



**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MTHFR GEN POLİMORFİZMİNİN GEBELİK  
KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr FATMA KEREN**

**ANKARA- 2013**





**T.C.  
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MTHFR GEN POLİMORFİZMİNİN GEBELİK  
KAYBI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr FATMA KEREN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ALİ KOŞAR**

**ANKARA- 2013**

## ÖNSÖZ

İhtisasım süresince yetişmemde emekleri olan, bana bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ziya MOCAN, Prof. Dr.Mesut BAŞAK, Doç. Dr. Tayyibe SALER' e,

Turgut Özal Üniveristesi Tıp Fakültesi Hastanesi' de çalıştığım sürede benden destek ve bilgisini esirgemeyen başta tez hocam Prof. Dr. Ali KOŞAR olmak üzere, bölüm başkanımız Prof. Dr.Ali AKÇAY ve değerli hocalarım Prof. Dr. Cansel TÜRKAY, Prof. Dr. Osman KAFTAN, Prof. Dr. Hamide Kart KÖSEOĞLU, Doç. Dr. Özlem Şahin BALÇIK, Doç. Dr. Nüket RÜZGARESEN, Doç. Dr. Işıl NADİR, Doç. Dr. Hüseyin DEMİRCİ, Doç. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ'e

Rotasyonlarım sırasında benden hoşgörü ve bilgisini esirgemeyen Osman Gazi Üniversitesi Kardiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümündeki tüm saygı değer hocalarım ve değerli asistan arkadaşlarıma ve hastanemiz Göğüs Hastalıkları Bölümü'müzün saygı değer hocalarına,

Benim günlere gelmemdeki en büyük emek sahibi canım anneme, babama, ablam ve kardeşime,

Sevgi, saygı ve desteğini her zaman hissettiğim değerli eşim Metin KEREN'e ve dünyalar tatlısı oğlum Emir KEREN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma KEREN

## ÖZET

MTHFR Gen Polimorfizminin Gebelik Kaybı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

**AMAÇ:** Çalışmamızda kalıtsal trombofili nedenlerinin tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olup olmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Araştırmamızda Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na Ocak 2010-Nisan 20103 tarihleri arasında tekrarlayan gebelik kayıpları etyolojisi araştırılması yapılan hastalar alındı. Hasta ve Kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserit, homosistein) ve hemoglobin, FV 1691, PRT G20210A, PAI-1, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonları değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Tekrarlayan gebelik kaybı olan 123 hastalar grup 1 ve en az 2 sağlıklı doğum yapmış kontrol grubu ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. İki grup arasında yaş ortalaması olarak fark yoktu (p:0.983). Gruplar arasındatotal biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamda farklı olmadıkları görüldü. Protrombin G20210A mutasyonu (p= 0.661), Faktör V 1691 mutasyonu (p=0.528), Metilen tetra hidro folat C677T mutasyonu (p:0.348), MTHFR A1298C mutasyonu (p:0.911) değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. PAI-1 mutasyonunda iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.0001).

**SONUÇ:** Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan ve sağlıklı doğum yapmış olan bu iki grup karşılaştırıldığında kalıtsal trombofili nedenleri açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. PAI-1 mutasyon varlığının tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olabileceği düşündük. Bu ilişkiyi değerlendirmek için daha kapsamlı ve yeni mutasyon analizlerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik kaybı, Trombofili, MTHFR, PAI-1

## **ABSTRACT**

Evaluation The Relationship Bitween MTHFR Gene Polymorphism and Pregnancy Loss

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to evaluate whether the causes of recurrent pregnancy loss caused by hereditary thrombophilia.

**MATERIAL and METHODS:** For this research, the patients between January 2010-April 2013 in Department of Haematology of Turgut Ozal University School of Medicine, with recurrent pregnancy loss is investigated. Patients and control group biochemical parameters (total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoproteins, triglycerides, homocysteine) and hemoglobin, FV 1691, PRT G20210A mutations in MTHFR A1298C MTHFR C677T, the PAI-1, were evaluated. The results were statistically evaluated.

**RESULT:** 123 patients with recurrent pregnancy loss was classified as group 1 and the control group is at least 2 healthy births was classified as group 2. There was no difference between the two groups as an average age ( $p=0.983$ ). Among the groups are not statistically different in terms of the total biochemical parameters. There was no significant differences between the two groups for Prothrombin G20210A mutation ( $p= 0.661$ ), factor V mutation of 1691 ( $p = 0.528$ ), methylene tetra-hydro folate C677T mutation ( $p=0.348$ ), MTHFR A1298C mutation ( $p=0.911$ ). In PAI-1 mutation ( $p=0.0001$ ) significant difference was found between them.

**CONCLUSION:** In this study, we couldn't find a statistically significant difference as a means of hereditary thrombophilia when compared these groups, the the patients with birth of recurrent pregnancy loss and had healthy births. We thought the

existence of recurrent pregnancy loss can cause mutation, PAI-1. To evaluate this relationship requires more comprehensive and new mutation analysis.

**Keywords:** Pregnancy loss, Thrombophilia, MTRF, PAI-1



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET .....	İİ
ABSTRACT .....	İV
İÇİNDEKİLER .....	VI
KISALTMALAR .....	VIII
ŞEKİL DİZİNİ .....	X
TABLO DİZİNİ .....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.Normal Hemostaz .....	4
2.1.1.Damar Bütünlüğü .....	4
2.1.2. Trombositler .....	5
2.1.3. Pıhtılaşma Sistemi .....	6
2.1.4 Koagülasyon İnhibisyonu.....	7
2.1.4.1 Antitrombin-Heparan Sülfat Sistemi .....	8
2.1.4.2 Protein C- Protein S Sistemi.....	8
2.1.4.3 Doku Faktör Yolu İnhibitörü.....	9
2.1.4.4 Protein Z Sistemi.....	9
2.1.5 Fibrinolitik Sistem.....	10
2.2 Gebelik ve Koagülasyon Sistem Değişiklikleri.....	10

2.3 Trombofili.....	11
2.3.1 Herediter Trombofili Nedenleri .....	11
2.3.1.1 Antitrombin III Eksikliği.....	12
2.3.1.2 Protein C Eksikliği.....	13
2.3.1.3 Protein S Eksikliği .....	13
2.3.1.4 Protrombin 20210 G-A Mutasyonu.....	14
2.3.1.5 Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden Mutasyonu)....	15
2.3.1.6 MTHFR Gen Mutasyonu- Hiperhomosisteinemi.....	16
2.3.1.6.1 Hiperhomosisteinemi.....	16
2.3.1.6.2 MTHFR Geni.....	20
2.3.2 Edinsel Trombofililer.....	21
2.3.3 Gebelikte Trombofili.....	22
2.3.4 Trombofili Proflaksisi .....	26
2.3.5 Venöz Tromboemboli Tedavisi .....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirme.....	37
3.2 İstatistiksel Değerlendirme.....	38
4.BULGULAR .....	39
5.TARTIŞMA .....	43
6.SONUÇLAR .....	49
7.KAYNAKLAR .....	51

## KISALTMA LİSTESİ

AFAS : Antifosfolipid Antikor Sendromu

APC: Aktive Protein C

APCR: Aktive Protein C Rezistansı

AT: Antitrombin

aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

CMR: Cross Reaktive Material

DF: Doku Faktörü

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DVT: Derin Ven Trombozu

EPCR: Endotel Protein C Reseptörü

FVL: Faktör V Leiden

GP: Glikoprotein

INR: International Normalized Ratio

IUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

İUÖ: İntrauterin Ölüm

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

OKS: Oral kontraseptif

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörleri-1

PC: Protein C

PS: Protein S

PT: Protrombin

SAM: S-adenozil metiyonin

SAH: S-adenozil homosistein

t-PA: Doku plazminojen Aktivatörü

TFPI: Doku faktör yolu inhibitörü

TPA: Doku Plazminojen Aktivatörü

VTE: Venöz Tromboemboli

VWF: Von Willebrand Faktör

ZPI: Protein Z İnhibitörü

## ŒEKİL DİZİNİ

Œekil 2.1: Hemostaz Basamakları

Œekil 2.2: Antitrombin-Heparan sülfat sistemi

Œekli 2.3: Protein C ve Protein S sistemi

Œekil 2.4 : Homosistein Metionin Metabolizması

## TABLO DİZİNİ

Tablo 2. 1: Kalıtsal trombofili nedenlerinin toplumdaki sıklığı

Tablo 2.2: Kalıtsal trombofili tanınması önerilen özellikli hasta grubu

Tablo 2.3: Gebelikte venöz tromboz risk faktörleri

Tablo 2. 4: Gebelikte trombofili tanınma önerileri

Tablo 2.5: Gebelikte trombofili ilişkili trombofili önerileri

Tablo 2.6: İdyopatik VTE tekrarı ile kalıtsal trombofili ilişkisi

Tablo 2.7: Geçici risk faktörleri ( VTE tekrar etme riski düşük; yıllık risk <%5)

Tablo 2.8: Venöz tromboembolizm veya gebelik komplikasyonu öyküsü olmayan ancak trombofili bulunan hastada öneriler

Tablo 2. 9: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine kıyasla avantajları

Tablo 2.10: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları

Tablo 3.1: Grup 1 ve Grup 2 nin yaş, total kolesterol, LDL, HDL, TG, homosistein ve hemoglobin parametrelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları

Tablo 3.2: Grup 1 ve Grup 2'nin MTFR C677T, MTFR A1298C, her iki MTFR mutasyonunun birlikte, FVL 1691, PAI-1 mutasyonu yönünden istatistiksel karşılaştırılması

Tablo 3.3: Her iki grubun PT G20210A mutasyonu varlığı yönünden istatistiksel karşılaştırılması

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Trombofili, arteriyel ve venöz sistem trombozu oluşumuna yatkınlığın artmasıdır. Normal populasyonda, derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizm, sagittal sinüs trombozu ve portal ven trombozu riskinde artma ile birlikte dir. Gebelerde ise komplikasyonlar arasında tromboembolizm, erken gebelik kayıpları, preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal büyüme geriliği, preterm doğum, ölü doğum ve venöz tromboz bulunmaktadır (1,2) .

Trombofili herediter (kalıtsal) veya akkiz (kazanılmış) nedenlere bağlı gelişebilir. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) akkiz trombofilinin en sık nedenidir. Kalıtsal trombofili nedenleri ise protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu-FVL), protrombin G20210A mutasyonu, Hiperhomosisteinemi-Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'ın C677T ve A1298C mutasyonu yer alır (1).

İnsan MTHFR geni kromozon 1p36.3'de lokalizedir. Altıyüz elli altı amino asitten oluşan , flavoprotein yapıda ki MTHFR enzimini kodlar (2). Enzim sitoplazmik bir proteindir ve homodimer yapısında iki alt birimden oluşur (3). Bu enzimin folat metabolizmasında önemli bir yeri vardır. (6,4). 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) MTHFR enzimi ile irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. Bu ürün DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar (7,8). 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır (7,9).

MTHFR geninde en sık görülen mutasyon C677T polimorfizmidir ve enzim aktivitesini azaltmaktadır (8,10). MTHFR aktivitesinin azalması sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta ve sonuç olarak 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (6,8,9).

Homosistein düzeyi normalde çocuklarda erişkinlere kıyasla %30 daha az, premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlara kıyasla , ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha düşük bulunur. Oral kontroseptif kullanımı ve gebelikte de homosistein düşer (4).

Homosistein yüksekliği vücutta birçok zararlı etkilere yol açar. Bu etkilerden bazıları; serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturmak, bunun sonucunda endotelin antitrombotik özelliğini protrombotik yönde değiştirmek, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu sağlamak, biyolojik membranlarda oksidasyon yapmak, LDL oksidasyonunu ile kolesterol esterlerinin birikimine sebep olmak, damar düz kasındaki hücrelerin büyümesini artırmak sayılabilir.

MTHFR (C677T) geni 677. nükleotidindeki sitozin-timin değişimini gösterir. Folat seviyelerinin düşmesine ve homosistein yüksekliğine neden olur (5).

Kluijtmans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada homosistein yüksekliği olan kadınlarda % 26 ablasyo plasenta, %11 16. haftadan sonra intra uterin ölüm (IUÖ), % 38 intra uterin gelişme geriliği (IUGG) ve %18 vakada preeklampsi saptanmıştır. Genel popülasyonda hiperhomosisteinemi %2-3 oranında bulunmuştur (6). MTHFR mutasyon homozigotken enzim düzeyi % 35 azalır. Yapılan bir çalışmada 1684 kişi değerlendirilmiş ve Türkiye’de sağlıklı popülasyonda MTHFR C667T mutasyonu sıklığı %47,4 heterozigot, %9,6 homozigot olarak bildirmişlerdir (7). Tek başına



heterozigot mutasyon varlığının tromboz riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Homozigot mutasyonların ise, özellikle folat eksikliği varlığında orta derecede homosistein miktarı arttırdığı görüşüne varmışlardır (8). Türkiye’de yapılan bölgesel bir çalışmada ise MTHFR C677T mutasyon sıklığı sağlıklı kişilerde % 54 olarak saptanmıştır (9). MTHFR A1298C için yapılan çalışmalarda sıklığı % 1-12 arasında değişirken, Türkiye’de bu sıklık % 6 oranında bulunmuştur (10) Weisberg ve arkadaşları MTHFR A1298C mutasyonunda MTHFR’nin aktivitesinin düştüğünü ve nöral tüp defekti için bir risk faktörü olduğunu bildirmiş, bu mutasyonun homosistin yüksekliği ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (11). Tepeli ve arkadaşları Eskişehir bölgesinde, tekrarlayan gebelik kaybı ile MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada tekrarlayan gebelik kayıpları ile MTHFR mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (12). Literatürde farklı görüşler mevcuttur. Bu durum da hala saptanmamış başka nedenlerin MTHFR mutasyonları ile birlikte habituel abortusa neden olabileceği düşünülmektedir. Tedavide folik asit ve enoksaparin verilmesi gebeliğin devamına olanak sağlayabilir.

Biz bu tez çalışması ile MTHFR C677T ve MTHFR A1298C gen polimorfizmlerinin Ankara ilinde tekrarlayan gebelik kaybındaki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Normal Hemostaz**

Sağlıklı bir dolaşım için kanın sıvı halde kalması gerekmektedir. Damar bütünlüğünün bozulduğu hallerde ise kanamanın durdurulması için kan elemanları, doğal antikoagülan sistem, fibrinolitik sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemi gereklidir (13). Hemostatik mekanizmalar doku bütünlüğü bozulduğunda aşırı miktarda kanamaya engel olmak, yara iyileşmesini hızlandırmak ve kan akışını devam ettirmek için önemli bir role sahiptir. Damar duvarı (özellikle endotel hücreleri), kan hücreleri (özellikle trombosit ve lökositler) ve plazma proteinleri hemostazın dengede çalışmasını sağlayan üç ana unsurdur. Ayrıca endotelial hücreler, lökositler, non-hematolojik hücrelerle sıkı iletişimi olan sitokinler ve sitokin benzeri proteinler hemostaza katkıda bulunurlar. Fibrinolitik sistem uyarıcıları (doku plazminojen aktivatörü gibi), baskılayıcıları (plazminojen aktivatör inhibitör,  $\alpha$ -2 antiplazmin gibi) ve pıhtılaşmanın doğal inhibitör maddeleri (antitrombin, protein C, protein S) hemostazda önemli yere sahiptir. Ancak bu sistemlerin tümü belli bir dengede çalışması halinde hemostaz sağlanabilir (14).

#### **2.1.1 Damar bütünlüğü:**

Endotel hücreleri vücut ağırlığının yaklaşık %1'ini oluşturur. Endotel non-trombojenik özelliktedir ve kanın akışkanlığını sağlar. Heparan sülfat isimli bir glikoprotein ile kaplıdır. Doğal pıhtılaşma inhibitörü olan antitrombin bu tabaka sayesinde aktivitesini artırır ve endotel yüzeyinde oluşabilecek pıhtılaşmayı inhibe eder. Ven, arter ve kapiller hücre endotelleri yapısal ve moleküler olarak farklıdır.

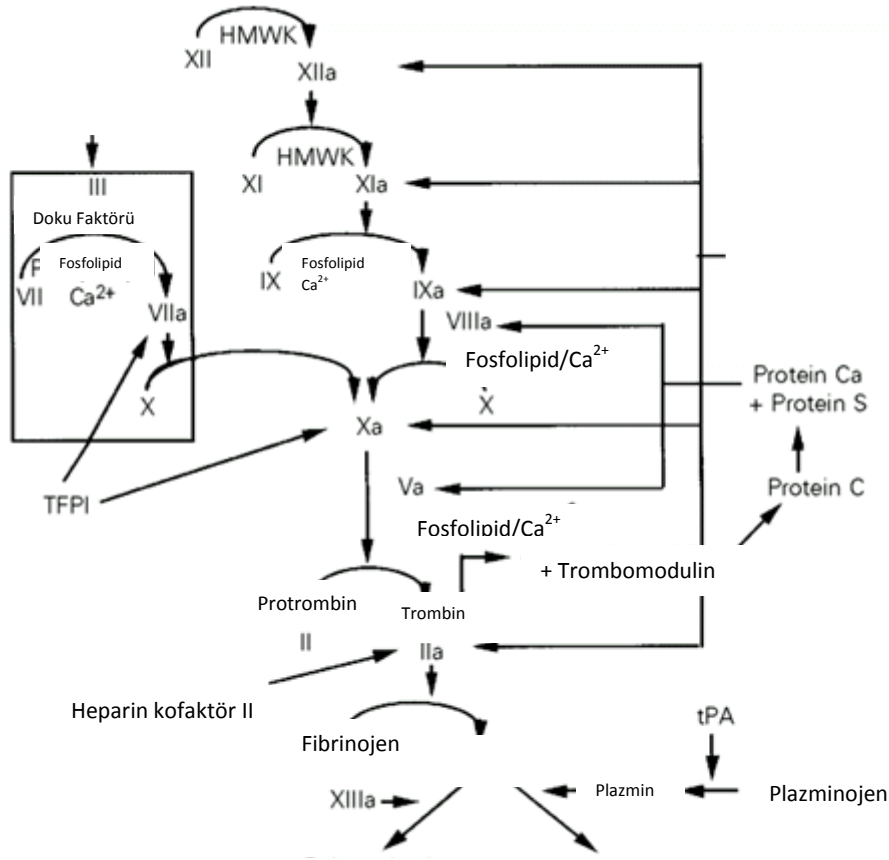
Bu durum göz önüne alınarak damar yatağına özgü hemostaz kavramı gelişmiştir (15). Travmadan sonra 1-2 saniye içinde zedelene damarda vazokonstriksiyon oluşur. Damarda kan akımı yavaşlar. Dolaşımdaki trombositler endotel hasarını reseptörleri aracılığı ile farkederler ve zedelene endotele yapışırlar. Vasküler sistemin antikoagulan ve prokoagulan özelliği vardır. Endotelin antikoagulan özelliği; prostasiklin, , trombomodulin ve doku plasminojen aktivatörü (t-PA) sayesinde oluşur. Von-Willebrand factor (vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu artırır, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasını aktivasyonunu sağlar ve plasminojen aktivator inhibitör ( PAI) sentezleyerek fibrinolizin inhibisyonunu sağlar (16).

### **2.1.2 Trombositler**

Kan hücreleri arasında en küçük ve çekirdeği olmayan hücrelerdir. İstirahat halindeyken disk şeklinde olan hücreler uyarıldıklarında psödopodlar oluşturur ve sub-endotelial dokuya yapışarak geçici pıhtıyı oluştururlar (primer hemostaz). Bu aşamada trombositlerin 4 görevi olur. Birinci görevi damar duvarına yapışmaktır (adezyon). Adezyon için subendotelial kollojene, plazmada bulunan vWF ve trombosit üzerinde olan Glikoprotein (GP) Ib/IX/V kompleksine ihtiyaç duyar. İkinci işlevi şekil değişikliği ve sekresyondur. Trombositlerde 3 farklı granül vardır: dens granüller,  $\alpha$ -granüller ve lizozomlar. Dens granüllerde biyolojik ajanlar ve elektrolitler bulunur (ADP, serotonin, kalsiyum, magnezyum gibi ). Günlük pratikte bu parametreler trombosit agregasyon testleri olarak kullanılır (ADP gibi).  $\alpha$ -granüllerde pıhtılaşma mekanizmalarında rol alan proteinler bulunur. Üçüncü işlev agregasyondur. Agregasyon için fibrinojen, agregan ajanlar ve yüzeyindeki GP IIB/IIIa reseptörü gerekir. Dördüncü işlev pıhtılaşma olaylarını katalize ederek arttırmaktır (prokoagulan aktivite) (17).

### 2.1.3 Pıhtılaşma sistemi

Pıhtılaşma sistemi primer hemostaz ile oluşan trombosit tıkaçını sağlam hale getirmekle görevlidir. Plazmada eriyik halinde bulunan fibrinojen (Faktör I) önce monomer sonra polimer hale gelir. Fibrin ağı oluşur ve aktive edilmiş faktör (F) XIII (trombin F XIII'ü aktive eder) yardımı ile çapraz bağlarla sağlamlaşır. Aktive olmuş FX FV'in kofaktörlüğü ile protrombini ( FII) trombine (FIIa) dönüştürür. Oluşan trombin fibrinojeni fibrin haline dönüştürür. Faktör X'dan başlayıp fibrine kadar olan aşama ortak yol olarak adlandırılır. İntrensek (Kontakt Yolu) ve ekstrensek (Doku Faktörü Yolu) olarak bilinen pıhtılaşma yollarının ortak amacı FX'u aktive etmektir (18). Doku faktörünün (DF) plazma düzeyinin artması veya hücreler tarafından (endotel, nötrofil, monosit) yüzeydeki ekspresyonunun artması ile ekstrensek yolu uyarır. DF'ü FVII'nin kofaktör ve aktivatörüdür, DF-FVIIa kompleksi FIX ve daha çok FX'u aktive eder (Şekil I). İntrensek yolak kontakt aktivasyon ile FXII'nin FXIIa'ya dönüşmesi ile başlar (Şekil II) Aktive FXII, FXI'i oda FIX'u aktifler. Trombin FVIII'i aktifler ve FVIII aktive FIX kofaktörlüğü ile FX'u aktive eder. İn vitro ortamda pıhtılaşma uyarılması DF'ü aracılığı ile olur ancak fibrin yeterli olmadığından intrensek mekanizma devreye girer ve fibrin miktarı artar. Bu yol FXI üzerinden olur ancak son yıllarda patolojik durumlarda (yaygın nekroz, sepsis gibi) FXII üzerinden de pıhtılaşma oluştuğu gösterilmiştir (19).



Şekil 2.1: Hemostaz Basamakları

### 2.1.4 Koagülasyonun inhibisyonu

Koagülasyon sisteminin aktive olduğu her basamak bir inhibitör ile kontrol altında tutulmaya çalışılır. Bu sayede pıhtılaşma yalnızca hasarlı bölgede sınırlandırılmış olur ve zarar gören vasküler yabılar en kısa sürede dolaşıma açık hale getirilir. Doğal antikoagülan protein sistemi dört başlık halinde taplanabilir (20)

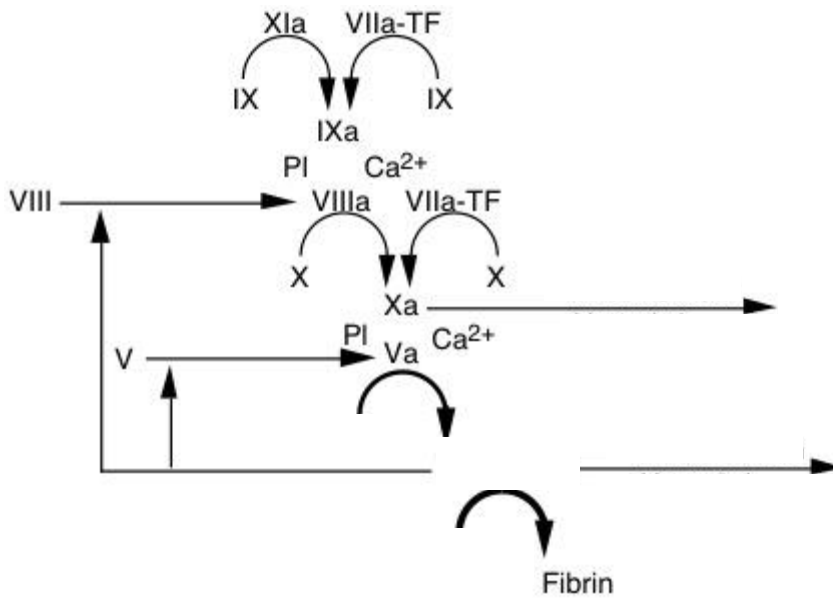
Antitrombin-Heparan sülfat sistemi(eski adı: Antitrombin III)

#### Protein C- Protein S sistemi

1. Doku faktör yolu inhibitörü (Tissue Faktor Pathway Inhibitor)
2. Protein Z sistemi

### 2.1.4.1 Antitrombin-Heparan sülfat sistemi

Karaciğer’de sentezlenen bir serin proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon yolağı üzerindeki FXIa, FX, FIXa, FIIa’ya bağlanır ve onları nötralize eder. Antitrombin’in (AT) tek başına inhibitör özelliği zayıftır. Hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat gibi proteoglikanlara kolayca bağlanır ve aktivitesi 3000 kat artar. Oluşan trombin-antitrombin kompleksi hızla dolaşımdan temizlenir (21) .

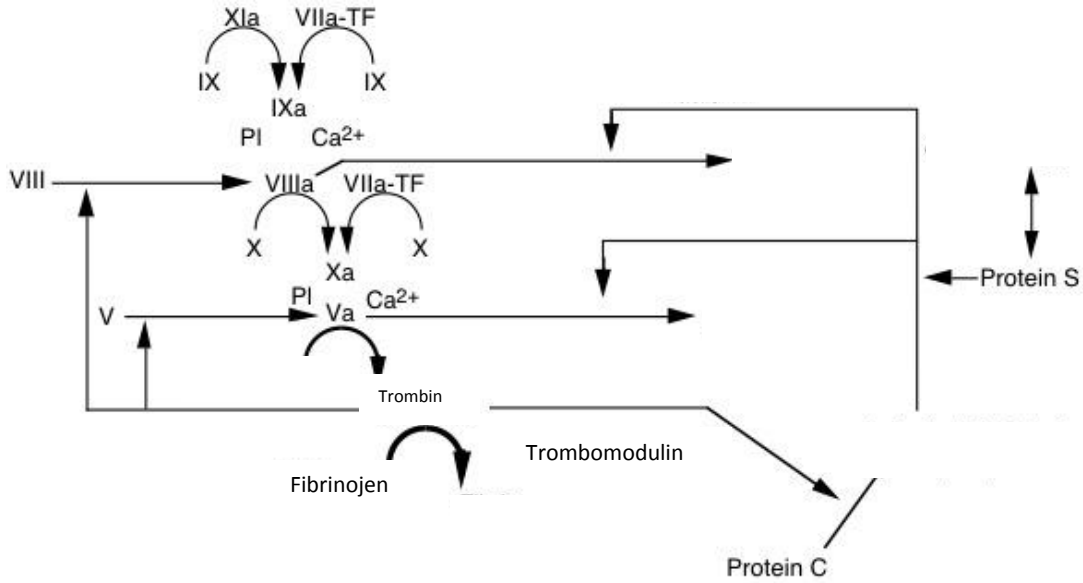


Şekil 2.2: Antitrombin-Heparan sülfat sistemi

### 2.1.4.2 Protein C- Protein S sistemi

Bu sistemde Protein C (PC), Protein S (PS), endotel yüzeyinde bulunan trombomodulin, endotel protein C reseptörü (EPCR) ve trombin yer alır. PC ve PS karaciğerde sentezlenen ve K vitamini ile etkileşen moleküllerdir. PC inaktiftir, endotel yüzeyinde trombin+trombomodulin+EPCR’e bağlanır ve aktive olur. PS, PC’nin kofaktörüdür ve aktivitesini katbe kat artırır.

Aktive PC ve PS FVa ve FVIIIa'nın parçalamasını sağlar. Bu sayede pıhtılaşma kofaktörlerini inhibe edip, pıhtılaşmayı önlemiş olurlar (28).



Şekli 2.3: Protein C ve Protein S sistemi

### 2.1.4.3. Doku faktör yolu inhibitörü

Tissue Faktor Pathway Inhibitor (TFPI), endotelden sentezlenir, plazmada serbest ve bağlı şekilde bulunur. FVIIa+DF+FXa kompleksini inhibe eder. Doku faktör yolunun ana inhibitörüdür (17). Bakınız şekil 2-1.

### 2.1.4.4. Protein Z sistemi

PC ve PS gibi karaciğerden yapılıdır ve K vitaminine ihtiyaç duyar. Bu sistemdeki esas inhibitör olan protein, protein Z'ye bağlı proteindir (ZPI-Z proteaz inhibitör). Protein Z, ZPI'nın kofaktörüdür. Bu iki protein FXa, FXI ve FXIa'yı inhibe eder (22).

### **2.1.5 Fibrinolitik sistem**

Pıhtı büyümesini kontrol eden son aşama fibrinolizdir. Fibrin oluşuktan sonra plazmin tarafından yıkılır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. Plazmin plazmada plazminojen şekliyle inaktif olarak bulunur. En önemli aktivatörü doku plazminojen aktivatörüdür (TPA). Daha zayıf aktivatörleri ise kallikrein, FXIIa ve FXIa'dır.

Bu sistemin sınırlandırılması ise PAI-1 tarafından yapılmaktadır. Ana inhibitör PAI-1'dir. PAI-2 plasentadan salgılanıp gebelik ile ilişkilidir.  $\alpha$ -2 antiplazmin,  $\alpha$ -2 makroglobulin ve kompleman 1 inhibitörü de fibrinolitik sistemi baskılamada rol oynar (17).

### **2.2 Gebelik ve Koagülasyon Sistem Değişiklikleri**

Gebelikte hemostatik ve fibrinolitik sistemde oluşan bir dizi değişikliklerle koagülasyona yatkın bir durum oluşur. Fibrinojen, FII, FVII, FVIII, FX, FXII, von Willebrand faktör düzeyleri gebelikte artar. FV ve FIX düzeyi hafif bir artış gösterirken, FXI, FXIII, AT-III ve protein C düzeyi aynı kalır. Protein S aktivitesinde düşme gözlenir. Ayrıca plazminojen, doku plazminojen aktivatörü, antiplazmin ve D-dimer düzeyinde artış gözlenir. PAI-1 (endotel kaynaklı) ve PAI-2 (plasenta kaynaklı) seviyelerinde artma olur. Gebelik boyunca fibrinolitik aktivite azdır ve doğumu takiben süratle normale döner, bu doğumla beraber PAI-2 seviyesinin azalması sayesinde olur (23).



## **2.3 Trombofili**

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı ve buna bağlı olarak venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak amacıyla kullanılır. Trombofiliye yol açan birçok kalıtsal ve edinsel etken tanımlanmıştır (24).

Normal kişilerde bile gebelik tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Trombofili sorunu olan gebelerde ise risk belirgin olarak artmakta ve tekrarlayan düşükler, IUGG, preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları daha fazla görülmektedir (25). Trombofili herediter ve akkiz (edinsel) olarak ikiye ayrılır.

### **2.3.1 Herediter trombofili nedenleri**

Herediter trombofili nedenleri trombo-embolik olayların riskinin arttığı genetik durumları ifade eder. Aşağıdaki durumların varlığında herediter trombofiliden bahsedilir.

- \* Antitrombin III Eksikliği
- \* Protein C Eksikliği
- \* Protein S Eksikliği
- \* Protombin G20210A Mutasyonu
- \* Aktive Protein C Rezidansı (Faktör V Leiden Mutasyonu)
- \* MTHFR Gen Mutasyonu- Hiperhomosisteinemi

Herediter trombofiliye sahip hastaların çoğu erken yaşta tekrarlayan VTE atakları geçirir. Benzer özellikli aile bireyleri vardır. Oral kontraseptif (OKS) kullanan ve trombofilili hastalar OKS kullanımının ilk yılında VTE atağı geçirir. Hiçbir trombofili nedeni bulunamasa dahi hastalar genetik yatkındırlar ve gebelik için yüksek

riskli kabul edilirler. Maternal trombofili ile preeklampsi, ablasyo plasenta, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği gibi birçok sorun yaşanabilir (26).

### **2.3.1.1 Antitrombin III eksikliği**

Glikoprotein yapıda bir serin proteaz inhibitörüdür ve karaciğer tarafından sentezlenir. Antitrombin trombin yanı sıra FIXa, Xa, XIa, XIIa ve DF-FVIIa'yı da inhibe eder. Antitrombin eksikliğinin 2 majör alt tipi vardır. Tip 1'de kalitatif olarak antitrombin yeterlidir ancak kantitatif olarak azalmıştır. Tip 2'de ise kalitatif olarak bozuk antitrombin proteini üretilir. Antitrombin heparin bağlayan bölge ve trombin bağlayan bölge (reaktif bölge) olarak bilinen iki bölge içerir. Her bir bölgede oluşacak mutasyonun klinik yansıması farklı olmaktadır. Örneğin tip 1 ve tip 2'nin reaktif bölgelerinden kaynaklanan eksiklikler tip 2'nin heparin bağlayan bölgesi eksikliklerinden daha fazla tromboza eğilim oluşturur. Toplumda heterozigot tip 1 mutasyonu yaklaşık olarak %0.02 ve heterozigot tip 2 mutasyon sıklığı oranı ise %1,5 olarak bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %50'inde genç yaşlarda ciddi trombozlar gelişir (34,35).

Ciddi trombozu olan, yeterli antikoagulanı rağmen trombozu olan ve yeterli antikoagülasyon sağlanamayan hastalara plazma kaynaklı antitrombin verilebilir. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve ülkemizde rekombinant antitrombin kullanımı kabul edilmiştir (27).

Antitrombin III eksikliği intra uterin büyüme geriliği, tekrarlayan gebelik kayıpları ve preeklampsiye neden olmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda antitrombin III eksikliği olan gebelerde heparin tedavisinin gerekli olduğu düşünülmüştür (28).

### **2.3.1.2 Protein C eksikliği**

Karaciğerden sentezlenen K vitaminine bağlı ve glikoprotein yapıda bir moleküldür. Yarı ömrü 6-8 saattir (29).

Doğal bir antikoagulan faktördür, FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder. İki zincirli zimojen halde dolaşımda bulunur. Trombin damar endoteli yüzeyindeki trombomoduline bağlanınca PC'nin etkinleşmesi (APC) 1000 kat artar. Bu aktifleşmede temel kofaktör protein S'dir. Ailesel PC eksikliğinin iki tipi vardır. Tip 1'de PC %50 oranındadır ve heterozigottur. Hem PC antijeni hem PC aktivitesi düşüktür. Moleküler yapısı normal ama miktarı azdır, buna cross reactive material (CMR) negatif tip denir. Tip 2'de antijenik PC miktarı normal ama PC molekülü bozuk ve işlevsizdir. Buna da CMR pozitif tip adı verilir. Ailesel heterozigot PC eksikliğinde yıllık tromboz riski %0,5-1,65'dir. Üç klinik sendrom şeklinde görülebilir.

Birincisi adolesan dönemde tekrarlayan derin ven trombozu ve akciğer embolisi, ikincisi varfarine bağlı deri nekrozu ve üçüncüsü yenidoğan purpura fulminansı şeklindedir (30). Gebelikte birçok koagülasyon faktörünün düzeyi değişsede PC'nin fonksiyonel veya antijenik seviyesinde bir değişiklik olmaz. PC eksikliğinin oluşturduğu artmış koagülasyondan dolayı tekrarlayan gebelik kayıpları, intrauterin gelişme geriliği, preeklapmsi gibi gebelik komplikasyonları görülebilir (23).

### **2.3.1.3 Protein S eksikliği**

K vitamini bağımlı ve glikoprotein yapıdadır. Başta karaciğer de olmak üzere, endotel hücresi, megakaryositler ve testisin Leyding hücrelerinde sentezlenir. %40'ı dolaşımda serbest olarak bulunur. %60 kadarı C4b-bağlayan protein β-zincirine bağlı olara ve inaktif formda bulunur (31). Yarılanma ömrü 42 saattir. Üç tip eksiklik görülür. Tip1 en sık olan formdur. Total PS antijeni, serbest PS antijeni ve PS aktivitesi birlikte

azalmıştır. Tip II''de (bazen Tip IIb olarak adlandırılır) ise yalnız PS aktivitesi düşüktür. Tip III eksiklikte (bazen tip IIa olarak adlandırılır) serbest PS düzeyi düşük, total PS düzeyi normaldir. Genel popülasyondaki sıklığı net olarak bilinmez ancak trombozlularda %3 oranında bulunmuştur (32). Gebeliğin ikinci trimesterinde serbest PS düzeyi %50 civarında düşüş gösterir. Bu düşme doğal antikoagülan sistem olan PC sisteminde fonksiyon azalması ile sonuçlanır (33).

#### **2.3.1.4 Protrombin G20210A mutasyonu**

Protrombin (FII-PT) karaciğerde sentezlenen ve K vitaminine bağımlı glikoprotein yapıda proteindir. 11'inci kromozom uzun kolunda bulunur ve 21 kb büyüklüğündedir. Serin proteaz yapıdaki trombinin prekürsörüdür. Prokoagülan, anikoagülan ve antifibrinolitik aktivite göstermektedir. Yarılanma ömrü 3-5 gündür (34).

Oluşan mutasyon glutamin amino asidinin arjinine dönüşmesine neden olur. FXa/Va aracılığı ile protrombin 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir ve trombin oluşur. Fibrinojen trombin aracılığı ile fibrine dönüşür, trombositler ve FV, FVIII, FVII, FIX, FXIII aktive olur (35).

Protrombin mutasyon varlığı venöz tromboz riskini arttırmaktadır. Heterozigot mutasyon varlığı venöz tromboz riskini %2,3 artırır. Venöz tromboz geçiren hastalarda bulunan mutasyon oranı %6,2'dir. Hastada aynı zamanda Faktör V Leiden (FV 1691 G-A) mutasyonu mevcut ise tromboz riski 20 kat artar (36).

Bu gen mutasyonunu taşıyan gebelerde, özellikle oral kontraseptif kullanımı da mevcutsa serebral ven trombozu gelişimine yatkınlık görülmüştür. Türkiyede yapılan çalışmalarda protrombin sıklığı; Ankara'da %2,7, Adana'da %1,3, Güneydoğu

Bölgesinde ise %1,2 olarak bulunmuştur (37; 38; 9). Kıbrıslı Türklerde ise %8,1 saptanmıştır (39).

İran'da yapılan bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu bulunmayan tekrarlayan gebelik kaybı olan gebeler ve kontrol grubunda protrombin gen mutasyonu değerlendirilmiştir. Protrombin gen mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (40) . Avrupanın Kuzey'inde mutasyon sıklığı %1,7 iken Güney'inde %3'dür (41).

Gebeler üzerinde yapılan başka bir çalışmada kontrol grubunda taşıyıcılık %3,2 saptanırken, komplikasyonlu gebelerin %13'ünde taşıyıcılık bulunmuştur. Ayrıca 3. trimester fetal ölümlerde de protrombin mutasyon sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (51- 53).

### **2.3.1.5 Aktive Protein C rezidansı (Faktör V Leiden mutasyonu)**

Faktör V 330.000 dalton ağırlığında tek zincirden oluşan bir glikoproteindir. Criebe ve arkadaşları tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır. Karaciğer, lökositler ve megakaryositler tarafından üretilir. Endotel hücresi, trombosit ve monosit hücrelerinin yüzeyinde bulunur. %80 i plazmada serbest halde ,%20'si trombositlerde bulunur. Yarılanma ömrü 12-36 saattir (42).

Molekülün yapısında A1, A2, B,A3, C1 ve C2 bölgeleri bulunur. B bölgesi trombinin FV'i kesme noktalarını içerir. Ağır ve hafif zincirler mevcuttur. Ağır zincirde protrombin bağlanma bölgesi, hafif zincirde FXa ve fosfolipit bağlanma bölgesi mevcuttur (43).

FVL molekülünün 506'ncı pozisyonundaki arginin ve glutamin amino asitinin yer değiştirmesi sonucunda FVL mutasyonu oluşur. Bu da antikoagulan etkisi olan

APC'ye karşı rezstansa yol açar. Kalıtımı otozomal dominanttır (44). FV koagülasyon mekanimasının intrensek ve ekstrensek yollarında görev alan bir kofaktördür. FV molekülü trombin tarafından B bölgesinden kesilerek aktive edilir. Tek zinvirli FV mölekülü aralarında Ca<sup>+2</sup> bulunan iki zincir şeklinde aktive olur (45). Kalıtsal trombofili nedenleri arasında en sık sebep aktive protein C rezistansıdır (APCR). APCR'nın en sık nedeni Faktör V Leiden (FVL) mutasyonudur (46).

FVL mutasyonu sonucunda; venöz tromboz, inme, pulmoner emboli riski artmaktadır (47). Gebelikte oluşacak riskler ise preeklampsi, intra uterin büyüme geriliği, tekrarlayan gebelik kaybı şeklindedir (48).

Yapılan bir çalışmada FVL mutasyonu olan ve olmayan, tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadın gruplarında, tekrarlayan gebelik kayıplarının %80'inin ilk 16 haftada olduğu saptanmıştır. Homozigot mutasyon varlığında riskin en yüksek olduğu bilidrilmiştir. FVL mutasyonu ve APCR bulunan gebelerde gebelik kaybının daha geç olduğu saptanmıştır (49). Mutasyon sıklığı ırklar arasında farklılık gösterir. İspanya'da %2, İsveç'te %7, ABD'de %4-6, Türkler'de %7,9, Kıbrıslı Türkler'de %12,2 saptanmıştır (59,62).

### **2.3.1.6 MTHFR Gen mutasyonu- Hiperhomosisteinemi**

#### **2.3.1.6.1 Hiperhomosisteinemi**

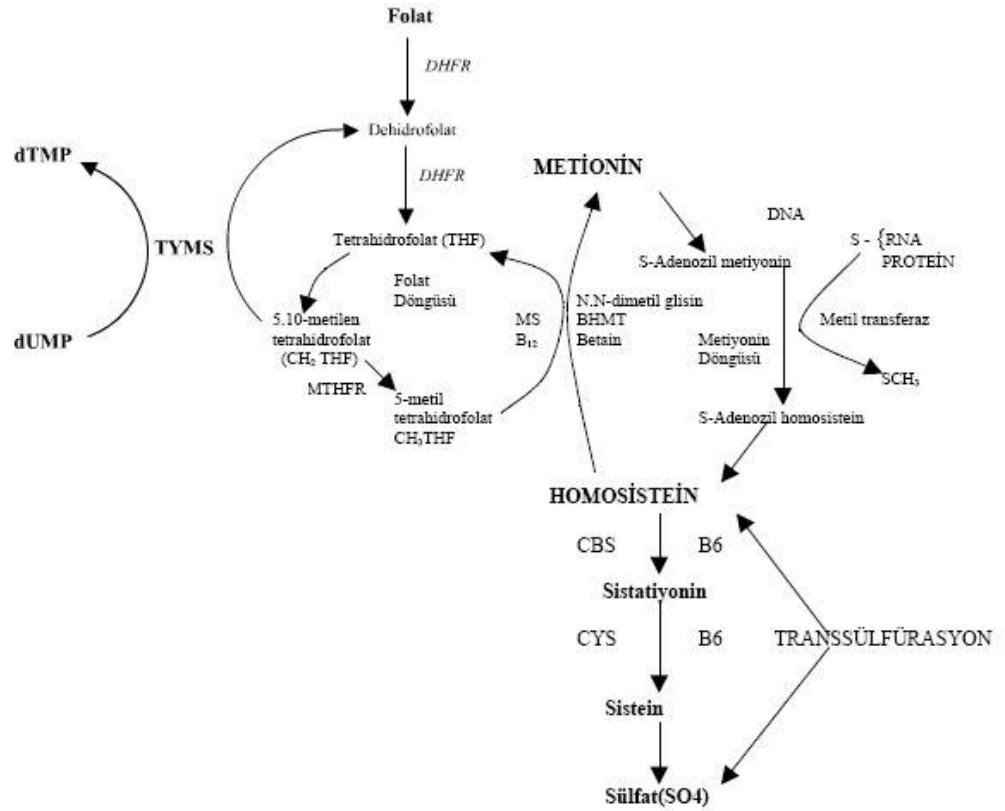
Homosistein, bir metil grubunun metiyoninden ayrılmasıyla oluşur, kükürtlü bir aminoasit olup 2-amino 4-merkaptobutirik asit olarak bilinir. Metiyonin diyetle alınır, metiyonin adenzil transferaz enzimi ile S-adenozil metiyonine (SAM) ve daha sonra S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH hidrolize olur ve homosistein oluşur. SAM önemli bir metil donörüdür. SAM, homosisteinin hangi metabolik yola gireceğini

belirlenmede rol alır. SAM miktarı artarsa metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi inhibe olur ve homosistein transsülfürasyon yoluna yöneltilir (50). Plazma değerleri 5–15 mikromol/L'dir ve 50 mikromol/L'nin üzerindeki değerler tromboza eğilim ile ilişkilendirilmiştir (51).

Vucuttaki metionin ihtiyacına göre homosistein transsülfürasyon ve remetilasyon yollarından birinde metabolize olur. Metiyonin yeterli miktarda varsa ve sistein ihtiyacı oluşmuşsa homosistein transsülfürasyon yolağına kayar ve sisteine dönüşür. Eğer metiyoninin ihtiyacı varsa remetilasyon yolağına girer. Remetilasyon iki yolk üzerinden oluşur. Birinci yolk; B12 vitamini ve folat ile çalışır, ikinci yolk bunlardan bağımsız çalışır. Birinci yolkta metiyonine metiyonin sentetazın (kofaktör olarak vitamin B12 kullanır) ve MTHFR'nin katalizlediğı tepkime ile metionine dönüşür. MTHFR kofaktör olarak riboflavin (vitamin B2) kullanır. İkinci yolk ise homosistein metil transferaz enzimi ile katalizlenir, betain metil vericisi olarak kullanır.

Şekil 2.4'de homosistein metionin metabolizması şematize edilmiştir (65,66).

Homosistein yüksekliğı endotel hücreleri üzerine direkt toksik etki ile intimal tablayı kalınlaştırır, düz kas hücrelerini proliferer eder. Damar duvarında lipid birikimine sebep olur, nitrik oksit sentezini azaltır, protein C aktivasyonunu inhiber eder, endotelial doku faktörü salınımını artırır, trombositlerin adezyon kapasitesini artırarak ve düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu artırır ve sonuç olarak ateroskleroz, venöz ve arteriyel trombozlara sebep olur (50).



Sekil 2.4 : Homosistein Metionin Metabolizması

Folik asit insan vücudu için önemli olan fosfolipidler, proteinler, DNA, nörotransmitterler, pürin, timidilat sentezi gibi biyolojik maddelerin metilasyonunda tek karbon kaynağı olarak görev alır. Homosistein metionine dönüşmek için 5-metilentetrahidrofolatı kofaktör olarak kullanır (52).

Folik asit çoğu zaman folat yerine kullanılır fakat bu folatın sentetik ve terapötik olarak kullanılan formudur. Folat poliglutamat şeklinde hayvansal gıdalarda ve yapraklı yeşil sebzelerde bulunur. Diyetle poliglutamat şeklinde alınan folat, jejunumda monoglutamat şekline dönüşüp absorbe edilir (53; 54). Plazmaya geçer, hepatositler ve diğer hücreler sayesinde hızla plazmadan temizlenir. Geniş bir entero hepatic sirkülasyon mevcuttur (55). Folat eksikliğinin erken dönemde bulgusu olmayabilir.



Özellikle gebelikte folik asit eksikliği olursa nöral tüp defektleri ve anensefali gibi komplikasyonlar görülebilir (56; 57). Plazma homosistein düzeyleri yaş ile ilişkili olarak farklı dağılım gösterir. Genç ve adulösanlarda düşük iken yaşla birlikte artış gösterir. Erkeklerde homosistein miktarı kadınlara göre 1µmol/L daha yüksek olabilir. Bu durum östrojenin homosisteini total kas kitlesi ve beslenmeden bağımsız olarak düşürmesine bağlanmıştır. Homosistein yüksekliğinin damar duvarı intima tabakasında kalınlaşma, damar duvarında lipid artışına sebep olma, trombosit ve lökosit aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyon artışı gibi oksidatif hasarda rol aldığı bilinmektedir. Endotel tabakası üzerindeki etki mekanizması açıklanamada fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır (63,64). Homosistein hem arteriel hem venöz tromboz oluşturabilen tek kalıtsal trombofili sebebidir (58). Hiperhomosisteinemi de fetal nöral tüp defekti, plasental vasküler hastalıklar, ablasyo plasenta, preeklampsi ve tekrarlayan gebelik kayıpları görölmektedir (59).Yapılan bir çalışmada hiperhomosisteinemi genel popölyasyonda %2-3 görölürken hiperhomosisteinemi ile takip edilen gebelerde %18 preeklampsi, %38 intrauterin gelişme geriliği, %11 intrauterin ölüm, %26 ablasyo plasenta saptanmıştır (60). Homosistein metabolizma bozukluklarının sebep olduğu bu önemli sorunlar karşısında metabolizmada yer alan enzimlerin genetik defektlerinin önemli olduğu düşünölmüş ve bu amaçla mutasyon analiz çalışmaları başlanmıştır. Homosistein metabolizmasındaki en sık genetik polimorfizm metilen tetrahidrofolat redöktaz enziminde (MTHFR) olup, en yaygın görölen mutasyonlar 677'nci Nökleotiddeki sitozin-timidin (C-T;677) ve 1298'inci pozisyondaki adenin-sitozin (A-C;1298) mutasyonlarıdır (12,17).

MTHFR C677T polimorfizmi serum folat seviyelerinde düşöklüđe ve bunun sonucu olarak homosisteinde yükselmeye neden olur. Homozigot mutasyon saptanan

bireylerde enzim etkinliğinin %35 azaldığı heterozigot bireylerde ise daha az bir etkilenme olduğu bildirilmiştir (61). MTHFR A1298C polimorfizminin homosistein yüksekliği ile ilişkisi saptanmamış ancak MTHFR enzim aktivitesini düşürdüğü ve nöral tüp defektlerine sebep olduğu bildirilmiştir (10). MTHFR gen polimorfizmi ırksal özellik göstermekte ve değişik ülkelerde yapılan toplum araştırmalarında sıklıklar ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir.

#### **2.3.1.6.2 Metilentetrahidofolat Redüktaz (MTHFR) geni**

İnsan MTHFR geni 74,6 kDa ağırlığında olup, kromozom 1p 36.3 de yer alır. 1980 baz çiftinden oluşur ve 656 aminiasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (2). MTHFR enziminde 677'nci pozisyonda sitozin yerine timin bazının gelmesi ile üründe 266'ncı pozisyonda alenin amino asidi yerine valin amino asidi geçer. MTHFR enzimidaki CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot mutasyon, TT (Valin/Valin) homozigot mutasyon olarak tiplendirilir (3). Normal CC genotipte MTHFR enzim aktivitesi %100, heterozigot CT genotipte %70, homozigot TT genotipte ise %34 saptanır ve homozigot mutasyonlarda homosistein düzeyi normal bireyler ve heterozigot bireyler göre anlamlı oranda artmış saptanır (62). MTHFR 677 TT homozigot mutasyonu İtalya'da %30, Afrika'da %1'den az, Afrika kökenli Amerikalılarda %2, Çin'de %20, Meksika'da %32, Fransa'da %35, Norveç'te %29.2, İsveç'te %28.5, Arap'larda %2-12, İngiltere'de %12-13, Cezair'de %14.3, İsrail'de %12.3 saptanmıştır (76,78- 80). Bu sonuçlar bize MTHFR gen polimorfizminin coğrafi bölge, ırk ve etnik kökene göre değişmekte olduğunu göstermektedir.

Diğer bir mutasyon ise MTHFR A1298C olarak bilinen tek gen mutasyonudur. Mutasyon varlığı ile MTHFR enzim aktivitesi düşer ancak homosistein yüksekliği ile ilişkili değildir. Nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuş ancak tekrarlayan düşüklerle

ilişkili bulunmamıştır (11). Bayram ve arkadaşları Muş İlinde yaptıkları bir çalışmada 34 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 34 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan çalışmada PAI-1 4G/5G ve MTHFR C677T ve A1298C polimorfizminin Muş İlindeki tekrarlayan gebelik kayıplarında risk oluşturmadığını düşünmüşler (63). Canda ve arkadaşları 58 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 30 kontrol hastasında FV Leiden, PT G20210A, MTHFR C667T ve MTHFR A1298C gen mutasyonunu düşük doğum ağırlığı, tekrarlayan gebelik kayıpları ve başarılı sonuçlanan gebelik açısından değerlendirmişler. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili nedeniyle düşük doğum ağırlığının ortaya çıktığını belirtmişlerdir, kesin sonuçlar için daha fazla araştırma önermişlerdir (64). Tepeli ve arkadaşları Eskişehir ilinde yaptıkları bir çalışmada MTHFR geni C667T ve A1298C polimorfizmlerinin tekrarlayan düşük kayıpları için bir risk oluşturmadığını, gruplar arasında genotipler ve alel frekansları açısından bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (12).

### **2.3.2 Edinsel trombofililer**

Edinsel trombofili; arteriyel tromboz nedeniyle oluşanlar ve venöz tromboz nedeniyle oluşanlar olarak iki gruba ayrılır.

Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozukluklarının rol oynarken, venöz sistemde ise staz ve pıhtılaşma sisteminin ile ilgili bozukluklar tromboz gelişimine neden olur (34,83). Arteriyel tromboz nedenleri arasında ileri yaş, ateroskleroz, sigara içme, hipertansiyon, diabetes mellitus, AFAS, LDL kolesterol yüksekliği, hipertrigliseridemi, sol kalp yetersizliği, atrial fibrilasyon, oral kontraseptif kullanımı, östrojen kullanımı, lipoprotein(a) yüksekliği, polistemi, hiperviskozite sendromları, lökostazis sendromları, yaygın damar içi pıhtılaşma

sendromu, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom ve vaskülitik sendromlar bulunur.

Venöz tromboz nedenleri ise ileri yaş, genel cerrahi girişimler, ortopedik cerrahi girişimler, travma, immobilizasyon, AFAS, konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, obezite, malignite, varisler, gebelik, postpartum dönem, oral kontraseptif kullanımı, östrojen kullanımı ve Behçet Hastalığı olarak sayılabilir.

### **2.3.3 Gebelikte trombofili**

Gebelik kendi başına hiperkoagülabileteye zemin hazırlayan bir durumdur. Tromofilisi olan gebede ise tromboz, olumsuz maternal ve fetal risk daha da artmıştır. Fertilize yumurtanın uterin implantasyonundan doğuma kadar geçen süre zarfında meydana gelecek olası bir tromboz ve veya uteroplasental akım yetersizliği başarısız bir gebelik ile sonuçlanır (52,84). Gebelikte fizyolojik olarak prokoagolan koagülasyon faktörleri artar, koagülasyon doğal inhibitörlerinde değişiklikler olur, plazminojen aktivatörlerinin seviyesi azalarak, fibrinolitik sistemde azalma meydana gelmektedir. Amaç peripartum kanamalara karşı savunma mekanizması oluşturmaktır. Prokoagulan faktörlerden FI, FVII, FVIII, FIX ve FX artarken, FII, FV ve FXII ya değişmez veya hafif bir artış gösterir. Faktör XI ve FXIII seviyeleri azalır Fibrinojen (FI) seviyesi ilk trimesterden başlayarak doğuma kadar doğum öncesinin %50'si kadar artmış olur. Gebelik süresince kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değişmez. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı normal aralıklarda olmasına rağmen gebelik öncesi değerlere göre hafif azalır. Mevcut bu değişiklikler postpartum ikinci haftada normale döner (65).

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile trombofili arasındaki ilişki günümüze kadar yapılmış pek çok çalışmada ortaya koyulmuştur. Sebep olarak bozulmuş hemostaz ve

anormal plasental vaskularizasyonunu oluşturduğu fetomaternal dolaşım yetersizliği görülmüştür (66). Preeklampsi daha önce normotansif olan gebede, hamileliğin 20. haftasından sonra sistolik tansiyonun 140 mmHg 'nin üzerinde ve/veya diyastolik tansiyonun 90 mmHg'nin üzerinde bulunması durumudur ve trombofili ile preklampsi ilişkisini destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Preeklampsinin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılammakla birlikte kombine trombofililerin insidansının şiddetli preeklampside daha fazla olduğu bilinmektedir (67). Dekker ve arkadaşlarının erken başlanğıçlı preeklampsi hastaları ile yaptığı bir çalışmada 101 hasta takip edilmiş, 21 hastada protein S eksikliği, 8 hastada protein C rezistansı, 79 hastada hiperhomosisteinemi, 95 hastada anti-kardiyolipin antikoru saptanmış. Bu gebelerin bir sonraki gebelikte önlem amaçlı farmakolojik destek alabileceklerini belirtmişlerdir (68). Doğum öncesi plasenta ve uterus arasındaki bağlantının ayrışması durumunda ablasyon plasentadan bahsedilir. Ölü doğum ve /veya IUGG ile oluşan villöz nekroz sonucu plasental infarktüs oluşur. Villöz damarlarda oluşan vasküler patolojiler yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş ve risk faktörleri olarak aktive protein C rezistansı, protein C eksikliği, hiperhomosisteinemi ve MTHFR gen mutasyonları belirlenmiştir (69).Yapılan bir çalışmada 110 obstrektif komplikasyonu olan kadın hasta ve 110 en az bir sağlıklı doğum yapmış kadın hasta değerlendirilmiş. Hastalarda FVL, MTHFR C677T ve protrombin G20210A mutasyonları değerlendirilmiş. FVL hasta grubunun %20'sinde kontrol grubunun %6'sında, MTHFR C677T mutasyonu hasta grubunun %22'sinde, kontrol grubunun %8'inde homozigot ve protrombin G20210A gen mutasyonu hasta grubunda %10, kontrol grubunda %3 pozitif saptanmış. Toplamda hasta grubunun %52'sinde, kontrol grubunun %17'sinde trombofilik mutasyon saptanmış. Ciddi obstetrik komplikasyonları olan hastalarda trombofili riskini arttıracak

mutasyonlarda artış saptadıklarını bildirmişlerdir (70). Yapılan başka bir çalışmada 222 obstetrik komplikasyon geçirmiş ve 156 sağlıklı kontrol grubu bayanlarda protrombin G20210A gen mutasyonu ile IUGG, ablasyo plasenta ve ikinci trimester gebelik kayıpları değerlendirilmiş. Çalışma grubunda %13 kontrol grubunda ise %3,2 heterozigot protrombin gen mutasyonunu saptanmış. Bu mutasyonun obstetrik komplikasyonları arttırdığı düşünülmüş (66). De vires ve arkadaşları obstetrik komplikasyonu olan 62 hastayı değerlendirmişler. Otuz birinde ablasyo plasenta, 18'inde intrauterin fetal ölüm, 13'ünde düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma öyküsü sptanmış. Hastaların %26'sında protein S eksikliği, %24 hiperhomosisteinemi, %6'sında protein C eksikliği, %2'sinde lupus antikoagulanı saptanmış. Ablasyo plasenta tanısı olan 31 hastanın 20'sinde (%65), intrauterin fetal ölüm tanısı alan 18 hastanın 10'unda (%56), düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma öyküsü olan 13 hastanın 11'inde (%85) anormallik saptanmıştır (71). IUGG fetusun tahmin edilen ağırlığını 10 persentilin altında veya iki standart sapma altında olması olarak tanımlanır. Yapılan bazı çalışmalar IUGG ve trombofili arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Pandey ve arkadaşlarının 76 IUGG bebeği olan hasta ve 50 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada hasta grubunun %57.8'inde hiperhomosisteinemi saptanmış. Hastalara 6 hafta homosistein düşürücü tedavi verilmiş ve homosistein seviyelerinin düştüğü görülmüş. Homosisteinin gebelikte IUGG riskini arttırdığı ve tedavi ile riskin azaldığını belirtmişle (72).

Gadhok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 150 IUGG olan gebe hasta ve 30 normal gebelik geçiren hasta değerlendirilmiş. Serumda homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeylerine bakılmış. Homosistein düzeyi hasta grubunda 11.14 +/- 4.05

microM/L, kontrol grubunda 7.42 +/- 2.93 microM/L, folik asit düzeyi hasta grubunda 10,24 +/- 3.91 ng/mL, kontrol grubunda 15.20 +/- 3.41 ng/mL, B12 vitamin düzeyi hasta grubunda 146,99 +/- 43.51 pg/mL, kontrol grubunda 171,96 +/- 25.75 pg/mL saptanmış. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuş. Folik asit ve B12 vitamin tedavisi ile riskin azalacağını belirtmişlerdir (73). Howley ve arkadaşları FVL mutasyonu ile şiddetli IUGG arasında ilişki saptamışlar. IUGG olan ve fetal ağırlığın %5'in altında olduğu olgularda FVL gen mutasyonunun daha fazla saptandığını belirtmişlerdir (74). Son adet tarihinden itibaren 37 haftadan önce oluşan doğumlar preterm doğum olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada 203 hastanın bebeği düşük doğum ağırlığında ve 3 pörsentil altındaydı, 203 hastanın ise 10 pörsentil ve üzerinde ağırlıkla doğmuş bebekleri vardı. Hastalarda FVL ve protrombin G20210A mutasyonları değerlendirildi. Hasta grubunda mevcut mutasyonların anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (75). Gibson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 717 hasta gebe (hipertansiyonu olan, doğum öncesi kanaması olan, düşük doğum ağırlıklı çocuğu olan ve preterm doğumu olan ) ve 609 kontrol grubu ile FVL, protrombin G20210A gen mutasyonu MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları değerlendirmişler. Preterm (28 hafta altında olan), düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve antepartum kanaması olan grupta protrombin gen mutasyon sıklığı yüksek bulunmuş. MTHFR A1298C mutasyonu düşük doğum ağırlıklı bebeği olanlarda (28 hafta altı ve 28-31 hafta arasında doğanlar) ve antepartum kanaması olanlarda yüksek bulunmuş. MTHFR C677T homozigot mutasyonu preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek bulunmuş. Homozigot FVL mutasyonu preterm bebeği olan (32 hafta altında ) grupta daha fazla saptanmıştır (76). Canda ve arkadaşları 58 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 30 kontrol hastasında FV Leiden, PT G20210A, MTHFR C667T ve MTHFR A1298C

gen mutasyonunu düşük doğum ağırlığı, tekrarlayan gebelik kayıpları ve başarılı sonuçlanan gebelik açısından değerlendirmişler. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili nedeniyle düşük doğum ağırlığının ortaya çıktığını belirtmişlerdir (64).Gebelikte beraber derin ven trombozu riski artar (%0,05 -1,8). Bu oran sezeryan ile doğumlarda bir miktar daha artar. Postpartum dönemde venöz tromboz riski yaklaşık 6 kat artar. Venöz tromboemboli geçiren hastaları %24-46'sında FVL mutasyonu mevcuttur. FVL mutasyonunu homozigot varlığı venöz tromboemboli riskini yaklaşık 80 kat arttırırken, heterozigot mutasyon varlığı riski yaklaşık 10 kat arttırır (77). İleri anne yaşı obezite, geçirilmiş tromboz öyküsü, ailede tromboz hikayesi gibi risk faktörlerinin varlığında gebelikteki venöz tromboz riski daha da artar. Ayak ve bacakta ağrı, şişkinlik renk değişikliği, ısı artışı gibi venöz trombozunu düşündürecek muayene bulguları mevcut ise hasta hospitalize edilmeli ve derin ven trombozunu ön tanısı ile araştırılmalıdır (78). Anne ile eş zamanlı olarak fetus hergün takip edilmelidir, kalp atımları dikkatle izlenmelidir. Gebeye kompresyon çorapları giydirilmeli, tanı kesinleşince medikal tedavi ile unfraksiyone ve veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilmelidir (79).

#### **2.3.4 Trombofili profilaksisi**

Trombofili venöz tromboemboliye zemin hazırlayan kanın pıhtılaşma özelliğindeki artış için kullanılan bir terimdir. Tablo 2.1'de kalıtsal trombofili nedenlerinin toplumdaki sıklığı özetlenmiştir.



Tablo 2. 1: Kalıtsal Trombofili Nedenlerinin Toplumdaki Sıklığı (98).

<b>Trombofili</b>	<b>Toplumdaki Sıklık %</b>
AT Eksikliği	0.02-0.04
PC Eksikliği	0.02-0.05
PS Eksikliği	0.01-1
FVL heterozigot	2-10
FVL homozigot	1.5
PT G20210A	1-3
MTHFR Heterozigot	35
MTHFR Homozigot	5

Venöz tromboz geçiren her hastaya trombofili taraması yapmanın klinik yararı gösterilmemiştir. Hastalara yapılacak tarama tedavi kararını değiştirecekse yapılması önerilir. Trombofili taraması yapılması gereken hasta grubu tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2 2: Kalıtsal trombofili taranması önerilen özellikli hasta grubu (98)

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ İlk idyopatik tromboz atağını 40 yaş ve öncesinde geçiren hastalar</li><li>➤ Tekrarlayan idyopatik/minör tetikleyici etkene bağlı VTE öyküsü olan hastalar</li><li>➤ Tromboza eğilimli ailelerden gelenler*</li><li>➤ Purpura fulminans ile başvuran çocuklar</li><li>➤ Venöz tromboz riski taşıyan gebe kadınlar</li></ul>
---

\*Tromboza eğilimli aile: ailede (hastanın kendisi dışında)  $\geq 2$  semptomatik VTE

geçirmiş birinci derece akraba daha bulunması ve/veya hastanın ailesinde tekrarlayan idyopatik (tetiklenmemiş) VTE hikayesi bulunması.

Venöz tromboemboli için doğum öncesi gebelik dönem düşük risk faktörü olarak sayılsada, doğum sonraki dönem orta risk faktörü olarak kabul edilir.

Yapılan retrospektif çalışmalarda görülmüştür ki, kalıtsal trombofili gebelikte venöz tromboemboli riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Gebelikte venöz tromboemboli riskini belirlerken risk faktörlerine dikkat etmek önemlidir. Tablo 2.3'de gebelikte venöz tromboz risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Gebelikte venöz tromboz risk faktörleri (98)

- Anne yaşının yüksek olması
- Obezite
- 2 veya daha fazla tromboz hikayesi
- Ailede tromboz hikayesi

Geçirilmiş idiyopatik venöz tromboemboli öyküsü olan ve kanıtlanmış trombofilisi olan gebeler ikincil koruma altında değilse doğumu takip eden 6 hafta boyunca tromboflaksi önerilir. Bu gebeler gebelikleri boyunca yakın takiple veya tromboflaksi ile takip edilebilirler. Antitrombin eksikliği, FVL veya PT20210 gibi yüksek riskli trombofilik bozukluklar mevcutsa ve birkez venöz tromboz geçirdiyse gebelik süresince antikoagulan tedavi önerilir. Geçmişinde venöz tromboz öyküsü olup bu tromboz cerrahi işlem ve travma gibi geçici risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş ise bu gebelere antikoagulasyon önerilmez. Trombofili taraması yapılması da önerilmez. Trombofili tanısı olup henüz venöz tromboz geçirmemiş kadınlar gebe olduğunda tromboflaksi kararı kişiselleştirilmelidir. Bu hastada antitrombin eksikliği, FVL ile PT G20210A gen mutasyonu varsa gebelik boyunca ve doğum sonrası tromboflaksi

kullanılmalıdır. Bu hastalar venöz tromboz öyküsü varsa gebelik boyunca ve post partum 6 hafta boyunca antikoagülasyon yapılmalıdır (98).

Özellikle tip 1 olmak üzere antitrombin III eksikliği olan gebelerde venöz tromboz %15-50 arasında görülmektedir ve bu trombofililer arasındaki en yüksek orandır. Bu grup hastaya tromboflaksi terapötik dozda uygulanmalıdır. Heparin ve türevleri eşik FXa düzeyi  $\geq 0.5$  İÜ/ml olacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Postpartum INR değeri 2.5-3.5 olacak şekilde ayarlanmalıdır (98).

Hastalarda düşük risk mevcut ise (heterozigör FVL, PT G20210A, Protein C, Protein S eksikliği), ailede veya öz geçmişinde venöz tromboz riski yoksa bu hastalara sadece postpartum tromboflaksi önerilir. Asemptomatik olsa da trombofiliye ek olarak klinik risk faktörleri mevcut ise (ileri anne yaşı, obez olmak, immobil olmak gibi) bu gebelere gebelik boyunca da tromboflaksi önerilir. Gebelikte trombofili araştırılması önerilen hasta grubu tablo 4’de özetlenmiştir (98).

Tablo 2. 4: Gebelikte Trombofili Tarama Önerileri

1. Gebelikte her kadına rutin trombofili taraması önerilmez.
2. Düşük riskli/kalıcı olmayan bir etkene bağlı veya idyopatik VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofili taraması yapılabilir.
3. Ailesinde genç yaşta (<45) veya tekrarlayan VTE öyküsü olan ve gebelik planlayan kadınlarda trombofili taraması önerilir.

Gebelikte yapılacak trombofili profilaksileri tablo2. 5’de özetlenmiştir.

Tablo 2. 5: Gebelikte Trombofili İlişkili Trombofili Önerileri (98).

<b>Klinik Durum</b>	<b>Tromboflaksi Önerisi</b>
Asemptomatik düşük riskli trombofili, ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü yok	Gözlem veya Postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede ve özgeçmişte VTE öyküsü yok, klinik risk faktörü var*	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta
Asemptomatik düşük riskli trombofili ailede VTE öyküsü var	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi idyopatik, gebelik veya OKS ilişkili VTE hikayesi; trombofili yok	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili yok	Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi geçici/düşük riskli tetikleyici faktöre bağlı VTE hikayesi; trombofili var	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi düşük riskli trombofiliye bağlı VTE	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta
Asemptomatik yüksek riskli trombofili	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta
Gebelik öncesi tekrarlayan VTE öyküsü	Gebelikte ve Postpartum 6 hafta

\* Klinik risk faktörü, (bkz. 2.3.3)

\*\* VTE riski olan tüm gebelere öngörülenin üzerinde kilo almaması, bol sıvı tüketmesi, yürüyüş/fiziksel aktivite yapması ve varis çorabı kullanması gibi genel tavsiyelerde bulunulmalıdır (80).

Amaç venöz trombozu önlemek, buna bağlı oluşabilecek gebelik komplikasyonlarını azaltmak, oluşan venöz trombüsü tedavi etmektir. Trombofiliye bağlı gebelik komplikasyonlarını önlemede antikoagulan tedavi etkin görünmektedir (81).

Antikoagulan profilaksi ile komplikasyonlara karşı korunma arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki; antikoagulan profilaksisi almayan trombofilili ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda canlı doğum şansı %25 civarında iken profilaksi alan kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda başarılı gebelikler görülmüştür (100,101).

### **2.3.5 Venöz tromboemboli tedavisi**

Akut venöz tromboemboli atağındaki gebede tedavi trombofilili olsun ya da olmasın aynıdır. Bu hastalarda daha yüksek dozda varfarin tedavisi ya da daha yüksek INR (>3) değerleri hedeflenmez. Tedaviye varfarin ile birlikte düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparin (SH) ile başlanır, DMAH veya SH tedavisine en az 5 gün ve INR 24 saat ara ile 2 kez 2 olana kadar devam edilir. Tedavi süresi en az 3 aydır (pulmoner tromboembolide 6 ay). VTE'nin tekrarlama riski yüksektir.

Yeterli tedavi olmamış, idiyopatik tanılı hastaların %50'si ilk 3 ay içinde tekrar tromboemboli geçirir. Antikoagulan kullanan hastalar bu süre boyunca %95 oranında korunur.

Tedavi kesildikten sonra ilk 10 yıl içinde trombofilili olsun ya da olmasın %20-50 oranında tekrarlar. VTE idiyopatik ise ilk atak sonrası tekrarlama riski trombofilili varlığından dolayı artmaz. Hastalara ilk ataktan itibaren verilen tedaviden sonra (idiyopatik venöz trombo emboli için 3 ay, pulmoner emboli için 6 ay süreyle) uzun süreli antikoagulan tedavi önerilmelidir ve hasta kabul ediyorsa başlanmalıdır. İdiyopatik VTE tekrarı ile kalıtsal trombofilili ilişkisi tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 2.6: İdyopatik VTE tekrarı ile kalıtsal trombofili ilişkisi

<b>Klinik Durum</b>	<b>Yıllık Ortalama VTE Tekrarlama Riski</b>
Tetiklenmiş VTE (geçici risk faktörü)	%1.8
İdyopatik VTE	%3.3
İdyopatik VTE + kalıtsal trombofili	%3.4
Trombofilinin eşlik etmediği idyopatik VTE	%3.2

VTE tekrarlama riski yüksektir. En yüksek olduğu dönem akut tromboz gelişmesinden sonraki ilk birkaç haftadır. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Geçici risk faktörleri ile tetiklenen VTE’de antikoagülan tedavi 3 ayla sınırlandırılabilir. Bu grup hastalarda tekrarlama riski %5’in altındadır. Geçici risk faktörleri tablo 2.7’ de özetlenmiştir.

Tablo 2.7: Geçici Risk Faktörleri (VTE tekrar etme riski düşük; yıllık risk <%5) (98).

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Son 3 ay içerisinde cerrahi girişim, hastane yatışı veya alçıya alınma</li><li>➤ Östrojen tedavisi</li><li>➤ Gebelik</li><li>➤ 8 saatten daha uzun süren seyahat</li><li>➤ Son 6 hafta içinde alt ekstremitede yaralanma (travma) veya hareketsizlik</li></ul>
--

Venöz tromboembolizm veya gebelik komplikasyonu öyküsü olmayan ancak trombofili bulunan hastada öneriler tablo 2.8’de özetlenmiştir (82).

Tablo 2.8: Venöz tromboembolizm veya gebelik komplikasyonu öyküsü olmayan ancak trombofili bulunan hastada öneriler.

- Gebelik sırasında antikoagülan ilaç kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir.
- Bazı hastalarda ek risk faktörlerinin varlığı klinisyeni farmakolojik profilaksiye yönlendirebilir (Zayıf öneri)
- Antitrombin eksikliği olan asemptomatik kadınlarda veya Faktör V Leiden için homozigot ya da heterozigot olanlarda gebelik boyunca DMAH ya da SH tedavisi gerekir (Zayıf öneri)
- DMAH ile tedavi edilen hastalar için hedef antifaktör Xa düzeyi profilaksi için 0.2-0.4 IU/mL; tedavi için 0.5-1.0 IU/mL'dir (uygulamadan 3-4 saat sonra). Bu değerler subkutan uygulamadan 12 saat sonra profilaksi için 0.1-0.3 IU/mL, tedavi için 0.2-0.4 IU/mL olmalıdır (Zayıf öneri).
- Basınçlı elastik çorap, kalsiyum ve D vitamini desteği faydalı olabilir (Zayıf öneri).
- Doğum öncesi antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda genellikle bu ihtiyaç lohusalık döneminde de devam eder. Doğum öncesi dönemde varfarin kullanılan hastalarda doğumdan sonra da bu tedaviye devam edilebilir, çünkü varfarin emzirme için güvenli bir ilaçtır (Çok güçlü öneri).

Antikoagülasyon için kullanılan çok sayıda ajan olmasına rağmen, gebelikte kullanılabilenler sınırlı sayıdadır. Varfarin, anfraksiyone heparin (UFH), DMAH, faktor Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri bu amaçla kullanılan ilaçlardır.

Varfarin kumarin bir türevidir ve diğer ilaçlarla etkileşim fazladır. Gebelikte bulantı kusmalardan dolayı doz ayarısı yapmak güçtür. İlk trimesterde varfarin kullanımına bağlı spontan düşük, mental retardasyon, varfarin embriyopatisi, mikroftalmi, optik atrofi, katarakt, nazal polip gibi patolojiler bildirilmiştir. Mekanik kapak nedeniyle varfarin kullanılanlarda bu oran daha yüksektir (78).

Aspirin tromboksan A2 yi inhibe ederken venöz trombozu önler. Yapılan bir çalışmada Özdemir ve arkadaşları herediter trombofili tanılı 56 hastadan 42'sinin 46 gebeliğini aspirin ve DMAH ile takip etmişler. Hastaların daha önceki gebeliklerinde %81 oranında düşük ve kimyasal abort, %14'ünde erken doğum, erken membran rüptürü ve preeklampsi sonucu fetal kayıp saptanmış. Tedavi sonrası %4.3 abortus ve %95.6 canlı doğum saptanmış (83). Düşük doz aspirin kullanımının fetö maternal yararları olmasına karşın 3. trimesterde yüksek doz aspirin kullanılırsa fetusa ait kardiyak problemler (duktus arteriosusun erken kapanması) ortaya çıkabilir. Maternal kanamalar ve intrakranial fetal kanamalara sebep olabilir (84).

Unfraksiyone Heparin (UFH) ve DMAH en çok üzerinde çalışılan tedavi ajanlarıdır Gebe tromboembolide DMAH günümüzde tercih edilir. UFH'in FDA tarafından belirtilen gebelik kategorisi C'dir, yarı ömrü kısadır, subkutan veya intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır, heparin allerjisi ve osteoporoz bildirilmiştir (78). DMAH subkutan yolla günde bir veya iki kez kullanılır, plasentayı geçmez. UFH ve DMAH özellikleri tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine kıyasla avantajları (102).

	<b>SH</b>	<b>DMAH</b>
Biyoyararlanım (%)	25-30	90-95
Plazma yarı omru	Kısa	Uzun
Trombositlere etki	++	+/-
Hemostaza etki	++	+/-
Osteoporoz	++	+/-
Trombositopeni	++	+



Yapılan bir çalışmada daha önce ciddi preeklampsi geçiren, düşük doğum ağırlıklı bebeği olan, intra uterin ölü bebeği olan, plasenta ablasyonu geçiren 116 hamile hasta iki gruba ayrılmış. Birinci gruba deltaparin verilmiş. Çalışma sonunda deltaparinin gebelik komplikasyonlarını azalttığı sonucuna varılmış (85). Tinzaparin ile 37 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, hamilelikte VTE profilaksisinde etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (86).

Tablo 2-10'da ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları özetlenmiştir (87).

Tablo 2.10: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları

- Enoksaparin 1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek; 1 mg =100 U)
- Dalteparin 100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
- Nadroparin 85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
- Tinzaparin 175 IU/kg/24 saat
- Parnaparin 6400 IU/24 saat

UFH tedavisinde intravenöz infüzyon ile, International Normalized Ratio (INR) 1,5-2,5 düzeylerinde olacak şekilde Anti-Xa düzeyi 0,5-0,8 U/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Subkutan heparin tedavisinde ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 1,5-2 kat artacak şekilde doz ayarlanır.

DMAH kilo başına 100 IU, günde iki kez verilir. Anti-Xa düzeyi 0,5-1 IU/ml olacak şekilde doz ayarı yapılır.

Profilaktik tedavide heparin ilk trimesterde 5000 U/ml başlanır. İlerleyen aylarda doz arttırılır. Anti-Xa düzeyini 0,15-0,3 düzeyinde sağlamaya çalışılır. DMAH ise günde 2500-5000 IU dozunda verilir ve takibe gerek yoktur (88).

Steroid tedavisi kullanılacak alternatif tedavilerden biridir. Aspirine üstün bulunmamıştır. Yüksek dozda kullanmak gerekir. Buda beraberinde kan şekeri regülasyon bozukluklarını getirir. Bu nedenle çok tercih edilmemektedir (89).

UFH/DMAH sezaryen veya gebelik indüksiyonundan 12-24 saat önce kesilir. VTE açısından vajinal doğum tercih edilir. Emzirme döneminde hasta varfarin veya DMAH'le tedavisine devam edebilir. Varfarin kullanacak ise doğum sonrası 2-3. Gün başlanır INR 2-3 arasında olana kadar DMAH veya UFH ile tedavi devam eder. DMAH ile tedavi devam edecekse kiloya uygun doz yeniden ayarlanmalıdır (79).

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirme**

Çalışmaya başlamadan önce Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan ve Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli izin ve onam alınmıştır.

Çalışmaya Ocak 2010- Nisan 2013 tarihleri arasında hastanemize başvuran 148 hasta alındı. Hasta grubu (grup 1) ; iki veya daha fazla spontan abortus öyküsü olan 18-60 yaş arası 123 kadın hasta, kontrol grubu (grup 2) ise hiç abortus öyküsü olmayan ve en az 2 sağlıklı doğum yapmış, 18-60 yaş arası , 25 kadın hastadan oluşmaktaydı. Grup 1'e ait veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından edinilmiş, grup 2 'deki hastalardan aydınlatılmış onam alınarak çalışma başlatılmıştır.

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserit, homosistein) ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

Her iki grupta FVL 1691, PRT G20210A, PAI, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonları değerlendirildi.

Onsekiz yaş altı ve 60 yaş üstü hastalar, diyabet, hipertansiyon, tekrarlayan venöz tromboz hikayesi olan be sigara içen hastalar, aydınlatılmış onam belgesini imzalamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.2 İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasındaki parametrik verileri karşılaştırmak için Student t testi kullanıldı. Gruplar arasındaki nonparametrik karşılaştırmak için  $\chi^2$  (ki-kare) testi kullanıldı. Parametreler açısından korelasyon olup olmadığı spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

İstatistiksel olarak p değeri  $< 0.05$  olanlar anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Tekrarlayan gebelik kaybı olan 123 hastanın oluşturduğu grup; grup 1 olarak ve en az 2 sağlıklı doğum yapmış kontrol grubu ise grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Grup 1'deki hastaların yaş ortaması  $32.49 \pm 7.319$  yıl, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması  $32.52 \pm 5.250$  yıldır ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p=0.983$ ).

Total kolesterol; grup 1'de  $178,50 \pm 31,314$  mg/dl ve grup 2'de  $175,24 \pm 27,754$  mg/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.630$ ). LDL; grup 1'de  $108,05 \pm 95,871$  mg/dl ve grup 2'de  $97,88 \pm 21,286$  mg/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.599$ ). HDL; grup 1'de  $53,07 \pm 13,339$  mg/dl ve grup 2'de  $51,10 \pm 13,536$  mg/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.693$ ). TG; grup 1'de  $118,70 \pm 55,714$  mg/dl ve grup 2'de  $126,48 \pm 48,706$  mg/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.536$ ). Homosistein; grup 1'de  $9,766 \pm 3,782$  mg/dl ve grup 2'de  $8,360 \pm 2,099$  mg/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.074$ ). Hemoglobin; grup 1'de  $12,693 \pm 1,178$  gr/dl ve grup 2'de  $12,841 \pm 0,874$  gr/dl bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0.575$ ). Bulgular tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Grup 1 ve grup 2 arasında PT G20210A mutasyonu yönünden ( $p=0.661$ ), FV 1691 mutasyonu yönünden ( $p=0.528$ ) anlamlı istatistiksel fark izlenmedi.

Grup 1'de MTHFR C677T mutasyonu %50,4 heterozigot, %6,5 homozigot saptanırken, grup 2'de %36 heterozigot, %12 homozigot saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p=0.348$ ). Her iki grup MTHFR A1298C yönünden değerlendirildiğinde grup 1 %44,7 normal, %44,7 heterozigot, %10,6

homozigot mutasyonlu saptanırken; grup 2 %44 normal, %48 heterozigot, %8 homozigot mutasyonlu bulunmuştur. Bu fark anlamlı değildir (p= 0.911). , MTFR C677T, MTFR A1298C mutasyonları birlikte değerlendirildiğinde iki grupta istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (p= 0.870).

Tablo 3.1: Grup 1 ve grup 2 nin yaş, total kolesterol, LDL, HDL, TG, homosistein ve hemoglobin parametrelerinin karşılaştırılmasının istatistiksel sonuçları.

\* p değeri  $\leq 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

		Ortalama	Standart sapma	P değeri*
Yaş (yıl)	Grup 1	32.49	7.319	0.983
	Grup 2	32.52	5.250	
Total kolesterol (mg/dl)	Grup 1	178.50	31.314	0.630
	Grup 2	175.24	27.754	
LDL (mg/dl)	Grup 1	108.05	95.871	0.599
	Grup 2	97.88	21.286	
HDL (mg/dl)	Grup 1	53.07	13.339	0.693
	Grup 2	51.10	13.536	
TG (mg/dl)	Grup 1	118.70	55.714	0.536
	Grup 2	126.48	48.706	
Homosistein (mg/ml)	Grup 1	9.766	3.782	0.074
	Grup 2	8.360	2.099	
Hemoglobin (g/dl)	Grup 1	12.693	1.178	0.575
	Grup 2	12.841	0.874	

Tablo 3.2: Grup1 ve grup 2'nin MTFR C677T, MTFR A1298C, her iki MTHFR mutasyonunun birlikte, FVL 1691, PAI-1 mutasyonu yönünden istatistiksel karşılaştırılması.

\*  $p$  değeri  $\leq 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

		Mutasyon yok	Heterezigot	Homozigot	p değeri
<b>MTFR C677T</b> n (%)	Grup 1	53 (%43,1)	62 (%50,4)	8 (%6,5)	0.348
	Grup 2	13 (%52,0)	9 (%36,0)	3 (%12,0)	
<b>MTFR A1298C</b> n (%)	Grup 1	55 (%44,7)	55 (%44,7)	13 (%10,6)	0.911
	Grup 2	11 (%44,0)	12 (%48,0)	2 (%8,0)	
<b>MTFR mutasyon</b> n (%)	Grup 1	18 (%14,6)	85 (%69,1)	20 (%16,3)	0.870
	Grup 2	4 (%16,0)	16 (%64,0)	5 (%20)	
<b>FVL 1691</b> n (%)	Grup 1	109 (%88,6)	13 (%10,6)	1 (%0,8)	0.528
	Grup 2	24 (%96,0)	1 (%4,0)	0 (%0,0)	
<b>PAI-1</b> n (%)	Grup 1	63 (%51,2)	33 (%26,8)	27 (%22,0)	0.0001
	Grup 2	24 (%96,0)	1 (%4,0)	0 (%0,0)	

PAI-1 mutasyonu varlığı yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p= 0.0001$ ). Grup 1'de %51,2 normal, %26,8 heterozigot, %22 homozigot mutasyon saptanırken, grup 2'de %96 normal, %4 heterozigot saptanmıştır. Bulgular tablo 3.2'de ve tablo 3.3'de özetlenmiştir.

Tablo 3.3: Heriki grubun PT G20210A mutasyonu varlığı yönünden istatistiksel karşılaştırılması.

\*  $p$  değeri  $\leq 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

	PT G20210A mutasyonu		Toplam	p değeri*
	Yok	Var		
<b>Grup 1</b>	120	3	125	0.661
<b>n (%)</b>	(%97,6)	(%2,4)	(%100)	
<b>Grup 2</b>	24	1	25	
<b>n (%)</b>	(%96)	(%4,0)	(%100)	

Yapılan korelasyon analizinde PAI-1 ile spontan abortus arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.0001$ ) zayıf-orta düzeyde bir pozitif bağıntı ( $r=0.381$ ) tespit edilmiştir. MTFR C677T ( $p=0.562$ ,  $r=-0.048$ ), MTFR A1298C ( $p=0.941$ ,  $r=0.006$ ), PT G20210A ( $p=0.856$ ,  $r=-0.015$ ), FV 1691 ( $p=0.601$ ,  $r=0.043$ ), homosistein ( $p=0.080$ ,  $r=0.145$ ), hemoglobin düzeyi ( $p=0.241$ ,  $r=-0.098$ ), kolesterol düzeyi ( $p=0.321$ ,  $r=-0.082$ ), LDL düzeyi ( $p=0.744$ ,  $r=-0.027$ ), HDL düzeyi ( $p=0.399$ ,  $r=0.143$ ) ve trigliserid düzeyi ( $p=0.338$ ,  $r=0.085$ ) ile spontan abortus arasında bir ilişki gösterilememiştir. MTFR A1298C ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.0001$ ) ve zayıf-orta düzeyde pozitif bir bağıntı ( $r=0.333$ ) gösterilmiştir. Yine MTFR A1298C ile total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.001$ ) ve zayıf-orta düzeyde pozitif bir bağıntı ( $r=0.264$ ) gösterilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Çalışmaya Ocak 2010- Nisan 2013 yılları arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 148 hasta dahil edildi ve amaç rekürren abortuslar ile kalıtsal trombofili nedenlerinden MTHFR gen mutasyonları arasındaki ilişkiyi saptamaktı. Çalışma verilerinden edindiğimiz sonuçlara göre Ankara İli'nde kalıtsal trombofili nedenlerinden FV 1691, PRT G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonlarının tekrarlayan gebelik nedenlerine bağlı tarama olarak bakılmasına gerek yoktur. Ancak PAI-1 düzeyinin bakılması yarar sağlar. Literatürde bizim görüşümüzü destekleyen ve zıt görüş bildiren yayınlar mevcuttur.

Soldo ve arkadaşlarının bildirdikleri 47 yaşında, in vitro fertilizasyon/ intraservikal inseminasyon /embriyo transferi (IVF-ICI/ET) ile ikiz gebeligi olan hasta,23. gebelik haftasında vajinal kanama ile başvurmuş. Geçmişinde 10 adet spontan abortus öyküsü olduğu belirtilmiştir. Sekiz tanesi IVF-ICI/ET ve iki tanesi spontan gebelik sonucu olmuş. Çok sayıda abortus geçirdikten sonra, 43 yaşında trombofili yönünden değerlendirilebilen hastada metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi homazigot mutasyonu saptanmış. Hasta bundan sonra kardiyolipin ve folik asit kullanmaya başlamış, gebeligin ikinci ayında fraxiparin 0.4 1x1 sc başlanmış doğum öncesi güne kadar devam edilmiş ve başarılı bir doğum ile sonuçlanmış. Bu vaka üzerinden MTHFR gen mutasyonunun habituel abortusta önemli olduğunu ve tedavi ile başarılı gebelikler olabileceği kanaatine varmışlardır (90).

Yıldız ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada 3 ve üzeri abortus öyküsü olan 57 hasta ve en az bir doğumu olan ve gebelikte sorun yaşamayan 47 kontrol hastası değerlendirilmiş. Her iki grupta da Factor V Leiden (G1691A), prothrombin G20210A

and MTHFR C677T gen mutasyonu bakılmış. Her iki grupta da bakılan 3 gen mutasyonunda da istatistiksel anlamlı fark saptanmamış ( $p=0.534/ p=0.452/p=0.656$ ). Tekrarlayan gebelik kaybı yasanan Türk hastalarına bakılmasını önermediklerini bildirmişlerdir (91). Canda ve arkadaşları 58 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 30 kontrol hastasında FV Leiden, PT G20210A, MTHFR C667T ve MTHFR A1298C gen mutasyonunu düşük doğum ağırlığı, tekrarlayan gebelik kayıpları ve başarılı sonuçlanan gebelik açısından değerlendirmişler. Çalışma grubundaki bütün kadınların çocukları kontrol grubundakilere kıyasla daha düşük kiloya sahipmiş. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda sebep trombofili ise başarılı gebelik düşük doğum ağırlıklı bebekler ile sonuçlanabileceğini düşünmüşlerdir (64).

Bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kayıplarında PAI düzeyinin bakılmasının yararlı olacağı sonucu çıkmış olsa da; Bayram ve arkadaşları farklı bir sonuç elde etmişlerdir. Muş ilinde yaptıkları çalışmada plazminojen aktivator inhibitör tip 1 geni 4G/5G ile MTHFR C677 T ve A1298C polimorfizminin tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkisini değerlendirmişler. Otuzdört tekrarlayan gebelik kaybı olan ve 34 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan çalışmada PAI-1 4G/5G ve MTHFR C677T ve A1298C polimorfizminin MUŞ İli'ndeki tekrarlayan gebelik kayıplarında risk oluşturmadığını düşünmüşlerdir (63).

Benzer bir sonuç olarak Tepeli ve arkadaşları Eskişehir İli'nde yaptıkları bir çalışmada MTHFR C667T ve A1298C polimorfizmlerinin tekrarlayan düşük kayıpları için bir risk oluşturmadığını, gruplar arasında genotipler ve alel frekansları açısından bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir (12).

Saatçi ve arkadaşları 3 ve üzerinde gebelik kaybı olan 120 hastayı ve eşi değerlendirilmiş FVL, MTHFR ve PT gen mutasyonları sıklığını yönünden

değerlendirmişlerdir. Tüm çiftlere karyotipleme yapılmış ve paternal kromozomal aberasyonlar araştırılmıştır. FVL, MTHFR ve PT gen mutasyonlarının genotipik analizleri polimeraz zincir reaksiyonu ile değerlendirilmiştir. Ortalama hasta yaşı tekrarlayan gebelik kaybı sıklığını arttırmış ( $p<0.001$ ), ve kromozomal aberasyonlar trombofili için genetik belirteç mutasyonu varlığıyla anlamlı olarak artmış olduğunu tespit edilmiştir ( $p=0.015$ ). Kromozomal anormallik varlığı veya trombofili için genetik belirteç mutasyonu varlığı bir sonraki gebelikte oluşan spontan abortus riskini arttırmadığı kanaatine varılmıştı (92).

Özdemir ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 251 tane 3 ve üzeri spontan gebelik kaybı olan hasta ve 50 sağlıklı doğum yapmış kontrol grubunda FVL, PT G20210A ve MTHFR C677T varlığını değerlendirmişler. Çalışma grubunda 134 (% 53.3) hastada, kontrol grubunda ise 23 (% 46) hastada en az bir trombofilik faktör saptanmış. Protrombin (homozigot ) mutasyonu her iki grupta da bulunamamış. FVL homozigot mutasyon kontrol grubundaki hiçbir hastada tespit edilmemiş. Sonuç olarak FVL, protrombin ve MTHFR mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında ilişki saptanmamıştır (93).

Sezer ve arkadaşlarının yaptığı 108 hasta (2 ve üzeri gebelik kaybı olan ) ve 72 sağlıklı kadın (hiç abortus öyküsü olmayan, sağlıklı doğum yapmış) da MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları araştırılmış. Sonuç olarak MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör V Leiden (G1691A) ve protrombin (G20210A) gen mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında ilişki bulunamamıştır (94).

Farklı bir görüş olarak 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada tekrarlayan gebelik kayıpları ile PT G20210A ve FVL mutasyon sıklığını değerlendirmiş ve her ikisi içinde

risk faktörü oldukları ve istatistiksel anlamlı bir fark saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ) (95) . Bizim çalışmamızda hastaları postpartum takip etmemiş olsak da, yapılan bir vaka kontrol çalışmasında kalıtsal trombofili ve postpartum venöz tromboz sıklığı karşılaştırılmış, ve FVL mutasyonunda 52 kat, PT G20210A mutasyonunda 31 kat venöz troen yüksek seviyede olduğu görülmüştür. Trombofili sebeplerinin lohusalık ve postpartum dönemde venöz tromboza yatkınlığı arttırdığı kararına varılmıştır (96).

Bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta en sık saptanan heterozigot mutasyon MTHFR C677T %50.4, ikinci sıklıkla MTHFR A1298C %44.7 ve en sık saptanan homozigot mutasyon PAI %22'dir. Literatürde yapılan benzer bir vaka kontrol çalışmasında ise en sık mutasyon MTHFR A1298C %42,6 ve ikinci sıklıkla MTHFR C677T %40 saptanmıştır (97).

Silver ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada 4885 gebe prospektif olarak izlenmiş, gebelerin 134'ünde FVL mutasyonu heterozigot olarak saptanmış , yine aynı hasta grubunda PT G20210A mutasyonu değerlendirilmiş her iki grup arasında fetal kayıp olsun veya olmasın anlamlı fark saptanmamış (98).

Bu görüşe zıt olarak 2003 yılında yapılan başka bir çalışmada ise FVL ve PT G20210A mutasyonunun erken dönem tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu, PS eksikliğini geç dönem tekrarlayan gebelikkayıpları ile ilişkili olduğu saptanmış. Antitrombin III, PC ve MTHFR mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamı (99).

2001 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise erken gebelik kaybı olan (10 hafta ve öncesi) 260 hasta ile 240 sağlıklı kontrol grubu PT G20210A mutasyonu

açısından değerlendirilmiş ve mutasyonun erken gebelik kayıplarında bir neden olduğunu belirtmişlerdir (100).

Carp ve arkadaşları da FVL mutasyonu ile gebelik kayıplarını değerlendirmiş ve aralarında bir bağlantı bulamamışlardır (120). Aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada trombofilisi olan ve olmayan gebelerin canlı doğum oranları değerlendirilmiş ve trombofilinin canlı doğum oranını etkilemediği kanaatine varılmıştır (101).

Her ne kadar trombofili ile fetal kayıpları ilişkilendiren az sayıda çalışma olsa da kalıtsal trombofili saptanan hastalarda tromboza eğilim, utero-plazental trombüsler sonucu ablasyo plasenta, IUGG ve preeklampsi gibi çeşitli komplikasyonlar da oluşmaktadır (33,93,122).

Buna karşıt olarak yapılan bir çalışmada gestasyonel yasa göre düşük doğum ağırlığı olan 493 bebek ile normal doğum ağırlıklı 472 bebeklerin anneleri MTHFR C677T, MTHFR A1298C, FVL, PT G20210A mutasyonları açısından değerlendirilmiş ve düşük doğum ağırlıklı bebeği olan annelerde artmış bir risk saptanmamıştır (102).

Preterm doğum ile FVL mutasyon sıklığını kıyaslamayı amaçlayan bir çalışmada 324 preterm doğum yapan hasta ile 752 miyadında doğum yapan hasta karşılaştırılmış, FVL mutasyonu olan grupta geç preterm doğum (32 hafta üzerinde) yapma sıklığı yüksek bulunmuştur (103) .

Başka bir çalışmada ise 35 preterm doğum yapmış anne ile 54 term doğum yapmış anne MTHFR C677T, PT G20210A ve FVL mutasyonları açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptamamışlardır (104).

Preeklampsi ile trombofili ilişkisini değerlendiren bir çalışmada 158 preeklampsi geçiren hasta ve 403 sağlıklı gebede FVL mutasyon sıklığı bakılmış ve hasta grubunda

%8,9, kontrol grubunda %4,2 saptanmış. FVL mutasyonunun preeklampsi için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (126).

Lin J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preeklampsi de FVL mutasyonu 1.8 kat fazla iken , ağır preeklampside 2.2 kat fazla bulunmuş ve risk faktörü olduğu düşünülmüştür (105). Bu görüşlere zıt olarak Zahed ve arkadaşlarını yaptığı trombofili ile gebelik komplikasyonlarını (abortus, preeklampsi, fetal ölüm)değerlendiren bir çalışmada FVL, MTHFR ve PT gen mutasyonlarından hiçbirinde iki grup arasında fark saptanmamıştır (106).Tekrarlayan gebelik kayıplarında tam olarak tedavide fikir birliği oluşmasa da düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılır. Düşük molekül ağırlıklı heparinin yarı ömrü daha uzundur, günde 1 kez kullanılır. Tedavide Enoxiparin kullanılan tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta grubunun %89'unda başarılı gebelik sağlanmıştır (107).

Gris J. Ve arkadaşlarının enoxiparin ile yaptığı başka bir çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı olan hastaların %80'inde gebelik ve bunların %81'inde canlı doğum saptanmıştır (108).

Hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda vitamin desteği olarak verilen pridoksin (B6 vitamini) ile vasküler komplikasyonlarda %50 azalma saptanmış, tedaviye dirençli hastalarda B12 vitamini ve folik asit ile yanıt alınmıştır. Literatürde yüksek doz folik asit (15 mg/gün) ve pridoksin (750 mg/gün) ile gebelik oluşmuş vakalar vardır (131,132).

## 6.SONUÇLAR

Gebelikte fizyolojik olarak prokoagolan koagulasyon faktörleri artar, koagulasyon doğal inhibitörlerinde değişiklikler olur, fibrinolitik sistemde azalma meydana gelir. Amaç peripartum kanamalara karşı savunma mekanizması oluşturmaktır. Prokoagulan faktörlerden FI, FVII, FVIII, FIX ve FX artarken, FII, FV ve FXII ya değişmez veya hafif bir artış gösterir. Faktör XI ve FXIII seviyeleri azalır. Gebelik süresince kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değişmez. PT, aPTT ve trombin zamanı normal aralıklarda olmasına rağmen gebelik öncesi değerlere göre hafif azalır. Bu değişiklikler postpartum ikinci haftada normale döner (85,133).

Gebelik kendi başına hiperkoagülabiliteye zemin hazırlayan bir durumdur. Trombofilisi olan gebede ise tromboz, olumsuz maternal ve fetal risk daha da artmıştır. Fertilize yumurtanın uterin implantasyonundan doğuma kadar geçen süre zarfında meydana gelecek olası bir tromboz ve veya uteroplasental akım yetersizliği başarısız bir gebelik ile sonuçlanır (52,84).

Trombofili ile tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda bu duruma sebep olarak bozulmuş hemostaz ve anormal plasental vaskülarizasyonunu oluşturduğu fetomaternal dolaşım yetersizliği olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak ablasyo plasenta, IUGG, preeklampsi ve fetal kayıp ile sonuçlanan gebelikler oluşabilmektedir (134,135).

Hastanemiz Hematoloji Kliniğine tekrarlayan gebelik kayıplarının sebebinin araştırılması sebebiyle başvuran hastalar trombofili paneli ile değerlendirildi ve şu sonuçlara varıldı;

Tekrarlayan gebelik kaybı olan 123 hastada en sık MTHFR C677T heterozigot mutasyonu (62 hastada, %50,4), ikinci sıklıkla MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu

(55 hasta, %44.7), üçüncü sıklıkla ise PAI heterozigot mutasyonu (33 hasta, %26.8) saptanmıştır.

En az iki sağlıklı doğum yapmış ve hiç gebelik kaybı olan 25 hastalık kontrol grubunda en sık MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu (12 hasta, %48,0), ikinci sıklıkla MTHFR C677T heterozigot mutasyonu (9 hasta, %36,0) saptandı.

Her iki grup MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyon yönünden değerlendirildiğinde istatistikse anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0.348$ ,  $p=0.911$ )

Her iki grup FVL 1691 ve PT G20210A mutasyonları yönünden değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.528$ ,  $p=0.0001$ ).

PAI-1 mutasyonu varlığı yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). Grup 1'de %51,2 normal, %26,8 heterozigot, %22 homozigot mutasyon saptanırken, grup 2'de %96 normal, %4 heterozigot saptanmıştır.

İki grup arasında yaş ortalaması olarak fark yoktu ( $p=0.983$ ). Gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamda farklı olmadığı görüldü. Protrombin G20210A mutasyonu ( $p= 0.661$ ), Faktör V 1691 mutasyonu ( $p=0.528$ ), MTHFR C677T mutasyonu ( $p=0.348$ ), MTHFR A1298C mutasyonu ( $p=0.911$ ) değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Baktığımız trombofili mutasyonlarını tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili bulmasak da, yapılan çalışmalarda görülmüştür ki antitrombolitik tedavi ile başarılı gebelikler oluşmaktadır (129,130). Bu da bize koagülasyon basamaklarında henüz tanımlanmamış mutasyonlar ve/veya patolojiler olabileceğini düşündürmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:243-59.
2. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996;41:836.
3. Guideline: Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
4. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. 2000; *Eur J Hum Genet*, 8:725-729.
5. Sibani S, Christensen B, O'ferrall E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat*, 2000;15: 280-287.
6. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med*, 2001;24:56-59.2.
7. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR, et al. Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr*, 2002;132:24665-24709.
8. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*, 1998;64: 169-172.
9. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci*, 1998;95:13217-13220.
10. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev*, 2000;58:205-217.

11. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy .Am J Obstet Gynecol 1999;24; 733-6.
12. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. Nature Genetics 1994; 7: 195-200.
13. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Boers J. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. Am J Hum Genet 1996; 58: 35– 41.
14. Ergul E, Akpınar G, Sazci A. MTHFR gene polymorphisms in four ethnic groups in Turkey . American Journal Of Human Genetics, American Society Of Human Genetics, 75, 2998 Suppl, (2004).
15. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The frequency of Factor V Leiden and concomitance of Factor V Leiden with Prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. Clin Appl Thromb Hemost. 2007 Apr;13(2):166-71.
16. Karakus Z. Venöz trombozlu, myokard infarktüsülü ve serebral infarktüsülü genç hastalarda kalıtsaltrombofilik faktörlerin değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 2003.
17. Gulec S, Aras O, Akar E, Tutar E, Omurlu K, Avcı F. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism And Risk Of Premature Myocardial Infarction. Clin Cardiol 2001; 24(4): 281-4.
18. Tepeli E, Müslümanoğlu MH, Uludağ A, Atlı E, Uzun D, Artan S. Eskişehir İlinde İdiyopatik Tekrarlayan Gebelik Kayıpları İle Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C Polimorfizmleri Arasındaki İlişki. Osmangazi Tıp Dergisi 2007; 29: 1-11.
19. Yahya BÜYÜKAŞIK Dissemine İntravasküler Koagülasyon. Yoğun Bakım Dergisi; 2004;4(1):5-12.

20. Aird WC. Vaskular Bed-Spesific Hemostazis: Role Of Endothelium İn Sepsis Pathogenesis. Clin care Med 2001;29(Suppl):S28-S35.
21. Demir M. Hemostazın Değişen Yüzü. Ed. Kaan Kavaklı, 6. Ulusal Hematoloji Kongre Kitabı 2009;16-22.
22. JWM Heemskerk, EM Bevers, T Lindhout. Platelet Activation And Blood Coagulation. Thromb Haemost 2002;88:186-93.
23. Key N, Makris M, O'Shaughnessy D, Lillicrap D. Practical Hemostasis And Thrombosis. Second Edition, Wiley-Black well 2009 .
24. Ragni MV, Kessler CM, Lozier JN, Clinical Aspects And Therapy For Hemophilia.: Hematology, Basic Principles and Practise, 2009:1911-1930.
25. Key N, Makris M, O'Shaughnessy D, Lillicrap D. Practical Hemostasis And Thrombosis. Second Edition, Wiley-Black well 2009.
26. Aird WC. Vaskular Bed-Specific Hemostasis . J Thromb Haemost 2007;5(suppl 1):283-292.
27. Kolde HJ. Haemostasis: Physiology, Pathology, Diagnosis. Second Edition Phantapharm Ltd. Basel, Switzerland 2004.
28. Esmon CT. The Protein C Pathway. Chest. 2003 Sep;124(3 Suppl):26S-32S.
29. Porand D, Singer CRJ, Baglin T, Dokal I. Oxford Handbook Of Clinical Haematology. Third Edition. Oxford University Press Oxford 2009.
30. Prisco D, Ciuti G, Falciari M. Hemostatic Changes İn Normal Pregnancy Haematologica Reports 2005; 1(issue 10):November 2005).
31. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommendations On Testing For Thrombophilia İn Venous Thromboembolic Disease: A French Consensus Guideline. Journal des Maladies Vasculaires 2009; 34: 156—203.

32. American College Of Obstetricians And Gynecologists (ACOG). Inherited Thrombophilias In Pregnancy. Washington (DC):American College Of Obstetricians And Gynecologists (ACOG); 2010 Jul. 11 p. ACOG practice bulletin; no. 113.

33. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID at all. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, Volume 348, Issue 9032, Pages 913 - 916, 5 October 1996.

34. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353: 1167, 1999. .

35. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M: Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes And Management. *Blood* 87: 3531, 1996.

36. Adiguzel C, Iqbal O, Demir M, Fareed J. European Community And US-FDA Approval Of Recombinant Human Antithrombin Produced In Genetically Altered Goats. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis* 2009, 15(6):645-651.

37. Kobayashi T. Antithrombin Abnormalities And Perinatal Management. *Curr Drug Targets*. 2005 Aug;6(5):559-66.

38. Dahlback B. The Protein C Anticoagulant System: Inherited Defects As Basis For Venous Thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1.

39. Bauer K. Hypercoagulable States. *Hematology basic principles and practice*, 5th ed. Churchill Livingstone, China, 2009:2021-41.

40. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA Coagulation, Inflammation, And Apoptosis: Different Roles For Protein S And The Protein S-C4b Binding Protein Complex. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1192-201. Epub 2003 Aug 7.

41. D'Angelo A, D'Angelo S.V. Protein S Deficiency. doi: 10.3324/haematol.12691 *haematol* April 1, 2008 vol. 93 no. 4 498-501.

42. Tharakan T, Baxi LV, Diuguid D. Protein S deficiency in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 141.

43. 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 Nov 15;88(10):3698-703.
44. Yilmazer M, Kurtay G, Akar N, Sönmezer M. Gebelik ve Puerperium Döneminde Tromboemboli Gelişen Hastalarda Protrombin G20210A Mutasyonu ve Klinik Önemi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2000;10(4):239-43.
45. Van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, Veldkamp RF, van Herwerden LA, Bogers AJ. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: A 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36(3):878-883.
46. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E. Prothrombin gene G20210A mutation in Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249.
47. Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S. Prothrombin G20210A gene mutation with lightcycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in southeast of Turkey. *Heart Vessels* 2004; 19: 164.
48. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol*. 1999 Nov;14(11):749-51.
49. Bagheri M, Rad IA, Nanbakhsh F. Factor V Leiden G1691A and factor II G20210A point mutations and pregnancy in North-West of Iran. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Nov;284(5):1311-5.
50. Gürgey A, Hıcsönmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol*. 1998 Oct;59(2):179-80.
51. Kupherminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placenta, and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(11): 963-7. 46.

52. Rey E, Kahn SR, David M, Shier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361): 901-8.
53. Halilođlu B. Açıklanamayan tek bir 3. trimester fetal kayıp olgularında Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun yeri. Uzmanlık tezi, Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Ankara 2004.
54. Segers, K., Dahlback, B., Nicolaes, A.F.2007. Coagulation Factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*, 98;530–542.
55. Uçar F, Ovalı E, Önder E, Deger O, Özdemir F. Faktör V Leiden Biyokimyası, Genetigi, Risk Grupları ve Moleküler Düzeyde Tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001;6: 60 -65.
56. Hohlagschwandtner M, Tempfer C. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003; 3: 79. 40) Griffin JH. Control of coagulation reactions. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000: 1435-49.
57. Cripe, L.D., Moore, K. D., Kane, W.D.,H.1992. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry*, 31;3777-785.
58. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 7: 364-369.
59. Silan, F., Zafer, C.2004. Faktör V Leiden Mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 1;33–36.
60. Lynette A. Factor V Leiden. *J Perinat Noenat Nurs* 2003; 17: 190-195.
61. Younis JS. Thrombophilia and recurrent fetal loss-related? *Fertil Steril* 2000; 73: 652-654.
62. Akar, N., Akar, E., Dalgın, G., Sözüöz, A., Ömürlü, K., Cin, Ş. 1997. Frequency of Factor V(1691 G-A) mutations in Turkish populations. *Thromb. Haemost*,78;1527–1528.

63. Dikmen M.2004. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci ,24; 645-652.
64. Altuntas N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocystein levels in Turkish children. Turkish J. Hematology.2004,21(2); 79-82.
65. Seshadri, N., Robinson, K.2000. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. Med Clin of North America, 84; 215–237.
66. Ueland, P.M., Refsum, H. ,Beresford, S.A.A., Vollset, S.E.2000. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. Am J Clin Nutr, 72;324–32.
67. Jacob, A. 2000. Folate, Dna Methylation, And Gene Expression: Factors Of Nature And Nurture. Am J Clin Nutr, 72; 903–904. .
68. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc 1994; 69:144.
69. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clin Proc 1994; 69:181.
70. Anthony CA. Megaloblastic anemias. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 2nd ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingston, New York 1995. p.552.
71. Morris JK, Wald NJ. Quantifying the decline in the birth prevalence of neural tube defects in England and Wales. J Med Screen 1999; 6:182.
72. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. N Engl J Med 1999; 341:1485.
73. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis.N Engl J Med 338:1042,1998.).
74. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Jun;17(3):459-69.

75. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Boers J. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35– 41. .

76. Frosst P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.

77. Kang, S. S., Passen, E. L, Ruggie, N., Wong, P. W. K., and Sora H. 1993. Thermolabile defect of metylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation*, 88: 1463–1469.

78. Wilcken, B. Bamforth, F. Li, Z. Zhu, H. Ritvanen, A. Renlund, M. 2003. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet*, 40(8);6.

79. Patti G., Fosaati, C., Nusca, A., Mega, S., Pasceri, V., Ambrosio, D.A., Gianneti, B., Annibali, O., Avvisati, G., Sciascia, D.G. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genetic polymorphism and late infarct- related coronary artery patency. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 May;27(4):413-20.

80. Bourouba, R., Houcher, B., Djabi, F., Eğin, Y., Akar, N. The prevalence of Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C-T, Factor V 1691 G-A and Prothrombin 20210 G-A Mutations in Healthy Populations in Setifi, Algeria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Oct;15(5):529-34.

81. Bayram B, Kılıççı Ç, Bozarı S, Önlü H, Şahin F. Muş İlinde Tekrarlayan Gebelik Kayıpları İle Mthfr C677t ve A1298c ve PAI-1-1 4g/5g Polimorfizmleri Arasındaki İlişki ve Alel Frekansları. *Kocatepe Tıp Dergisi*, Cilt 12, No:2, Mayıs 2011.

82. Canda MT, Demir N, Sezer O. Impact of Factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations on infant birth weight in women with recurrent fetal loss and women with successful pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39-3.



83. Bick RL, Kaplan H: Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. *Med Clin North Am*, 82:409, 1998.
84. Saring G, Hoffman R, Younis J. Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with the late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 342-345.
85. Gordon MJ: Maternal physiology in pregnancy. In Gabbe GG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies*. 4th ed. 2002: 63-92.
86. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46: 1270-1274.
87. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1042-8.
88. Van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Monnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG* 2000; 107: 785-791.
89. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Falt G, Lessing JB. Increased frequency of the genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 9-13.
90. de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Nov;104(11):1248-54.
91. Pandey K, Dubay P, Bhagoliwal A, Gupta N, Tyagi G. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for IUGR. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Aug;62(4):406-8.
92. Gadhok AK, Sinha M, Khunteta R, Vardey SK, Upadhyaya C, Sharma TK, Jha M. Serum homocysteine level and its association with folic acid and vitamin B12 in

the third trimester of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. Clin Lab. 2011;5.

93. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2005;192: 694-708.

94. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degré S, Fournet P, Marpeau L. Thrombophilia and fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Mar 15;113(1):36-40.

95. Gibson CS, MacLennan AH, Janssen NG, Kist WJ, Hague WM, Haan EA, Goldwater PN, Priest K, Dekker GA; South Australian Cerebral Palsy Research Group. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2006 Apr;194(4):947.e1-10.

96. Duhl AJ. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (5): 457.e1-21.

97. Müngen E. Trombofili profilaksisinde ve tedavisinde temel prensipler 2008; 46-56.

98. Türk hematoloji derneği Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu Ulusal tedavi rehberi 2011; 20-24.).

99. Deren Ö. Gebelikte tromboemboli yönetimi ve antikoagülan kullanımı. Öncü Basımevi, Ankara,2008, p15-33.

100. Louise B, Hannah C. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. Best Pract ResClin Obstet Gynaecol 2003; 17: 471-489.

101. Kupfermanc MJ, Fait G, Ariel M. Low Molecular-Weight Heparin for the prevention of obstetrics complications in women with thrombophilias. Hypertension in pregnancy 2001; 20: 35-44.

102. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profeksi ve Tedavi Kılavuzu – 2010.

103. Özdemir E.D., Çağlar G.S., Öztaş E., Cengiz S.D. Hereditör Trombofili Tanısı Alan Hastalarda Aspirin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi ile Gebelik Sonuçları. Yeni Tıp Dergisi 2011;28(2):87-91.

104. Jamer AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. Obstet Gynecol Surv. 2008 jan; 63(1): 49-57.

105. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Haemost 2009;7(1):5.

106. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(7):689-692.

107. Arseven O, Sevinç C, Alatafl F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10(Ek 11):1-46.

108. Rodie V, Stewart FM, Thomson AJ. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood July 15, 2005 vol. 106 no. 2 401-407.

109. Shoenfeld Y, Blank M, Sherer Y. Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome lessons from animal models. Eur J Clin Invest 2001; 31: 736-740.

110. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. Defect of methylenetetrahydrofolate reductase in a patient with ten habitual miscarriages: a case report. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(4):556-8.

111. Yıldız G, Yavuzcan A, Yıldız P, Süer N, Tandogan N. Inherited Thrombophilia With Recurrent Pregnancy Loss In Turkish Women--A Real Phenomenon?. Ginekol Pol. 2012 Aug;83(8):598-603.

112. Saatçi Ç, Öner G, Tasdemir Ş, Kıraz A, Ozkul Y ve ark. Tekrarlayan gebelik kayıplarında trombofili için genetik belirteçler ve parental karyotipleme. J Turkish German Gynecol Assoc. Yıl: 2008 Cilt: 9 Sayı: 3 139-143

113. Özdemir S, Balcı O, Göktepe H, Görkemli H, Taşçı E, Acar H. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2010;20(3):93-97.

114. Demircan S. S, Küçük M, Odabaşı A.R., Yüksel H, Bozkurt G, Coşkun S, Tepedelen E, Aydın A. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Metilentetrahidrofolat Redüktaz (C677T, A1298C) Faktör V Leiden (G1691A) ve Protrombin (G2 21 A) Gen Mutasyonları Sıklığı ve İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2011;21(3):175-83.

115. Kovalevsky G, Garcia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta analysis. Arch of Int Med. 164(5):558-63.

116. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost. 2008 Apr; 6(4): 632-7.

117. Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Brennecke SP. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Feb; 91(2): 250-5.

118. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Wenstrom K. et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Obstet Gynecol. 2010 Jan;115(1):14-20.

119. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. BJOG 2001, 108(12):1251-1254.

120. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1633-7.

121. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):58-62.
122. Lindoff C, Ingermarsson I, Martinsson G. Preeclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60.
123. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.
124. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, Rasi V, Paunio M. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth--a population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2010 Jun;125(6):505-10.
125. Resch B, Gallistl S, Kutschera J, Mannhalter C, Muntean W, Mueller WD. Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Sep 30;116(17-18):622-6.
126. Dizon-Townson D, Hutchison C, Silver R, Branch DW, Ward K: The factor V Leiden mutation which predisposes to thrombosis is not common in patients with antiphospholipid syndrome. *Thrombosis and Hemostasis*, 1995; 74(4):1029-1031.
127. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005 Jan;105(1):182-92.
128. Zahed, Laila F. Rayes, Roni F. Mahfouz, Rami A. Taher, Ali T. Maarouf, Huda H. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. *Am J of Obstetrics and Gynecology* vol. 195 issue 4 October, 2006. p. 1114-1118.
129. Sanson B, Lensing A, Prins M et al: Safety of low-molecularweight heparin in 82 pregnancy. *Thromb Haemost*, 81 :668-672, 1999.
130. Gris J, Neveu S, Tailland M et al: Use of low-molecular weight heparin (Enoxaparin) or of a phenformin-like substance (Moroxydine Chloride) in primary early

recurrent aborters with an imPAI-1red fibrinolytic capacity. *Thromb Haemost*,73: 362-367, 1995.

131. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th. edn. New York: McGraw-Hill, 1279-327.

132. Quim L, Mercier E, Bellet H et al: Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril* ,75:823- 825, 2001.

133. Gordon MC (2002) *Maternal Physiology in Pregnancy*. In: Gabbe SG, J.R. Niebyl, J.L. Simpson (ed) *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 63-91

134. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1:111.

135. Brenner B. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006.

