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte lökositlerin azalmış fonksiyonları, bazı otoimmün hastalıkların gebelik boyunca iyileşmesine ve belirli enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasını açıklamaktadır. Lökosit sayıları gebelik boyunca sürekli değişkenlik gösterse de, genellikle 5.000-12.000/ μ L arasındadır. Doğum eylemi ve erken puerperyumda lökositler 25.000/ μ L'i aşabilirler ancak genelde ortalama 14.000-16.000/ μ L civarındadır.

Lökosit sayısındaki normal değişimlere ek olarak, hücre tiplerinin dağılımı da gebelik boyunca değişmektedir. Özellikle 3.trimesterde granülosit ve CD8 T lenfosit oranları artmakta, CD4 T lenfositler ve monositlerde azalmaktadır.

Trombositlerde de gebelik sürecinde değişiklikler oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında ortalama 250.000/ μ L olan trombosit sayısı gebelikte 213.000/ μ L değerlerine düştüğü bildirilmiştir. 2.5 persantile denk gelen 160.000/ μ L değeri altında kalan trombosit sayısını trombositopeni olarak tanımlanmıştır (38). Azalan trombosit konsantrasyonu artmış hemodilüsyona bağlıdır, fakat dolaşımda trombosit tüketimine bağlı, büyük trombositlerin oranında artış ve

tromboksan A2'in artışına bağlı trombosit agregasyonunun arttığını bildirmişlerdir (39, 40)

Gebelikte koagülasyon ve fibrinoliz artmış bulunmakla beraber belirli bir denge içinde hemostazı sağlamaktadırlar. Faktör XI ve XIII dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri ve yüksek moleküler ağırlıklı fibrinojen düzeyleri artmıştır. Gebede kanın pıhtılaşma zamanı pek değişiklik göstermez. Gebelikteki fizyolojik plazma artışı dikkate alındığında, artmış konsantrasyonlar prokoagülan yapımındaki artışı göstermektedir. Gebe olmayan bir kadında plazma fibrinojeninin (Faktör I) ortalama değeri 300 mg/dL'dir. Gebelik sürecinde plazma fibrinojen değeri %50 artış gösterir ve ilerleyen dönemlerde 450 mg/dL düzeylerine ulaşır. Pıhtılaşma mekanizmasının son ürünü fibrin oluşumudur ve fibrinolitik sistemin temel amacı aşırı fibrini uzaklaştırmaktır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) plazminojeni fibrinolizisi sağlayan plazmine dönüştürür ve D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasını sağlar. Normal gebelik sürecinde tPA aktivitesi kademeli olarak azalır, ayrıca tPA'yı inhibe eden ve plazmin tarafından fibrin yıkımını düzenleyen plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) ve tip 2 (PAI-2) gebelik boyunca artar (41). Bu değişimler fibrinolitik sistemin zayıfladığını gösterebilir. Artmış plazminojen düzeyleri ve azalmış plazmin inhibitörleri antiplazmin düzeyleri ile ters düşer. Tüm bu değişimler gebelikteki hemostatik dengeyi sağlamak içindir.

Faktör VII düzeyleri gebeliğin ikinci üç aylık döneminde %200'lere varan bir artış göstermektedir ve gebeliğin sonlanmasına kadar bu yüksek seviyelerini korumaktadır. Benzer şekilde faktör VIII ve faktör X düzeyleri gebeliğin son trimesterinde en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır. Gebeliğin ikinci yarısında faktör XII düzeylerinde ise daha az miktarda bir artış gösterilmiştir. Gebelik boyunca Faktör XI ve XIII düzeylerinde ise %70'lere varan bir azalma izlenmekle birlikte Faktör II ve V'in düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamaktadır (42).

Fizyolojik antikoagülan olan protein S aktivitesinde ve edinsel aktif protein C direncinde azalma görülmektedir. Gebelik boyunca tüm fibrinolitik aktivite bozulmaktadır, doğumdan sonra eski haline dönmektedir.

Tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturan trombofilik bozukluklar, yalnızca TGK'larının etyolojisinde değil, aynı zamanda gebeliğin ilerleyen dönemlerinde

oluşabilecek komplikasyonların da etyolojisinde rol oynayabileceğine dair yayınlar mevcuttur (38, 41).

2.4. Trombofililer

Trombofili terimi tromboza olan yatkınlığı anlatmak için kullanılmaktadır. Tromboza eğilim görülen kalıtsal (herediter) veya akkiz (sonradan kazanılmış) bazı hastalıklar bu başlık altında incelenmektedirler. Herhangi bir ek hastalığı olmayan kadınlarda gebelik ve puerperyum sürecinde, venöz tromboz ve PE riskinin 4 ile 6 kat arttığı kabul edilmektedir. Tüm tromboemboli olaylarının insidansı 1000 gebelikte 1'dir. Norveç'te yapılan bir çalışmada, DVT antepartum dönemde daha sık meydana gelirken, PE'nin postpartum dönemde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (43).

1856 yılında Rudolf Virchow venöz tromboz gelişimine eğilim yaratan 3 durum tanımlamıştır, bunlar: staz, damar duvarına lokal travma ve hiperkoagülabilitedir (44). Her birinin oluşma riski gebelik boyunca artmaktadır. Özellikle gebelikte basıya bağlı gelişen venöz staz ve bacak venler akımında azalma venöz tromboz için önemli risk faktörleridir.

Gebelikte tromboemboli gelişiminde yüksek riskle ilişkili birçok faktör vardır (Tablo 3). Çoğul gebelik, anemi, hiperemesis, kanama, VKİ'nin 30'un üzerinde olması, multipar gebeler ve sezaryen ile doğum yapmış hastalarda, tromboemboli riskinin en az 2 kat arttığı bildirilmiştir (7, 45). Gebelikte tromboz gelişme ihtimali özellikle belirli risk faktörlerine sahip kadınlarda artmaktadır. Amerikan Göğüs Klinisyenleri Derneği, trombozu olan gebelerin yaklaşık yarısının altta yatan tanımlanabilir genetik bir bozukluğa sahip olduğunu düşünmektedir (46).

Koagülasyon basamağında birçok düzenleyici protein görev almaktadır. Sağlıklı kişilerde kan sıvı halde dolaşır ve herhangi bir travma durumunda hızlı, lokalize ve kontrollü bir biçimde pıhtıya dönüşerek kanamayı önlemektedir.

Tablo 3. Artmış tromboemboli riski ile ilişkili bazı risk faktörleri (7).

Obstetrik risk faktörleri	Genel risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Sezaryen• Diabetes Mellitus• Kanama ve anemi• Hiperemezis gravidarum• Hareketsizlik• Çoğul gebelik• Preeklampsi• Puerperal enfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">• 35 yaş ve üzeri• Kanser• Dehidratasyon• Bağ dokusu hastalıkları• Obezite• Oral kontraseptif kullanımı• Hareketsizlik• Ortopedik cerrahi• Parapleji• Sigara içme• Trombofili• Nefrotik sendrom• Miyeloprolatif bozukluk• İnfeksiyon ve inflamatuvar hastalık

Hemostaz yanıtı 4 basamakta incelenmektedir:

1. Başlangıç ve trombosit tıkaçının oluşması
2. Pıhtılaşma
3. Antitrombotik mekanizmalar ile pıhtılaşmanın durdurulması
4. Fibrinoliz ile pıhtının kaldırılması.

Kanamının önlenmesi için ilk yanıt vasokontraksiyondur. Bu vazokonstruksiyon lokal sinirsel refleksler, lokal myojenik spazm ve hasarlanan doku ile plataletlerden salınan humoral faktörler aracılığı ile oluşmaktadır. Daha sonra hasara uğrayan damar yüzeyindeki kollajen lifleri ve hasarlı endotel ile trombositler karşılaşır ve trombositlerde bir takım değişiklikler başlar. Trombositler şişmeye başlar, yüzeyleri düzensiz bir şekil alır ve sayısız psödopodlar uzanır, çok sayıda aktif faktör içeren granül salgırlar, bu sayede yapışkan hale gelir ve dokudaki kollajen ve von Willebrand Faktör (vWF) denilen bir proteine tutunurlar. Çok sayıda adenozin difosfat (ADP) salgırlar, enzimleri Tromboksan A₂'i (Tx A₂) oluştururlar. ADP ve Tx A₂, daha sonra çevredeki trombositleri de aktive ederek trombositlerin yapışkanlığını artırır ve trombosit tıkaçının oluşumunu sağlarlar. Damar endotelinin hasarlanmasının ardından hemostazın 3. basamağı devreye girer ve 15-20 sn içerisinde pıhtı gelişmeye başlar, 3-6 dakika sonra, zedelenen alanın tamamını kaplayacak şekilde pıhtı oluşumu

tamamlanır. Pıhtı oluşumunun ardından, oluşan pıhtı iki ayrı yöne eğilim göstermektedir, fibroblastlar tarafından oluşan pıhtı bağ dokusuna dönüşür ya da eriyebilir (47).

Koagülasyonun başlatılmasında klasik olarak 2 yolak vardır:

1. İntrensek yolak
2. Ekstrensek yolak

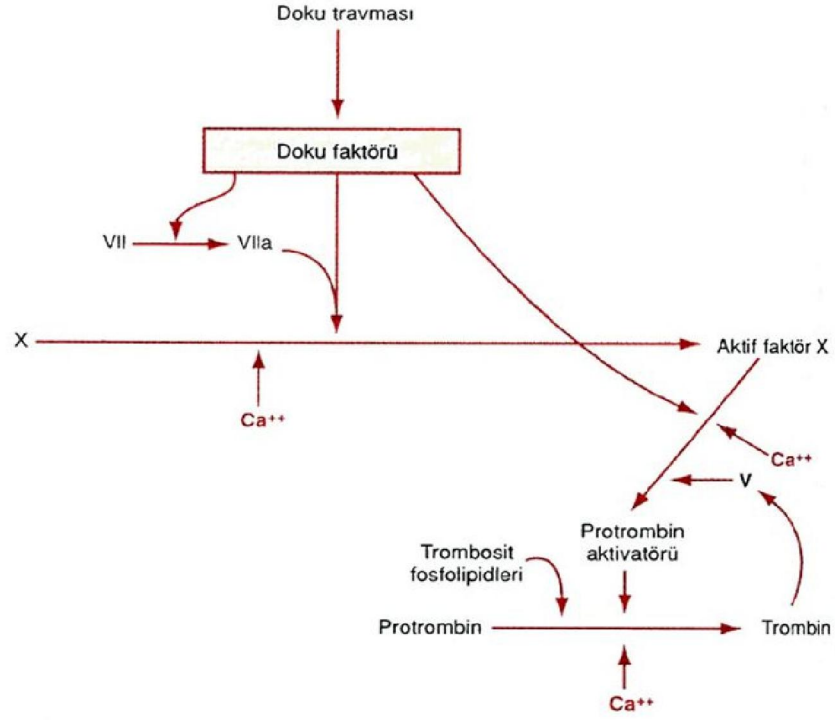
Bu iki yolağın eşit değerde olduğu düşünülmekteydi, fakat faktör XII eksikliğinde kanama diyatezi gelişmemekte, faktör IX ise her iki yolak tarafından aktive edilebilmektedir. Bu nedenden dolayı intrensek yolağın koagülasyon sisteminin amplifikasyonunda daha çok rol aldığı düşünülmektedir. Her iki yolak da faktör X'u aktive etmekte böylece son basamaktaki trombin oluşmaktadır.

2.4.1. Ekstrensek Yolak

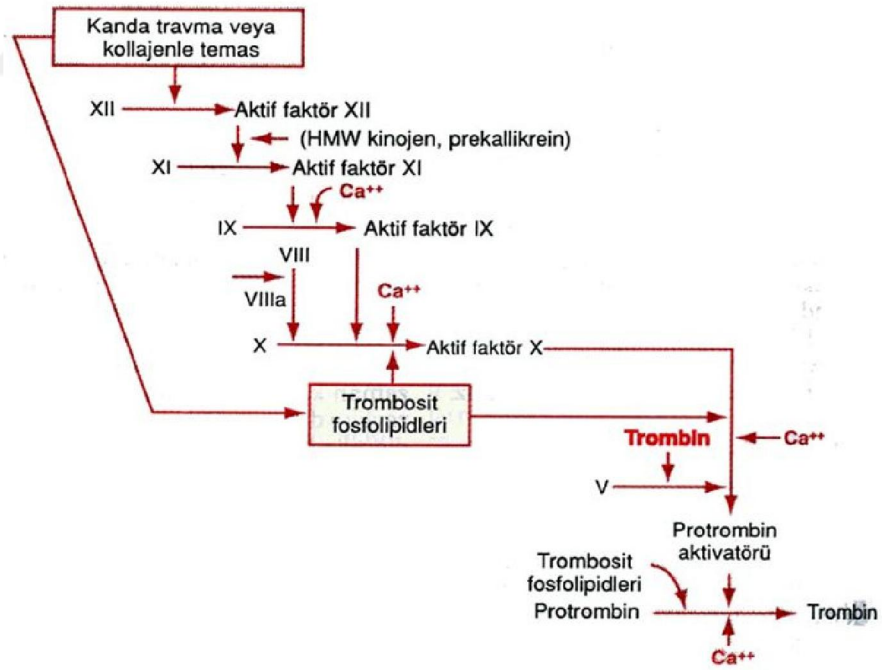
Bu yolak, membran bağımlı bir protein olan doku faktörünün faktör VII ile etkileşmesi sonucunda uyarılmaktadır. Faktör VII, karaciğer tarafından K vitaminine bağımlı olarak üretilmektedir. Doku faktörünün içindeki lipoprotein kompleksi koagülasyon kaskatı içerisindeki faktörü VII ile kompleks oluşturur ve kalsiyum iyonları (Ca^{++}) varlığı ile faktör X'a enzimatik etki ederek aktif faktör X (FXa) oluşumuna neden olurlar. FXa, doku fosfolipidleri ya da trombosit fosfolipidleriyle birlikte Faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörünü oluştururlar. Böylelikle protrombin trombine parçalanır. Trombinin proteolitik etkisi ile faktör V'i aktive eder, trombin pozitif feedback etki ile tüm mekanizmayı hızlandırır (Şekil 3).

2.4.2. İntrensek Yolak

Protrombin oluşumuna neden olan ikinci mekanizma kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damardaki kollajenle teması sonrasında başlamaktadır. Faktör XII kollajen ile temasında aktif faktör XII olan aktif bir enzime dönüşmektedir. Aktif faktör XII, faktör XI'i enzimatik olarak aktive eder, bu reaksiyon için yüksek molekül ağırlıklı kininojene ihtiyaç vardır ve prekallekrein ile de hızlandırılmaktadır. Faktör IX, enzimatik olarak aktive faktör XI tarafından aktive edilmektedir. Travmaya uğramış trombositler tarafından salgılanan faktör III birlikte, aktive faktör XI, faktör VIII, trombosit fosfolipidleri birlikte etki ederek faktör X'u aktive ederler. Daha sonrası ekstrensek yol ile aynıdır (Şekil 4). Faktör XI eksikliği dışında klinikte kanama diyatezi bulunmamaktadır.



Şekil 3- Koagülasyonun ektrensek yolağı



Şekil 4- Koagülasyonun intrinsek yolağı

2.4.3. Antikoagülan Sistem

Pıhtılaşma sisteminin etkinliği için reaksiyonun lokal olması gereklidir, bu antikoagülasyon sistemi tarafından sağlanmakta ve fibrin oluşumu sınırlandırılmaktadır. Antitrombin ise bir serin proteaz inhibitörü olup, koagülasyon yolağında faktör Xa, faktör IXa, faktör VIIa ve faktör IIa'ya bağlanır ve bunları nötralize eder. Antitrombin daha çok serbest haldeki faktör Xa ve trombine bağlanarak bunları nötralize eder. Oluşan trombin-antitrombin (TAT) kompleksi dolaşımdan hızlıca temizlenmektedir.

2.4.4. Protein C Antikoagülan Yolağı

Mikrodolaşımdaki pıhtılaşmanın önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Protein C'nin aktivasyonu için trombinin ve protein C'nin membrandaki reseptörlerine bağlanmaları gerekmektedir. Bu bağlanma sonucunda oluşan bir takım fonksiyonlardan sonra aktive protein C oluşur, fakat aktive protein C (aPC)'nin işlev görmesi için serbest hale gelmesi gerekmektedir. Bunun için Protein S faktörü devreye girmektedir. Protein S'in enzimatik aktivitesi bulunmamaktadır. Serbestleşen aktive protein C ile protein S, protein S/aPC kompleksi oluşturur ve bu kompleks faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive eder. Böylece tenase ve protrombinase aktivitesi sonlandırılmış olur, trombin kendi kendinin üretimini sınırlar.

2.4.5. Fibrinolitik Sistem

Fibrinoliz, pıhtının büyümesini kontrol eden son basamaktır. Fibrin oluşuktan sonra yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri oluşmaktadır. Bu majör yıkım ürünlerinden bir tanesi D-dimer'dır. Bu basamakta hemostaz sağlandıktan sonra damarın tamamen tıkanması önlenerek damardan kan akışının devamlılığı sağlanmaktadır. Oluşan pıhtı kaldırılırken, yara iyileşmesi ve remodelling sağlanmaktadır.

Fibrin yıkımını gerçekleştiren enzim plasmin'dir. Dolaşımda plazminojen olarak inaktif formu bulunmaktadır. Plasmin ile fibrin bağlandıktan sonra plazminojen aktivatörü bağlanarak plasmin üretilmektedir. Birçok plazminojen aktivatörü vardır, bunlar arasında faktör II, faktör XIa, kallikrein, urokinaz veya üriner plazminojen aktivatörü (uPA), doku plazminojen aktivatörü (tPA) yer almaktadır. İn vivo intravasküler alanda aktivasyondan esas sorumlu tPA iken, ekstrasvasküler alanda sorumlu uPA (ürokinaz)'dır. Vasküler endotelial hücreler tPA/uPA ve plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-1 ve PAI-2) salgılayarak plasmin aktivitesini kontrol etmektedirler.

Plazminin ana inhibitörü α_2 - antiplazmin'dir. Bu inhibitör plazmine irreversible bağlanır. Karaciğerden salınır, trombositlerin içerisinde de bulunmaktadır. Diğer minör inhibitörler arasında α_2 -makroglobulin, α_1 -antitripsin, antitrombin, C1 inaktivatörü yer almaktadır. tPA inhibitörleri de fibrinoliz düzenlenmesinde önemlidir. Bunlar içerisinde PAI-1, PAI-2, PAI-3, trombin aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI / plasma karboksipeptidaz B) ve proteinaz nexin yer almaktadır. Bunların içerisinde en öneme sahip olan PAI-1'dir ve endotel hücrelerinde sentezlenmektedir. Dolaşımdaki konsantrasyonu, dolaşımda bulunan tPA konsantrasyonundan fazladır, böylelikle oluşmakta olan fibrinin hemostazı sağlamadan yıkılması önlenmiş olmaktadır. PAI-2 sadece gebe kadınlarda bulunur ve plasentadan sentezlenir. TAFI ise trombomoduline bağlanmış trombin tarafından aktive edilmektedir (48).

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (47):

1. Endotelin düzgünlüğü (İntrensek pıhtılaşma sistemi aktivasyonunu engeller.)
2. Glikokaliks tabakası (Pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller.)
3. Trombomodulin (Hem trombini bağlayarak onu ortamdan uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktivasyonunu sağlayarak antikoagülan etki gösterir.)
4. Fibrin iplikçikleri (Trombinin %85-90'ını absorbe ederek ortamdan uzaklaştırır.)
5. Antitrombin III (Trombininin fibrinojen üzerine etki etmesini engeller.)
6. Heparin (ATIII ile birleşerek heparin-ATIII kompleksini oluşturur. ATIII'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini yaklaşık 10 kata kadar artırır ve F XIIa, XIa ve Xa ortamdan uzaklaştırılır.)
7. Alfa 2 makroglobulin (Pıhtılaşma faktörlerinin büyük çoğunluğunu bağlayarak proteolitik etkilerini önler.)

2.4.6. Kalıtsal ve Edinsel Trombofililer

Kalıtsal trombofililer koagülasyon sistemindeki komponentlerin sonucunda meydana gelmektedir. Kalıtsal trombofililerin toplumda görülme sıklığı Tablo 4'te gösterilmiştir. Kalıtsal trombofililer içerisinde FVL mutasyonu, protrombin gen

mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği ve hiperhomosistenemi bulunmaktadı.

2.4.7. Faktör V Leiden Mutasyonu

FVL mutasyonu en sık görülen trombofili olmakla birlikte, beyaz ırkta görülme sıklığı %3 ile 15 arasındadır. Kalıtım otozomal dominanttır (OD). Glutaminin arjinine 506 pozisyonuna bağlandığı yerde nokta mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir (49, 50, 51). Bu oluşan aminoasit kompleksi, protein C ve S'in fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (52). Böylelikle faktör V fizyolojik antikoagülanlar tarafından inaktivasyona daha dirençli hale gelmektedir.

2.4.8. Protrombin Gen Mutasyonu

PT gen mutasyonu beyaz ırkta görülme sıklığı %2-3'tür. Bu mutasyonda guanin ile adenin arasındaki kompleksteki nükleotidin 20210 pozisyonunda bir nokta mutasyonu olması sonucunda meydana gelmektedir. PT gen mutasyonu, faktör II inaktivasyonuna neden olmaktadır (53, 51).

Tablo 4. Kalıtsal trombofililerin toplumda görülme sıklığı (21)

Kalıtsal trombofili	Toplumda görülme sıklığı
Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot	%3-15
Faktör V Leiden mutasyonu homozigot	1/5000
Protrombin gen mutasyonu heterozigot	%2-3
Protrombin gen mutasyonu homozigot	Nadir
Combined heterozigot	%0.01
Antitrombin eksikliği	%0.25 - 0.55
Protein S eksikliği	%0.03 - 0.13
Protein C eksikliği	%0.2 - 0.5
Homozigot MTHFR	%10 – 20

2.4.9. Hiperhomosisteinemi ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz Termolabil Gen Mutasyonu

Homosisteinemi, normal serumda 5-16 mol/L oranında bulunmakta ve metionin metabolizmasından üretilmektedir. Hiperhomosisteinemi, vitamin B6, B12, folik asit ve MTHFR eksiklikleri ile birlikte görülmektedir. MTHFR geninde homozigot 667C-T termolabil mutasyon sonucu, ortalama açlık homosistein seviyelerinde yaklaşık %25'lik artış saptanmıştır, bu da tromboz için kalıtsal bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (54). Tanı için açlık plazma homosistein düzeyi önerilir. Ancak tokluk sırasında kan homosistein seviyesindeki artış %10'dan az olduğundan pratikte her ikisi de kullanılabilir. Hiperhomosisteinemi açlık homosisteinindeki artışa göre şiddetli (> 100 µmol/ lt), orta (25 –100 µmol/lt) ve hafif (16-24 µmol/lt) olmak üzere 3 gruba ayrılır. Homosistein kan düzeyleri gebelikte genellikle %30-50 azalmaktadır.

2.4.10. Antirombin Eksikliği

Antitrombin K vitamini bağımlı bir glukoproteindir. Toplumda yaklaşık %0.25-0.55 oranında görülmektedir. Trombofililer arasındaki en trombojenik bozukluktur. OD kalıtılmaktadır. AT koagülasyon sisteminde fizyolojik bir inhibitördür. Bunun eksikliği bazal koagülasyon sisteminin protrombin duruma doğru kaymasına ve trombin yapımının artmasına neden olmaktadır (55, 56). AT eksikliğinin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 en sık karşılaşılan tipi olup, antijenin hem fonksiyonunda hem de seviyesinde azalma görülmektedir. Tip 2'de antijen seviyesi normal fakat fonksiyonunda bozukluk izlenmektedir.

2.4.11. Protein C Eksikliği

Protein C eksikliği toplumda yaklaşık %0.2-0.5 oranında izlenmektedir. Heterozigot PC eksikliği OD geçiş gösterir. PC geni 2. kromozomun 2q13-14 lokusunda bulunmaktadır ve K vitaminine bağımlı olarak karaciğerde sentezlenmektedir (51, 57, 58). Dolaşımda zimojen olarak bulunan PC, serin proteaz ile aktive edildikten sonra (aPC) antikoagülan fonksiyon yapabilmektedir. PC'nin primer etkisi trombin ve faktör Xa oluşumunda rol alan faktör Va ve VIIa'nın inaktive edilmesidir (57, 59).

2.4.12. Protein S Eksikliği

Protein S eksikliği (PS) toplumda yaklaşık %0.03-0.13 arasında izlenmektedir. PS 3. kromozomda bulunmaktadır ve OD geçiş göstermektedir (57, 60). K vitaminine

bağımlı olarak karaciğerde sentezlenmektedir. PS varlığında aPC, faktör Va ve VIIa inaktive ederek trombin oluşumunda azalmaya neden olmaktadır. 3 tipi bulunmaktadır; tip 1’de serbest ve total formlarında belirgin azalma izlenmektedir, tip 2’de serbest PS normaldir fakat aPC kofaktöründe azalma izlenmektedir, tip 3’de total PS seviyeleri normaldir serbest PS seviyesi azalmıştır.

2.4.13. Artmış Plasminojen Aktivatör İnhibitörü Tip 1

Endotel tarafından salgılanan PAI-1 serin proteaz inhibitör grubundan olup, pıhtılaşmada fibrinoliz ve hücre migrasyonunda rol almaktadır (61). PAI-1 hücre tipi tPA’yı, PAI-2 ise ürokinaz tip uPA regülasyonunu sağlamaktadır (62, 63). tPA ve uPA plasminin plasminojene dönmesini regüle etmektedir. PAI-1 geni polimorfik bir genidir, 4G/5G delesyonu veya insersiyonu, genin transkripsiyonuna neden olmaktadır.

2.4.14. Antifosfolipid Antikor Sendromu

Edinsel trombofilik durumlar Tablo-5’te gösterilmiştir. APAS’u bu edinsel trombofililer içerisinde gebelerde en sık karşılaşılan durumdur. APAS tek başına olabileceği gibi, SLE gibi otoimmün hastalıklarla birlikte karşımıza çıkabilmektedir (64). APAS karakteristik klinik bulgular ve dolaşımdaki antifosfolipid antikorların varlığı ile tanısı konulabilmektedir. Tanısı için gerekli kriterler Tablo 2’de gösterilmiştir. Tanı için en az bir klinik kriter ve en az bir laboratuvar kriterin olması gerekmektedir (65).

Tablo 5. Edinsel Trombofilik Durumlar

Antifosfolipid antikor sendromu
Hiperhomosisteinemi
İmmobilizasyon
Travma
Postoperatif dönem
Obezite
Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi kullanımı
Kanser, miyeloproliferatif hastalıklar
Nefrotik sendrom
Paroksizmal nokturnal hemoglobüri
Behçet hastalığı

2.5. Gebelikte Pıhtılaşma Sistemi

Gebelik sırasında prokoagulan faktörlerin kandaki düzeyleri belirgin miktarda değişmektedir. Faktör II (protrombin), VII, VIII, X ve XII düzeyleri %20-200 oranında artış göstermektedir. Gebelik boyunca prekallikrein seviyesi yavaş bir ivmede artış gösterirken, doğumla birlikte düşme izlenir ve kallikrein seviyelerinde artış izlenmektedir. Yüksek moleküler ağırlıklı kininogen seviyesi artmaktadır. Faktör VIII ile beraber vWF ve ritoserin kofaktörü de artmaktadır. Gebelik öncesi düzeye göre kandaki fibrinojen düzeyi 2 kat artmaktadır.

Hem protein C hem de protein S karaciğerde vitamin K'a bağımlı olarak sentezlenmektedir. Protein C'nin yarı ömrü 6-8 saat, protein S'inki ise 42 saattir. Protein S'in %40'ı serbest geri kalanı kompleman-4b bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınmaktadır. Kompleman 4b bağlacısı protein konsantrasyonunu değiştiren olaylar protein S aktivitesi değişebilmektedir. Gebelikte protein C seviyeleri stabil seyretmektedir. Gebelikte protein S'nin hem total hem de serbest seviyelerinde azalma izlenmektedir.

Gebelikte tPA ve uPA düzeylerinde artış izlenmektedir. Fakat gebelikte PAI-1 ve PAI-2 düzeyleri daha fazla arttığı için fibrinolizde azalma söz konusudur. Doğumda plasenta ayrıldıktan sonra fibrinolitik sistemde belirgin bir aktivite izlenir. Bunun nedeni ise plasentanın artık PAI-2 üretemeyecek olmasıdır (66). Gebelik boyunca D-dimer seviyeleri de devamlı olarak artmaktadır (67).

Fetomaternal yüzeyde kanın akışkanlığı sağlanırken, doğumda meydana gelecek kanamaya karşı da hemostatik önlemler alınmaya çalışılır. Plasental yataktaki spiral arterlerin intimal tabakası sitotrofoblastlar tarafından işgal edilirken internal elastik laminada fibrin ve sitotrofoblast içeren bir matriks ortamı ile yer değiştirmektedir. Yetersiz plasantasyon, kan akımının bozulması ve protrombik değişiklikler ile spiral arterlerin zarar görmesi sonucunda plasental kaynaklı gebelik kayıplarına neden olduğu düşünülmektedir (68). Maternal dolaşımda meydana gelebilecek bir aksaklık plasentada bir lezyon oluşmasına neden olabilmektedir. Maternal dolaşımda staz oluşumu sonucunda, intervillöz fibrinin daha büyük yapılar halinde intervillöz aralıkta birikimi meydana gelmektedir. Trombofili gibi durumlarda intervillöz aralıkta patolojik olarak artmış fibrin birikimi görülmektedir. Spiral arteriolar değişiklikten önce ilk olarak endovasküler trofoblastlar tarafından tıkanmaktadır (69).

Son dönemde yapılan çalışmalar plasental hemostatizm üzerine yoğunlaşmaktadır. Sinsityotrofoblastlar hücre faktörü ve az miktarda da hücre faktör

inhibitörü salgılamaktadır (11, 70). Bu fetal atıklar ilk trimesterde pik yaparken, ikinci ve üçüncü trimesterlerde daha düşük pikler oluşturmaktadırlar. Gebeliğin erken döneminde uterin damarlar dar olması nedeni ile trombüsler tarafından tıkanmaya daha elverişlidir. TKG ile trombofili hastalıkları arasında ilişki olduğu plasental gelişimdeki yetersizlik, venöz ve/veya arterial tromboza sekonder olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Trombofili saptanan gebelerde plasentada multiple enfarkt ve desidual damarlarda fibrinoid nekroz oranı normal gebelerden daha fazla saptanmıştır. Bazı erken gebelik kayıplarının patolojik materyallerinde masif intervillöz hematoma veya Brues mol olarak adlandırılan arterial tıkaçlar gibi patolojik lezyonların olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar trombofilik durumların erken gebeliklerini etkilediğini göstermiştir. Hayvan ve in vitro çalışmalar, trombofilisi olan kadınlarda görülen düşüklerde sadece tromboz olmadığını, aynı zamanda plasental ve fetal gelişimde hemostatik sürecin önemli rol aldığını göstermişlerdir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde erken trofoblastların üzerinde bulunan Protein C trombomodulin tarafından aktive edilmektedir (71). Aktive olan protein C reseptörleri eş zamanlı trofoblastlarda eksprese edilirler ve trombinin lokal aktivasyonunu ters regüle etmektedirler. Trombin oluşumunun düzenlenmesi sadece hemostaz için değil aynı zamanda fibrin oluşumunun miktarında da önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalar spontan düşüğü olan hastalarda trombomodulinde mutasyon saptamışlardır (72). Antifosfolipid antikorlarının maternal spiral arterlerde tıkaç oluşturarak endovasküler trofoblastların proliferasyonunu engellediği, apoptozisi arttırdığı ve invazyonu geciktirdiği gösterilmiştir (73). APAS plasental vasküler tromboz, desidual vaskülopati, intervillöz fibrin birikimi ve aneksin kalkanının bozulması sonucu oluşan plasental enfarktüs ile ilişkilidir (74). Yapılan çalışmalarda monoklonal antifosfolipid antikor ile tedavi sonrası plasental kesitlerde en çok reaksiyonun trombozisten etkilenmeyen sitotrofoblastlarda olduğu saptanmıştır. Maternal spiral arterler gebelikte hormonal ve fizyolojik etkilerle tekrar şekillenmektedirler ve birinci trimesterin sonunda trofoblastlar uteroplazental arterlere invaze olmaktadır. Maternal trombofili varlığında, ilk trimester gebelik kayıplarında trombozun ilk trimester arterlerinde olduğu henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir. İlk trimester kayıplarında plasentayı inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Trombofililerde trombozdan bağımsız olarak ikincil habercilerin de fetal villöz vaskülopatiyeye neden olabileceği düşünülmektedir.

2.6. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları ve Trombofililer

TGK, üreme çağındaki kadınları yaklaşık %2 ile 4 arasında görülmektedir (75). Gebeliklerin %50'si implantasyondan sonra sonlanır, bunların çok az bir kısmına klinik tanı konulabilmektedir (76). İlk trimester kayıpları %60 oranında düşük materyalinin karyotipi ile alakalıdır. TGK'larının etyolojisinde birçok neden bulunduğu gibi, büyük bir kısmının etyolojisi de açıklanamamaktadır (77, 78, 79).

2010 yılında 1020 kadın ile yapılan bir araştırmada, iki gebelik kaybı olanlar ile daha fazla gebelik kaybı olanlar arasında karşılaştırılma yapılmış ve iki ve üzeri kaybı olan kadınların kanıta dayalı olan faktörler açısından araştırılması gerektiği sonucuna varmışlardır (80).

TGK'larının hem edinsel hem kalıtsal trombofililerle ilişkili olduğu herkes tarafından bilinmektedir. Trombofilik patolojiler gebelik komplikasyonu yaşayan kadınların %49-65'lik kısmında izlenirken, normal gebeliği olan kadınların %22'sinde izlenmiştir (81).

Pertson ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı kalıtsal trombofililerin fetal kayıp ile ilişkisini araştıran 1384 kadın üzerinde yapılan prospektif çalışmada 28 hafta öncesi doğum, düşük ve ölü doğum sıklığının arttığını bulmuşlardır (82). Türkiye'den Yenicesu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, 272 adet TGK olan hastada 12 farklı gen mutasyonu araştırılmış, FV Leiden, FXIII V34L, GPIIIa L33P, Apo E, PT G20210A, PAI-1 ve MTHFR C677T gen mutasyonlarının TGK riskini belirlemede yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (83).

NOHA (Nimes Obstetrician and Haematologist) 37200 kişiyi içeren vaka-kontrol kohort çalışmasında, 10. gebelik haftası ile 39. gebelik haftası arasında ilk gebelik kaybı olan hastaların %18'inde ilk gebelik kaybı ile FVL mutasyonu (Odd Ratio [OR] 3,46; %95 confidence indeks [CI], 2,53- 4,72) ve PT gen mutasyonu (OR 2,60; %95 CI,1,86-3,64) arasında ilişki bulunmuştur (84). Aynı şekilde tasarlanmış başka çalışmalarda FVL taşıyıcılığı veya PT gen mutasyonu olanlarda gebelik kaybı riskinde artış saptanmamıştır (85, 86). Başka bir prospektif çalışmada mutlak gebelik kaybı riskinin FVL mutasyonu olan kadınlarda %4,2, FVL mutasyonu olmayan kadınlarda ise %3,2 olduğu gösterilmiş ve FVL mutasyonu olan kadınlarda gebelik kaybı riskinin az miktarda arttığını söylemiştir. Aynı çalışmada PT gen mutasyonu ile gebelik kaybı arasında zayıf bir ilişki olduğuna değinilmiştir (87).

TGK ile çiftlerin arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, TGK olan çiftlerde kalıtsal trombofilik prevalansının farklı olmadığı bulunmuştur (86, 88). Paternal faktörleri de inceleyen çalışmalarda, paternal homozigot MTHFR gen mutasyonu, FVL ve PT gen mutasyonu açısından anlamlı olarak fark saptanamamıştır (89, 90).

Kalıtsal trombofilik ile TGK arasındaki ilişki zayıftır. Otuz bir çalışmayı içeren bir meta-analizde FVL mutasyonu, PT gen mutasyonu ve Protein S eksikliğinin TGK ve geç gebelik kayıpları ile ilişkisi gösterilmiştir. Fakat aynı meta-analizde MTHFR 677CT, ATIII eksikliği ve protein C eksikliği ile gebelik kayıpları arasında istatistiksel bir anlam bulunamamıştır (91). Kollevksky ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde FVL veya PT gen mutasyonu taşıyan kadınlar ile trombofilisi olmayan kadınlar incelenmiş ve mutasyonu olan kadınlarda 2 veya daha fazla düşük yapma riski 2 kat fazla bulunmuştur. Bu meta-analizin sonucunda TGK olan kadınların trombofilik açısından araştırılması önerilmektedir (92). Başka bir meta-analizde TGK olan kadınlarda homosistein düzeyleri artmış bulunmuştur. Fakat bu hastalarda MTHFR mutasyonunda herhangi bir değişiklik saptanamamıştır. Antitrombin, protein C ve protein S ile gebelik kayıpları arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yapılan yedi çalışma FVL ve patolojik aktive olmuş protein S oranlarının ikinci trimester gebelik kayıplarında rol oynayabileceğini göstermiştir (93).

2.7. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Klinik Yaklaşım

Daha önce de bahsedildiği gibi TGK, çocuk isteyen çiftlerin %1 ile %3'ü kapsamaktadır. Sadece %50'sinde bir nedensel ilişki ile ilişkilendirebilmekteyiz, geri kalan %50'lik kısmının nedeni hala bilinmemektedir.

Nedeni genelde saptanamayan TGK hikayesi olan hastalara yaklaşım genelde ampiriktir ve kanıtlanmamıştır. Klinisyenler tarafından bu hasta grubunda gereksiz ve ekonomik olarak pahalı testlerin istenmesine, etkin olmayan gereksiz tedavilerin uygulanmasına ve kullanılan tedavilerin yan etkilerine maruz kalınmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bir standartizasyon oluşturulabilmek için dünyadaki birçok cemiyet rehber bilgiler yayınlamıştır (88, 94, 95). Ülkemizde ise bu konu ile ilgili olarak Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) bir uygulama rehberi yayınlamıştır (96).

Bu çerçeve dâhilinde yayınlanan tüm rehber bilgiler toplanıp bir görüş birliğine sunmak hedeflenmiştir. Aşağıdaki tabloda çeşitli, cemiyetler tarafından rehberin karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 6). İncelenen kanıtlar 3 düzeyde sunulmuştur:

Düzye A: İyi ve randomize kontrollü denemelerden süreklilik arz eden bilimsel kanıtlar

Düzye B: Gözlemsel araştırmalardan elde edilmiş sınırlı veya birbirleri ile uyumluluk göstermeyen kanıtlar

Düzye C: Uzman veya komite görüşleri



Tablo 6. Tekrarlayan gebelik kayıplarında rehber bilgilerin karşılaştırılması (21)

	ACOG ^a	ASRM ^b	ESHRE ^c	RCOG ^d	Holland ^a	Önerilen
Tanım için ardışık gebelik kaybı sayısı	2 -3	2	3	3	3	2
Çiftin karyotip analizi	+(C)		+(B) ¹	+(C)	+(B) ¹	+(B) ¹
Düşüğün karyotip analizi	+(C)		-	+(C)	+(B)	+(B)
Anatomik faktörlerin araştırılması ve varlığında düzeltilmesi	+(C)		+	+		+(C)
Servikal yetmezliğin araştırılması				+(B)		+(B)
Endokrin araştırılması				+		+
Luteal faz endoterial biyopsi			-			-
Progesteron desteği gereksiz	+(B)			+(A)		+(A)
HCG desteği gereksiz	+(B)			+(A)		+(A)
PCO olan ovulatuvar kadınlarda LH'ı bastırmak gereksiz	+(C)			+(A)		+(A)
PCO risk faktörüdür	-(C)			-(B)		-(B)
Hafif glukoz toleransı risk faktörüdür	-(C)		+	-(C)		-(C)
Hiperprolaktinemi risk faktörüdür	-(C)		-	-(A)		-(A)
Tiroid antikorları bakılmalı	-(C)		+	-(B)		-(C)
APL araştırılmalı	+		+	+(C)	+(B)	+
APL'de steroid verilmeli	?		-(A)	-(A)		
APL'de aspirin ve antikoagülan verilmeli	+(A)		+(A/B)	+(A)	+(B)	+(A)
ANA TGK'da bakılmalı	-					-
Çiftin NK hücre tipi, HLA(Human lökosit antijen) ve diğer kompleman faktörlerine bakılmalı	-(C)		-			-(C)
İmmun tedavisi yararlı değildir	+(A)	+(A)	+(B)	+(A)	+(A)	+(A)
TORCH TGK'da yardımcı değildir.	-		-	-(C)		-
Trombofili 1.trimester TGK'da önemlidir.	+/-?		-	+(C)	+(B ²)	+(B ²)

Tablo 6. Tekrarlayan gebelik kayıplarında rehber bilgilerin karşılaştırılması (Devam)

Multivitamin desteği yararlıdır.			-(A)		+(C ³)	+(C)
İzah edilemeyen TGK'da ampirik tedavi olmaksızın sonuçlar iyidir	+(C)		+(A)	+(C)	+(C)	+(A)
Çevresel faktörler (sigara, radyasyon, obezite vb) TGK oluşumunda risk oluşturur.	-		-		+(B)	+(B)

¹ Bir algoritma eşliğinde yapılırsa gereksiz karyotipleme istekleri %18'e kadar azaltılabilir (100). 23 yaşından küçük lup da ikinci düşüğünü yapan kadınlar, ≥ 3 düşüğü olanlar, birinci derece akrabalarında ≥ 3 düşüğü olanlarda dengeli taşıyıcı olma ihtimalleri yüksektir. Düşük risk ise ikinci düşüğünü 39 yaş ve sonrasında yapanlar, sadece 2 düşük yapanlar ve akrabalarında düşük olmayanlardır.

² Trombofili sadece yüksek riski olan kadınlarda bakılmalıdır:

I. Venöz tromboemboli öyküsü olan kadınlar

II. Trombofilisi veya tromboemboli öyküsü olan birinci derece akrabası olan kadınlar

³ Hiperhomosisteinemi olan kadınlarda serum vitamin düzeyleri düşük ise destek verilmelidir.

^a American College of Obstetricians and Gynecologists

^b American Society of Reproductive Medicine

^c European Society of Human Reproduction and Embryology

^d Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

TGK için ilk başta detaylı bir anamnez ve sistemin muayene şarttır. Etyolojiye yönelik sistemik hastalıkların (DM, tiroid hastalıkları, APAS vb.) taraması yapılmalıdır. Uterus görüntüleme yöntemlerinden herhangi bir tanesi kullanılarak incelenmelidir.

Kişisel veya aile öyküsü olmadıkça veya 3 ve daha fazla düşük hariç kromozom analizi yapılmasına gerek olmadığı düşünülmektedir (97, 98). TGK olan çiftlerin yaklaşık olarak %3-5'lik bir kısmında dengeli translokasyon olduğu bulunmuştur (97, 99). Yapılan çalışmalarda parental kromozom anomalisine sahip olan çiftlerin abortus materyallerinin %30,8'inde, parental kromozomları normal olan çiftlerin abortus materyallerinin %23,2'sinde anöploidi tespit edilmiştir (100). İki grup istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bulunmamıştır. Başka bir çalışmada ise yapısal kromozom anomali taşıyan çiftlerin izleyen gebeliklerinin %70'nin canlı doğum ile sonuçlandığı bildirilmiştir (101). TGK olan çiftlerde bir sonraki gebeliğin prognozu için paternal kromozom analizinden ziyade, önceki gebelik kaybı sayısı, maternal yaş ve önceki gebelik ürününün kromozom yapısı daha önemli gibi gözükmektedir.

TGK olgularında anöplöidi sıklığı spontan düşüklerdeki ile aynı hatta biraz daha düşük olduğu tespit edilmiştir (102, 103, 104). RCOG, TGK olan çiftlerin değerlendirilmesinde gebelik ürününe karyotip tayinini rutin olarak önerirken, ACOG kanıtların yetersizliğinden dolayı rutin uygulamada kesin bir önerisi olamayacağını bildirmiştir (94). Araştırmalarda abortus materyalinde anöplöidi saptanması durumunda, bir sonraki gebelikte canlı doğum oranları %62-67 iken, abort materyalinin öplöid olması durumunda ise %37-38 olarak bulunmuştur (102, 103). Genetik incelemeler sonucunda abortus materyalinin kromozomal anöplöidik olması, abortus nedeninin fetal kaynaklı olduğunu ve bir sonraki gebelikte canlı doğum ihtimalinin yüksek olabileceğini göstermektedir.

Uterin konjenital anomalilerde en sık karşılaştıklarımız sırasıyla uterin septus, arcuat uterus ve bikornustur (99, 105, 106). Uterin septum avaskuler bir yapıdadır. Bu nedenle desidualizasyon ve plasenta gelişiminin bozması, ayrıca septumdaki artmış kas dokusunun düzensiz myometriyum kontraksiyonlara sebep olması olası abort mekanizmalarıdır. Yapılan bir metaanalizde septumun histeroskopik rezeksiyonundan önce ve sonra gebelik sonuçları incelenmiş, cerrahi rezeksiyon sonrasında belirgin iyileşme saptanmıştır (106, 107, 108). Arkuat uterus, gebelik komplikasyonları içerisinde 2. trimester kayıpları ve erken doğum ile ilişkili bulunmuştur (109). Serklaj, ikinci trimester kayıplarını önlemede tek terapötik yaklaşım olabileceği düşünülmüştür. Edinsel uterin anomaliler içinde en sık rastlananlar sırasıyla myomlar, polipler ve uterin sineşilerdir (110, 111). Yapısal uterin anomaliler, TGK olan hastalarda tedaviye en iyi yanıt alınan etyolojik neden olduğundan, bu hasta grubunun uterin kavitenlerinin iyi değerlendirilmesi, ultrason, sonohisterografi veya histerosalpingografi ile görüntülenmesi önerilmektedir.

Trombofililerin incelenmesi öyküde geçirilmiş tromboemboli yoksa ve 2. trimester gebelik kaybı olmadıkça herhangi bir yararının olduğu düşünülmemektedir (112). TGK ile kalıtsal trombofili arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmanın tutarsız sonuçlar vermesi (91, 113, 114) ve antitrombotik tedavinin plasebo ile kontrollü randomize araştırmalarının olmaması nedeniyle, rutin klinik uygulamada trombofili taramasının yapıp yapılmaması hala güncelliğini korumaktadır (115, 116). TGK için kabul görmüş nedenlerden biri de edinsel trombofililer içerisinde yer alan antifosfolipid antikor sendromudur. 10. gebelik haftasından küçük 3 veya daha fazla gebelik kaybı olanlar, 10 gebelik haftasından büyük 1 veya daha fazla morfolojik

olarak normal gebelik kaybı olanlar, 34 gebelik haftası ve altında 1 veya daha fazla preeklampsi, plasental yetmezlik nedeniyle erken doğum hikâyesi olan tüm kadınlar APAS açısından değerlendirilmelidir (117).

TGK ve APAS için birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan TGK olan APAS'lı kadınlarda aspirin ile plasebo etkinliği karşılaştırılmış ve canlı doğum oranlarının aspirin alan grupta değişmediği bulunmuştur (118, 119). Cochrane bilgi bankasına bakıldığında aspirin ve heparin birlikte kullanımının gebelik kaybını %54 oranında azalttığı bildirilmiştir (119). Herediter trombofili hastalarında antikoagülatif ilaç kullanımının gebelik üzerine pozitif etkilerini gösteren araştırmalar gözlemseldir veya uygun kontrol grubu olmayan küçük örneklemli çalışmalardır ve bu konu için yapılmış plasebo kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu olgularda antitrombotik tedavi önerilebilmesi için iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (120).

Özellikle nedeni bilinmeyen TGK olan hastalarda, plasantasyon ve embryo gelişimini bozan, tespit edilememiş immunolojik problemler olduğu varsayılarak maternal immunomodulator tedaviler verilmektedir. En yaygın olarak uyguladıkları paternal lökosit immunizasyonu ve intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisidir. Yapılan plasebo ile kontrollü çalışmalarda paternal lökosit izoimmunizasyonun, üçüncü şahıs donör lökositlerinin, trofoblast membranlarının ve İVİG tedavisinin canlı doğum üzerinde klinik etkisi olmadığı gösterilmiştir (121).

Literatüre baktığımızda TGK olgularda preimplantasyon genetik tanı (PGT) kullanımını ile ilgili yapılmış tüm çalışmalar gözlemsel çalışmalardan oluşmuştur ve kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bilimsel kanıtlardaki yetersizlik nedeniyle, tedavinin maliyeti ve olası riskleri düşünüldüğünde TGK olgularında PGT'in rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Şifa Üniversitesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran 225 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma grubu olarak hastalarımız 3 gruba ayrılmıştır:

1. Grup: 2 veya daha çok düşük yapmış (20. Gebelik haftasından önce), trombofili gen paneli pozitif olan kadınlar

2. Grup: 2 veya daha fazla çok yapmış (20. Gebelik haftasından önce), trombofili paneli bilinmeyen kadınlar

3. Grup: Kötü obstetrik öyküsü olmayan ve en az 1 başarılı gebeliği olan kadınlar

Hastaların yaşı, abortus sayıları, abortus haftaları, önceki gebelik kayıplarının özellikleri, kötü obstetrik öykü, sistemik hastalık, ilaç kullanım, jinekolojik ve obstetrik enfeksiyonlar, eşler arasında genetik ilişki, anemi, diabet, tiroid, kardiyak vb. sistemik hastalık öyküsü, uterin veya ek sistemik anomali varlığı ve ilaç kullanım durumu belirlendi.

Çalışma grupları belirlenirken aşağıdaki kriterler incelendi ve herhangi birini içeren hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olması
2. Herhangi bir sistemik hastalığının olması (Otoimmün, endokrin vb.)
3. Uterin anomalisinin olması
4. Alt genitoüriner sistem enfeksiyonuna ait klinik semptomların olması
5. Tromboemboli öyküsü olması
6. Bilinen koagülasyon defekti öyküsü olması
7. Platalet fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımının olması

(Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, aspirin vb.)

Kontrol grubuna dâhil etme kriterleri (Mevcut dışlama kriterlerine ek olarak)

1. En az 1 başarılı gebelik geçirmek
2. Kötü obstetrik öyküsünün olmaması (Abortus, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, intrauterin mort fetüs vb.)

Çalışmamızda gebeliğinin nasıl sonlandığını bildiğimiz hastalarımızın ilk trimesterda bize ilk başvuruşundaki hemogram parametrelerini inceledik. Yapılan benzer çalışmalarda abortus sonrası gebeliğin etkisi vücuttan uzaklaştıktan sonra incelemeler yapılmış ve bazı anlamlı sonuçlara varılmış (13, 14, 122). Bizim

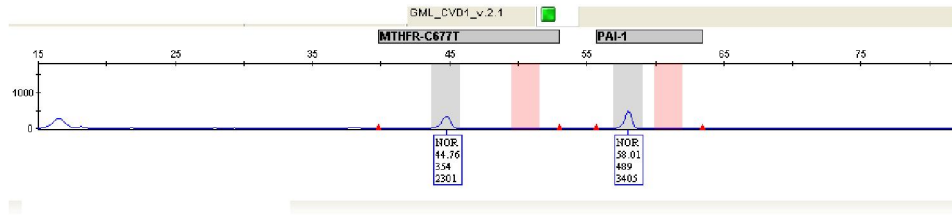
çalışmamızda ise hastalar mevcut gebeliklerini daha abort etmeden önceki kan parametreleri ve TGK sonrası yapılan genetik incelemeler ile trombofili varlığı incelendi ve böylelikle kolay ulaşılabilir, ucuz maliyetli, her kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinde rutin bakılan parametrelere farklı bir açıdan bakıp olası abortusu ön görmede bize katkısını incelemeyi amaçladık.

İncelenen parametreler:

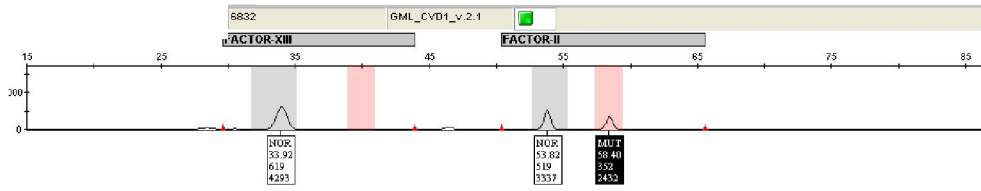
Trombositler, plataletcrit, ortalama platalet volümü, platalet dağılım hacmi, kanama zamanı (KZ) , pıhtılaşma zamanı (PZ), beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit, lenfosit (LYM), nötrofil, lenfosit nötrofil oranı (NLR)

Tam kan sayımları için SİEMENS SYSMEX XN- 1000 tam otomatik kan sayımı analizörü kullanılmıştır. EDTA'lı (Etilendiamintetraasetik asit) kan örnekleri analizör tarafından aspire edildiğinde, kan alikotlara ayrılır ve hücreye özgü özellikleri destekleyen çeşitli reaktifler ile işleminden geçirilir. Bu reaktif-kan karışımlarından belirlenmiş bir hacim ayrılarak tespit edilmek üzere farklı ölçüm hatlarına sokulur. RBC ve PLT bir dedektör içinde aynı anda DC kılıf akış algılama yöntemi kullanılarak ölçülür. Absorpsiyon fotometrisiyle ölçülebilmesi için, hemoglobini dönüştürmek üzere siyanür içermeyen bir reaktif kullanılır. Lökosit seri değerlendirilmesinde (5 parçalı diferansiyel hematoloji analizinde); floresans akış sitometrisi kullanılmıştır.

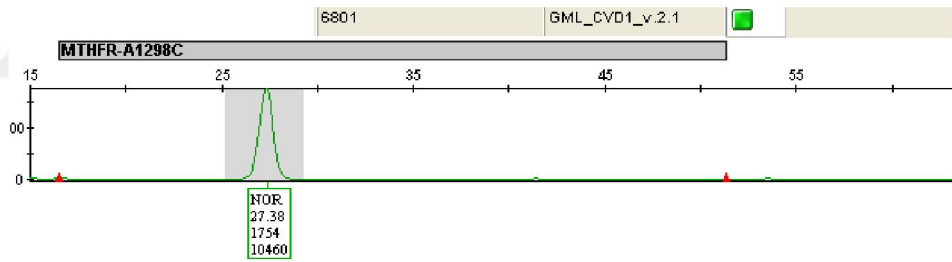
Çalışmaya alınan hasta grupları retrospektif incelendiğinde trombofili paneli çalışılmış hasta grubundan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır. Hastalardan alınan 5cc EDTA'lı kan örneğinden tuzla çöktürme metodu kullanılarak DNA (Deoksiribonükleik asit) izolasyonu yapılmıştır. Trombofili paneli MTHFRC677T, MTHFRA1298C, Protrombin G20210A, FV Leiden, PAI-1, FXIII V34L SNP'leri "GML SNP DETECTİVE CVD-1 PANEL" kiti kullanılarak çalışılmıştır. Kit protokolünde belirtilen şekilde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) işlemi yapılmış ve PCR sonrası örnekler otomatik DNA dizi analizine yüklenerek mutasyon analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ABI GeneMapper v4.1 programı kullanılarak dalgalar halinde analiz edilmiştir. İncelenen trombofili mutasyonlarından herhangi birinin pozitif olması durumunda hastaları trombofili pozitif grubuna dâhil etmemize yetmiştir. Farklı SNP lere ait görüntüler aşağıda yer almaktadır.



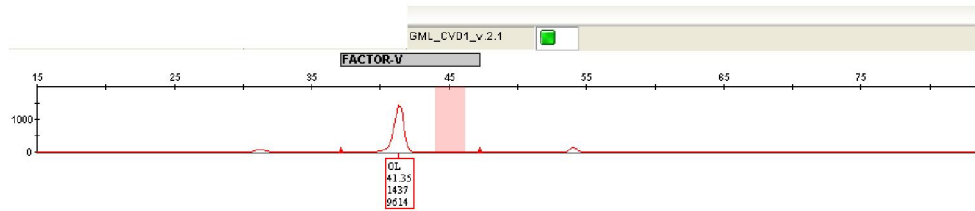
Şekil 5. MTHFRC677T ve PAI-1 NORMAL hasta görüntüsü.



Şekil 6. FXIII V34L NORMAL, Protrombin G20210A HETEROZİGOT hasta görüntüsü.



Şekil 7. MTHFRA1298C NORMAL hasta görüntüsü.



Şekil 8. FV Leiden NORMAL hasta görüntüsü

İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, değişkenler için ortalama ve standart sapma, minimum ve maksimum kullanılarak verildi. Ölçümle elde edilen değişkenlerde (yaş, gravida, canlı doğum, abortus, WBC, NEU, LYM, NLR, Hb, HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, PCT, PDW, KZ, PZ) gruplar arasında karşılaştırmada tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar varyansların homojen olduğu durumlarda LSD (Fisher's Least Significant Difference), varyansların homojen olmadığı durumlarda (yaş, gravida, canlı doğum, abortus) Dunnett T3 testi kullanılarak yapıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz toplam 225 hastanın 85'ini TGK olup trombofili paneli bilinmeyen kadınlar (Grup I), 70'ini TGK olup genetik trombofili incelemesi pozitif olan kadınlar (Grup II) , geri kalan 70'ini ise kontrol grubu olarak en az bir sağlıklı doğum yapıp kötü obstetrik öyküsü olmayan kadınlar (Grup III) oluşturmaktadır. 1. grubun yaş ortalaması $32,9\pm 5,5$, 2. grup için yaş ortalaması $30,9\pm 5,3$ ve 3. grup olan kontrol grubunun yaş ortalaması $28,5\pm 4,2$ idi (Tablo 7). Gruplar yaş yönünden incelendiğinde en az bir sağlıklı doğumu olan kontrol grubu ile TGK olan diğer iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 8).



Tablo 7. Tanımlayıcı istatistik tablosu

Değişkenler	Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
YAŞ	TGK+Trombofili(?)	85	32,9	5,5	31,7	34,0
	TGK+Trombofili (+)	70	30,9	5,3	29,6	32,1
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	70	28,5	4,2	27,5	29,5
	Total	225	30,9	5,3	30,2	31,6
GRAVIDA	TGK+Trombofili (?)	85	3,7	1,8	3,4	4,1
	TGK+Trombofili (+)	70	3,7	1,3	3,4	4,0
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	70	1,1	0,4	1,0	1,2
	Total	225	2,9	1,8	2,7	3,1
CANLI DOĞUM	TGK+Trombofili (?)	85	1,1	1,1	0,9	1,3
	TGK+Trombofili (+)	70	0,8	0,8	0,6	0,9
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	70	1,1	0,4	1,0	1,2
	Total	225	1,0	0,8	0,9	1,1
ABORTUS	TGK+Trombofili (?)	85	2,6	1,3	2,3	2,9
	TGK+Trombofili (+)	70	2,8	1,2	2,5	3,1
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	70	0,0	0,0	0,0	0,0
	Total	225	1,9	1,6	1,6	2,1

Tablo 8. Yaş için çoklu karşılaştırma

Dependet Variable (DV)	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference(I-J)	Std.Error	p-Değeri
Dunnnett T3	TGK+ Trombofili(?)	TGK+ Trombofili (+)	2,002	0,870	0,067
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	4,359*	0,775	0,000
	TGK+ Trombofili(+)	TGK+ Trombofilisi (?)	-2,002	0,870	0,067
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,357*	0,807	0,012
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+ Trombofilisi (?)	-4,359*	0,775	0,000
		TGK+ Trombofilisi (+)	-2,357*	0,807	0,012

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir

Hastaların ortalama gravidalarına bakıldığında 1. grup $3,7 \pm 1,8$, 2. grup $3,7 \pm 1,3$ ve kontrol grubu $1,1 \pm 1,8$ olarak bulundu. İstatistiksel incelemesinde sağlıklı doğum yapmış kontrol grubu ile TGK olan her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gravida için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-Değeri
Dunnett T3	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili (+)	0,070	0,251	0,990
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,598*	0,202	0,000
	TGK+ Trombofili(+)	TGK+Trombofili (?)	-0,070	0,251	0,990
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,529*	0,164	0,000
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili (?)	-2,598*	0,202	0,000
		TGK+Trombofili (+)	-2,529*	0,164	0,000

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Canlı doğum ortalamaları 1. grup için $1,1 \pm 1,1$, 2. grup için $0,8 \pm 0,8$, 3. grup için ise $1,1 \pm 0,4$ idi. Canlı doğum için istatistiksel fark kontrol grubu ile trombofili paneli pozitif olup TGK olan hasta grubu için anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Canlı doğum için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-Değeri
Dunnett T3	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili(+)	0,361*	0,149	0,050
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,025	0,123	0,996
	TGK+ Trombofili(+)	TGK+Trombofili(?)	-0,361*	0,149	0,050
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,386*	0,107	0,001
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?)	0,025	0,123	0,996
		TGK+Trombofili(+)	0,386*	0,107	0,001

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Abortus ortalaması 1. grupta $2,6 \pm 1,3$, 2. grupta $2,8 \pm 1,2$ ve 3. grupta $0,0 \pm 0,0$ idi. Kontrol grubu ile TGK olan diğer iki grup abortus için istatistiksel olarak farkı anlamlı bulunmaktaydı ($p < 0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Abortus için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-Değeri
Dunnett T3	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+)	-0,203	0,200	0,674
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,612*	0,137	0,000
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?)	0,203	0,200	0,674
		En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,814*	0,146	0,000
En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi(?)	-2,612*	0,137	0,000	
	TGK+Trombofilisi(+)	-2,814*	0,146	0,000	

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Kan parametreleri incelendiğinde trombofilisi paneli bilinmeyen TGK olan hasta grubu için ortalama değerleri, WBC $8,4 \pm 2,5$, NEU $5,5 \pm 2,2$, LYM $2,0 \pm 0,5$, NLR $3,0 \pm 1,8$, 2. grup olan TGK olup trombofilisi paneli pozitif olan hastalar için WBC $7,9 \pm 2,4$, NEU $5,1 \pm 1,9$, LYM $2,1 \pm 0,8$, NLR $2,7 \pm 1,5$ ve kontrol grubu için ise ortalama kan parametreleri düzeyleri WBC $8,6 \pm 1,9$, NEU $5,8 \pm 1,5$, LYM $2,0 \pm 0,5$, NLR $2,9 \pm 0,8$ idi (Tablo 12).

Tablo 12. Kan beyaz küre parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu

Ortalama	Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
WBC	TGK+Trombofilisi(?)	8,4	2,5	7,8	8,9
	TGK+Trombofilisi(+)	7,9	2,4	7,3	8,5
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	8,6	1,9	8,1	9,0
	Total	8,3	2,3	8,0	8,6

Tablo 12. Kan beyaz küre parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu (Devam)

Ortalama	Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
NEU	TGK+Trombofili(?)	5,5	2,2	5,1	6,0
	TGK+Trombofili(+)	5,1	1,9	4,6	5,5
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	5,8	1,5	5,4	6,1
	Total	5,5	1,9	5,2	5,7
LYM	TGK+Trombofili(?)	2,0	0,5	1,9	2,1
	TGK+Trombofili(+)	2,1	0,8	1,9	2,3
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,0	0,5	1,9	2,2
	Total	2,0	0,6	2,0	2,1
NLR	TGK+Trombofili(?)	3,0	1,8	2,6	3,4
	TGK+Trombofili(+)	2,7	1,5	2,3	3,0
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	2,9	0,8	2,7	3,1
	Total	2,9	1,4	2,7	3,1

Her üç grup için de bakıldığında WBC, LYM, NLR için istatistiksel bir anlam bulunmamaktaydı ($p>0,05$). NEU için, TGK olup trombofili paneli pozitif olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p< 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kan beyaz küre parametreleri için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-Değeri
WBC	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,4376 -0,2210	0,3694 0,3694	0,237 0,550
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,4376 -0,6586	0,3694 0,3869	0,237 0,090
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	0,2210 0,6586	0,3694 0,3869	0,550 0,090
NEU	TGK+ Trombofili(?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,4739 -0,2312	0,3059 0,3059	0,123 0,451
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,4739 -0,7051*	0,3059 0,3204	0,123 0,029
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	0,2312 0,7051*	0,3059 0,3204	0,451 0,029
LYM	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,0566 -0,0153	0,0977 0,0977	0,563 0,876
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,0566 0,0413	0,0977 0,1024	0,563 0,687
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	0,0153 -0,0413	0,0977 0,1024	0,876 0,687
NLR	TGK+ Trombofili(?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,2748 0,0294	0,2338 0,2338	0,241 0,900
	TGK+ Trombofili(+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,2748 -0,2454	0,2338 0,2449	0,241 0,317
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	-0,0294 0,2454	0,2338 0,2449	0,900 0,317

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Kırmızı kan hücreleri ayrıntılı incelemesinde ortalama değerleri 1.grup için HB $12,6 \pm 1,1$, HCT $37,0 \pm 2,9$, MCV $83,0 \pm 7,5$, RDW $13,7 \pm 1,4$, 2. grup olan TGK olup trombofili paneli pozitif olan hastalar için HB $12,6 \pm 1,0$, HCT $37,2 \pm 2,9$, MCV $84,2 \pm 5,6$, RDW $13,9 \pm 1,8$, 3. grup olan kontrol grubu için ise HB $12,2 \pm 0,9$, HCT $36,2 \pm 2,5$, MCV $83,4 \pm 5,5$, RDW $13,7 \pm 1,7$ idi (Tablo 14).

Tablo 14. Kan kırmızı küre parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu

Ortalama	Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
HB	TGK+Trombofilisi(?)	12,6	1,1	12,4	12,9
	TGK+Trombofilisi(+)	12,6	1,0	12,3	12,8
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	12,2	0,9	12,0	12,4
	Total	12,5	1,1	12,3	12,6
HCT	TGK+ Trombofilisi (?)	37,0	2,9	36,3	37,6
	TGK+ Trombofilisi (+)	37,2	2,9	36,5	37,8
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	36,2	2,5	35,6	36,8
	Total	36,8	2,8	36,4	37,1
MCV	TGK+ Trombofilisi (?)	83,0	7,5	81,4	84,7
	TGK+ Trombofilisi (+)	84,2	5,6	82,8	85,5
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	83,4	5,5	82,1	84,7
	Total	83,5	6,3	82,7	84,3
RDW	TGK+ Trombofilisi (?)	13,7	1,4	13,4	14,0
	TGK+ Trombofilisi (+)	13,9	1,8	13,4	14,3
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	13,7	1,7	13,3	14,1
	Total	13,8	1,6	13,5	14,0
	Total	252,7	61,1	244,7	260,7

Kırmızı kan hücrelerinin istatistiksel incelemesinde HB değerleri, TGK olup trombofilisi paneli bilinmeyen hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve TGK olup trombofilisi paneli pozitif olan grup ile kontrol grubu arasında anlam saptanmıştır ($p<0,05$). HCT değeri için, TGK olup trombofilisi paneli pozitif olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Kan kırmızı küre parametreleri için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	P-Değeri
HB	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,0643 0,4257*	0,1681 0,1681	0,703 0,012
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,0643 0,3614*	0,1681 0,1760	0,703 0,041
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	-0,4257* -0,3614*	0,1681 0,1760	0,012 0,041
HCT	TGK+ Trombofilisi (?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1870 0,8102	0,4515 0,4515	0,679 0,074
	TGK+ Trombofili(+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1870 0,9971*	0,4515 0,4728	0,679 0,036
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	-0,8102 -0,9971*	0,4515 0,4728	0,074 0,036
MCV	TGK+ Trombofili(?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-1,1171 -0,3457	1,0261 1,0261	0,277 0,736
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	1,1171 0,7714	1,0261 1,0746	0,277 0,474
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	0,3457 -0,7714	1,0261 1,0746	0,736 0,474
RDW	TGK+ Trombofili (?)	TGK+Trombofili(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1598 -0,0127	0,2624 0,2624	0,543 0,961
	TGK+ Trombofili (+)	TGK+Trombofili(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1598 0,1471	0,2624 0,2748	0,543 0,593
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofili(?) TGK+Trombofili(+)	0,0127 -0,1471	0,2624 0,2748	0,961 0,593

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Platalet parametrelerinin incelenmesi sonucu ortalama değerler 1. grup için PLT $252,9 \pm 60,9$, MPV $10,4 \pm 0,9$, PCT $0,4 \pm 1,2$, PDW $12,8 \pm 2,1$, KZ $1,3 \pm 0,4$ ve PZ $4,5 \pm 0,7$, 2. grup için ortalama platalet parametreleri, PLT $252 \pm 55,1$, MPV $10,5 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,8 \pm 2,3$, KZ $1,4 \pm 0,4$ ve PZ $4,6 \pm 0,7$ ve kontrol grubu için ise ortalama platalet parametreleri düzeyleri PLT $252,3 \pm 67,6$, MPV $10,3 \pm 1,0$, PCT $0,3 \pm 0,1$, PDW $12,7 \pm 2,2$, KZ $1,3 \pm 0,4$ ve PZ $4,8 \pm 0,7$ idi (Tablo 16).

Tablo 16. Kan platalet parametreleri için tanımlayıcı istatistik tablosu

Ortalama	Gruplar	Ortalama	Std. Sapma	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
PLT	TGK+Trombofili (?)	252,9	60,9	239,8	266,1
	TGK+Trombofili (+)	252,8	55,1	239,7	265,9
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	252,3	67,6	236,2	268,4
	Total	252,7	61,1	244,7	260,7
MPV	TGK+Trombofili (?)	10,4	0,9	10,2	10,6
	TGK+Trombofili (+)	10,5	1,0	10,3	10,8
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	10,3	1,0	10,0	10,5
	Total	10,4	0,9	10,3	10,5
PCT	TGK+Trombofili (?)	0,4	1,2	0,1	0,6
	TGK+Trombofilisi (+)	0,3	0,1	0,2	0,3
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,3	0,1	0,2	0,3
	Total	0,3	0,7	0,2	0,4
PDW	TGK+Trombofilisi (?)	12,8	2,1	12,3	13,2
	TGK+Trombofilisi (+)	12,8	2,3	12,3	13,4
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	12,7	2,2	12,2	13,2
	Total	12,8	2,2	12,5	13,0
KZ	TGK+Trombofilisi (?)	1,3	0,4	1,2	1,4
	TGK+Trombofilisi (+)	1,4	0,4	1,3	1,5
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	1,3	0,3	1,2	1,4
	Total	1,3	0,4	1,3	1,4
PZ	TGK+Trombofilisi (?)	4,5	0,7	4,3	4,6
	TGK+Trombofilisi (+)	4,6	0,7	4,4	4,7
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	4,8	0,7	4,6	4,9
	Total	4,6	0,7	4,5	4,7

Kan platalet parametrelerinin istatistiksel incelemesinden her üç grup için de anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Kan platalet parametreleri için çoklu karşılaştırma

DV	(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	p-Değeri
PLT	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1294 0,6151	9,9105 9,9105	0,990 0,951
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1294 0,4857	9,9105 10,3790	0,990 0,963
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi(?) TGK+Trombofilisi(+)	-0,6151 -0,4857	9,9105 10,3790	0,951 0,963
MPV	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1496 0,1247	0,1523 0,1523	0,327 0,414
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1496 0,2743	0,1523 0,1595	0,327 0,087
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi(?) TGK+Trombofilisi(+)	-0,1247 -0,2743	0,1523 0,1595	0,414 0,087
PCT	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1264 0,1315	0,1182 0,1182	0,286 0,267
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1264 0,0051	0,1182 0,1238	0,286 0,967
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi(?) TGK+Trombofilisi (+)	-0,1315 -0,0051	0,1182 0,1238	0,267 0,967
PDW	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,0687 0,0498	0,3521 0,3521	0,845 0,888
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,0687 0,1186	0,3521 0,3687	0,845 0,748
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi(?) TGK+Trombofilisi(+)	-0,0498 -0,1186	0,3521 0,3687	0,888 0,748
KZ	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi(+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,0939 0,0046	0,0601 0,0601	0,119 0,939
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi(?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,0939 0,0986	0,0601 0,0629	0,119 0,119
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi (?) TGK+Trombofilisi (+)	-0,0046 -0,0986	0,0601 0,0629	0,939 0,119
PZ	TGK+Trombofilisi (?)	TGK+Trombofilisi (+) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	-0,1066 -0,2902*	0,1110 0,1110	0,338 0,010
	TGK+Trombofilisi (+)	TGK+Trombofilisi (?) En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	0,1066 -0,1836	0,1110 0,1162	0,338 0,116
	En az 1 Sağlıklı Doğum Yapan	TGK+Trombofilisi (?) TGK+Trombofilisi (+)	0,2902* 0,1836	0,1110 0,1162	0,010 0,116

* İki grup arasındaki farkların anlamlı olduğunu gösterir.

Çalışmamızın verilerine genel olarak baktığımızda bağımsız değişkenlerin ortalama değerleri ve aralarındaki farklar tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18. Tanımlayıcı verilerin ortalama değerlerinin özeti

		1. Grup	2. Grup	3. Grup
KAN BEYAZ HÜCRE PARAMETRELERİ	WBC	8,4 ± 2,5	7,9 ± 2,4	8,6 ± 1,9
	NEU	5,2 ± 2,2	5,1 ± 1,9*	5,8 ± 1,5
	LYM	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,8	2,0 ± 0,5
	NLR	3,0 ± 1,8	2,7 ± 1,5	2,9 ± 0,8
KAN KIRMIZI HÜCRE PARAMETRELERİ	HB	12,6 ± 1,1 [#]	12,6 ± 1,0*	12,2 ± 0,9
	HCT	37 ± 2,9	37,2 ± 2,9*	36,2 ± 2,5
	MCV	83 ± 7,5	84,2 ± 5,6	83,4 ± 5,5
	RDW	13,7 ± 1,4	13,9 ± 1,8	13,7 ± 1,6
KAN PLATALET PARAMETRELERİ	PLT	252,9 ± 60,9	252,8 ± 55,1	252,3 ± 67,6
	MPV	10,4 ± 0,9	10,5 ± 1,0	10,3 ± 1,0
	PCT	0,4 ± 1,2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
	PDW	12,8 ± 2,1	12,8 ± 2,3	12,7 ± 2,2
	KZ	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3
	PZ	4,5 ± 0,7 [#]	4,6 ± 0,7	4,8 ± 0,7

*2. grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p≤0,05).

[#]1. grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p≤0,05).

5. TARTIŞMA

Gebelik kayıpları reproduktif dönemdeki çiftlerin %15ini etkileyen yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Tekrarlayan gebelik kayıpları da benzer şekilde etyolojinin belirlenmesinde zorlukları olan ve yaklaşık yarısının nedeni belirlenemeyen, hasta tatminini sağlamak açısından ve hastanın gebelik istemi ve eş zamanlı gebelik kaybı olasılığı nedeniyle gebe kalmaktan korkmak gibi iki uç noktadaki duyguyu yaşamasına neden olarak çiftler üzerinde negatif bir psikolojiye neden olan bir tıbbi durumdur. Gebelik kendi başına, kan koagülasyon sisteminde antikoagülan faktörleri azaltıp, prokoagülan faktör düzeylerini arttırarak hiperkoagülan bir durum oluşturmaktadır (123). Başlıca defektif maternal hemostatik yanıt hipoksiye sekonder uteroplasental damarlardaki trombozisin daha sonra fetal kayba neden olabileceği düşünülmektedir. Bu desidual damarlarda tromboz, trofoblast invazyonda bozulma, villit ve plasental mikrotrombini içerebilir. Plasental perfüzyonun bozukluğu TGK, fetal ölüm, preeklampsi, intauterin büyüme geriliği ve ablasyo plasentaya yol açabilir (5). Açıklanamayan gebelik kayıpları ve TGK sıklıkla uteroplasental trombozisin ve klasik trombofilik markerlerinin varlığı ile ilişkisi kesindir (91, 113, 123).

FVL mutasyonu, PT gen mutasyonu gibi trombofililer ile TGK arasında ilişki gösterilmiştir. Trombofilik testler TGK'da bilimsel çalışmalar hariç rutin olarak yapılması önerilmemektedir (Kanıt düzeyi I) (124). Güncel kılavuzlar venöz tromboemboli öyküsü olan veya 1.derece akrabasında tromboemboli öyküsü bulunan hastalarda yüksek risk faktörü bulunması durumunda trombofilik tarama testlerinin yapılmasını önermektedir (125, 126). Yakın zamanda Davenport ve arkadaşları obstetrisyenlere ve reproduktif dönem endokrin doktorlarına trombofilik taraması hakkında bir anket uygulamış ve sonucunda doktorların %40'ı güncel kılavuzlara rağmen trombofilik taraması yapmakta olduğunu bildirmiştir. Hekimler, gebelik sonuçları ile trombofilik arasındaki verilerin yeterli olmadığını düşünmekteydiler (127). ACOG FVL, Protrombin G20210A, Protein C, Protein S ve Antitrombin III taraması yapılmasını önermektedir. Çoğu hekim bunları taramakta fakat %40'dan fazla hekim güncel kılavuzların önerileri dışında MTHFR ve homosistein düzeylerini de istemektedirler. MTHFR taramasının nöral tüp defekti ile ilişkili olabileceği söylenmektedir (128).

Büyüyen gebe popülasyonu ve reproduktif teknolojilerin ilerlemesi ile bir çok kadın daha ileri yaşlarda gebelik planlamakta ve daha çok komplikasyon görülmektedir. Bu nedenle TGK olan kadınlarda kalıtsal trombofili ileri anne yaşı kadın infertilitesi, gebelik kayıpları, ölü doğum, fetal anomaliler ve obstetrik komplikasyonlar için risk oluşturmaktadır (5, 129, 130). Yapılan çalışmalar abortus riskinin anne yaşının artması ile beraber arttığını bildirmiştir, özellikle 30 yaşından sonra bu hızın arttığı çeşitli yayınlarca desteklenmektedir (131). Bizim çalışmamızda TGK olup trombofili paneli bilinmeyen 1.grubun yaş ortalaması $32,9 \pm 5,5$, TGK olup trombofili paneli pozitif olan 2. grubun yaş ortalaması $30,9 \pm 5,3$ ve kontrol grubu olan en az bir başarılı gebeliği olan grubun yaş ortalaması $28,5 \pm 4,2$ bulunmuştur. İstatistiksel olarak bakıldığında sağlıklı doğum yapan grup ile TGK olan diğer iki grup arasındaki yaş anlamlı çıkmaktadır ($p < 0.05$) ve bu bulgular literatür ile paralellik göstermektedir.

Gravida ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde birçok gebelik komplikasyonunun artan gravida ile birlikte arttığı bildirilmektedir. Çocukluk çağı gebeliklerini inceleyen bir çalışmada gebelik sayısının artması ile perinatal komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (132). Açıklanamayan TGK olan hastalarda, maternal yaş ve gravidanın gelecekteki başarılı gebelik sonuçları üzerine etkisi olduğu söylenmektedir. Gravida ve tekrarlayan abortus sayısı arttıkça, hastaların canlı doğum yapma olasılıkları azalmaktadır (133). Yapılan benzer çalışmalarda da TGK olan hastalarda gravida sayısının daha yüksek ve canlı doğum sayısını daha düşük bulmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda TGK olan iki grup ile sağlıklı doğum yapan kontrol grubu gravida için karşılaştırıldığında TGK olan 1. ve 2. grupta gravida anlamlı olarak fazlaydı ($P < 0,05$). Canlı doğum açısından ise TGK olup trombofili paneli pozitif olan grup ile başarılı gebeliği olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmaktaydı ($p < 0,05$). TGK olan çiftlerdeki gravidanın yüksekliğini, çiftlerin sağlıklı bebek sahip olma arzusundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TGK patogeneğinde, abort materyalleri immunopatolojik incelenmeye başlandığından beri, inflamasyon ve koagülasyon bozukluklarının önemli rolü olduğu bilinmektedir (134). Normal bir gebelik, başarılı bir implantasyon için steril bir inflamasyonu gerektirir. İnsan endometriumu luminal ve glandular hücreleri, stromal fibroblastik hücreleri immun hücreler ve kan damarlarını içeren çeşitli hücre tiplerine sahiptir. Ovulasyondan 6- 12 gün sonra uterus içerisinde embrio için reseptörler oluşur

(135). Plasantal formasyon, trofoblastların epitel ile iletişime geçmesi ve sinsityotrofoblasta difere olup epitelial tabakaya invaze olması ile oluşmaktadır. Sinsityotrofoblastlar stromal tabakayı destekler, endometriuma penetre olur ve embrio çevresini sararak embrioyu desidual stromaya yerleştirir (136, 137). Gebeliğin 10 -12. gününde embrio tamamen endometriuma yerleşmiştir. Semiallogreft fetusa immun tolerans devam ederken, immum sistemdeki değişik komponentler gebeliğin iyi devamı için belirlenmiş rollerine devam ederler (138). Doğal öldürücü hücreler (NK), makrofaj ve dentritik hücreler fetomaternal yüzde belirlenmiştir (139). IL-10, CSF-1 (Colony-stimulating factor) , TGF (Tumor growth factor) gibi sitokinler implantasyon süreci ile bağlantılıdır ve bu sitokinler uterin hücreler tarafından eksprese edilmektedir. İnsanlarda sitokinlerin anormal ekspresyonu ile düşükler arasındaki ilişki net değildir. Alloimmun fizyopatolojide predominant Th1 tipi yanıt ve defektif Th2 sitokinler ve IFN-gamma, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin önemli olabileceği bahsedilmiş ve fare modellerinde abortus ile ilişkili bulunmuştur (136, 140).

Son dönemlerin popüler konularından olan vitamin D'nin de doku üzerinde hormon salgılanmasının düzende, bağışıklık tepkilerinin modülasyonunu ve selüler çoğalma ve farklılaşmanın kontrolündeki rolüne değinilmektedir (141). D vitamininin Th1 hücre çoğalmasını engellediği ve IFN-gamma, IL-2, TNF-a gibi sitokinlerin üretimini sınırladığı, bunun aksine Th2 yanıtını destekleyip IL-4, IL-5, IL-6 IL-9, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokinleri indüklemektedir (142). 2011-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada TGK olan kadınlarda D vitamini eksikliğinin daha fazla olduğunu ve D vitamini eksikliğinin TGK'da birtakım immünolojik sonuçlara neden olduğunu bildirmektedir. Aynı çalışma D vitamininin, B hücresi, NK hücresi ve Th1 / Th2 dengesini düzenlemede rolü olduğunu, ayrıca D vitamini eksikliği saptanan TGK olan hasta grubunda aPL gibi otoantikörlerin daha sık izlendiğinden bahsetilmiştir (143).

İmplantasyon kontrolsüz bir şekilde gelişirse uterus dokusunda bulunan doğal öldürücü hücreler (NK), vasküler endotelial hücre prokoagülanlarını aktive eden ve iskemiye neden olan sitokinleri salgırlar, böylece embrio kaybı meydana gelmektedir (144, 145, 146). Birçok çalışma enfeksiyon parametleri olarak nötrofil ve lenfosit değerlerini veya bu değerlerin birbirine oranını kullanmıştır. NLR karsinomlardaki inflamasyon, spontan erken doğum, gestasyonel trofoblastik hastalık,

preeklempsi, hiperemesis gravidarum gibi durumlardaki inflamasyonla uyumlu sonuçlar vermiştir (147-151). Bizim çalışmamızda erken gebelik haftasında ilk vizitimizde her üç grup için de bakıldığında WBC, LYM, NLR için istatistiksel bir anlam bulunmamaktaydı ($p>0,05$). NEU için, TKG olup trombofili paneli pozitif olan grup ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda kan beyaz küre hücre dağılımı ve bunların oranlarının bize abortusu ön görmede herhangi bir yararı olmadığı sonucuna varmış bulunmaktayız.

Kan volümü gebeliğin 6. haftasından itibaren artar ve gebelik öncesi durumun %50'sinden fazla artış gösterir. Gebelik plazma volüm değişimi artan plazma renin aktivitesi ve azalan atrial natriüretik peptid düzeyi ile ilişkilidir (152). RBC gebeliğin ilk 8 haftasında gebelik öncesi düzeylerine göre hafif düşüş görür, sonrasında 16. hafta civarında gebelik öncesi seviyesine geri dönmektedir. Termde ise gebelik öncesi seviyesinin %30'u kadar artış izlenmektedir (153). Bir çalışma kırmızı hücre ve hemoglobin kitlesindeki artışın maksimum seviyesinin 12.-28. haftalar arasında olduğu bildirilmiştir (154). Plazma volümündeki artış RBC'deki artış ile karşılaştırıldığında (%40'a %20) gebelik boyunca hemodilüsyona bağlı bir anemi durumu meydana gelmektedir. HB seviyelerinin sürekli takip edilmesi önerilmektedir ve herhangi bir trimesterde HB düzeyinin 10.5 g/dL'nin altına inmesine izin verilmemelidir. Bizim çalışmamızda her üç grubun ortalama HB seviyeleri sırasıyla $12,6 \pm 1,1$ g/dL, $12,6 \pm 1,0$ g/dL, $12,2 \pm 0,9$ g/dL idi. Ortalama HCT konsantrasyonları sırasıyla $37,0 \pm 2,9$, $37,2 \pm 2,9$, $36,2 \pm 2,5$ idi. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz grupların hiçbiri anemi sınıfına girmemektedir. Gruplar istatistiksel olarak incelendiğinde HB değeri için, TKG olan 1. ve 2. grup ile kontrol grubu olan 3.grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$). Diğer kırmızı hücre parametreleri açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır.

PLT birçok çeşitli çevresel, fiziksel, hormonal ve farmakolojik ajanlardan etkilenebilir (155, 156). Fonksiyonu vasküler bütünlüğün devamlılığını sağlamak ve hasardan sonraki kanamayı kontrol etmektir (155). Anne için riskler konsepsiyon ile başlamakta, postpartum 12. haftaya kadar sürmektedir (157). Literatürde düşüklerde oluşan hemostatik değişimin normal düzeye gelmesinin gebeliğin sonlanmasından 12 hafta sonra olduğu söylenmektedir (35). TKG olan kadınlar, protrombik süreçte uzun dönem kalırlar (158). Yapılan büyük retrospektif bir çalışmada, spontan gebelik kaybı

olan kadınlar ile maternal iskemik kalp hastalığı gelişimi arasında ilişki bildirilmiş ve maternal iskemik kalp hastalığının gebelik kaybı sayısı ile arttığı bildirilmiştir (159).

Plataletlerin protrombik potansiyelleri boyutları ile ilişkilidir. Platalet volümündeki artış, muhtemelen platalet aktivitesinin bir göstergesidir. PLT indeksleri, protrombik hastalıklarda araştırılmış ve bulgular yüksek MPV düzeylerinin PLT aktivasyonu ve büyümesini yansıttığını desteklemektedir. MPV'deki artış myokard infarktüsü, inme ve venöz tromboembolizm gibi arterial ve venöz hastalıklarla ilişkilidir (156, 160, 161). Ayrıca MPV'deki artış DM, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, obezite gibi kardivasküler hastalık riskinde artışla birliktelik göstermektedir (161). İskemik kalp hastalığı olan kadınlarda MPV haricinde PDW değeri de yüksek bulunmuştur (162, 163). Amin ve arkadaşları PDW'nin orak hücre hastalığının vazookluziv krizinde arttığını bildirmişlerdir (164). Platalet markerları bypass ameliyatı olmuş hasta grubunda inflamatuvar marker olarak araştırılmış ve plataletcrit'in koroner arter hastalarındaki mortalite ve morbiditeyi desteklediği bildirilmiştir (165). Plataletlerdeki değişimin enfeksiyonların şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (166). Beyan ve arkadaşları, platalet indekslerinin tek başına platalet aktivatör indeksi olarak kullanılmaması gerektiğini söylemektedir. Bu gözlemlerde değerlerdeki korelasyon eksikliğinden, genişlemiş plataletlerin yoğun aktivasyon gösteremeyeceğinden, çeşitli klinik durumda platalet şekil ve sayısının değişebileceği, hatta sağlıklı kişilerde bile değişik zamanlarda değişiklik gösterebileceğinden bahsedilmiştir (167).

MPV çok çalışılan bir markerdir, mean platalet component (MPC) ve PDW diğer yaygın kullanılan markerlardır (168). Son zamanlarda yeni platalet indikatörü, MPC ve PDW gibi, platalet aktivasyon markerı olarak araştırılmaktadır (169, 170). PLT fonksiyonları ve yaşlanması PLT kitlesi ve MPV ile belirlenir. Aktive olmuş platalet diskoid yapıdan sferik bir hal alarak yüzey alanını genişlettiği bilinmektedir. Morfolojisindeki değişiklik ve boyutundaki büyümenin muhtemel etkisi PDW üzerinedir. Platalet sentezinin artması ve sonuç olarak artan PDW, artan platalet agregasyonunu gösterir (160, 171). PDW, platalet aktivasyonunda MPV'den daha spesifik bir indikatördür (172-174). Platalet aktivasyonunun düzenlenmesindeki bozuklukların neden olduğu plasental patolojilerin tanımlanması, TGK ve hiperkoagülabitesi olan kadınlardaki platalet aktivasyonunda tanısal değerlendirme ve terapötik yaklaşımların güncel veriler değişmektedir (175).

Birçok çalışma TGK olan hastalarda plataletlerin majör rol oynadığını desteklemektedir (11, 176, 177). Vagdatli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada MPV ve PDW değerleri platalet aktivasyonu olduğu düşünülen hasta gruplarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada MPV ve PDW ortalama değerleri incelenmiş ve gebeliğin geç döneminde, erken dönemine göre PDW'nin geç gebelik döneminde daha yüksek olduğu, MPV için ise gebeliğin dönemleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur (178).

Yakın zamanda Mete Ural ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada TGK olan kadınlar gebelik kaybindan 12 hafta sonra değerlendirilmiştir. Bu çalışmada artmış PDW değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmakla beraber, MPV değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada PDW'nin artışını reproduktif yetmezliklerin etyolojisinde bağımlı etkisi olabileceği düşünülmüştür (13). Benzer bir çalışma Aydınoglu ve arkadaşları tarafından yapılmış, PLT ve PCT değerlerinin TGK olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada nötrofil lenfosit oranı inflamasyon belirteci olarak kabul edilmiş ve trombofilisi olan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (9). Karateke ve arkadaşlarının preeklampitik gebelerdeki araştırmasında ılımlı ile şiddetli preeklampsi karşılaştırılmasında PDW ve MPV düzeylerinin yüksekliğinin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (179). Bazı çalışmalarda ise PDW'nin TGK'da yükseldiği bildirilmiştir (25).

Zayıf platalet sendromu (SPS), arterial ve venöz tromboembolik durumlarla ilişkili platalet bozukluğudur (176). TGK hastalarının yaklaşık %55'e prokoagülan defektin neden olduğu tromboz ve plasental damarlarda infarklar mevcuttur. Bick ve arkadaşları SPS'i tekrarlayan gebelik kayıpları ile alakalı 2. yaygın protrombik defekt olarak tanımlamıştır (11). Esansiyel trombositemi ise TGK ile ilişkili ve düşük doz aspirin ile tedavi edilebilen bir durum olarak tanımlanmıştır (180). Platalet agregasyon bozuklukları üzerine yapılan bir çalışmada şiddetli platalet agregasyon anomalilerinin TGK olan hastalarda rolü olmadığı bildirilmiştir (171).

Yapılan birçok çalışmada gebelik kaybının üzerinden 12 hafta geçtikten sonra alınan kan analizlerinden oluşmaktadır. Biz çalışmamızda karşımıza ilk defa gelen erken gebelik haftasındaki gebelerin ilk vizitinde rutin baktığımız hemogram

parametreleri içinden platalet parametrelerinin gebeliğin ilerleyen dönemleri için olası bir abortusu ön görmedeki yerini araştırdık.

Birkaç çalışmada TGK olan hasta gruplarında PDW, MPV ve/veya PCT parametrelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı yükseldiğini bildirmiştir. Hatta bu çalışmalar TGK olan tromboza yatkın hasta gruplarında, platalet parametrelerini ekonomik ve kolay ölçülebilir olmasından dolayı, fetal kaybın prediktör göstergesi olarak kullanılabileceğini önermektedirler (13, 14, 181). Yaptığımız çalışmada trombofili paneli incelenmiş TGK olan hasta grubu, TGK olup trombofilisi incelenmemiş hasta grubu ve en az 1 sağlıklı doğum yapmış grupların trombosit parametreleri incelendi ve bu parametrelerin gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Daha önce de bahsettiği gibi gebelikte birlikte hemostatik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler sonucu bazı kan parametrelerinde de değişiklikler izlenmektedir. Bu değişiklikler gebeliğin erken ve geç dönemlerinde değişebilmektedirler. Çalışmamızda gebe kadınlarda ilk vizitindeki platalet parametrelerinin gebeliğin prognozu ve olası abortus riskini ön görmede yeri olmadığı kanaatine varmış bulunmaktayız. Tabi tekrarlayan gebelik kaybı etyolojisinin yaklaşık yarısı daha bilinemediği için araştırılmaya açık bir konudur. Çalışmamızın retrospektif olması ve küçük örneklem sayısına sahip olması çalışmamızı sınırlamaktadır. Bu konudaki net kararlar için daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tekrarlayan gebelik kayıpları çiftler için yıpratıcı bir durumdur. Ailenin bu konudaki hassasiyetlerini göz önünde bulundurarak yaklaşılmalı ve gerekliyse profesyonel psikolojik destek almaları sağlanmalıdır. Hastaların yarısında belirgin neden bulunamayacağı ancak bu gruptaki hastalarda tedavi edilmeden bile başarılı gebelik oranlarının olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Etyolojisinde birçok neden olmakla birlikte yaklaşık yarısı henüz daha bilinmemektedir. Bilinmezlik oranının bu kadar yüksek olduğu bir konuda yapılmış ve hala yapılmakta olan çok fazla çalışma vardır. Yapılan bazı çalışmalarda TGK olan kadınların gebelik etkisi vücuttan uzaklaştıktan sonra yapılan incelemelerinde bazı platalet parametrelerinin anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir.

Ülkemizde genelde planlı gebelikler olmadığı için ve genel olarak kadınlar gebe kaldıktan sonra poliklinik muayenesine geldikleri için, erken gebelik aylarında bize gelen gebenin rutin aldığımız kan parametreleri içerisinde hemogram parametrelerinin abortusu ön görmedeki rolünü araştırdık. Çalışmamızın sonucunda poliklinikte ilk vizitinde bize gelen gebeliğinin ilk 3 ayı içerisindeki gebelerin beyaz küre, kırmızı küre ve platalet parametreleri incelemesinde rekürren abortusu ön görmede yeri olmadığı kanaatine vardık ($p>0.05$).

Gelecekte tekrarlayıcı gebelik kaybının etiyolojik nedenlerinin daha net saptanması, tedavisinde fikir birliği oluşabilmesi ve standart tedavi protokollerinin önerilebilmesi için randomize, kontrollü ve geniş hasta popülasyonlarının dâhil olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Edmonds DK, Lindsay KI, Miller JF, Laurino MY. Embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38:447-453.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319:189-194.
3. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F, eds. *Early pregnancy loss: mechanisms and treatment*. New York: Springer-Verlag, 1988; 9-17.
4. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336:673-675.
5. Niekerk van EC, Siebert I. An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *S Afr J OG* 2013; 19(3):61-65.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99:63.
7. Günalp S, Yüce K. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014: 1379-1387.
8. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66:24-29.
9. Aydınoglu O, Işık H, Şahbaz A, Harma IM, Işık M, Korkut F. Can plateletcrit be a marker for recurrent pregnancy loss? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 1-6.
10. Ibeh N, Okocha CE, Aneke CJ, Onah CE, Nwosu AO, Nkwazema KA. Normal pregnancy and coagulation profile; from the first through the third trimester. *Niger J Med*. 2015; 24(1):54-57.
11. Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005; 11(1):1-13.
12. Dempsey MA, Flood K, Burke N, Murray A, Cotter B, Mullers S *et al*. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 188:61-65.
13. Mete UU, Bayoğlu TY, Balık G, Kir ŞF, Çolak S. Could platelet distribution width be a predictive marker for unexplained recurrent miscarriage? *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(2):233-236.

14. Işık H, Aynioğlu O, Şahbaz A, Arıkan I, Karçaaltınçaba D, Şahin H *et al.* Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 2015; 18:1-5.
15. Williams Obstetrik, 2010 Basım, 215-237
16. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Erken gebelik problemleri ve düşükler Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal & Nobel; 2001: 1076-1085.
17. Atasü T, Şahmay Ş. Abortus. İçinde: Jinekoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel; 2001: 533-545.
18. Tok E, Ertunç D, Evrücke C, Kaplanoğlu M, Dilek S, Tuncay ÖF. Ultrasonographic prediction of abortus in first trimester bleeding. *Kadın Doğum Dergisi* 2005; 3(3):501-504.
19. Berek JS. Novak Jinekoloji. 13. Baskı. 1067-1107.
20. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. Early pregnancy loss. *Practice Bulletin.* Number 150, 2015.
21. Kadanalı S. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları. 2012.
22. Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med.* 2012; 19(3):167–171.
23. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009; 2(2):76-83.
24. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006; 24(1):17-24.
25. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24(1):33-39.
26. Moley KH, Chi MM, Knudson CM, Korsmeyer SJ, Mueckler MM. Hyperglycemia induces apoptosis in pre-implantation embryos through cell death effector pathways. *Nat Med.* 1998; 4(12):1421-1424.
27. 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(7):1637-1639.
28. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials *Fertil Steril.* 1998; 70(2):246-252.

29. Güvendağ-Güven ES, Güven S, İslamoğlu G, Demir B, Günalp S. Tekrarlayan gebelik kayıplarında güncel algoritma. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:117-123.
30. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):524-9.
31. Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM, Alessandro C. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:505-514.
32. Di Simone N, Meroni PL, De Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):140-150.
33. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2015; 113(1):13-19.
34. Yamaç G, Gürsoy R, Çakır N. Gebelik ve Hiperkoagülabilite. İçinde: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. 1. Baskı, İstanbul: Medikal Nobel; 2002; 277-291.
35. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K *et al.* Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2001; 16(5):961-965.
36. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012; 28(3):144-146.
37. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 87:949–959.
38. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(1):29-33.
39. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica Reports* 2005; 1(10):1-5.
40. Sheu JR, Hsiao G, Shen MY, Lin WY, Tzeng CR. The hyperaggregability of platelets from normal pregnancy is mediated through thromboxane A2 and cyclic AMP pathways. *Clin Lab Haematol.* 2002; 24(2):121-129.

41. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci*. 2015 Nov 30;16(12):28418-28.
42. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost*, 2001; 27(2):115-120.
43. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(6):905-912.
44. Esmon CT. Basic Mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. *Blood Rev*. 2009; 23(5): 225–229.
45. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008; 115(4):453-461.
46. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2008; 133(6):844-886.
47. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th Edition, ABD: Elsevier Health Sciences, 419-429.
48. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Smith LS, Tracy T, Moore SK. Plasminogen Activator Inhibitor Activity: An Independent Risk Factor for the High Miscarriage Rate During Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism*, 1999; 48(12):1589-1595.
49. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369(6475):64-67.
50. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Büller H, Berends F, ten Cate JW. *et al*. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. *Lancet*. 1994; 343(8912):1535-1536.
51. Mannucci MP, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost* 2015; 114:885–889.
52. Parveen F, Shukla A, Agrawal S. Should factor V Leiden mutation and prothrombin gene polymorphism testing be done in women with recurrent miscarriage from North India?. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287:375–381.
53. 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(10):3698-3703.

54. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. 1996; 93(1):7-9.

55. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood*. 1987; 70(2):343-350.

56. Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. Assessment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *Blood Rev*. 1990; 4(1):25-40.

57. Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc Natl Acad Sci*. 1985; 82(14):4673-4677.

58. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(3):546-550.

59. Cramer TJ, Griffin JH, Gale AJ. Factor V is an anticoagulant cofactor for activated protein C during inactivation of factor Va. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2010; 37(1):17-23.

60. Ploos van Amstel JK, van der Zanden AL, Bakker E, Reitsma PH, Bertina RM. Two genes homologous with human protein S cDNA are located on chromosome 3. *Thromb Haemost*. 1987; 58(4):982-987.

61. Hunt LT, Dayhoff MO. A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha 1-proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980; 95(2):864-71.

62. Koiou E, Tziomalos K, Dinas K, Katsikis I, Kandaraki EA, Tsourdi E. *et al*. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels in the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2012; 59(1):21-29.

63. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism*. 2000; 49(7):845-852.

64. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol*. ACOG Practice Bulletin. Antiphospholipid syndrome. 2005; 106(5):1113-1121.

65. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2):295-306.
66. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C *et al.* Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood.* 1987; 69(2):460-466.
67. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005; 51(5):825-829.
68. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res.* 2003; 109(2-3):73-81.
69. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies. *Am J Pathol.* 2003; 162(1):115–125.
70. Parry SI, Strauss JF. Placental Protein Hormones. İçinde: *Global Library of Woman's Medicine*, 2004; Available from: <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/v5/v5c039.html>
71. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL *et al.* The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med.* 2003; 9(3):331-337.
72. Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, Facchetti F, Radaelli T, Bozzo M. *et al.* Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss. *Br J Haematol.* 2001; 114(3):641-646.
73. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shlebak A, Regan L, Huppertz B. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(6):2125-2131.
74. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(5):446-471.
75. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(1):132-45.
76. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3:1603–1610.

77. Tang AW, Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22(6):446-451.
78. Bricker L, Farquharson RG. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod.* 2002; 17(5):1345-50.
79. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2):311-320.
80. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010; 93(4):1234-1243.
81. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340(1):9-13.
82. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J. *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996; 348(9032):913-916.
83. Yenicesu GI, Çetin M, Özdemir O, Çetin A, Özen F, Yenicesu C. *et al.* A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(2):126-136.
84. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducchi JP. *et al.* Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a firstintended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(10):2178-2184.
85. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G *et al.* National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3):517-524.
86. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 1997; 34(3):217-23.
87. Rodger AM, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Townson DD, Said J. *et al.* The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *PLOS Medicine* 2010; 7(6): DOI: 10.1371/journal.pmed.1000292.

88. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 78(2):179-190.
89. Pasquier E, Bohec C, Mottier D, Jaffuel S, Mercier B, Férec C. *et al.* Inherited thrombophilias and unexplained pregnancy loss: an incident case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(2):306-311.
90. Toth B, Vocke F, Rogenhofer N, Friese K, Thaler CJ, Lohse P. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 60(4):325-332.
91. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361):901-908.
92. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004; 164(5):558-563.
93. Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118(2):143-153.
94. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006; 21(9):2216-2222.
95. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. Guideline No.7, 2011.
96. Urman B, Seyhan Ata A. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Kanıta Dayalı Uygulama Rehberleri: Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Kanıta dayalı Yaklaşım, 2009.
97. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KB *et al.* Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 2005; 331(7509):137-141.
98. Kutteh WH. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2015; 33(3):161-168.
99. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005; 19(1):85-101.

100. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril*. 2006; 85(2):446-450.
101. Goddijn M, Joosten JH, Knecht AC, van derVeen F, Franssen MT, Bonsel GJ, Leschot NJ. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage *Hum Reprod*. 2004; 19(4):1013-1017.
102. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000; 73(2):300-304.
103. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod*, 2002; 17(2):446-451.
104. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Guideline No.17, 2011.
105. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004; 13(1):33-39.
106. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000; 73(1):1-14.
107. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2004; 81(6):1675-1678.
108. Fernandes SM, Maçães AM, Marques AL, Leite HV. Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015; 37(3):110-4.
109. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(6):1099-1103.
110. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000; 6(6):614-620.
111. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2):168-171.

112. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M. *et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000; 342(6):374-380.
113. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD. *et al.* Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132(2):171-196.
114. Roqué H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost.* 2004; 91(2):290-295.
115. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA *et al.* Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009; 36(2):279-287.
116. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5):693-697.
117. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(7):1309-1311.
118. Tulppala M1, Marttunen M, Söderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T. *et al.* Low dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod.* 1997; 12(7):1567-1572.
119. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(4):1008-1012.
120. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6):1256-1262.
121. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2:CD000112.

122. Dündar O, Pektaş MK, Bodur S, Bakır LV, Çetin A. Recurrent pregnancy loss is associated with increased red cell distribution width and platelet distribution width. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(4):551-8.
123. Patil R, Ghosh K, Satoskar P, Shetty S. Elevated Procoagulant Endothelial and Tissue Factor Expressing Microparticles in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *PLoS One.* 2013; 8(11):e81407.
124. Jevc YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci.* 2014; 7(3):159-169.
125. De Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(6):540-547.
126. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(3):706-717.
127. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41(1):133-144.
128. Ceyhan ST, Beyan C, Bahçe M. *et al.* Thrombophilia-associated gene mutations in women with pregnancies complicated by fetal neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101(2):188-189.
129. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2015; 103(5):1136-1143.
130. Jahromi BN, Husseini Z. Pregnancy outcome at maternal age 40 and older. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47(3):318-321.
131. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320(7251):1708–1712.
132. Birgit Reime B, Schücking BA, Wenzlaff P. Reproductive outcomes in adolescents who had a previous birth or an induced abortion compared to adolescents' first pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:4.
133. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(5): 1103-1111.

134. Kwak JY, Beer AE, Kim SH, Mantouvalos HP. Immunopathology of the implantation site utilizing monoclonal antibodies to natural killer cells in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 1999; 41(1):91-98.
135. Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Endometrial receptivity and human embryo implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(1):23-30.
136. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(1):116-133.
137. Godbole G, Suman P, Gupta SK, Modi D. Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion. *Fertil Steril*. 2011; 95(4):1278-1283.
138. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol*. 2002; 126(2-3):79-94.
139. Guleria I, Pollard JW. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med*. 2000; 6(5):589-593.
140. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AI, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(2):163-174.
141. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009; 2(75):re4.
142. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4(2):80-90.
143. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod*. 2014, 29(2):208-219.
144. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(4):609-622.
145. Quack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod*. 2001; 16(5):949-955.
146. Clark DA, Chaouat G, Arck PC, Mittrucker HW, Levy GA. Cytokine-dependent abortion in CBA x DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2

prothrombinase [correction of prothombinase]. *J Immunol.* 1998 Jan 15;160(2):545-9. Erratum in: *J Immunol* 1999; 162(5):3105.

147. Kim JY, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, Lee YJ. *et al.* Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas. *Endocrine.* 2014; 46(3):526-531.

148. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol.* 2001; 98(4):709-716.

149. Güzel AI, Kokanali MK, Erkılnç S, Topcu HO, Öz M, Özgü E. *et al.* Predictive role of the neutrophil lymphocyte ratio for invasion with gestational trophoblastic disease. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(10):4203-4206.

150. Yavuzcan A, Çağlar M, Üstün Y, Dilbaz S, Özdemir I, Yıldız E *et al.* Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3):197-203.

151. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Özçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol.* 2014; 85(8):589-593.

152. Kaur S, Khan S, Nigam A. Hematological profile and pregnancy: a review. *Int J Adv Med.* 2014; 1(2):68-70.

153. Niraj YN, Chandharan E. Anatomical and physiological changes in pregnancy and their implications in clinical practice. In: *Obstetric and Intrapartum Emergencies: A Practical Guide to Management.* UK: Cambridge University Press 978-0-521-26827-1-.

154. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(1):33-39.

155. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(1):91-102.

156. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011; 17(1):47-58.

157. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med.* 2014; 370(14):1307-1315.
158. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Jivraj S, El'Gaddal S, Choy S et al. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2003; 18(12):2540-2543.
159. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod.* 2005; 20(6):1729-1732.
160. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(1):157-162.
161. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(1):148-156.
162. Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, Shouno S, Morimoto T, Noma Y. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006; 35(5):388-391.
163. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol.* 2006; 59(2):146-149.
164. Amin MA, Amin AP, Kulkarni HR. Platelet distribution width (PDW) is increased in vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2004; 83(6):331-335.
165. Akpınar I, Sayın MR, Gürsoy YC, Karabağ T, Küçük E, Büyükyasal MC et al. Plateletcrit. A platelet marker associated with saphenous vein graft disease. *Herz.* 2014; 39(1):142-148.
166. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010; 137(2):416-420.
167. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 22(3):161-164.

168. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004; 35(7):1688-1691.
169. Boos CJ, Beevers GD, Lip GY. Assessment of platelet activation indices using the ADVIATM 120 amongst 'high-risk' patients with hypertension. *Ann Med*. 2007; 39(1):72-78.
170. Van Cott EM, Fletcher SR, Kratz A. Effects of the blood-collection tube material and long-term storage on platelet activation parameters on the ADVIA 120/2120 hematology system. *Lab Hematol*. 2005; 11(1):71-75.
171. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet aggregation abnormalities in patients with recurrent fetal losses. *Thromb Res*. 2007; 121(3):327-331.
172. Dündar O, Yörük P, Tütüncü L, Erikçi AA, Muhcu M, Ergür AR *et al*. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008; 28(11):1052-1056.
173. Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V, Hugel B *et al*. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost*. 2001; 85(1):18-21.
174. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silver RM. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*. 2004; 25(7):642-648.
175. Carp H, Dardik R, Lubetsky A, Salomon O, Eskaraev R, Rosenthal E, Inbal A. Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: a case-controlled study. *Hum Reprod*. 2004; 19(1):191-195.
176. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25(4):361-365.
177. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14(5):1117-1131.
178. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010; 14(1):28-32.
179. Karateke A, Kurt RK, Baloğlu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2015; 86(5):372-375.

180. Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Blood Rev.* 2001; 15(3):121-131.
181. Yilmaz M, Delibaş IB, İsaoglu U, İnceç M, Börekçi B, Uluğ P. Relationship between mean platelet volume and recurrent miscarriage: a preliminary study. *Arch Med Sci.* 2015; 11(5):989-993.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İrem Güler
Doğum Yeri ve Tarihi : İzmir, 24.04.1987
Medeni hal : Evli
Tel : 05536103024
Mail : iremhpylmz@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce, Almanca

Eğitim:

İzmir Atatürk Lisesi (2001-2005)
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011)
Şifa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (2012-2016)

Çalıştığı Kurum

Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi (2011-2012)/ Pratisyen Hekim
Şifa Üniversitesi Bornova Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (2012-2016)

Üyelikler:

İzmir Tabip Odası

Sertifikalar:

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası