

# UZMANLIK TEZİ

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

PLASENTAL TROMBOKSAN A2 RESEPTÖR DÜZEYİNİN  
GEBELİK PROGNOZUNA ETKİSİ

Dr. İslim ÖZBEY

Yrd. Doç. Dr. Kahraman ÜLKER

Tez Danışmanı

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Bilim Uzmanlığı

2012

# ÖNSÖZ

Eğitimimde emeği geçen başta tez hocam Kahraman ÜLKER olmak üzere  
herkese teşekkür ederim...

---

---

## İÇİNDEKİLER

---

---

ÖNSÖZ.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
TABLO DİZİNİ.....	7
ŞEKİL DİZİNİ.....	8
1- AMAÇ VE KAPSAM.....	9
2- GENEL BİLGİ.....	11
2.1. GİRİŞ.....	11
2.1.A SPORADİK ABORTUS.....	12
2.1.B HABİTUAL ABORTUS.....	17
2.2.DÜŞÜKLERDE SINIFLAMA.....	22
2.3.SIKLIK.....	26
2.4.ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA SEMPTOM VE BULGULAR.....	27
2.5.ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA TANISAL YAKLAŞIM.....	29
2.6.ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA TEDAVİ.....	30
3.HEMOSTAZ MEKANİZMASI.....	32
3.1.PROTROMBİN AKTİVETÖRÜNÜN OLUŞMASI.....	32
3.2.PROTROMBİNİN TROMBİNE ÇEVRİLMESİ.....	34
3.3.FİBRİNOJENİN FİBRİNE DÖNÜŞMESİ.....	34
3.4.FİBRİNOLİZ.....	35
3.5.GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	36
3.6.HEREDİTER TROMBOFİLİYE NEDEN OLAN BAŞLICA BOZUKLUKLAR.....	39
3.6.1 ANTİTROMBİN III EKSİKLİĞİ.....	39

---

---

3.6.2. PROTEİN C EKSİKLİĞİ.....	40
3.6.3.PROTEİN S EKSİKLİĞİ.....	40
3.6.4.AKTİVE PROTEİN C RESİZTANSI.....	41
3.6.5.HİPERPROTROMBİNEMİ.....	43
3.6.6.HİPERHOMOSİSTENEMİ.....	43
3.7.TROMBOKSAN A2.....	45
4.İMLANTASYONDA MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER.....	50
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
6.BULGULAR.....	60
7.TARTIŞMA.....	66
8.SONUÇLAR.....	70
9.ÖZET.....	71
10.ABSTRACT.....	73
11.KAYNAKLAR.....	75

---

---

---

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

---

---

<b>Bhcg</b>	: İnsan (Human) koryonik gonodotropini
<b>OD</b>	: Otozomal dominant
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Tromboksan a <sub>2</sub>
<b>COX1-2</b>	: Siklooksijenaz
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>AA</b>	: Araşidonik asit
<b>FVL</b>	: Faktör V Leiden
<b>MTHFR</b>	: Metil Tetrahidrofolat Redüktaz
<b>AT III</b>	: Antitrombin 3
<b>APC</b>	: Aktive Protein C
<b>APCR</b>	: Aktive Protein C Rezistansı
<b>APA</b>	: Antifosfolipit antikoru
<b>LAC</b>	: Lupus antikoagulanı
<b>ACL</b>	: Antikardiolipin Antikorlar
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>LE</b>	: Luminal epitelyum
<b>TE</b>	: Trofoektoderm
<b>DES</b>	: Dietilstilbestrol
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

---

## TABLO DİZİNİ

Tablo 5.1.	: İmmünohistokimyasal boyama prosedürü.....	59
Tablo 6.1.	: Belirtici istatistikler.....	60
Tablo 6.2.	: Tromboksan A <sub>2</sub> reseptör seviyeleriyle karşılaştırılması. ....	64
Tablo 6.3	: Tromboksan A <sub>2</sub> reseptörlerinin boya tutma seviyelerine göre grupların Karşılaştırılması.....	65

## ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 2.1** : Konjenital uterus anomalilerin önemli tipleri ..... 20

**Şekil 3.1** : Araşidonik asit metabolizması ..... 45

**Şekil 4.1** : İmplantasyonun erken ve geç dönemlerinde blastosit ve zona pellisuda ..... 52

**Şekil 4.2** : Plasentasyon dönem. Sinsityotrofoblastlar spiral arterler ile temas halinde 55

**Şekil 6.1** : Spontan (istemsiz)düşük grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 3 şiddetinde membranöz boyanma ..... 61

**Şekil 6.2** : Spontan (istemsiz )düşük grubunda desidua da 3 ( şiddetli) boyanma ..... 62

**Şekil 6.3** : Kontrol grubun da Endometrial epitelyum de 3 (şiddetli) boyanma Plasental villuslardaki trofoblastlarda 2 şiddetinde ( orta ) membranöz boyanma ..... 65



## 1-AMAÇ VE KAPSAM

Spontan gebelik kaybı gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur. İnsan gebeliklerinin yaklaşık %70'i canlılık kazanamaz ve tahminen %50'si geciken ilk menstruasyondan önce kaybedilir. Klinik olarak fark edilen gebeliklerin de %15'i 20 haftadan önce kayıpla sonuçlanır ( 1 ). Erken gebelik kaybı hekim ve hasta için moral bozucu ve endişeye neden olan bir olaydır. Plazma veya idrarda günlük Human koryonik gonodotrpın ( hCG ) monitorizasyonu ile tüm gebeliklerin %39'unun implantasyon sonrası kaybedildiği gösterilmiştir ( 2 ).

Tekrarlayan gebelik kayıpları, kadınların %1-2'sini etkileyen, etiolojisinde birçok faktörün suçlandığı, bununla birlikte %40-50 oranında sebebin bulunamadığı önemli jinekolojik problemlerden biridir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, birbirini takip eden 2 ya da daha fazla gebeliğin 20 haftadan önce, fetal ağırlığın 500 grama ulaşmadan kendiliğinden sonlanmasıdır. Ektopik ve molar gebelikler bu gruba alınmazlar ( 3, 4 ). Tüm gebeliklerin düşük ile sonlanması birincil, gebeliğin bir kez başarılı olarak sonlanmasından sonra tekrarlayan düşükler olması ise ikincil olarak adlandırılır ( 5 ).

Araşyonik asitten (AA) siklooksijenaz enzimiyle prostoglandin endoperoksidaz H2 yolağından Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) oluşur.(6) TxA<sub>2</sub> büyük çoğunluğu trombositler tarafından sentezlenen trombositlerin agregasyon ve adezyonunu sağlayan, kan damarlarının kontraksiyonunu sağlayan kısa etkili maddelerdir (7). Spesifik memeban reseptörleri aracılığıyla etki ederler. Kısa etkili olması nedeniyle muhtemel etkisi; spesifik membran resptörleri düzeyleri ölçülerek anlaşılmaya çalışılmaktadır (8-11).

TxA<sub>2</sub>; büyük çoğunluğu trombositlerde olmak üzere, vasküler ve bronşial düz kas hücreleri, glomerüler mezankimal hücreleri, megakaryositler (8-16) tesbit edilmiştir.

İnsan uterusunda TxA<sub>2</sub> sentezlenerek normal menstrüsyonda, dismenorede, myometrial kontraksiyonda ve endometrial kanser de etkili olduğu tahmin edilmektedir (17-22).

TxA<sub>2</sub> reseptörü için; insan ve hayvan uterusun da yapılan çalışma da TxA<sub>2</sub> reseptör proteini; endometrial stroma ve bez hücreleri, myometrial hücrelerde ve uterus kan damarlarında (damar endoteli) tesbit edilmiştir (23, 24, 25-27).

Preeklampsi vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve azaltılmış uteroplasental kan akımı erken doğum, perinatal morbitide ve mortalitede katkıda bulunan hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile ilgili geç gebelik hastalığıdır. Artan TxA<sub>2</sub> ve /veya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) azalması bu hastalığın nedensel faktörleri olarak suçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda normal gebelik ve preeklampitik gebelerde plasenta ve desidua dokusundaki Tromboksan A<sub>2</sub> sentezi ve miktarı normal gebeliğe göre fazla bulunmuş ve vazokonstriksiyona neden olarak preeklampsiye zemin hazırlandığı düşünülmüştür (28).

Biz çalışmamızda bu bulgulardan yola çıkarak düşük etiyojisini açıklamada plasenta ve desidua dokusundaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyinin abortus üzerine nasıl bir etki yaptığını araştırmayı amaçladık. Başvuran spontan abortus (missed, komplet veya inkomplet) ve istemli abortus olgularında plasenta ve desidua dokusundaki TxA<sub>2</sub> reseptör düzeyini immunohistokimyasal yöntemle belirleyerek, karşılaştırmayı planladık.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 GİRİŞ

Kendiliğinden düşükler, düşük için ilaç verilmeden gelişen gebelik kayıplarını ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Fetusun dış ortamda varlığını sürdürebilecek bir olgunluğa ulaşmasından önce gerçekleşen tüm gebelik kayıpları için kullanılan geniş yelpazeli bir terimdir. Genetik nedenlerle embriyonun hiç gelişmediği ve gebeliğin çok erken döneminde rastlanan bir kayıptan; embriyonun tamamen normal olduğu ancak servikal yetmezlik nedeniyle daha geç dönemde rastlanan bir kayba kadar patogenezleri bir birlerinden çok farklı ama sonuçları aynı olan durumları anlatmak için kullanılır. Ektopik ve molar gebelikler yüzünden sonlanan gebeliklerin de bu başlığın dışında tutulması gereklidir.

Kendiliğinden düşük, son menstrüel kanamanın ilk günü temel alınarak 20. gebelik haftasından önce; 500 gramdan daha küçük embriyo veya fetüs ile eklerinin tamamının ya da bir kısmının, mekanik ya da farmakolojik bir girişim olmaksızın uterus dışına atılması olayına denilmektedir (29). Kendiliğinden düşük sık gözlenen bir durumdur. Son menstrüasyon tarihinden itibaren, klinik olarak tespit edilen gebeliklerin %15'i düşük ile sonuçlanır. Gebelik kayıplarının çoğunluğu klinik olarak tanımlanamaz (30).

Erken gebelik kayıplarının birçoğunda olay beklenen adetten önce ya da adet sırasında olduğu için annenin fark etmesi mümkün olmaz. Fark edilen gebeliklerin de %15-20 kadarı kendiliğinden düşük ya da ektopik gebelik gibi tanılarla kaybedilir. Gebelik isteyen çiftlerin yaklaşık %5'i iki ardışık gebelik kaybı yaşarken, üç ya da daha fazla kayıp yaşayan ailelerin oranı %1 civarındadır (31).

Abortusları (düşükleri) iki ana başlık altında incelemek mümkündür. Bunlar:

1. Spontan abortus
2. Provake abortus'dur.

## 1. Spontan Abortus

Hastanın kendisi veya bir başkası tarafından uygulanan provoke abortusların dışında kalan bütün abortuslar, spontan abortuslar olarak adlandırılır.

Erken gebelik kayıpları, mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın gebeliğin 20. haftasından önce sonlanmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. 12.gebelik haftasına kadar olan abortuslara erken abortus, 12–20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar ise geç abortus olarak adlandırılmaktadır (30). 1977 yılında dünya sağlık örgütü (WHO), gebelik ürününü ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. Gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha küçük embriyo veya fetüs ile eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir (31).

Özellikle etyolojilerdeki farklılık nedeniyle spontan abortusları iki başlık altında incelemek daha uygun olur. Bunlar:

A. Sporadik abortuslar

B. Habituel abortuslar'dır (tekrarlayan düşükler).

### 2.1.A. Sporadik Abortuslar

Sporadik abortuslar altta yatan kronik bir patolojinin olmadığı durumlardır. Spontan abortusların çok büyük bir kısmını oluştururlar (% 97-99).

İnsidans

Popülasyonda klinik olarak saptanabilen abortus oranı %10-15'dir (32). Yaş ilerledikçe klinik abortus oranı %20'ye yaklaşmaktadır. Ülkemizde tahmini rakamlara göre yılda 1 milyonun üzerinde spontan abortus olmaktadır. Ancak abortus oranını tam olarak söyleyebilmek mümkün değildir. Çünkü çok erken dönemde ortaya çıkan düşüklerin klinik olarak tanınma şansları yoktur. 2-3 haftalık iken kaybedilen embriyolar kadın tarafından basit bir adet düzensizliği olarak yorumlanır, bunlara menstrüel

düşükler denir. Çok erken gebelikleri saptayabilen hassas gebelik testleri kullanıldığında gebeliklerin yaklaşık % 40-50'sinin abortusla sonuçlandığı iddia edilmiştir. (33, 34)

Sporadik düşüklerin yaklaşık % 80'i gebeliğin ilk 12 haftasında olmaktadır ve erken gebelikteki bu düşüklerin neredeyse %70'i kromozom bozukluklarına bağlıdır (35). Klinik olarak tanımlanan düşük 20 yaşından genç kadınların yalnızca %12'sinde olurken, insidans 40 yaşından büyüklerde %26'ya yükselir. 40 yaşüstü kadınlarda tüm düşük riski (fark edilen ve fark edilmeyen) yaklaşık %75'tir. Bu hastaların bir bölümünde eğer erken dönemde hassas gebelik testleri kullanılırsa gebelik testi pozitif bulunabilir. Pek çok yazar tarafından bu gebelikler yalnızca biyokimyasal olarak saptandığından kimyasal gebelik olarak adlandırılmaktadırlar. Bu dönemdeki gebelik kayıplarını spontan abortus olarak kabul edenler olduğu gibi, bunları preimplantasyon veya erken postimplantasyon gebelikleri olarak adlandıranlar vardır.

#### Patogenezi

Abortusların çoğu embriyo öldükten 1-3 hafta sonra gerçekleşir. Desidua bazalise kanama vardır. İmplantasyon yerinde nekroz ve inflamasyon olur. Gebelik kesesi implantasyon alanından kısmen ya da tamamen ayrılır ve bu durum uterus içinde yabancı cisim olarak algılanıp uterus kramplarına yol açar, serviks açılır, gebelik ürünü dışarıya atılır. Gebelik kesesi açılınca küçük masere bir fetus ve etrafında sıvı saptanır. Bazen de kese içinde fetus görülmez (blighted ovum – anembriyonik gebelik) (33, 34, 36). Tüm abortuslarda plasental villuslarda hidropik dejenerasyon vardır. Bazen amnios sıvısı absorbe olur, fetus kurur ve bası altında kalarak parşömene benzer (fetus papiraceus) hal alır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır (33).

#### **Etiyoloji**

Sporadik abortuslarda etyolojiyi fetüse ait nedenler, anneye ait nedenler ve paternal nedenler olarak üçe ayırabiliriz.

### **FetüŖe Ait Nedenler:**

İlk 6-8 haftadaki spontan abortusların %50-80'inde fetüŖe ait bir genetik bozukluk ya da bir malformasyon saptanmaktadır. 8-12. haftalar arasında bu oran %25'e düşer. Ortalama olarak ilk trimester düşüklerinde kromozom bozukluğu ve ona bağlı malformasyon oranı %50'dir. Erken düşüklerde atılan gebelik kesesi incelenirse sık olarak kese içinde gözle görülebilir bir embriyo bulunamaz. Buna daha önce belirtildiği gibi "blighted ovum" denilmektedir. Yapılan mikroskopik diseksiyonlarda bazen çok küçük ve anormal embriyolar tespit edilebilmektedir. Malformasyonu olan fetüsler geç gebelik haftalarında bile olsa uterus dışına atılmaya eğilimlidir (33, 34).

### **1- Malformasyonlar**

Malformasyonun nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber normal trofoblastların implantasyonunda ortaya çıkan bir bozukluk olduğu düşünölmektedir. Maternal viral hastalıkların ve sitotoksik ilaçların implantasyonu bozduğu iddia edilir. Ovum ve spermatozoadaki bir genetik bozukluğu malformasyonların nedeni olabileceği ileri sürölmüştür (36, 37).

### **2- Kromozom ve Gen Bozuklukları**

Canlı doğan 200 bebekten bir tanesinde kromozom bozukluğu vardır. Zigotlardaki gerçek kromozom bozukluğu oranı çok daha fazladır. Ancak kromozom bozukluğu olan zigotların %90'dan daha fazlası atılır. Bu doğal seleksiyonla toplumdaki bozukluğu oranı düşürölmeye çalışılır (38).

Kromozom bozuklukları: Daha çok anöploid (sayısal bozukluk) tipte kromozom anomalisine rastlanır. İlk trimester düşüklerinde en çok rastlanan kromozom bozukluğu trizomidir. Kromozom anomalilerinin yaklaşık %50'sini otozomal trizomi oluşturur (trizomi 13, 16, 18, 21, 22 ). Bunu %20 vakada monozomi-X (45 XO), %15 vakada triploidi (3n kromozom sayısı) ve %5 vakada tetraploidi (4n kromozom sayısı) izler. Trizomiye yol açan temel mekanizma "non-disjunction"dır (mayoz sırasında kromozom çiftlerinin ayrılamaması). Ayrıca anne ya da babada dengeli translokasyon veya

dengeli kromozomal inversiyon da otozomal trizomiye yol açabilir. Trizomi riski annenin yaşı arttıkça artar (39). Triploidi de ise neden genellikle ovumun iki sperm ile döllenmesidir. Burada plasentada hidropik dejenerasyon (molar değişim) görülür. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Ancak kromozom bozukluklarının nasıl abortusa yol açtığı henüz kesin bilinmemektedir. Mitozun bazen durumu bozduğu iddia edilmektedir. Embriyo, trofoblast ve desiduada hızla artan hücre kitlesinin nükleik asidinin yapımında gerekli olan maddelerin eksikliğine neden olduğu ileri sürülmüştür (folik asit ve protein eksikliği, vitamin B-12 vb.) (39).

Gen bozuklukları: İzole bir mutasyon ya da poligenik (birden fazla sayıda genin beraberce bozuk olması) faktörler kromozom yapısını değiştirmeden genetik bozukluğuna yol açabilirler (öplid bozukluk). Bu durum daha geç haftalarda düşük yapar ve maternal yaş arttıkça risk artar (38).

### **3- Fetal anoksi**

Annenin böbrek hastalıkları ve hipertansiyonu, dekolman, sirkumvallat plasenta, plasenta previa, molar hastalık ve plasentanın infeksiyonları plasenta dolaşımını bozarak fetal anoksiye yol açarlar. Umbilikal kordonda meydana gelen düğümler ani fetal kayıplara neden olur. Annenin kalp, akciğer hastalıkları ve ciddi anemisi fetal anoksi yaratır (33).

### **4- Fetal anemi:**

RH kan grubu uyumsuzluğu anemi ve kalp yetmezliği yaratarak 2. trimesterde düşüğe neden olabilir (33).

### **Maternal Faktörler:**

Akut sistemik infeksiyonlar spontan abortusa yol açabilir. Listeria, vibrio ve salmonella ile olan infeksiyonlarda abortus oluşabileceği iddia edilir. TORCHES (Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs,

Herpes tip 2, Sifiliz) akut infeksiyonları ilk trimesterde geçirilirse abortusa yol açabilirler. Akut infeksiyonu tanıma kriteri infektif ajana karşı özgün immünglobulin'nin M (Rubella IgM, CMV IgM) uygun gebelik haftasında kordon kanında yüksek olarak saptanmasıdır. Bir gebe kadında bir patojen ajana karşı immünoglobulin G'nin (IgG) saptanması ise sadece o ajanla daha önceden karşılaşmış olduğunu ve organizmanın bir yanıt oluşturduğunu gösterir. Annenin aktif infeksiyon geçirdiğinin gösterilmesi için anne kanında IgM'in titrasyonunun arttığı gösterilmesi gerekmektedir (40).

Klamidyanın abortus yapabileceği iddia edilmiştir. Ancak bu konuda kesin bilgi yoktur. Mikoplazmaların abortus yapan kadınlarda daha fazla bulunması abortus yapabilecekleri iddiasına yol açmıştır. Ancak bu iddiayı destekleyen yeterli veri yoktur (34, 40).

### **1- Toksik ve çevresel faktörler**

Anestezik gazlar hem abortus oranını ve hem de fetal anomali riskini yaklaşık olarak 2 kat artırır. Alkol ve sigaranın abortus oranını artırdığı iddia edilir. Radyasyon belli dozda alındığında abortusa yol açabilir. Ayrıca kolşisin, antineoplastik ilaçlar, lüteolitik ajanlar (östrojen vb.) kimyasal maddeler düşük nedeni olabilirler (33).

### **2-Laparotomi**

İlk trimester içinde yapılan laparotomilerde %30 oranında abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında % 4 olmaktadır (33, 34).

### **Paternal Nedenler:**

Babanın oligospermisi veya hiperspermisi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Yaşlı gametlerle oluşan gebeliklerde de abortus oranı artmaktadır (41, 42).



## 2.1.B.Habitual Abortus

Gebelik kaybı sık görülen bir olaydır. Gebeliklerin yaklaşık %15'i klinik düşükle sonlanırken, çiftlerin %0,5 ile %1' inde tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilir.

Habituel abortus, birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Günümüzde, erken kimyasal gebeliklerin düşük sayılıp sayılmayacağı konusunda bir görüşbirliği yoktur. Missed abortuslar, kendiliğinden uterustan atılmadıkları için WHO tanımlaması içine alınmamışlardır. Benzer şekilde, 500 gramın üzerinde de tekrarlayan fetal ölümler olabilir. Bundan dolayı tekrarlayan düşük veya habituel abortus gibi deyimlerin yerini “tekrarlayan gebelik kaybı” deyimini almaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı deyiminden de yakın zamanda vazgeçilebilir ve kaybın tipinin belirlenmesi gerekebilir.

$\beta$ -hCG ölçümleri yapılarak konsepsiyon tespit edilen olgularda, gebelik kaybı oranları %30–50 arasında değişmekte ve bunların %13-18'i klinik abortus olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir gebelik kaybının abortus olarak adlandırılabilmesi için ovulasyon sonrası en az ne kadarlık bir süre geçmesi gerektiği konusunda bir görüşbirliği yoktur (43). Araştırmacılar canlı bir fetüsün kaybedilmesi ile missed abortus ya da blighted ovumun ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedirler (44-46).

Düşüğün tekrarlama olasılığı açısından da literatürde çelişkiler mevcuttur. Spontan abortus oranının saptanmasındaki bu güçlükler habituel abortus insidansının belirlenmesine de yansımıştır. Ardışık üç düşükten sonra bir dördüncüsünün olması olasılığı genellikle %40–50 olarak bildirilmektedir (47). 1938' de Malpas habituel abortus riskini tahmin etmek için genel spontan abortus frekansını 2000 gebelikte %17,6 olarak bildiren Whitehouse'nin verilerini kullanarak matematiksel bir model oluşturmuştur. Bu hesaplamalara göre ilk abortustan sonraki gebeliğin abortus riski %22, 2 abortustan sonra %38 ve 3. abortustan sonra %73 olarak bildirilmiştir. 1946' da Eastman bu verileri modifiye etmiş ve riskleri sırasıyla %13, %37, %84 olarak bulmuştur (46). Carp'ın meta analizindeki bilgilere göre (46); Speert, 3 abortusu olan 66 hastayı takip ettiği prospektif çalışmasında bu gebeliklerden %89' unun 1000 gramın üzerine ulaştığını görmüştür. Warburton ve Fraser ise riski ilk

abortus sonrası %24, 2 abortus sonrası %26 ve 3 abortus sonrası % 32 olarak bulmuşlardır. Ancak klinik çalışmalar artarda 3 düşükten sonra gebelik kaybı riskinin gerçekte %30–45 olduğunu göstermiştir. Canlı bir doğum olmaksızın 3 ardışık düşükten sonra canlı doğum olma şansı %55–60, tekrarlayan düşüklere ek olarak en az bir normal gebelikte (canlı doğum) şans yaklaşık olarak %70'tir (48).

$\beta$ -HCG için duyarlı testlerin kullanımı gebeliklerin %30'a kadar varan kısmının implantasyonla 6 hafta arasında kaybedildiğini düşündürmektedir. Normal veya infertil kadınlarda bir kez canlı bir embriyo ultrasonografi ile saptandıktan sonra fetal kayıp oranı %5'tir. Ancak tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda fetal kardiyak aktivitenin saptanmasından sonra fetal kayıp oranı 4,5 kat fazladır (48).

Normal popülasyonda spontan düşük oranı % 15 dolaylarındadır. Bu oran kıstas alınacak olursa matematiksel olarak birinci düşüğü takiben ikinci düşüğü yapma olasılığı 0.152'si, yine aynı şekilde üçüncü kez düşük yapma olasılığı 0.153 kadar olmalıdır. Yani iki ardışık düşük için %2,3; üç ardışık düşük için bu oran %0,3 olmalıdır. Oysa literatür verileri iki ardışık düşüğün %5, üç ardışık düşüğün %1 oranında gerçekleştiğini bildirmektedir. Görülüyor ki beklenen düşük oranları ile gerçekleşen düşük oranları arasında %100'ü aşan bir farklılık söz konusudur (49). Bu ise olayın etiolojisinde yer alan bir takım faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Bu faktörlerin tekrarlayan gebelik kaybı olaylarında ne düzeyde rol aldıkları, etki mekanizmaları, bunlara ilişkin olarak uygulanacak tedaviler ve tedavilerin etkinliği konusunda yaygın olarak çelişkiler ve belirsizlikler vardır.

### **Etyolojik faktörler**

Tekrarlayan gebelik kaybı sendromu her yıl 500,000'den fazla kadını etkileyen yaygın obstetrik bir problemdir. Tekrarlayan düşüklere genellikle iyi tanımlanmış defektler nedeniyle. Rodger ve arkadaşları habituel abortusun etiolojik faktörlerini;

- Kan koagülasyon proteinleri ve trombosit defektleri %53
- Anatomik nedenler %15

□ Hormonal anomaliler %15

□ Genetik nedenler ve diğer nedenler (enfeksiyon, immünolojik ve çevresel faktörler) (%7) olarak sınıflamışlardır.

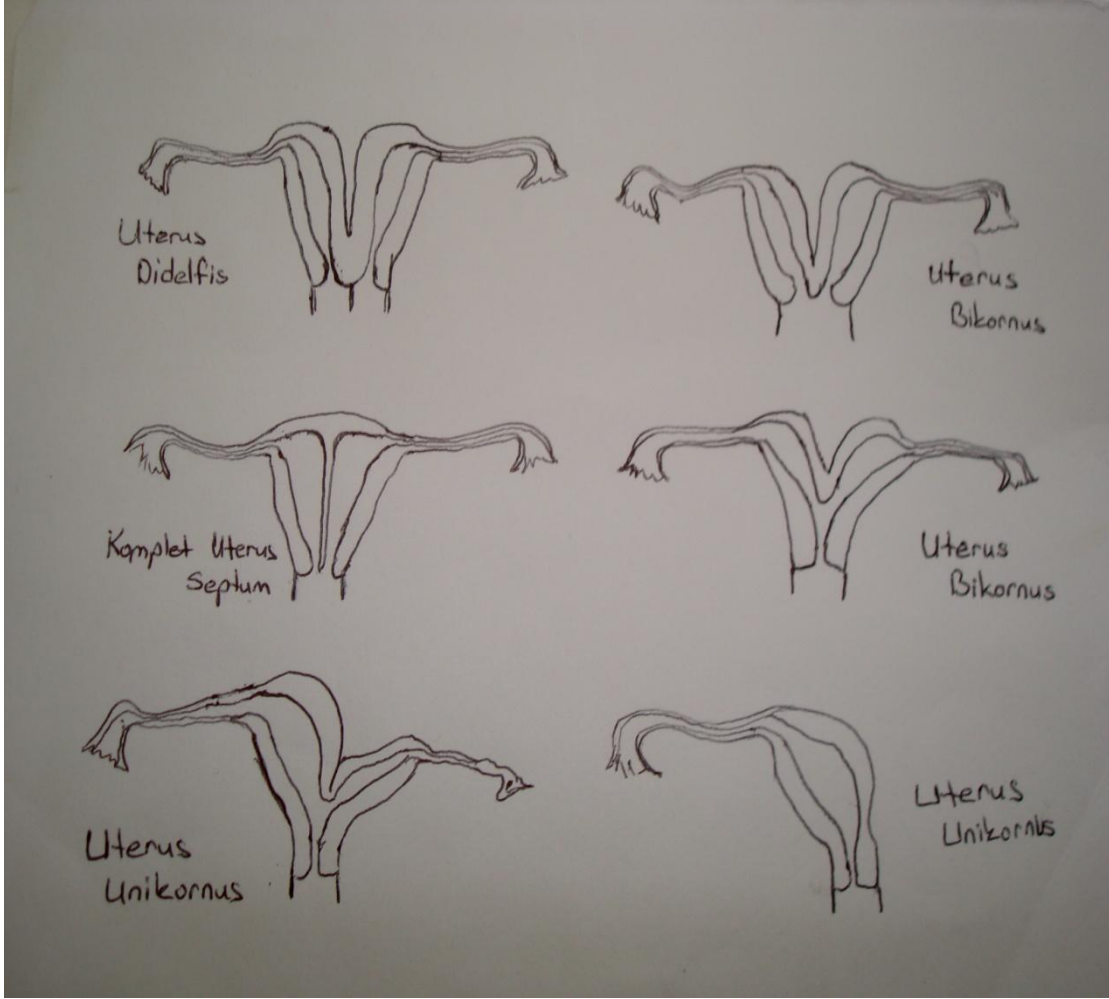
### **1-Genetik Nedenler**

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde %3 sıklıkta genetik nedenler sorumlu tutulmaktadır. Genetik bozukluklar fetal veya maternal kaynaklı olabilir. Genel kural olarak düşük ne kadar erken oluşursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı o kadar fazladır.

Birinci trimester kayıplarının %60'ı, ikinci trimester kayıplarının %10-15'i ve üçüncü trimester ölü doğumlarının ise %5'i genetik hatalardan kaynaklanmaktadır. Genetik bozuklukları yapısal ve sayısal olarak sınıflamak mümkündür. Gametogenezdeki kromozomal hatalar trizomi, monozomi, poliploidi gibi total kromozom sayısında gerçekleşen normalden sapmalar olarak tanımlanabilir. Yapısal bozukluklar ise translokasyon, delesyon, inversiyon ve ringler gibi kromozomun kendisinde gerçekleşen morfolojik patolojilerdir. Yapısal kromozom bozuklukları içerisinde en sık translokasyonlar, translokasyonlar içerisinde ise resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar görülmektedir. Tek spontan düşükleredeki fetal kromozomal bozuklukları tekrarlayan düşüklerekinden farklıdır. Ayrılmama ya da translokasyona bağlı otozomal trizomi en sık rastlanan bozukluktur (erken gebelik düşüklerelerinin yaklaşık % 50'si) (16,18). Bu yapıların sitogenetik analizi yapıldığı takdirde % 50 sıklıkta trizomiler, % 15 sıklıkta monozomi, 45 XO ve değişen oranlarda poliploidi ile karşılaşılır (39).

### **2. Anatomik nedenler**

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde yaklaşık %12–15 oranında anatomik nedenler sorumludur. Uterin arter bozuklukları implante olan blastosist ve gelişen plasentaya giden kan akımını etkileyerek gebelik kaybına yol açabilir. İn utero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile rastlanan uterin bozukluklardan biri ikinci trimester kayıplarına neden olan servikal yetmezlikken, diğeri unikornuat, bikornuat uterus ve uterus didelfis gibi uterusun yapısal bozukluklarıdır.



Şekil: 2. 1. Uterusun doğumsal yapısal bozukluklarının önemli tipleri

Potansiyel olarak gebelik kaybına yol açan akkiz anatomik bozukluklar arasında intrauterin adezyonlar, leiomyomlar ve endometriosis vardır. Bu durumlarla tekrarlayan gebelik kaybı arasındaki ilişki zayıftır, ancak teorik mekanizmalar, adezyon ve myomlarda kan desteğinin bozulması iken endometriosisite immünolojik fenomendir (51).

### 3. Endokrinolojik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili endokrinolojik faktörler arasında luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus ve tiroit hastalıkları gibi sebepler yer alır. Hipotiroidizm, ovulatuvar ve korpus luteum disfonksiyonuna neden olarak rekürren abortusa yol açar. Ayrıca otoimmünite ile ilgili olabilen antitiroit antikolar da rekürren abortuslarla ilişkilendirilmiştir (51).

#### **4. Enfeksiyöz Nedenler**

Tekrarlayan spontan düşüklerde özel infeksiyon ajanlarını etiyolojik faktörler olarak ortaya koyan düzenli raporlara rağmen, bakteriyal ya da viral infeksiyonların tekrarlayan düşüklere neden olduğuna dair kesin kanıtlar halen bulunmamaktadır. Herhangi bir mikroorganizma ile tekrarlayan gebelik kaybı arasında pozitif bir ilişki var diyebilmek için mikroorganizmanın plasentada, fetüste veya annede tespit edilmesi gerekir.

Üç ya da daha fazla spontan düşüğü olan kadınlarda antiklamidyal antikoların belirgin yüksek insidansı bildirilmiştir (52); ancak bunun Chlamidia Trachomatis ile bir ilişkisi olup olmadığı kesin değildir. Öne sürülen fakat doğrulanmamış diğer mikroorganizmalar; Toxoplasma Gondii, Listeria Monositogenes, Mycoplasma Hominis, Herpes Simplex Virus ve Sitomegalo Virustur.

#### **5. İmmunolojik Nedenler**

Otoimmunitede humoral veya hücresele yanıt, konakçının kendine özgü bir parçasına yönelir. Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikolar otoimmün bir hastalık sonucu artan antifosfolipit antikolarıdır. Yalnızca Sistemik Lupus Eritematosus'a özgü değil bir dizi klinik problemde ortaya çıkabilirler. Bu antikolar trombosit ve damar endoteline karşıdır ve tromboza, spontan düşüklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar tekrarlayan düşüğü olan kadınların %10-16'sında antifosfolipit antikoları varlığını ortaya koymuştur (48, 53). Alloimmünite plasental veya fetal dokulardaki antijenlere karşı anormal maternal bağışık yanıtla ilişkili tüm tekrarlayan düşük nedenlerini içerir.

## 6. Çevresel Nedenler

Abortus nedeni olabilecek en önemli çevresel etkenler teratojen maddeler ve iyonize radyasyondur. Ağır metal zehirlenmesi ve organik solventlere uzun süreli maruziyet gibi çevresel toksinler, antiprogesterinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziği, nikotin, etanol ve uterusun kan akımını bozan kronik medikal hastalıklar diğer çevresel faktörler olarak sayılabilir. Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi artmış tekrarlayan düşük riskiyle birlikte (48).

### 2.2 Düşüklerde Sınıflama:

Düşükler oluş zamanlarına göre 3 gruba ayrılır:

**1) Belirlenemeyen (subklinik) düşük:** Henüz klinik ya da görüntüleme teknikleriyle gebelik tam yokken, sadece gebelik testinin pozitif olduğu durumlarda oluşan düşükler bu gruba girer. Bu aşamadaki kayıpların birçoğu gamet bozukluğuna bağlıdır ( 3 ).

**2) Erken düşükler:** 12. gebelik haftasının sonuna kadar olan düşükler bu gruba girer. Düşüklerin %80'inden fazlası 12 hafta içinde olur ve oran bundan sonra hızla düşer. Bu erken düşüklerin en azından yarısına kromozom bozuklukları neden olur (29).

**3) Geç düşükler:** 13-20. haftalar arasında oluşan düşüklerdir. Gebelik kayıpları preembriyonik (<5 hafta), embriyonik (5–10 hafta) ve fetal (>10 hafta) kayıp şeklinde de sınıflandırılabilir ( 54).

### Oluş Şekillerine göre düşükler iki gruba ayrılır:

**1) Kendiliğinden düşükler:** 20. gebelik haftasından önce herhangi bir mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın kendiliğinden oluşan düşüklerdir.

**2) İndüklenmiş düşükler:** Mekanik ya da farmakolojik girişimler sonucu oluşan düşüklerdir.

**a) Terapötik düşükler:** Maternal sistemik bir hastalık veya fetal anomali gibi tıbbi endikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen düşükler.

**b) İstemli düşükler:** Anne ve bebek açısından hiçbir tıbbi sorun yokken istenmeyen bir gebeliğin sonlandırılmasıdır. 10. gebelik haftasına kadar istenmeyen gebelikler yasal olarak sonlandırılabilir.

**Düşükler sonlanma şekillerine göre iki gruba ayrılır:**

**1) Tam düşük:** Fetüs ve eklerinin tamamının uterin kavite dışına atılmasıdır.

**2) Tam olmayan düşük:** Fetüs ve eklerinin tamamının atılmadığı, bir kısmının uterus içinde kaldığı düşüklere dir. Uterus içinde kalan yapılar küretajla çıkarılmalıdır. On haftalık gebelikten önce plasenta ve fetüs genellikle birlikte atılır ancak daha sonra bunlar çoğunlukla ayrı olarak atılır ( 29 ).

**Düşükler klinik şekillerine göre de beş gruba ayrılır:**

**1- Düşük tehditi:** 20. Gebelik haftasından önce vaginal kanama olmasıdır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %30-40'ında görülür. Kanama çoğunlukla az miktardadır ve alt batında hafif ya da kramp tarzında bir ağrıyla birlikte olabilir. Bu hastaların ayırıcı tanısında vaginal kanama yapan diğer durumlar dışlanmalıdır. Fizik muayenede karın genellikle hassas değildir ve serviks kapalıdır. Hastaların çoğunda kanama 8-10. gebelik haftasında olsa da gerçek kayıp sıklıkla 8. gebelik haftasından önce olur. Hastaların sadece %3,2' sinde gebelik kaybı 8. haftadan sonra olur ( 1 ). Yedi haftalık gebelikte fetal kardiyak aktiviteyle birlikte fetal kutup görülebilir. Gebelik kesesi izlendikten sonra hastaların %11,5' inde gebelik kaybı oluşur. Eğer yolk sac varsa bu kayıp oranı %8,5; 5 mm'lik embriyo varsa kayıp oranı %7,2; 6-10 mm arasında embriyo varsa kayıp oranı %3,2; embriyo 10 mm ise kayıp oranı sadece %0,5'dir. 14 haftalık gestasyondan sonra kayıp oranı yaklaşık %2'dir. Görünür bir yolk kesesi olmadan ortalama kese çapının 13mm veya daha fazla olması veya embriyo olmadan ortalama kese çapının 17 mm'den fazla olması tüm olgularda yaşayabilirliğin olmadığını gösterir ( 55). Düşük tehditi olgularında izlem yapılır. Şayet kanama hafif ve ağrı yoksa gebeliğin devam edeceği düşünülmelidir. Kanaması olan gebeliklerin %50'den fazlası devam eder. Kanama 10. gebelik haftasında ise %90, şayet 13. gebelik haftasında ise %99 olasılıkla gebelik devam eder (56 ).

**2) Kaçınılmaz düşük:** Düşük tehditi belirtileri olan gebede serviksin iç kısmının açılmasıdır. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır (2).

**3) Gecikmiş düşük:** İntrauterin fetal canlılığın kaybolduğu ancak diğer düşük tiplerinde görülen kanama, servikal açılma gibi bulguların olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal canlılık saptanmaz ve takiplerde beta-hCG artmaz. Eğer ölü fetüsün uterus kavitesinde kalışı uzun sürerse ciddi pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkabilir ancak bu, daha çok gebeliğin fetüsün ölümünden sonra 2. trimestere ulaşması durumunda görülür. Tedavi fetüs ve eklerinin uterustan dışarıya boşaltılmasıdır (24).

**4) Septik düşük:** Genellikle kontamine yabancı cisimle düşük yaptırma girişimini (Kriminal düşük) takiben ortaya çıkar. Daha çok yasa dışı düşüklerle ilişkilendirilmiştir. Endometrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit, peritonit, endokardit ve sepsis de oluşabilir. Septik abortuslar sonrası yapılan kan kültürlerinde 1/4 oranında pozitif kan kültürü saptanmıştır. Bunların da 2/3'ünü anaerobik bakteriler oluşturmuştur. Tedavisi, gebelik ürünlerinin uterus kavitesinin hızla boşaltılması ve intravenöz geniş spektrumlu antibiyoterapiyi içerir (29).



**5) Tekrarlayan düşükler:** Geleneksel olarak tekrarlayan düşük; son menstrüasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş üç veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Bu tanım kullanıldığında tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık olarak her üçyüz gebelikte bir olarak gerçekleştiği görülür ( 58 ). Ancak, gebelik kaybından önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etme zorluğu varsa; iki kendiliğinden düşük sonrasında gebelik kaybının klinik araştırılmasına başlanmalıdır. İki defa kendiliğinden düşükten sonra klinik araştırmaya başlanırsa yaklaşık olarak gebe kadınların %1'i değerlendirmeye gereksinim duyar ( 59 ).

### 2.3. SIKLIK

İnsan üreme sisteminin çok önemli bir özelliği yüksek kayıp oranlarıyla çalışan bir sistem olmasıdır. Klinik olarak tanınan gebeliklerin %10-12'si kaybedilir ( 60 ). Bu rakamın aslında %50'ye yakın olduğu düşünülmektedir, bunun nedeni de döllenme sonrası 2-4 haftalık süre içinde kaybedilen kimyasal gebeliklerdir ( 61). Kimyasal gebelik henüz klinik ya da görüntüleme teknikleriyle gebelik tanısı yokken sadece gebelik testinin pozitif olmasıdır. Erken gebelik kaybının tahmini sıklığı her saatte 114 vaka olarak hesaplanmıştır ( 58 ). Türün devamlılığı açısından ilk bakışta başarısızlık gibi görünen bu durum, türün sağlığının korunması açısından değerlendirildiğinde yüksek bir başarıyı yansıtmaktadır. Türlerin pek çoğunda kromozomal olarak anormal sperm veya ovumun varlığı halinde döllenme gerçekleşmez. Yani, gametogenez, anormallik potansiyeli taşıyan bireyleri ayıklama basamağı olarak iş görür. İnsanlarda ise bu ayıklama basamağı gametogenez sürecinde son derecede yetersizdir. Bu nedenle, kromozomal olarak anormal olsalar bile ovum veya sperm yine de döllenebilmektedir. Her yüz ovumun sadece ondördü döllenmeyi başaramaz (62). Döllenmeden sonra ise ayıklama süreci çok etkin bir hale gelir. Bu etkinlik insanlardaki spontan gebelik kayıplarının temelini oluşturur. Bu kayıpların çoğunluğu, gebelik henüz klinik olarak tanınmadan gerçekleşir. Öyle ki döllenmeden sonra ortaya çıkan 86 embriyonun 16'sı implante olmadan; 27'si ise klinik olarak tanınmadan önce kaybedilir ( 62 ). Gebe kalmaya çalışan kadınlarda geç luteal fazda yapılan beta hCH ölçümleri pozitif sonuçlanan fertil kadınların %8-57'sinde beklenen tarihlerde mensin başlamış olması da bunu desteklemektedir ( 2 ). Bu bulgular, kimyasal gebeliklerin sanıldığından daha fazla olduğunu ve bunların önemli bir kısmının kaybedildiğini göstermektedir. İnsanlarda, prelinik kayıp oranı bu denli yüksek olduğu halde fertilité bundan etkilenmemektedir. Beta hCG testleriyle bir önceki siklularda prelinik kayıp yaşadıkları saptanan olguların %35'i bu kaybı izleyen ilk aylarda klinik gebelik elde edebilir, %95'i ise daha ileri dönemlerde çocuk sahibi olabilir ( 58 ).

Wilcox ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan ve bu konuyla ilgili yayınlar arasında bir klasik haline gelmiş çalışmada 221 kadının toplam 707 menstrual siklus boyunca izlemi sonucunda; toplam 198 gebelik elde edilmiş bunlardan 43'ü (%22) mens zamanından önce kaybedilmiş, diğer 20 gebelik ise (%10) klinik olarak saptanan kayıplarla sonlanmış. Bu çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı % 3-5 olarak bulunmuştur ( 58 ).

Her düşük bir sonraki gebeliğin de düşükle sonlanma olasılığını arttırmaktadır. Birçok çalışmanın verileri sonucunda görülmüştür ki bir spontan abortus sonrası başka bir spontan abortus olma riski %15 civarındadır. Ancak eğer iki kendiliğinden düşük olduysa bu risk %25'e çıkmaktadır. Üç abortus sonrasında tekrar bir gebelik kaybı olma riski % 30-45 arasındadır ( 63 ).

Düşük yapma şansının ilerleyen maternal ve paternal yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Ancak, tekrarlayan gebelik kayıpları açısından tekrar riski genç ve ileri yaş bayanlarda farklılık göstermemektedir ( 64 ).

#### **2.4. Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular**

Spontan abortus olgularında sıkça görülen 3 belirti vardır. Bunlar;

**a) Vaginal kanama:** Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden kanamadır. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleme tarzına göre bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Rengi siyahtan kırmızıya kadar değişebilir. Kısa sürebilir veya günlerce devam edebilir. Fazla miktarda olan ve devam edip giden bir kanama kötü prognoz için bir gösterge olarak kabul edilir. Sonuçta giderek artan kasık ağrısı ve parça düşürmesi ile gebelik sona erer. Eğer gebelik ürünleri tam olarak atıldıysa kanama ve ağrı azalır, hasta rahatlar. Bu gerçekleşmediyse kanama ve ağrı devam eder. (33,36)

**b) Pelvik ağrı:** Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır. Ağrı pelvis orta hatta ve simfisiz pubinsin hemen arkasında künt vasıflı veya kramp tarzında olabilir.(34,36)

**c) Düşen parça:** Gebelik objesi ve eklerinin tamamı veya bir kısmı olabilir. Kanamaya bağlı anemi, preşok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi, az idrar çıkarma v.s) ve

infeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı, vaginal akıntı, 38 derece ve üzeri vücut ısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşiel kanamalar olabilir (33, 36, 41). Ağrı ve kanamanın başladığı noktada gebeliğin geleceği büyük çoğunluğunda çoktan belirlenmiş durumdadır ve yapılacak girişimlerin hiç birisi bu kaçınlmaz sonu değiştirmeye yetmez. Embriyonun gelişmemiş olduğu bir gebelik, ne yapılırsa yapılsın devam etme şansına sahip değildir. Aynı şekilde, fizyolojik bir kanama söz konusu ise gerçek bir tehlike aslında zaten yoktur ve aslında hiçbir şey yapılmasa dahi gebelik devam edecektir. Geçmişte olduğu gibi günümüzde de gebeliğin devamı için bilimsel dayanağı olmayan pekçok önleme başvurulmuştur. Kanaması olan hastaya progesteron tedavisi bunlardan biridir (65). Böyle bir tedavi ancak lüteal faz yetmezliği kanıtlanmış olgularda ve bulgular ortaya çıkınca değil, konsepsiyondan hemen sonra progesteron desteğinin başlanması sonucu faydalıdır. Sporadik spontan gebelik kayıplarında böyle bir tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (66). Yatak istirahati de sıklıkla önerilen başka bir önlemdir, ancak etkin olduğuna dair kanıt yoktur.

Cinsel ilişkiye ara verilmesi; İlişki sırasında spermdeki prostaglandinlerle temasın uterin kontraksiyonlara neden olabilmesi, servikal uyarı nedeniyle endojen prostaglandin salınımının artması, orgazm ve hatta meme başı uyarılması nedeniyle teorik olarak savunulabilir. Gerçekte sağlıklı gebelikler cinsel ilişkiden olumsuz etkilenmezler ve bu nedenle cinsel ilişki, tek başına, gebeliğin prognozu üzerinde esaslı bir rol oynamaz. Cinsel ilişki yasağının bir başka nedeni de serviksin açık olması nedeniyle arttığı ileri sürülen infeksiyon riskidir. Bunu destekliyecek veriler de yoktur. Vaginal kanamanın başladığı gün gebeliğin zaten sahip olduğu %50'lik devam etme şansı gerçekleşirse, önlemlerin işe yaradığı düşünülecektir. Başta hekim olmak üzere bu başarının herkesin başarısı olduğu, %50'lik kaybetme riski gerçekleşirse gebeliğin devam etmesi için elden gelen her şeyin yapıldığı ve yine başta hekim olmak üzere bunda kimsenin kusuru ya da başarısızlığının olmadığı kolayca kabul edilecektir. Bu yaklaşımın gerçek adı“beklemek ve görmek”tir (33,41).

## 2.5. Erken Gebelik Kayıplarında Tanısal Yaklaşım

**a) Anamnez:** Erken gebelikte vaginal kanama ile başvuran hasta değerlendirilirken, hastanın önce menstruel, obstetrik ve jinekolojik öyküsü tam olarak alınır. Bu yapılırken, normal olarak görülen en son mensin başlangıç tarihi, siklusların süresi, en son kullanılan korunma yöntemi, biliniyorsa gebe kalınan gün, mevcut kanamanın başlangıç zamanı ve yapıldıysa mevcut gebelik ile ilgili önceki muayene ve laboratuvar (özellikle  $\beta$ -HCG ve USG) bulguları öğrenilmeye çalışılır. Bilinen ürogenital anormallikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik infeksiyonlar ve jinekolojik operasyonlar sorgulanır. Yine ayrıca düşen parça öyküsü alınabilir (36,41).

**b) Pelvik muayene:** Dış genitalerin inspeksiyonu ile üretradan veya hemoroitlerden kaynaklanan bir kanama kolayca tanınabilir. Takiben spekulum ile kanamanın nereden olduğu (Vulvovaginal kondillomlar veya varisler, vulvovaginal travmalar, erezyon, polip veya neoplazi gibi servikal patolojiler, serviks portiovaginalisi, vagen duvarı, polipoid odaklar veya lezyone sahalar), servikal dilatasyonun olup olmadığı anlaşılır. Steril bir over pensi ile serviks yüzeyi yoklanarak frajilite olup olmadığı anlaşılır. Servikal kanalda abort materyali görülürse forsepsle tutularak çıkarılır ve incelenir. Abort materyalinin incelenmesi gebeliğin ekstruterin ya da intruterin olduğu konusunda fikir verebilir. Bimanuel tuşe muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet varlığı araştırılır (33).

**c) Laboratuvar bulguları:** Transvaginal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıklı gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntemdir. Erken gebelik ile ilgili normal transvaginal ultrasonografi bulguları gebelik süresiyle yakın ilişkili bir seyir gösterir. 4–5 haftalık döneme kadar uterus içinde hiçbir şey görülmez. Sonra 5. haftada gebelik kesesi ortaya çıkar. Gebelik kesesi başlangıçta boştur ve ektopik gebeliğin psödogestasyonel kesesiyle karışabilir. Normal bir kesenin, düzgün konturlu, yuvarlak ve fundal olması beklenir. 5,5 gebelik haftasında küçük yuvarlak bir yapı olan yolk kesesi görüntülenebilir. Yolk kesesi embriyonik bir yapı olduğundan intrauterin gebeliğin kesin bir bulgusudur. 6–6,5 gebelik haftasında embriyonun kendisi

görüntülenebilir ve 6–8 mm’lik bir büyüklüğe ulaştığında kalp hareketleri saptanabilir. Transvaginal ultrasonografi ile ölçülen ortalama kese çapının 25mm’nin altında olduğu durumlarda tanısal ve prognostik bir değerlendirme yapmak zordur. Sağlıklı bir gebelik kesesinin çapı her gün 1mm kadar artar. Ortalama kese çapı 25mm’den büyük ise kese içerisinde embriyo gözlenmelidir (33). Eğer embriyoda kalp atımı izlenirse bu gebeliğin canlı bir bebekle sonuçlanma şansı %97’dir (67). Kesenin anormal görülmesi kötü bir prognoz göstergesidir. Subkoryonik bir hemoraji varlığında spontan gebelik kaybı riski % 30’dur. Hemoraji plasentanın implantasyon yerine ne kadar yakınsa risk o kadar yüksektir. Kanamalı hastada uterus içerisinde debrislerin bulunması kısmi veya tam bir spontan gebelik kaybını akla getirir. Kötü prognoz göstergesi olan diğer faktörler şunlardır (68):

- Gebelik kesesinin anormal bir şekle sahip olması,
- Ortalama kese çapının günlük 1mm büyüme göstermemesi,
- Ortalama kese çapı 20–25 mm olduğu halde embriyo görülmemesi,
- Embriyo 5–8 mm ‘lik bir uzunluğa ulaştığı halde kalp atımının izlenmemesi,
- 8 haftadan sonra kalp atım hızının dakikada 85’ten az olması (57).

**d) Serum  $\beta$ -HCG değeri:** Serum  $\beta$ -HCG değeri sağlıklı gelişen gebelerde gebeliğin 8. haftasına kadar her 48 saatte bir %66 oranında artış gösterir (69). Gebeliğin 10–14. haftalarında en yüksek düzeylerine ulaşır ve bundan sonra azalmaya başlar. Bundan dolayı, bu dönemden sonra klinik karar vermede değeri çok azalır. Sonucun negatif çıkması ise fetal ölümün habercisidir.

**e) Serum progesteron düzeyleri:** 25ng/ml’den yüksek progesteron düzeylerinde olguların %95’inden daha fazlasında sağlıklı bir gebelik olduğu söylenebilir. 5ng/ml’den daha az serum progesteron düzeyleri canlı bir gebeliğin bulunmadığını öngörebilir, fakat intrauterin mi, ekstrauterin mi olduğunu ayırt edemez (70). 5 ng/ml ile 25 ng/ml arasında çıkan değerler ise şüphelidir ve bu değerlere dayanarak bir yargıya varılmamalıdır.

## **2.6. Erken Gebelik Kayıplarında Tedavi**

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir.

- Cerrahi tedavi (dilatasyon ve küretaj)
- Tıbbi tedavi
- İzleyici yaklaşım

### **1. Dilatasyon ve Küretaj**

Ülkemizde ve dünyada halen en sık uygulanan tedavi şeklidir. Gebelik canlı değilse, hastanın ateşi, infeksiyon bulguları, inatçı ve fazla miktarda kanaması varsa veya takip olanakları kısıtlıysa gereklidir. Deneyimli ellerde çok etkili ve güvenli bir yöntemdir. Genel veya lokal anestezi altında, mekanik vakum aspirasyon veya küretaj şeklinde yapılabilir. Uterusun tam boşaltılamaması, perforasyonu, işlem sonrası infeksiyon gelişmesi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar görülebilir. Ashermann sendromu riski vakum aspirasyonun ardından keskin küretaj yapılan olgularda en fazladır. İşlemden sonra kanama kontrolü sağlamak amacıyla her dört saatte bir 0,2mg metil ergonovin drajeleri kullanılabilir. 24 saatlik bir uygulama genellikle yeterlidir. Şüpheli olgular dışında rutin antibiyotik profilaksisine gerek yoktur. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

### **2. Tıbbi tedavi**

Cerrahi tedaviden kaçınan, spontan rezolusyon için beklemeyen olgular için bir seçimdir. Vaginal misoprostol oral kullanıma göre daha etkilidir ve olguların çoğunda 48 saat içerisinde gebeliğin sonuçlanmasını sağlayabilmektedir (71). Mifepriston ile bu oran yarıyarıdır (72). 7 haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların %90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır (73). Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

### **3. İzleyici yaklaşım**

Hastada cerrahi girişimi zorunlu kılan komplikasyonların hiçbiri yoksa konservatif kalınabilir. Olguların çoğunda 72 saat içinde olay sonuçlanır.

### 3. HEMOSTAZ MEKANİZMASI

Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir damar zedelendiğinde ya da yırtıldığında birbirini izleyen bir seri mekanizma ile hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır (74).

Hemostaz kan damarları, trombositler, koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemin etkin ve koordine bir şekilde çalışmasını gerektirir. Küçük kan damarlarının arteriolar vazokontraksiyonu, zedelenme esnasındaki lokal kan akışını azaltacak primer etkidir. Daha sonra zedelenmiş damar duvarında açığa çıkan subendotele trombositler adhere olur. Trombositlerin gerek plazma membranlarından gerekse granüllerinden salgılanan çeşitli platelet faktörleri, tromboksan A2 ve ADP (adenozindifosfat), daha fazla trombositin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlayarak trombosit agregasyonuna yol açar. Bu trombosit tıkaçı gevşektir ve hemen fibrin ile stabilize edilmediği sürece lokal kan basıncı ile yerinden sökülebilir (74). Bundan sonraki koagülasyon yolu 3 ana basamakta oluşmaktadır:

1. Kandaki bir seri pıhtılaşma faktörünün rol aldığı kimyasal reaksiyonlar sonucu “protrombin aktivatörü”nün (PA) oluşması.
2. Protrombin aktivatörünün protrombini trombine çevirmesi.
3. Trombinin fibrinojeni fibrin iplikçiklerine dönüştürmesi.

#### 3.1. Protrombin aktivatörünün (PA) oluşması

Kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajenle teması sonucunda pıhtılaşma faktörleri seri bir şekilde aktive olurlar ve PA oluşumuna yol açarlar. PA, birbirleriyle sürekli etkileşim içinde olan iki yolla oluşturulur.

- a) Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan “ekstrensek yol”
- b) Kanın kendi içinde başlayan “intrensek yol”



Hem ekstrinsek hem de intrinsek yolda bir seri plazma proteini ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Pıhtılaşmada görevli bu faktörler çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileriyle pıhtılaşma kaskadının oluşumunu sağlarlar (74).

#### Ekstrinsek yol

Önce travmatize olmuş dokudan “doku faktörü” (doku tromboplastini) kompleksi salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Daha sonra plazmada bulunan F VII a ile “doku faktörü” kompleks yaparak F X’u aktif formu olan F X a’ ya çevirir. Pıhtılaşma süreci olmayan kanda az miktarda da olsa (0,5–8,4ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun oluşma mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin F VIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstrinsek yolun aktivasyonunu hızlandırır. F Xa, gerek doku faktörünün parçası olan gerekse trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte, Ca varlığında F V’e bağlanarak “protrombin aktivatörü” özelliğini kazanır. Başlangıçta bu kompleks içindeki F V inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşuktan sonra trombinin proteolitik etkisiyle F V aktive olur. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombin, F V üzerinden devamlı pozitif feed-back ile tüm olayı hızlandırır (74,75).

#### **İntrinsek yol**

Kanın damar duvarındaki kollajen veya cam gibi negatif yüzeylerin üzerindeki kallikrein ile teması iki önemli pıhtılaşma faktörünün değişimine yol açar: F XII ve trombositler.

Trombositlerden daha sonraki pıhtılaşma mekanizmalarında rol oynayacak “trombosit faktör 3” (PF3) salınır. F XII ise aktif formu olan F XIIa’ya dönüşür. HMWK (high-molecular-weight-kininogen) bu aktivasyonu kolaylaştıran bir faktördür. F XIIa, F XI’in F XIa’ya dönüşümünü katalizler. F XIa, F IX’un F IXa’ya dönüşümünü sağlar. F IXa ise, F VIII, trombosit fosfolipidleri ve PF3 ile birlikte Ca varlığında F X’u F Xa’ya dönüştürür. F Xa da, aynen ekstrinsek yolun son aşamasındaki gibi trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F-V’e, Ca varlığında bağlanır ve “protrombin

aktivatörü' nü oluşturur (74,75) . Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstrinsek ve intrinsek yolların aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstrinsek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsek yolu aktive eder (74). Ekstrinsek ve intrinsek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstrinsek yolun “patlayıcı” doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile kanda bulunan F X, F VII ve F V miktarları ile sınırlanabilir (74). Son yıllarda doku faktörü yolu inhibitörünün (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) pıhtılaşma reaksiyonlarındaki öneminin anlaşılmasını takiben pıhtılaşma sistemine ait hipotezde önemli değişiklikler yapılmıştır. Düzeltilebilir pıhtılaşma hipotezi klasik kaskad hipotezinin açıklayamadığı sorulara da yanıt vermesi açısından dikkate değerdir (76).

### **3.2. Protrombinin trombine çevrilmesi**

Damar hasarı sonucunda ekstrinsek veya intrinsek yolla oluşan “protrombin aktivatörü” ortamda yeterli Ca varlığında, protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Bunu takiben trombin 10–15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Buna göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur, çünkü bu noktadan sonraki reaksiyonlar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir (74).

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombinin oluşumunu hızlandırır (74).

### **3.3 Fibrinojenin fibrine dönüşümü**

Trombin proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkiyle her bir fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan “fibrin monomeri” ni oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde uzun “fibrin iplikçikleri” ne polimerize olurlar

(74). Bu polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin ağını oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. “Fibrin stabilize edici faktör” (F XIII) adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden salgılanan bir madde bu işlemi sağlar. Bu faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki etmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörü de aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirilir (74).

### **3.4 Fibrinoliz**

Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Plazmin “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur, fakat aktive olana kadar plazmine dönüşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak tPA (doku plazminojen aktivatörü) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve bu madde pıhtı kanamayı durdurduktan bir gün ya da daha sonra, plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır (74).

Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanısıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, FXII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğer bir faktör “alfa 2 antiplazmin” plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (74).

### 3.5. Gebelikte hematolojik değişiklikler

Hemostatik sistem özellikle gebeliğin üç aşamasında önemli rol oynar; ovulasyon, implantasyon ve plasentasyon. Tromboz gelişimine eğilim oluşturan trombofilik bozuklukların sadece rekürren düşüklerin değil, aynı zamanda geç gebelik komplikasyonlarının da etiyolojisinde potansiyel rol oynayabileceğine dair son zamanlarda ilgi odaklanmıştır (77).

Gebelikte plazma hacmi artışı en fazla 1. ve 2. trimesterde olmak üzere 24.haftada en yüksek düzeye ulaşır (54). Gebelikte artan plazma hacmine ek olarak hemostatik sistemde de önemli değişiklikler olmakta ve hemostatik mekanizmalar trombus oluşmasına yatkın olan yeni bir dengeye kavuşmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler fetoplasental dolaşımın sürdürülebilmesi açısından zorunlu olmakla beraber, kadınları gebelik ve puerperium sırasında tromboz açısından, gebe olmayan kadınlara göre daha riskli bir hale getirmektedir.

Normal gebelikteki trombosit sayısına dair raporlar çelişkilidir (78,79). Normal gebeliklerin yaklaşık %6-10'unda özellikle 3. trimester sonuna doğru herhangi bir obstetrik komplikasyona yol ağmayan hafif bir trombositopeni görülmektedir (78).

Gebeliğin koagulasyon faktörleri üzerindeki etkisi gebeliğin 3. ayından itibaren belirgin hale gelmektedir. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gebelik sırasında artış gösterir (79,80). Bu artış özellikle fibrinojen, Faktör VII, VIII, X açısından çok belirgindir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve von-Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar. Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyreder. Gebelikteki plazma artışı da göz önünde bulundurulursa fibrinojendeki artış en belirgin olanıdır. Aynı şekilde Faktör VII 2.trimesterde %200'lere varan bir artış gösterir ve gebeliğin sonuna kadar bu yüksek seviyelerini korur. Faktör VIII gebeliğin son trimesterinde en yüksek değerlerine ulaşırken, Faktör X gebeliğin son trimesterinde %200'lük bir artış gösterir. Faktör XII ise gebeliğin ikinci yarısında daha az düzeyde bir artış gösterir. Gebelik sırasında Faktör XI ve XIII düzeyi ise % 70'lere varan bir azalma göstermektedir. Faktör II ve

V'in düzeyleri ile ilgili çelişkili raporlar olmakla birlikte esasen önemli bir değişiklik göstermedikleri söylenebilir (81). Mc Coll ve arkadaşlarının yaptıkları 239 kadının gebelikleri sırasında izlendiği prospektif bir çalışmada gebelerin % 38'inde kazanılmış APC rezistansı geliştiği, bu durumdan Faktör V ve VIII düzeylerindeki artış ve serbest Protein S düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğu belirtilmiştir (80). Koagülasyon proteinlerinde gebelikte görülen bu artıştan çeşitli hormonların, özellikle östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (79, 80, 82).

Gebelik sırasında hafif artış gösteren fibrin yıkım ürünleri (FDP) ise fibrin oluşumundaki artışı yansıtmaktadır. Gebelikte arttığı düşünülen fibrinopeptit A düzeyleri de (trombin etkisiyle fibrinojenin fibrine dönüşmesi sırasında açığa çıkar) yine fibrin oluşumunun arttığını göstermektedir.

Doğal antikoagulanlar koagülasyon reaksiyonlarını çeşitli aşamalarında kontrol altına alan plazma proteinleridir. Bunlardan bir kısmı serin proteazları inhibe etmekle görevlidir. Serpinler adı verilen bu plazma proteinlerinden başlıcaları heparin/antitrombin III sistemi, Protein C, Protein S sistemi ve TFPI sistemleridir.

Vasküler sistemde sürekli olarak düşük miktarlarda Faktör X ve Faktör V aktive olmakta ve bu aktive olmuş koagülasyon faktörleri trombosit reseptörlerine bağlanarak protrombinaz kompleksi ve trombin oluşumuna yol açmaktadır. Doğal antikoagülanlardan antitrombin III (AT III), trombin başta olmak üzere aktive olmuş Faktör X, IX, XII'yi inaktive eder. Gebelikte AT III'ün seviyesinde önemli bir değişiklik olmasa da doğum sırasında ve doğumu izleyen bir hafta içerisinde düzeylerinde azalma gözlenir (78,83). Ancak gebelik sırasında artan plazma hacmi göz önüne alınırsa gebelikte AT III düzeyinin sabit kalabilmesi, ancak sentezinin artmış olması ile mümkün olacaktır.

Prokoagülan proteinlerden Faktör V ve Faktör VIII bir doğal antikoagülan olan Protein C tarafından proteolizle parçalanarak inaktive edilir. Protein S ise Protein C'nin bu proteoliz ile inaktivasyon reaksiyonlarındaki kofaktörüdür. Protein C gebelikte sabit kalır ya da hafif artışlar gösterirken Protein S önemli ölçüde azalır (84).

Prokoagulan ve antikoagulanların gebelik sırasında gösterdikleri bu değişiklikler prokoagulanların lehine, yani trombus oluşmasına yatkın yeni bir denge sağlayacaktır. Postpartum dönemde gebelik sırasında oluşan hemostatik parametre değişiklikleri hızla normale döner. Bunlar içerisinde en hızlı değişen fibrinolitik aktivitedir. Plasentanın ayrılması ile birlikte plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesi düşer ve fibrinolitik aktivite hızla artar. Postpartum dönemdeki fibrinolitik aktivite artışından PAI seviyelerinin hızla düşmesinin yanısıra doku plazminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, tPA) artışı da sorumludur (82, 85). tPA düzeylerindeki bu ani fakat kısa süreli artışın plasentanın ayrılması sırasında endotelden açığa çıkan tPA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir.

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

Trombofili, arteryel ve venöz dolaşımında tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Trombofili herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir. İlk kez 1965'te AT III eksikliği, 1981–1984 yılları arasında ise protein C ve protein S eksiklikleri herediter trombofilide etken olarak bildirilmiştir (86,87). Bu 3 eksiklik herediter trombofilinin %5-15'ini oluşturmaktadır (88).

#### **Herediter (primer) hiperkoagülabl durumlar:**

- APCR (F V Leiden mutasyonu)
- AT III eksikliği
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Protrombin gen mutasyonu (G20210A)
- Disfibrinojenemi

#### **Akkiz (sekonder) hiperkoagülabl durumlar:**

- Fizyolojik veya trombojenik durumlar;

Gebelik (özellikle postpartum), immobilizasyon, travma, postoperatif periyod, ileri yaş, östrojen kullanımı

Antifosfolipid sendromu / lupus antikoagülanı

Diğer;

Malignansi, nefrotik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, myeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, hiperlipidemi, diyabet vs.

### **3.6. Herediter trombofiliye neden olan başlıca bozukluklar**

#### **1. Antitrombin III eksikliği**

AT III (antitrombin III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından arttırılır (89).

AT III eksikliği ilk bulunan herediter trombofili nedenidir ve toplumdaki prevalansı 1/2000–1/5000 arasında değişmektedir. Kalıtsal AT III eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve etkilenen bireylerin çoğu heterozigottur (87, 88, 90).

AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13,4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (89). Genel olarak AT III'deki mutasyonlar iki tip defekte yol açmaktadır. Tip 1 defekt daha sık görülüp hem antijen düzeyleri hem de plazma aktivitesinde paralel bir düşme ile seyretmektedir. Bu tip defekte sebep olan pek çok delesyon, çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu ve anlamsız (nonsense) mutasyon bulunmaktadır. Tip 2 defekte antijen seviyeleri normal veya normale yakın olup, fonksiyonel bölgelerdeki mutasyonlar nedeniyle plazma aktivitesinde azalma söz konusudur. Tip 2 defekt de kendi içinde reaktif yüzey defektleri, heparine bağlanma bölgesi defektleri ve her ikisini içeren pleiotropik defektler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bunlardan heparine bağlanma

bölgesi defektleri venöz tromboz için daha az risk taşıırken, en fazla riski reaktif yüzey defektleri taşıır (88, 89-92).

## **2. Protein C eksikliği**

1976'da Stenflo tarafından K-vitamini bağımlı bir sığıır plazma proteini olan “sığıır protein C” bulunmuştur. Daha sonra insanda protein C'nin karaciğerde sentezlendiğı ve trombin tarafından antikoagülan aktiviteye sahip bir serin proteaz haline dönüştürüldüğü gösterilmiştir (89). Toplumdaki insidansı ise 1000'de 1-5'tir. Protein C eksikliğinin genetik geçişi otozomal dominanttır (90). Protein C geni kromozom 2q14-21'de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (89). Protein C eksikliğine yol açan 100'den fazla mutasyon vardır. Çoğu mutasyon hem plazma aktivitesi hem de antijen seviyelerinde azalmayla karakterize tip 1 protein C eksikliğine yol açar. Bu mutasyonlar protein katlanmasında destabilizasyona yol açarlar. Bu da salgılanan protein C'nin miktarının azalmasına veya çok kısa yarı ömürlü olmasına neden olur. Tip 1 defekti olan hastaların çoğu heterozigottur ve protein C seviyeleri %50 civarındadır. Heterozigotların çoğu asemptomatiktir. Homozigotlarda ise protein C düzeyleri neredeyse saptanamayacak seviyededir ve ağır trombotik hastalık mevcuttur. Tip 2 defekte yol açan mutasyonlar ise düşük aktivite fakat normal antijen seviyeleri ile seyreden disfonksiyonel protein C oluşumuna neden olur (88, 89-91).

## **3. Protein S eksikliği**

Protein S, K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Başlıca hepatosit, nöroblastoma, böbrek hücreleri, testis, megakaryositler ve endotelial hücrelerde sentezlenir. Ayrıca trombosit alfa granüllerinde de bulunmaktadır ve interlökin (IL)–4 etkisiyle T hücrelerinden de salınmaktadır. Herediter protein S eksikliğine bağılı tromboz eğilimi ilk olarak 1984'de tanımlanmıştır. Kalıtımı otozomal dominanttır (57, 89-91). Protein S geni kromozom 3p11.1–11,2'de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır (93). Protein S eksikliği yapan pek çok mutasyon vardır. Hastalığın en sık şekli olan Tip 1 protein S eksikliğinde total protein S antijeni, serbest protein S



antijeni ve protein S aktivitesi birlikte azalmıştır. Tip 2a'da serbest protein S düzeyi düşük, total protein S düzeyi normaldir. Tip 2b'de ise yalnızca protein S aktivitesi düşüktür. Nadir varyant tip protein S eksikliklerinde çeşitli moleküler bozukluklar vardır. Örneğin beyazların %1'inden azında bulunan bir polimorfizm, 460. pozisyondaki serinin prolin ile yer değiştirmesi sonucunda "protein S Heerlen" adiverilen ve N-linked karbonhidratı olmayan bir molekül oluşumuna yol açar. Bu karbonhidratın olmayışının veya 460. pozisyonda prolin varlığının protein S fonksiyonları üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (88, 89-91).

#### **4. Aktive protein C rezistansı**

Aktive protein C rezistansı (APCR) bir plazma örneğinin APC'ye azalmış antikoagülasyon cevap göstermesiyle tanımlanır ve protein C yolundaki pek çok bozukluğa bağlı olabilir. Bu bozukluklar defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikor veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (89).

Tanımlanabilir bir defekti olmayan APCR'li famiyal venöz tromboz hastaların olması, bu konuda yoğun çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Sonuçta F V'in APC'ye karşı dirençte rolü olduğu gösterilmiştir (94). Bertina ve ark. F V geninin 1691. nükleotidinin kodladığı 506. aminoasit olan arjininin glutamine (R506Q) dönüşmesine neden olan bir guanin adenin yer değişimini saptamışlardır (95). Bu varyant "Faktör V Leiden" (FVL) olarak adlandırılmıştır. Bu mutasyon APCR'nin en sık nedeni olsa da tek nedeni değildir. APCR'li hastaların % 90'ında FVL mutasyonu saptanmıştır (96).

Faktör V, plazma yarı ömrü 12 saat (bazılarına göre 36 saat) olan büyük bir glikoproteindir. F V geni ise, kromozom 1q21-q25'te olup, 70 kb uzunluğunda ve 25 ekzon içermektedir. F V'in asidik bölgeleri ise yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar (89) .

Bilindiği üzere pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla ortaya çıkan trombin bir yandan fibrinojeni fibrine dönüştürürken, diğer yandan endotelial bir membran proteini olan trombomoduline bağlanır. Bu olay trombinin prokoagulan formdan antikoagulan bir forma dönüşmesine yol açar. Daha sonra trombin, protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC), kofaktör protein S varlığında F Va'yönce 506.pozisyondan, daha sonra sırasıyla 306. ve 679. pozisyondan olmak üzere; F VIIIa'yı da özgül bölgelerden keserek inaktive eder (97).

F Va ilk olarak 506. pozisyondan kesildiğinde, F Va $\alpha$  oluşur. Bu form, %70 oranında prokoagulan aktiviteye sahiptir. F Va'nın tam inaktivasyonu için 306.pozisyondan da kesilmesi gerekir. Bu reaksiyon protein S tarafından 20 kat hızlandırılır, ayrıca HDL (high density lipoprotein) de bu reaksiyonu arttırıcı etkiye sahiptir.

F V trombin tarafından Arg 709, Arg1018 ve Arg1545'ten kesilerek aktive edilir. APC ise Arg506, Arg306 ve Arg679' dan F V' i keserek inaktive eder. 506. pozisyondaki mutasyona bağlı olarak F V Leyden, normal F Va'dan 10 kat daha yavaş inaktive edilmekte ve dolaşımında daha uzun süre kalarak hiperkoagülasyona yol açmaktadır. Fakat bu mutant F V, APC' ye karşı ancak parsiyel bir rezistans gösterebilir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi F Va'nın tamamının aktivasyonunukaybetmesi için 306. pozisyondan da kesilmesi gerekmektedir. Bu bulgu F V Leiden' in neden venöz trombozda hafif bir risk faktörü olduğunu ve semptomatik hastaların büyük bölümünde neden genetik ve/veya edinilmiş risk faktörlerinin de olaya eşlik ettiğini açıklar. Bu hafif risk artışını açıklayan diğer bir faktör de F V' in in-vivo ortamda APC haricindeki proteazlarca 506. Pozisyon dışındaki bölgelerden inaktive edilmesidir (89).

F V molekülünün 306. pozisyondaki kesim bölgesiyle ilgili olarak bugüne kadar 2 mutasyon bildirilmiştir. Bunlardan sadece biri APCR ile ilgilidir. 306. pozisyondaki adeninin sitozine değişmesi, arjininin yerine treoninin geçmesine neden olur (Faktör V Cambridge). Bu mutasyon çok nadir bir F V varyantıdır ve bugüne kadar F V Leiden haricinde APCR' ye neden olan tek mutasyondur.

F V Leiden mutasyonunun sıklığı toplumlar ve ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda % 4–5 oranında mutasyon saptanmaktadır.

## **5. Hiperprotrombinemi**

Protrombin (Faktör II), 72 kDa büyüklüğünde vitamin K varlığında karaciğerde sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir, yarılanma ömrü 1.25–3,5 gündür. Protrombin FXa/Va kompleksi tarafından 271. ve 320. pozisyonlardan kesilir.

Trombin daha önce bahsedildiği gibi fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler, F V, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder (93). Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir ve genin translasyona uğramayan 3' bölgesine (3'-UTR) rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde guaninnükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır (66, 98-103). Mutasyon ile protrombin düzeyi arasındaki ilişki, mutasyonun gen üzerindeki yerleşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (104). Bu mutasyona sağlıklı bireylerde %2, tromboemboli öyküsü olanlarda %6 ve seçilmiş aile öyküsü olanlarda %18 oranında rastlanmıştır. Bu mutasyon açısından taşıyıcı olanlarda da protrombin düzeyi artmıştır ve tromboz riski 2,8 kat daha fazladır (99, 105).

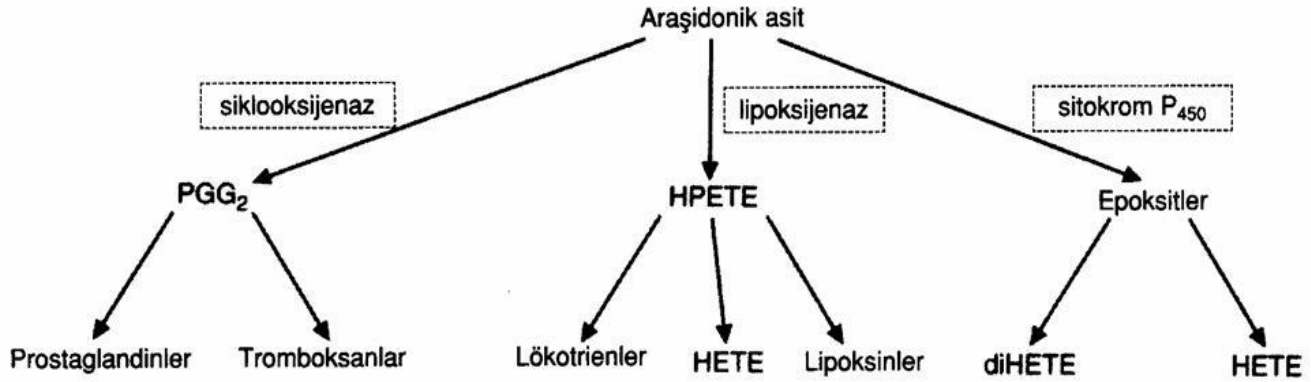
## **6. Hiperhomosisteinemi**

Trombofili etkeni olan bir diğer mutasyon ise metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan Timidin yerine Sitozin gelmesi ile ortaya çıkar (C677T). Bu mutasyon sonucunda oluşan termolabil MTHFR enzimi hiperhomosisteinemiye, dolayısı ile artmış arteriyel ve venöz tromboz riskine yol açmaktadır (106). Bu mutasyon düşük folat seviyeleri ile birlikte ise artmış derin ven trombozu riskinin belirgin olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalar fetal kaybı olan kadınlarda kontrol grubuna göre homozigot MTHFR prevalansında sınırdan bir yükselme ve

fetal kayıpta relatif bir risk artışı göstermiştir (107, 108). 17. gebelik haftasından önce gerçekleşen iki ve üzerindeki gebelik kayıpları olan kadınlarda, kontrol grubunu oluşturan ve başarılı gebeliği olan kadınlara göre, MTHFR düzeylerinin 2–3 kat fazla olduğu görülmüştür. Diyete folat eklenmesinin gebelik kaybı riskini azaltıp azaltmadığı belirgin değildir (107-110). Yine başka bir çalışma, tekrarlayan düşüklerde Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının rolü olduğunu saptarken, MTHFR C677T mutasyonunun ilişkisi olmadığını belirtmektedir (111).

### 3.7 TROMBOKSAN A<sub>2</sub>

Eikozanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Eikozanoidler, prekürsör yağ asitlerinden oluşmalarında rol oynayan enzim türüne göre siklooksijenaz ürünleri, lipooksijenaz ürünleri ve 450 monooksijenaz ürünleri şeklinde 3 ana



. Araşidonik asit metabolizmasının yolları.

Şekil.3.1. Araşidonik Asit metabolizması

#### SİKLOOKSİJENAZ ÜRÜNLERİ

Prostanoidler diye de adlandırılan siklooksijenaz ürünü eikozanoidler, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Siklooksijenaz enzimleri (COX-1, COX-2) araşidonik asidin adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan prostaglandin G ve H'ye dönüşümünü katalize eder, bu enzimin diğer adı prostaglandin G\H sentazdır.

Siklopentan halkasındaki substituentlerin durumuna göre E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Prostaglandin E'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer (veya stabil) prostaglandinler adı verilir. Primer prostaglandinlerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu

prostaglandinlerdir. PGD'ler insanda sadece trombositlerde ve mast hücrelerinde bulunmuşlardır. Prostaglandin A'lar, B'ler ve C'ler E grubu prostaglandinlerden türerler ve biyolojik önemleri yoktur.

Prostaglandin I grubu (PGI'ler), yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücelerde değil esas olarak damar çeperindeki hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostaglandin I prostasiklin adı verilen prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)'dir; bunun büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır. Araşidonik asitten prostasiklin oluşumu esas olarak COX-2 enzimi tarafından katalize edilir (112).

PGI<sub>2</sub> kanın akciğerlerden geçişi sırasında fazla yıkılmaz, hatta önemli ölçüde akciğer damar yatağından kana salıverilir. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemli etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili birleşiklerdir.

Tromboksanların yapıca prostaglandinlerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içermeleridir. Esas olarak trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Lökositlerde de sentez edilebilirler. Normalde tromboksan oluşmayan dokularda, patolojik durumlarda tromboksan üretilebilir. Vücutta oluşan tromboksan A<sub>2</sub> direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur; bu bakımdan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)'ye zıt etki yapar. Bronş ve damar düz kaslarını büzer ve ayrıca bronşlarda kolinerjik salınımı güçlendirir. En güçlü doğal vazokonstriktör ve bronkokonstriktör maddelerden biridir. Tromboksanlar belirli hücrelerde oluşmaları ve stabil olmamaları bakımından prostasiklinlere benzerler. Tromboksanlar ve prostasiklinler, trombositleri zıt yönde etkileyen ve onların agregasyon adezyonunu düzenleyen bir sistem oluştururlar. Araşidonik asitten tromboksan oluşumu esas olarak COX-1 enzimi tarafından katalize edilir (112).

Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) normal durumda çok küçük miktarlarda üretilir. Primer vazokonstriktör prostanoid TxA<sub>2</sub> dir. Primer olarak trombositlerde daha az olarak ta bazı sistemik kan damarlarında üretilir (113,114).

TxA<sub>2</sub> 'nin myokard enfarktüsü, serebral vazospazm, hipertansiyon, preeklampsi ve çeşitli trombotik bozukluklar gibi kardiovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığına inanılırken; vasküler tonus ve kan basıncı düzenlenmesinde normal fizyolojik durumdaki rolü belirsizdir.

TxA<sub>2</sub> ve PG üç aşamalı, sıralı araşidonik asit metabolizmasıyla oluşur.

1-Hücre membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması,

2-Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi,

3-Siklik endoperoksidlerden prostaglandin, prostasiklin, tromboksan üretilmesi

**1-Serbest yağ asitlerinin oluşması:** Fosfolipidlerden serbest yağ asidlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden olur ve hız kısıtlayıcı basamaktır.

a-Fosfolipaz A<sub>2</sub> yolağı: Eikozanoid salıverilmesini artıran stimuluslar, kendilerine özgü reseptörleri ve onlarla ilişkili G proteinlerini aktive ederek veya hücre içine Ca<sub>2</sub> girişini artırarak, genellikle hücre membranında bulunan fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini aktive ederler.

b-Fosfolipaz C yolağı: Bu prostaglandin sentez yolağı hücre membranında oldukça yaygın bir sinyal transdüksiyon sistemi çeşidini oluşturan fosfoinozimid hidroliz sistemi ile kenetlenmiştir. Fosfolipaz C, fosfolipidin fosfodiester bağı kırar; böylece meydana gelen 1,2-diasil gliserol (DAG, digliserid)'den digliserid lipaz enzimi tarafından araşidonik asit veya benzeri prekürsör yağ asidi koparılır; sonunda digliserid, 1-asil gliserol üzerinden lizofosfatidik aside çevrilir.

Hücre membranında serin proteazlar; fosfolipaz A<sub>2</sub> ve fosfolipaz C enzimlerini aktive ederler.

**2-Siklooksijenazlar (COX'lar) ve serbest yağ asidlerinin siklik endoperoksidlere oksidlenmesi:** Bu basamakta araşidonik asit ve diğer yağ asitleri siklooksijenaz enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, araşidonik asit siklik endoperoksidler olan PGG<sub>2</sub> ve sonra PGH<sub>2</sub> 'ye dönüştürülür.

Siklooksijenaz enziminin iki izoformu bulunmaktadır.(COX-1,COX-2).Her iki enzimde hücrelerde membranlara yerleşmiştir. Membranda çeşitli faktörlerin etkisiyle fosfolipidlerden koparılan araşidonik asidi metabolize ederler. COX-1'in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX-2 ise indüklenebilir bir enzimdir (112).

**3-Siklik endoperoksidden tromboksan A<sub>2</sub> oluşumu:** Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH<sub>2</sub> 'yi TxA<sub>2</sub>'ye dönüştürür (114-116).

Vasküler yatakta prostasiklin en bol üretilen üründür; oysa PGE<sub>2</sub>, özellik PGF<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub> daha az miktarlarda üretilir.(113, 114, 117). Buna karşın TxA<sub>2</sub> trombositlerde Araşidonik asit (AA) metabolizmasının majör son ürünüdür. Trombositler de PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>'yi de az miktarda sentezler ama prostasiklin üretmezler.(113, 116-118).

Siklooksijenaz sentaz enzimi (COX-1) endoplazmik retikulumdadır ve vasküler duvarı da içeren birçok dokuda bulunur. Ayrıca trombositte bulunan tek izoformdur. Bu izoformdan elde edilen prostanoidler normo-fizyolojik hemostazın temelinde önemli rol oynarlar. Buna karşın COX<sub>2</sub> çekirdek zarındadır ve ekspresyonu mitojenlere, proinflamatuvar sitokinlere ve endotoksinlerin inflamatuvar etkisine bağlıdır (115, 119).

Tromboksan A<sub>2</sub>'nin; TxA<sub>2</sub> reseptörle düzenlenen akut ve kronik etkileri heterotrimerik G proteini eşleşmeli reseptörleri olan prostanoid ailesinin bir üyesidir (115, 120). TxA<sub>2</sub> reseptörünün karboksil uçları ve dizisi farklı olan iki kısma ayrılır. TPa izoformu plasenta ve platelette bulunur. TPb izoformu endotel de bulunmaktadır.

TxA<sub>2</sub> reseptörünün vasküler düz kas ve plateletlerde bulunan G proteinlerini aktive ederek veya hücre içine Ca girişini arttırarak, hücre membranında bulunan fosfolipaz C enzimini aktive eder. Fosfolipaz C fosfotidilinozitolü ikinci mesajcı olanlar olan IP<sub>3</sub> ve DAG oluşması için hidrolizler (115, 119). IP<sub>3</sub> intrasellüler Ca mobilizasyonunu aktive eder. DAG protein kinaz C aktivasyonu trombosit agregasyonu ve vasküler düz kas kontraksiyonuna öncülük etmesindeki ilk olaydır. Protein kinaz C



aktivitesi vasküler düz kas hipertrofisi gibi  $\text{TxA}_2$ 'nin kronik etkilerinin düzenlenmesinde de aracılık eder (115, 119, 121).

Tromboksan  $A_2$ 'nin pıhtılaşma mekanizması ve vasküler duvar üzerine akut ve kronik etki derecesinin; vazodilatatör prostanooid olan prostasiklin ile denge halinde olduğu tespit edilmiştir (113, 117, 122, 123).

Tromboksan  $A_2$ 'nin sistemik vasküler tonus üzerinde etkisinin minimal olmasına rağmen; trombositlerde oluşan tromboksan  $A_2$ , hemostaz esnasında lokal vasküler tonus değişikliklerine katkıda bulunur.

$\text{TxA}_2$ 'nin kardiovasküler hastalık, preeklampsi, serebral vazospazm, unstabil anjina ve trombotik bozukluk gibi çeşitli kardiovasküler ve renal hastalık gelişiminde trombositlerden salınan  $\text{TxA}_2$  kadar, damarlarında etkili olduğuna dair klinik ve deneysel çalışmalar vardır(118, 120, 124, 125).

#### 4. İMPLANTASYONDA MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

Memelilerde üreme, dişi üreme organında döllenme ve üreme bölgesi içerisinde geçen erken embriyonik gelişme ile karakterize edilmektedir. Bunu konseptusun uterus duvarındaki implantasyonu izlemektedir. İmplantasyon, blastokist dış tabakası trofoektoderm'in (TE), uterusun luminal epiteli (LE) ile etkileşime girdiği genel bir birliktelik safhasını gerektirmektedir (126-128). Çeşitli deneysel çalışmalarda, endometriyumun implantasyon için hazırlandığı gösterilmiş ve bu dönem implantasyonun pencere dönemi olarak isimlendirilmiştir. Endometriyumda çeşitli yapısal, hücresel ve moleküler olaylar implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve böylece endometriyal kabul edişi sağlayan gerekli elemanlar ortaya çıkabilir. Bunlar; adezyon molekülleri, sitokinler, pinopodların oluşumu ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarında değişikliklerdir (126, 129).

İmplantasyonun düzenli hücresel ve moleküler olaylarını açıklayabilmek için çeşitli dönemler tanımlanmıştır (130):

**Dönem 1:** Metafaz II oosit'in fertilizasyonu ile başlar.

**Dönem 2:** Zigotun bölünme evresinin başlangıcını gösterir. Zigotun peşpeşe mitozla bölünmesi sonucu yeni hücrelerin oluşması olayına yarıklanma denir. İlk mitoz bölünme sonucu oluşan iki yavru hücreye blastomer denir.

**Dönem 3:** Zigot 12-16 blastomerlik döneme ulaştığında, görünümü duta benzediğinden morula adı verilir. Döllenmeden bu yana 3 gün geçmiştir. Morula uterusu ulaştıktan sonra yapısında değişimler başlar, ortasında sıvı toplanır, hücreler kenara doğru itilir. Bir grup blastomer yassılaşıp kenara doğru itilirken, diğer bir grup bir noktada kitle halinde kalır. Bu yapı taşlı yüzüğe benzetilebilir. Yüzüğün halkasını oluşturan yassı hücrelere Trofoblast ya da dış hücre kümesi, yüzüğün taşını oluşturan yuvarlak hücre kümesine de embriyoblast ya da iç hücre kümesi denir. Embriyoblastlardan embriyo, trofoblastlardan ise plasenta ve membranlar gelişecektir. 1-2 haftalık olan bu oluşuma blastokist adı verilir. Bu nedenle bu dönem blastokist implantasyonunda Faz I olarak isimlendirilir. Blastokist endometriyal kavite içinde serbesttir ve henüz yüzey epiteli ile temas etmemiştir. İnsanlarda morulanın

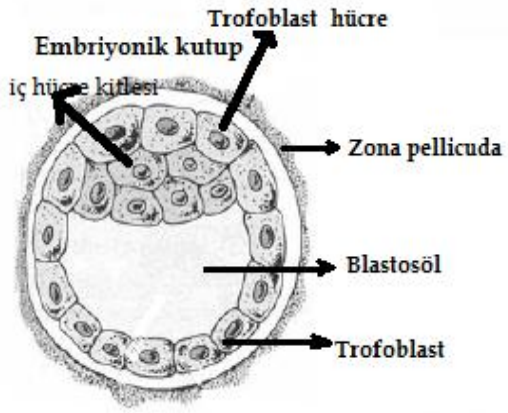
uterusa ulaşması ovulasyon/fertilizasyondan yaklaşık 72-96 saat (3-4. gün) sonra olmaktadır. Zona pellisuda 5. günde (yaklaşık ovulasyon/fertilizasyondan 110-120 saat sonra) erimeye başlar.

**Dönem 4:** Blastokist yüzey epiteline yapışır ve daha sonra epitele ve hemen ardından stromaya penetre olur. Bu dönem blastokist implantasyonunda Faz II olarak isimlendirilir. Bu yerleşme uterusun fundus kısmının ön ya da arka duvarında olur.

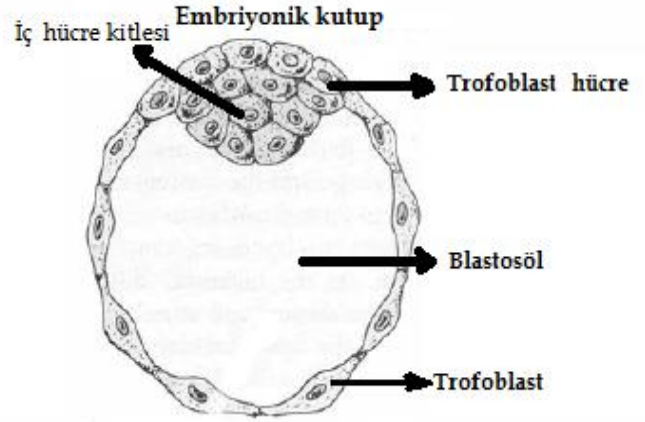
**Dönem 5-9:** İmplantasyonun en belirgin özelliği olan plasentasyon olur. Bu dönem Faz III olarak isimlendirilir (130).

#### **Faz 1 : ( Blastosistin Kavite İçinde Serbest Olduğu Dönem )**

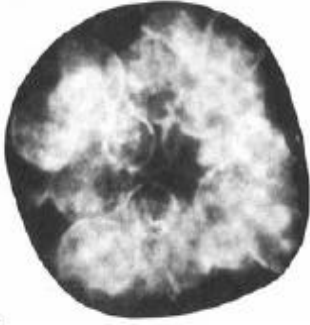
İmplantasyon, blastokist ile endometriyumun birbirini etkilemesi sonucunda olduğundan, bu olay embriyo ile endometriyum arasında olan ilişkinin hemen arkasından başlamaktadır. Blastokist olgunlaşır ve zona pellisudasını kaybeder. Bu dönem, ovulasyondan sonraki 5. günde, penetrasyondan 1-2 gün önce olaylanır. ( Şekil 4.1). Zona pellisudanın kaybindan sonra, iç hücre kütlelerinin dışındaki trofoblast hücreleri yüzey çıkıntıları oluşturur, bunlar da birleşerek sinsityal trofoblastları oluşturur. Endometriyum boşluğunda sıvı yokluğu nedeniyle serbest blastokist olasılıkla endometriyum yüzey epiteli ile temas etmektedir (130).



**Erken Blastosist**  
Fertilizasyon sonrası  
5-6. günler



**Geç Blastosist**



Şekil 4.1. İmplantasyonun erken ve geç dönemlerinde blastosist ve zona pellicuda

İlk İmplantasyon için Gerekenler;

Başarılı bir implantasyon, hem uterusun ovaryum steroidlerince kontrol edilen bir dizi özgün farklılaşması, hem de blastokistin kesin bir aktivasyon evresine erişmiş olmasını gerektirir (126). Örneğin, kemirici blastokistin TE'i aktif hale gelerek bir değişim sürecinden geçer. Metabolik oranı artar, LE ile etkileşme kapasitesini geliştirir, epitelyal-mesenşimal transisyonu gerçekleştirir (126,129). TE ve LE'nin adeziv etkileşim ve blastosistin stroma içine penetrasyonu için gerekli olan moleküler olayları aynı anda ortaya çıkarması gerekmektedir. Blastokistler, sadece implantasyonun pencere döneminde LE ile implantasyon etkileşimine girebilirler (126). Bunu belirleyen ise, korpus luteumdan salgılanan progesteronun endometriyumdaki etkileri ve bunları takip eden gebeliğin 4'üncü günündeki ufak bir östrojen pikidir (131-133). İnsanlarda uterusun implantasyona elverişli olduğu dönem, büyük olasılıkla standart bir menstrual devrenin 19 - 24. günleri arasındadır (132).

İmplantasyon Hazırlığında Uterusun Bağlayıcı Epitelinde Meydana Gelen Değişiklikler:

İmplantasyon öncesinde LE'de bir takım değişiklikler meydana gelir. İmplantasyon anında LE hücrelerinin apikal bazal polaritesi, apikal membrandaki laterobazal belirteçlerin ortaya çıkması ile belirginliğini kaybeder, daha silik hale gelir (133,134). Hücreler artık daha yassılaştır ve mikrovili sayısı azalır. Birçok türde mikrovililerin yerini pinopodlar alır. Bazal membran kalınlığı dikkat çekecek derecede azalır (135,136). Hücre yüzeyi moleküllerinin apikolateral dağılımında değişiklikler ortaya çıkar. Örneğin, sekretuar evresinde bazı integrinlerin dağılımı, bazaldan hem bazal hem de laterale doğru değişir. Bu durum, implantasyon anında LE'nin hücrelerarası etkileşimdeki değişimine işaret eder. Desmozomal proteinler, fare LE'sindeki lateral hücre yüzeyleri boyunca tekrar dağıtılır ve regüle edilirler. İnsan ve fare LE'sinde implantasyon zamanı desmozom yoğunluğu azalır (137). Bu zaman içerisinde insanı da içeren bazı türlerde lateral membrandaki sıkı bağlantı (tight junction) dağılımı ve kompleksitesi de değişir (136). Buna ek olarak, özgün gap junctionlar, implantasyonun olduğu epitelde açığa çıkar ve ovaryum steroidlerince sıkı bir şekilde düzenlenirler (133, 136).

İnsanlarda endometriyal epitelin yeniden organizasyonu diğer memelilerdekine paralel ilave unsurları içerir. LE hücrelerindeki düzenli mikrovililer ovulasyondan yaklaşık 6 gün sonra yerlerini pinopodlara bırakırlar. Tekrarlayan biyopsileri içeren çalışmalar, bu pinopodların kadınlarda 48 saatten daha az bir ömre sahip olduklarını ortaya koymuştur. Pinopodlar menstrual siklusun 20 ve 22. günleri arası değişmekte ve her bireyin kendine özgü olmaktadır. Bu durum, insanın beklenen alıcılık penceresi ile uyum göstermektedir. Bunun yanında, pinopodları taşıyan hücre kümelerinin hücre katmanında buldukları yere tutunarak yerleştikleri kaydedilmiştir. Bu yüzden bu tür pinopodlar insan embriyoları için önemli tutunma alanları olabilir (126, 135).

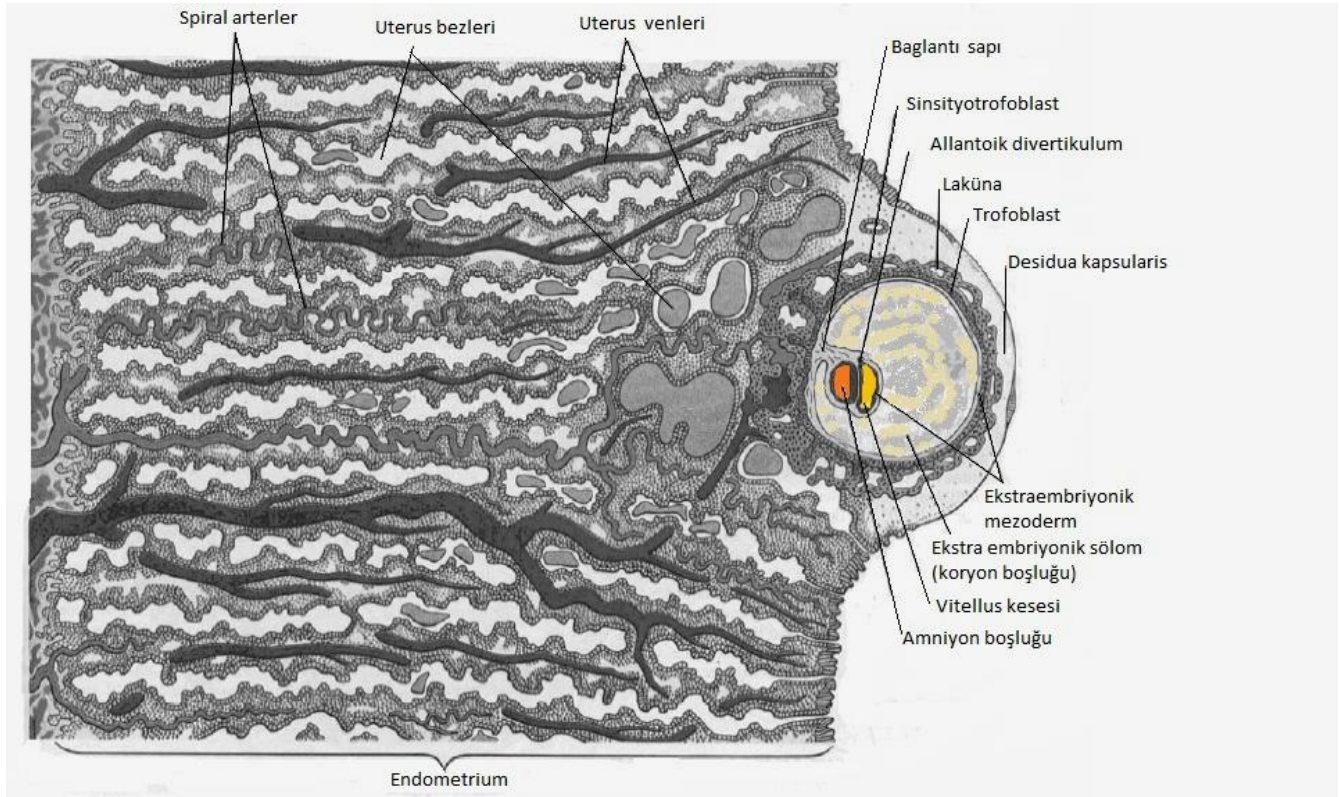
İnsan uterus epitel hücre serilerinin embriyonun tutunmasını destekleyebilmesi için, cadherin, selektin ve integrin gibi bazı bazolateral hücre adezyon moleküllerinin apikal ekspresyonları gerekmektedir (129). Muc-1 gibi bazı anti-adeziv faktörlerin azaltılması, bu hücre serilerinin yapışkanlıklarına katkıda bulunabilir (126).

## **Faz 2: ( Yapışma ve Zorla İçeri Girme Dönemi )**

Bu dönem blastokistin yüzey epiteline tutunması (apozisyon fazı) ve bunu izleyen penetrasyonunu (penetrasyon fazı) içermektedir. Endometriyum yüzey epiteli ve trofoblastlar arasındaki başlangıç teması, yüzey epitel hücrelerinin apikal plazma membranları ile trofoblastların plazma membranlarının yakınlaşması ile olur. Bu hücreler birbirlerine paralel olurlar ve aralarında 20 nm'lik bir mesafe kalır. Membran altındaki özgün filamentöz ağ, bu hücreler arasındaki hücre-hücre bağlantıları ile durağan halde desteklenir. Apozisyon fazı olarak da bilinen trofoblast-endometriyal etkileşimi yüzey epiteline penetrasyon takip eder (130). İnsan blastokistleri intrusiv (zorla içeri giren) tip epitelyal penetrasyon sergilerler. Bu tip invazyon yüzey epitel hücreleri ile sinsityotrofoblastların uzantıları arasındaki penetrasyonu içerir. Bu durum, komşu epitel hücreleri arasındaki bağlantıların kaybına ve trofoblastlar ile epitel hücreleri arasında bağlantıların oluşmasına yol açar. Böylece, trofoblastlar kendilerini epitel hücreleri arasına sokmuş olur ve daha sonra yüzey epiteli altında yer alan bazal membrana doğru penetre olurlar (130).

### Faz 3: ( Plasentasyon Dönemi )

İmplantasyonu takiben, plasentasyon olarak da isimlendirilen evrede, plasenta oluşumu ile implantasyon olayı tamamlanır ve gebelik döneminin sonuna kadar embriyoyu destekleyecek olan yapı kurulmuş olur (129, 130). Bu faz tersiyer villusların oluşmasıyla sona erer (130).



ekil 4.2. Plasentasyon dönemi. Sinsityotrofoblastlar, spiral arterler ile temas halindedir.

**Dönem 5.** Ovulasyondan sonraki 7-13. günler arasında görülür. Primer villusların gelişmesi ile sona erer. Dönem 5a'da insanda implantasyon alanındaki trofoblastlar, hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblast kütle halinde genişler. Dönem 5b ve 5c'de trofoblastlar damar duvarlarına uzanır ve onların duvarlarının bir parçasını oluştururlar. Bu maternal damarlardan, trofoblastlar arasında oluşturulan ve lakuna olarak adlandırılan boşluğa kan akar (şekil 4.2).

**Dönem 6.** Bu dönemde sekonder plasental villuslar ve vitellus kesesi gelişir (130).

**Dönem 7.** Villusların dallanması ve endometriuma sıkıca tutunması, implantasyonun bu döneminde görülmektedir (130).

**Dönem 8-9.** Bu dönemde tersiyer villuslar gelişir (130).

**Desidua:** Gebe endometriumuna karşılık gelir, hamile bir kadındaki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. İmplantе ovumun çevresini saran ve corpus luteumdan salgılanan progesteron hormonunun etkisi altında olan endometriumda, büyük değişiklikler meydana gelir. Stroma hücreleri büyür, glandlar kalınlaşır ve uzar. Gebelikte bu yapıdaki endometrium, desidua adını alır. Bu sırada trofoblast hücrelerinden proteolitik ve sitolitik enzim salgılanır. Bu enzimler gland ve stroma hücrelerini yıkarak implantasyon sürecinin devamını sağlarlar. Doğumdan sonra uterustan bu kısmın ayrılması nedeniyle desidua terimi uygun bir terimdir. İmplantasyon bölgesiyle ilişkisine göre desidua, üç tabaka halinde isimlendirilir.

Desidua bazalis, gebelik materyalinin (embriyo) dip kısmındaki anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakasıdır. Desidua kapsülaris, gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeysel tabakasıdır. Desidua paryetalis (desidua vera) ise geriye kalan desidua tabakasıdır.

Anne kanındaki artan progesteron seviyelerine bir yanıt olarak desiduanın stromal (bağ dokusu) hücreleri, açık renkte boyanan desidua hücrelerini oluşturmak için çok büyürler. Bu hücreler sitoplazmalarında glikojen ve lipit biriktirirler. Desiduanın hücresel ve damarsal değişiklikleri, gebelikte desidual reaksiyon olarak adlandırılır. Sinsisyotrofoblastların bulunduğu koryon zarı yakınındaki pek çok desidua hücresi dejenere olur ve anne kanı ve uterus salgılarıyla birlikte embriyonun beslenmesi için zengin bir kaynak sağlar.



## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında yapıldı. Etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Hastaları çalışma grubuna alınmadan önce hastanın yaşı, gebelik sayısı, paritesi, daha önceki gebeliklerindeki abort sayısı, sistemik hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı vb.), sigara-alkol-kafein-ilaç vs kullanımı, son adet tarihinin ilk günü öyküsü sorgulandı. Kanama pıhtılaşma öyküsü bulunan ve kanama pıhtılaşmayı etkileyen ilaç kullanma öyküsü bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızda 44 hasta dahil edildi.19 hasta 1.trimester de spontan abortus ;25 hasta istemli küretaj olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki Plasenta ve desidua dokusundaki Tromboksan A<sub>2</sub> varlığı, abortus gruplarındakiler ile immünohistokimyasal yöntem kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda 2 ayrı gruba ait materyaller, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisinden kaynaklanabilecek farkları azaltmak için tek bir patolog tarafından hastaların hangi gruptan olduğu belirtilmeden değerlendirilmiştir.

### *Uygulanan yöntem ve işlemler:*

Ocak 2010 ve Mart 2012 tarihleri arasındaki arşiv olgularından seçilen parafin bloklar kullanılmıştır. Her bir bloktan alınan kesitler hematoksilin-eozin ile boyanıp incelenerek, seçilen bloklardan Tromboksan A<sub>2</sub> uygulamalarının her biri için 1 negatif kontrol ve 2 test olmak üzere, pozitif yüklü lamlara 3 µm kalınlıkta üçer kesit alındı. Kesitler 18 saat 56 C°de inkübe edilerek standart deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri sonrasında primer antikorlar ile önerilen prosedürler ile tablo 5.1'de gösterildiği şekliyle immünohistokimyasal boyama tamamlanmıştır.

Materyaller ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Kesitlerdeki kenar boyanmaları artefakt olarak değerlendirilip dikkate alınmamıştır. Koryon villusu saptanamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Koryon villusu saptanan olgularda ise koagülasyon nekrozuna uğrayan plasenta alanları

değerlendirmeye alınmamıştır. Hücrelerin pozitif boyanma tanımları, membranöz boyanma olup olmaması esasına göre değerlendirilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS 13 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya ait veriler değerlendirilirken belirtici istatistiklerden ortalama ve standart sapmalardan yararlanılmıştır. Kanıtlamasal istatistiklerden 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırması (anova) kullanılmıştır.

TABLO 5.1: İmmünohistokimyasal boyama prosedürü.

SIRA	İŞLEM	SÜRE
1.	3 µm kesitlerin pozitif şarjlı lama alınması	
2.	56°C etüv	18 saat
3.	60 etüv	1 saat
4.	Ksilen, oda ısısı	10 dakika x 2
5.	Dehidrasyon (dereceli etanol)	3 dakika x 3
6.	Distile su	Yıkama
7.	% 10 Citra (90-100 °C) antijen retrieval	35 dakika
8.	Oda ısısında soğutma	20 dakika
9.	Distile su	Yıkama
10.	PBS	5 dakika
11.	%3 Hidrojen Peroksid	10 dakika
12.	PBS (pH 7,4)	3 dakika x 2
13.	Protein Blok	10 dakika
14.	Primer antikor(TROMBOKSAN A2 RESEPTÖRÜ)	30 dakika / 18 saat
15.	PBS yıkama	3 dakika x 2
16.	Bağlayıcı antikor (biyotinize sekonder antikor)	10 dakika
17.	PBS yıkama	3 dakika x 2
18.	Label (streptavidin – hidrojen peroksid)	10 dakika
19.	PBS yıkama	3 dakika x 2
20.	Kromojen (DAB)	3 dakika
21.	Distile su	Yıkama
22.	Mayer Hematoksilen	3 dakika
23.	Çeşme suyu	15 dakika
24.	Dereceli etanol	3 dakika x 3
25.	Ksilen, oda ısısı	5 dakika x 2
26.	Kapama	

## 6. BULGULAR

Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce hastaların yaşı, gebelik sayıları, pariteleri ve daha önceki gebeliklerindeki abort sayıları değerlendirildi (Tablo 6.1 ve 6.2). Çalışmamızda her iki hasta grubu arasında yaş, gebelik, canlı doğum, istemli düşük ve abort sayıları arasındaki fark Student t testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

**Tablo 6. 1** Çalışmada yer alan kadınların demografik veriler açısından karşılaştırılması. Veri ortalama  $\pm$  standart sapma ya da ortanca değerleriyle sunulmuştur.

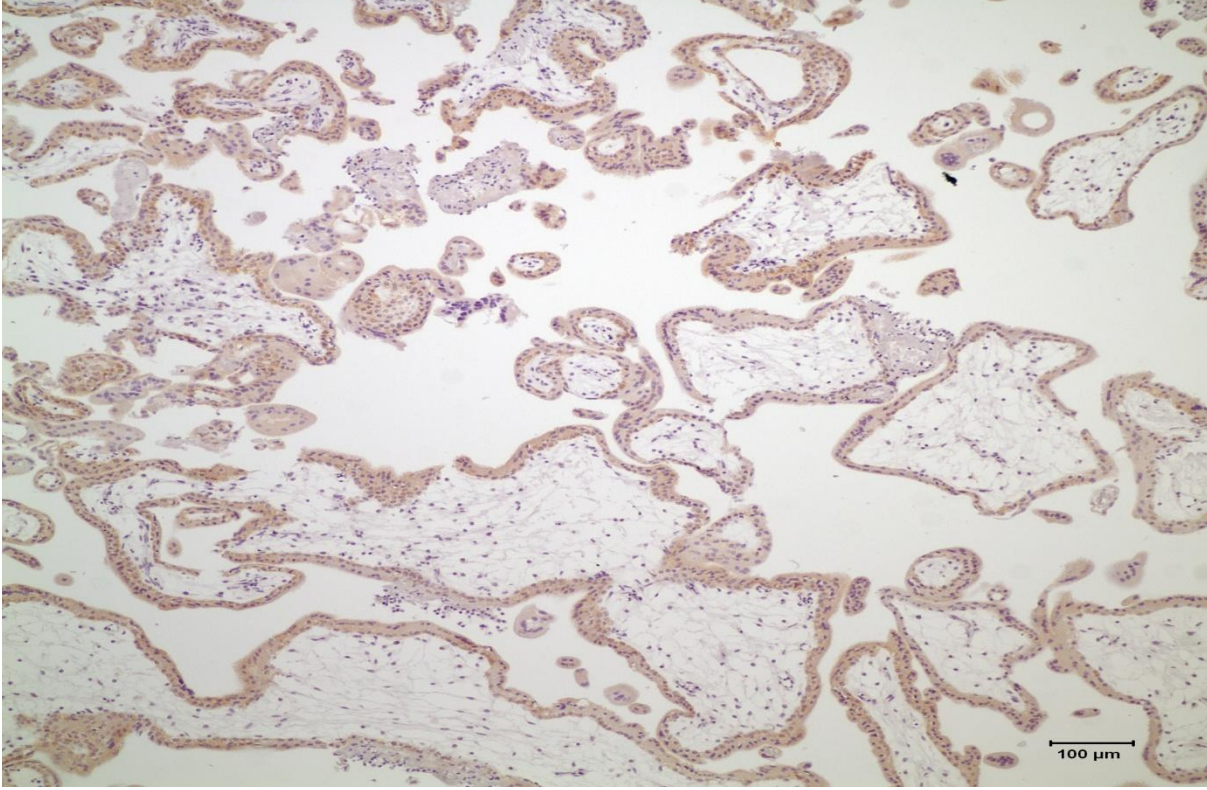
Özellik	Kendiliğinden düşük yapan	İstemli düşük yapan	P değeri
	kadınlar (N=19)	kadınlar (N=25)	
Yaş	30,95 $\pm$ 6,64	33,24 $\pm$ 6,08	>0,05*
Gebelik sayısı	3	5	<0,05*
Doğum sayısı	2	3	<0,005*
Kendiliğinden düşük sayısı	1	0	<0,001*
İstemli düşük sayısı	0	1	<0,001**
Çocuk sayısı	2	3	<0,05*

\*Bağımsız değişkenler Student t testi; \*\*Mann Whitney U testi

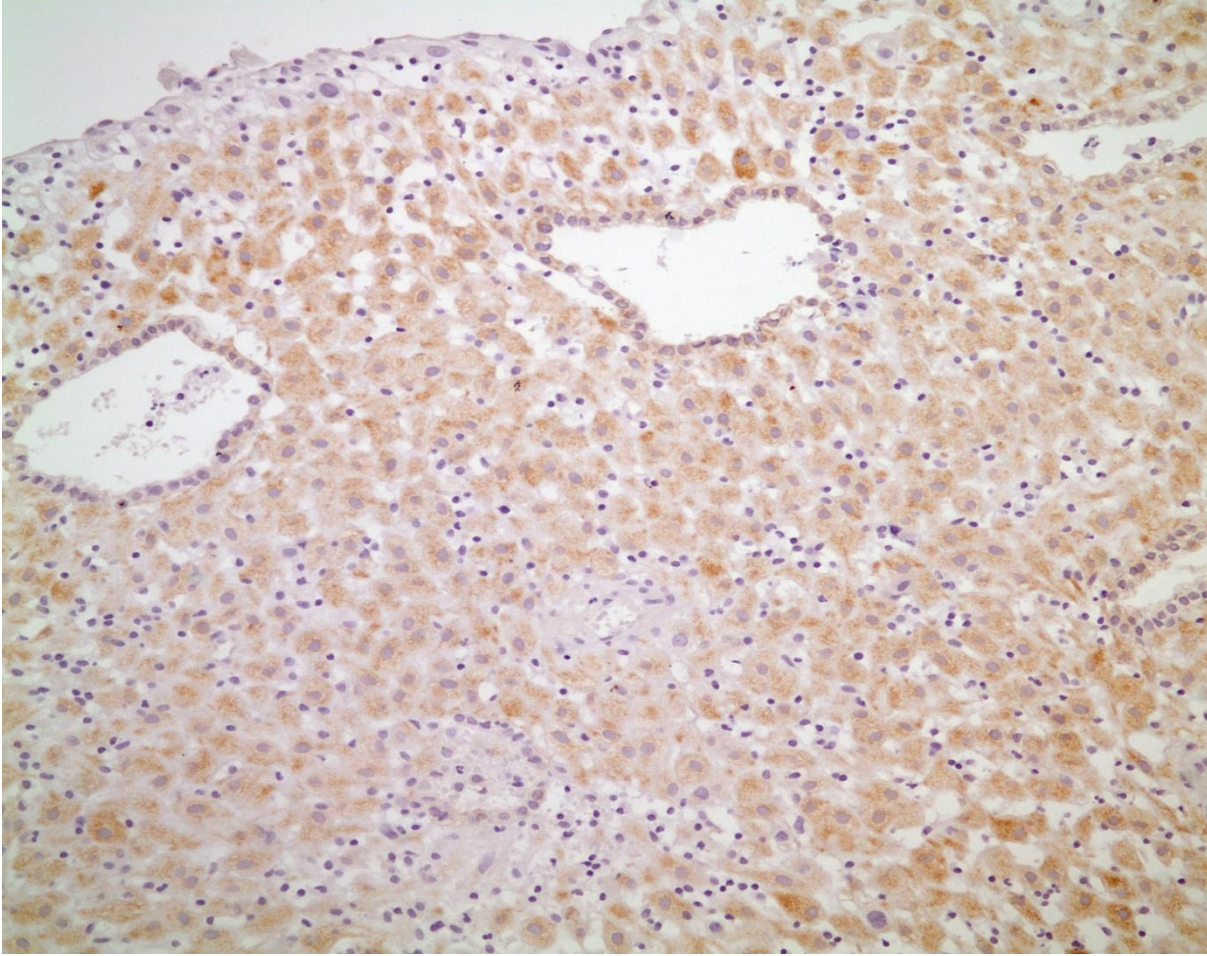
Demografik veriler açısından kendiliğinden (spontan) düşük yapanların toplam gebelik, doğum ve çocuk sayıları anlamlı olarak istemli düşük grubuna göre daha az, kendiliğinden düşük sayıları ise daha fazla. Yaşlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur.

Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyinin imminohistokimyasal boyanma düzeyleri; boya tutmayan için 0,%25 'den az boya tutan için 1,%24-76 arası boya tutan için 2 ve %75 'ten fazla boya tutan için 3 puan verilmiştir. Nukleer boyanma sonuçları istatistik açıdan uygun olmadığından değerlendirmeye

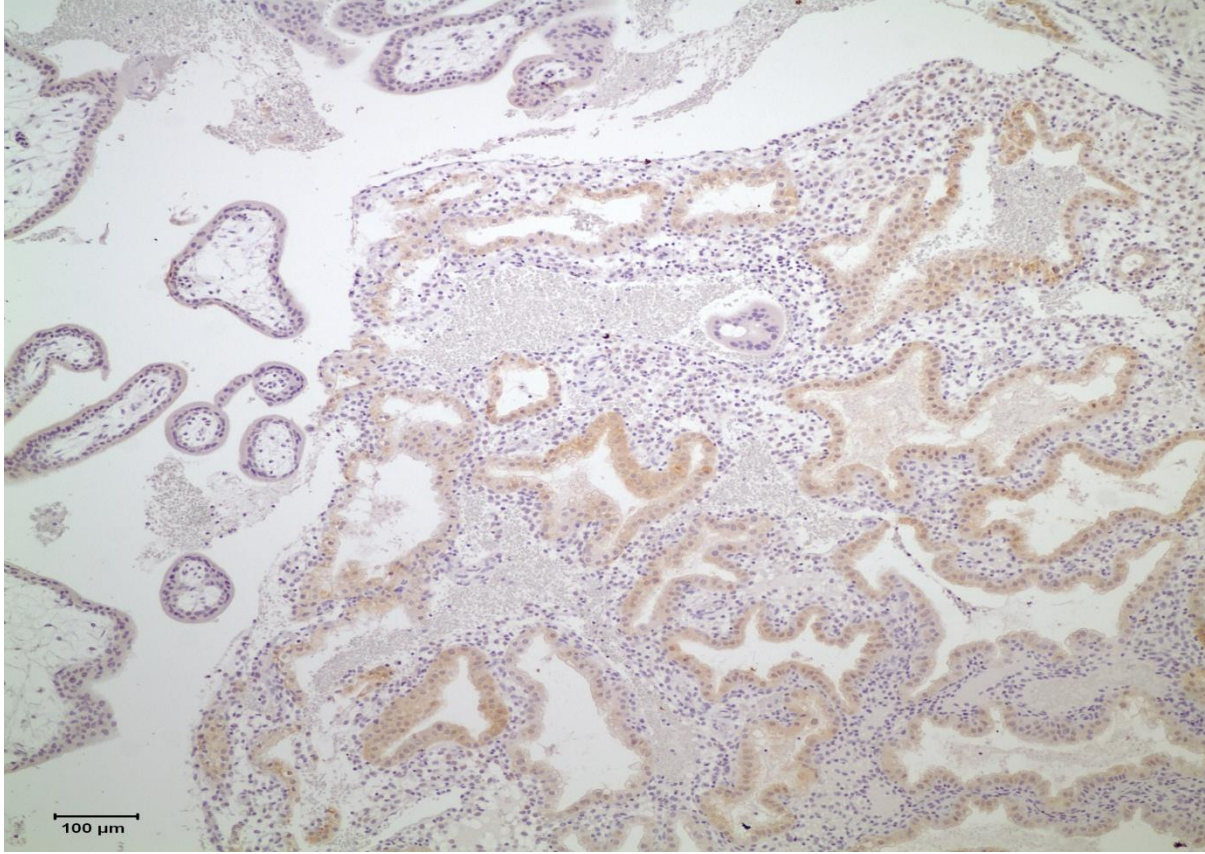
alınmamıştır. Endometrial bezler, desidua, villoz trofoblastlar ve intermediate trofoblastlar için ayrı ayrı boyanmalar bakıldı. Intermediate trofoblastlarda hiç boyanma izlenmedi. Sito ve sinsityo yani villoz trofoblastlarda degisken boyanma tesbit edildi.



Şekil 6.1: Spontan (istemsiz) düşük grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 3 şiddetinde (şiddetli) membranöz boyanma



Şekil 6.2: Spontan (istemsiz ) düşük grubunda desidua da 3 şiddetinde ( şiddetli) boyanma



Şekil 6.3: Kontrol (istemli küretaj) grubun da Endometrial epitelyum de 3 derece (şiddetli)boyanma; plasental villuslardaki trofoblastlarda 2 derece ( orta ) membranöz boyanma

#### **Özetle:**

**Endometriumda Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör bulunma oranı (%)** ;iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Desiduada Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör bulunma oranı (%)**:iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Villöz trofoblastlarda reseptör bulunma oranı (%)**:iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Intermediate trofoblastlarda Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör bulunma oranı (%)**:iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Endometrium + Desiduada Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör bulunma oranı (%)**:iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Villöz + Intermediate trofoblastlarda reseptör bulunma oranı (%)**:iki grup arasında Student T testinde istatistik olarak  $p>0,05$  anlamlı fark görülmemiştir.

**Tablo 6. 2** Kendiliğinden düşüğü olan kadınlardaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör seviyelerinin istemli düşük yapan kontrol grubundaki kadınlardaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör seviyeleriyle karşılaştırılması. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle sunulmuştur.

<b>Tromboksan A2 reseptör</b>	<b>Kendiliğinden düşük</b>	<b>İstemli düşük yapan</b>	<b>*p</b>
<b>saptanan doku</b>	<b>yapan kadınlar (N=19)</b>	<b>kadınlar (N=25)</b>	<b>değeri</b>
Endometriumda reseptör bulunma oranı (%)	63,16 $\pm$ 49,56	48,00 $\pm$ 51,00	>0,05
Desiduada reseptör bulunma oranı (%)	36,84 $\pm$ 49,56	16,00 $\pm$ 37,42	>0,05
Villöz trofoblastlarda reseptör bulunma oranı (%)	21,05 $\pm$ 41,88	24,00 $\pm$ 43,59	>0,05
Intermediate trofoblastlarda reseptör bulunma oranı (%)	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	>0,05
Endometrium + Desiduada reseptör bulunma oranı (%)	78,95 $\pm$ 41,88	56,00 $\pm$ 50,66	>0,05
Villöz + Intermediate trofoblastlarda reseptör bulunma oranı (%)	21,05 $\pm$ 41,88	24,00 $\pm$ 43,59	>0,05

\*Bağımsız değişkenler Student t testi



Kendiliğinden(spontan) düşüğü olan kadınlardaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör seviyelerinin istemli düşük yapan kontrol grubundaki kadınlardaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör seviyeleri tüm dokular arasında anlamlı fark görülmemiştir.

**Tablo 6.3** Tromboksan A<sub>2</sub> reseptörlerinin boya tutma seviyelerine göre grupların karşılaştırılması. Veriler ortalama ± standart sapma değerleriyle sunulmuştur.

<b>Tromboksan A<sub>2</sub> reseptörü</b>	<b>Kendiliğinden düşük yapan kadınlar (N=19)</b>	<b>İstemli düşük yapan kadınlar (N=25)</b>	<b>*p değeri</b>
Endometriumda reseptör seviyesi	1,05 ± 0,97	0,76 ± 1,01	>0,05*
Desiduada reseptör seviyesi	0,68 ± 1,00	0,20 ± 0,50	>0,05**
Villöz trofoblastlarda reseptör seviyesi	0,21 ± 0,42	0,36 ± 0,70	>0,05*
Intermediate trofoblastlarda reseptör seviyesi	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	n/a

\*Bağımsız değişkenler Student t testi; \*\*Mann Whitney U Testi; n/a: istatistik değerlendirme için uygun değil

\*\*\*Reseptör seviyesini saptamada boya tutmayan için 0, %25'ten az boya tutan için 1, %24-76 arası boya tutan için 2 ve %75'ten fazla boya tutan için 3 puan verilmiştir.

Tromboksan A<sub>2</sub> reseptörlerinin boya tutma seviyelerine göre grupların karşılaştırılmasında da Student t testi Mann Whitey U testi uygulandı ve ondada anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

## 7. TARTIŞMA

Gebelik kayıplarının etyolojisinde anatomik, hormonal, trombotik, otoimmün, genetik, enfeksiyöz, belirlenemeyen nedenler söz konusu olabilir. İmmünolojik ve hemostatik faktörlerin ne kadar etkili olduğu sonucunu bulmak çok zordur. Bu nedenle çeşitli araştırma ve çalışmalar devam etmektedir.

Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Uteroplental dolaşım bozukluğu fetal kayıplarda önemli bir faktördür. (138).

Çalışmamızda spontan abortus ve istemli küretaj metaryelinde Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeylerini kıyaslayıp; spontan abortusa neden olabilecek parametrelerden birinin Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyiyle ilgili olabileceğini düşündük.

Spontan abortus ve kontrol grubu ( istemli küretaj) arasında yaş açısından istatistik olarak anlamlı fark bulamadık, fakat spontan abortus grubunda toplam gebelik, doğum ve çocuk sayıları istemli düşük grubuna göre daha az kendiliğinden düşük sayıları ise daha fazla olduğunu istatistik olarak tesbit ettik. Spontan abortus (Kendiliğinden abort ) yapanlarda aynı yaş grubunda oldukları için, daha az sayıda gebelik, doğum, kürtaj ve çocuk sayısının olmasının bu grupta gebeliklerin abortla kaybedilmesinin yanında, aynı zamanda daha zor elde edilmesiyle ilgili olabilmektedir. Yani gebeliğin abortla sonuçlanmasına sebep olan durumlar aynı zamanda da gebe kalmayı da zorlaştırıyor olabilir. İsteyerek düşük yapanlarda gebeliğin istenmemesinin bir sebebinin hedeflenenden fazla çocuklarının olmasıdır. Çok çocuğu olanlarda da gebelik, doğum ve istemli düşük sayısının fazla olmasının doğal olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör seviyesinin imminohistokimyasal boyama sonucuna göre istatistik olarak gruplar arasında; Endometriumda glandlarda reseptör seviyesi, Desiduada reseptör seviyesi, Villöz trofoblastlarda reseptör seviyesi ve intermediate trofoblastlarda reseptör seviyeleri arasında anlamlı fark bulamadık.

Tromboksan A<sub>2</sub> 'nin pıhtılaşma mekanizması ve vasküler duvar üzerine akut ve kronik etki derecesinin; vazodilatatör prostanooid olan prostasiklin ile denge halinde olduğu tespit edilmiştir (113, 117, 122, 123).

Moncada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostasiklin ile Tromboksan A<sub>2</sub> 'nin dengeli olarak çalıştığı fakat damar yapısının bozulduğu diabet gibi hastalıklarda dengenin Tromboksan A<sub>2</sub> yönünde kaydığı izlenmesi üzerine çeşitli ilaçlar ile başta aspirin olmak üzere Tromboksan A<sub>2</sub> sentezinin inhibe edecek ilaçlar denenmiştir (113).

Tromboksan A<sub>2</sub> spesifik memebran reseptörleri aracılığıyla etki etmektedir. Tromboksan A<sub>2</sub> 'nin kısa etkili olması nedeniyle muhtemel etkisi spesifik membran reseptörleri düzeyleri ölçülerek anlaşılmalı çalışılmaktadır (8-11).

Ushikubi F ve arkadaşları 1989 yılında tromboksan A<sub>2</sub> reseptör çalışmasında insan platelet hücre membran reseptörlerinde antagonist ile yapılan çalışmalarda tromboksan reseptör miktarı tesbit edilmiştir.

M.L. SWANSON ve arkadaşları TxA<sub>2</sub> reseptör proteini pre ve postmenapoz hastaları, gebelik uterusunda alınan örneklerde; Endometrial stroma ve bez hücreleri, myometrial hücrelerde ve uterus kan damarlarında (damar endoteli) tesbit edilmiştir (23-27). Postmenapoz ve atrofik uterusda TxA<sub>2</sub> reseptör düzeyini reproduktif dönem uterusundan daha az hatta tesbit edilemeyecek düzeyde olduğunu buldular.

Powell AM . ve arkadaşları normal menstrasyon da ve dismenore de PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ile korole olarak TxA<sub>2</sub> düzeyinin yükseldiği tesbit edildi. Aitokallio-Tallberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrium kanser dokusunda ve leiomyomlarda normal dokuya kıyasla TxA<sub>2</sub> düzeylerinin daha fazla olduğu tesbit edilmiş (17-22).

Kaaja ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antikardiolipid antikor yüksek olmasının hangi mekanizma ile düşüğe neden olduğu netleşmemesi ile birlikte Tromboksan A<sub>2</sub> yüksekliğine sebep olarak düşüğe neden olabileceğini araştırmıştır.(139)

Maija Tulppala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşükle sonuçlanan gebeliklerin; gebeliğin ilk haftalarında PGI<sub>2</sub> eksikliği tesbit edilmiş olmasından dolayı düşüğe neden olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada TxA<sub>2</sub> yüksekliğinin ve PgI<sub>2</sub> eksikliğinin düşüğe neden olduğuna dair bulgular bulmuştur.

Maija Tulppala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ( katılımcılardan bazılarında antikardiyolipid antikor pozitifdi) tekrarlayan gebelik kaybı olan 66 hastadan 1.gruba (n=33) düşük doz aspirin verilerek diğer gruba plesebo verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında düşük doz asprin verilen hastalarda gebelik prognozunda anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada preeklampsi'yi aspirinin önleyici etkisinin de olmadığı bulundu.(140) Silver ve Branch, 1994 yılında yaptıkları çalışmalarında tekrarlayan gebelik kaybı olan ve antikardiolipid antikor pozitif olan hastalarda Tromboksan A<sub>2</sub> 'yi inhibe ederek düşük doz aspirinin preeklampsi ve IUGR'yi engelleyici etkisi olduğuna dair kontrolsüz veriler bulmuştur.

Preeklampsi vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu ve azaltılmış uteroplasental kan akımı erken doğum, perinatal morbitide ve mortalitede katkıda bulunan hipertansiyon, ödem ve proteinüri ile ilgili geç gebelik hastalığıdır. Artan TxA<sub>2</sub> ve /veya prostasiklin azalması bu hastalığın nedensel faktörleri olarak suçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda normal gebelik ve preeklampsi hastalarında plasenta ve desidua dokusundaki Tromboksan A<sub>2</sub> sentez ve miktarı normal gebeliğe göre fazla bulunmuş ve vazokonstriksiyona neden olarak preeklampsi hastalığına zemin hazırlandığı düşünülmüştür (28).

Woodworth SH ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TxA<sub>2</sub> 'nin preeklampsi hastaları ve normal gebelikle kıyaslandığında Tromboksan A<sub>2</sub> sentez ve reseptör miktarının plasenta ve desidua dokusunda arttığını (28) ve bu nedenle preeklampsi hastalara düşük doz asprin verilmesini araştırmış fakat gebelik prognozu açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu veriler ile kıyaslandığında Tromboksan A<sub>2</sub> yüksek tesbit edilmesinin ve/veya PGI<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> oranının değişmesinin düşüğe, preeklempsiye etki edebileceğiyle fakat istatistik olarak bunun anlamlı olmadığı tesbit edilmiştir. Bu veriler ışığında proflaktik aspirinin etkisiz olacağı sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda kendiliğinden düşük etiyolojisinde önemli olabileceğini düşündüğümüz Tromboksan A<sub>2</sub> resptör düzeyi artışını kendiliğinden ve istemli düşük yapan gebelerde farklı bulmadık. Bu nedenle Tromboksan A<sub>2</sub> artışının başka bir faktör olmadan kendiliğinden düşük etiyolojisinde yer almadığı düşündük.

## 8. SONUÇ

Birinci trimester gebelik kaybında plasenta ve desidua dokusunda Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyi kendiliğinden olan düşüklerde normal gebeliklerden farklı değildir. Kendiliğinden düşük ya da düşükleri olan hastalarda başka bir sebepten dolayı gerekmedikçe asetilsalisilik asitin profilaktik olarak verilmesi faydalı olmayacaktır. Ancak bu konuda daha büyük hasta ve kontrol grubu ile yapılacak prospektif ve klinikle birleştirilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 9.ÖZET

Erken ve sporadik gebelik kayıpları sık karşılaşılan jinekolojik problemlerdir. Gebelikte ise en sık karşılaşılan komplikasyon olduğu bilinmektedir. Gebelik kayıplarının büyük bir kısmı ilk trimester içinde olur ve bu oran bundan sonra hızla düşer. Günümüz şartlarında erken gebelik kaybına sebep olan nedenleri saptayabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Spontan gebelik kayıplarına neden olan maternal faktörler arasında ise genetik bozukluklar, uterin anomaliler, endokrin faktörler, enfeksiyonlar ve bağışıklıkla ilişkili faktörler sayılabilir.

Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Hemostatik hataların plasental yatak damarlarında tıkanıklığa yol açabilmesinden yola çıkılarak, gebelik sırasında koagülasyon faktörlerindeki beklenmeyen değişikliklerin düşük oluşumuna neden olabileceği düşünülebilir.

**Amaç:** Spontan abortus (missed, komplet, inkomplet veya habitual) ve terapötik küretaj (istemli küretaj) olgularında plasenta ve desidua dokusundaki Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyini immunohistokimyasal yöntemle karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:**Çalışmaya Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na spontan abortus tanısıyla başvuran 19 hasta ve 25 kontrol hastası dahil edilmiştir. Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce hastanın yaşı, gebelik sayısı, paritesi, daha önceki gebeliklerindeki abort sayısı, sistemik hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı vb.), sigara-alkol-kafein-ilaç vs kullanımı, son adet tarihinin ilk günü öyküsü sorgulandı. Kanama pıhtılaşma öyküsü bulunan , kanama pıhtılaşmayı etkileyen ilaç kullanma öyküsü bulunan ve sistemik hastalığı bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

**Bulgular:** Spontan düşük yapan 19 hastanın toplam gebelik, doğum ve çocuk sayıları anlamlı olarak istemli düşük yapan 25 hasta grubuna göre daha az, kendiliğinden düşük sayıları ise daha fazla. Yaşlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur. Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör düzeyinin

imminohistokimyasal boyanma sonuçlarında ; Nukleer boyanma istatistik açıdan uygun olmadığından değerlendirmeye alınmamıştır. Endometrial bezler, desidua, villoz trofoblastlar ve intermediate trofoblastlar için ayrı ayrı boyanmalar bakıldı. Intermediate trofoblastlarda hiç boyanma izlenmedi. Sito ve sinsityo yani villoz trofoblastlarda değişken boyanma tesbit edildi.

**Sonuç:**Çalışma sonucunda Endometrial ve plasental dokuda Tromboksan A2 reseptör düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.



## 10.ABSTRACT

Early and sporadic pregnancy loss are common gynecological problems. This is known that, it is the most common complication of pregnancy. Most of pregnancy loss occurs in the first trimester and this proportion fall rapidly thereafter. In today's terms, the cause of early pregnancy loss is not always possible to detect. Maternal factors that may cause spontaneous pregnancy loss are the genetic factors, uterine abnormalities, endocrine factors, immunological factors and infections.

For the successful progress of pregnancy, an effective uteroplacental circulation is mandatory and this circulation can be effected by haemostatic disorders. Considering the fact that haemostatic failures can cause an obstruction at the placental vascular lacunes, it can be figured out that the unexpected changes in coagulation factors during the pregnancy may be the reason of an abortion.

**Objective:** Spontaneous abortion (missed, complete, incomplete or habitual) and therapeutic abortion (voluntary abortion) placenta and decidual tissue in patients with immunohistochemical methods to compare the level of Thromboxane A2 receptor.

**Materials and Methods:** 19 patients with spontaneous abortion diagnosis and 25 control group, who applied to Kafkas University Medical faculty of Obstetrics and Gynecology Department between January 2010 and March 2012, have been involved in the study,. Patients included in the study were questioned beforehand about the patient's age, number of pregnancies, parity, number of previous abortion , the presence of systemic disease (diabetes, hypertension, heart disease, etc.), non-alcohol-caffeine-drug etc. usage, the story of the first day of last menstrual history. Patients with a history of bleeding, clotting and with a history of using drugs that affect coagulation of bleeding and with systemic disease were excluded from this study.

**Results:** : Numbers of pregnancy, childbirth and the number of children with the 19 patients of spontaneous abortoin were significantly less than the group with the 25 patients of voluntary abortion but spontaneous abortion is more. There is no significant difference in ages between the two

groups. The level of thromboxane A<sub>2</sub> receptors immunohistochemical nuclear staining result was not assessed, because it was not appropriate statistically. Endometrial glands, decidua, villous trophoblasts and intermediate trophoblasts were stained separately. Staining was not observed in intermediate trophoblasts. Variable staining was detected in the villous sites and syncytiotrophoblasts.

**Conclusion:** Thromboxane A<sub>2</sub> receptor level of endometrial and placental tissue as a result of work between the two groups were not significantly different.

## 11.KAYNAKLAR

1. Jonathon S. Berek. Novak jinekoloji. 2004; 13:1067-1094/ 507-509.
2. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. Lancet, 1980; 2:554-559.
3. M. Nedim Çiçek, Cemalettin Akyürek, Çetin Çelik, Ali Haberal. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006;2:1593-1610.
4. Holly B. Ford, Danny J. Schust. Recurrent loss: Etiology, Dignosis and therapy. Obstet.& Gynecol.20092; 2:76-83.
5. Sturati GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. Lancet 1990; 336; 673-675.
6. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxane: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72:29-94
7. Mocado S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub>, and prostacyclin, Pharmacol Rev 1979;30:293-331.
8. Halushka PV, Mais DE, Saussy DL jr. Platelet and vascular smooth muscle thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub> receptor. Fed Proc 1987;46:149-153.
9. Ushikubi F, Nakajima M, Hirata M, Okuma M, Fujiwara M, Narumiya S. Purification of the thromboxane A<sub>2</sub> /prostaglandin H<sub>2</sub> receptor from human platelets. J Biol Chem 1989;264:16496-16501.
10. Dorn II GW, Jesus AD. Binding of an(I)-labeled thromboxane A<sub>2</sub> /prostaglandin H<sub>2</sub> receptor agonist to baboon platelets. Prostaglandins 1989;38:645-653.
11. Takahara K, Murray R, Fitzgerald GA, Fitzgerald D J. The response of thromboxane A<sub>2</sub> analogues in human platelets. Discrimination of two binding sites linked to distinct effector systems. J Biol Chem 1990;265:6836-6844.
12. Mais DE, Saussy DL Jr, Chaikhouni A, Kochel PJ, Knapp DR, Hamanaka N, Halushka PV. Pharmacologic characterization of human and canine thromboxane A<sub>2</sub>

/prostaglandin H2 receptors in platelets and blood vessels; evidence for different receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:418-424.

**13.** Hirata M, Hyashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, Narimuya S. Cloning and expression of CDNA for a human thromboxane A2 receptor. *Nature* 1991;349:617-620.

**14.** Mayeux P, Halushka P. Discovery of a functional thromboxane (TX) A2/prostaglandin (P6)112 receptor in human erythroleukemia (Hfl) cells. *FASEB J* 1988;2:Abstract 4383.

**15.** Nicosia S, Patrono C. Eicosanoid biosynthesis and action: novel opportunities for pharmacological intervention. *FASEB J* 1989; 3:1941-1948.

**16.** Morinelli TA, Halushka PV. Thromboxane.A2/prostaglandin-H2 receptors. Characterization and antagonism. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1:157-161.

**17.** Liggins GC, Campos GA, Roberts CM, Skinner SJ. Production of prostaglandin F, 6-keto-PGF1 and thromboxane B2 by perfused human endometrium. *Prostaglandin* 1980; 19:461-477.

**18.** Mitsuhashi N, Kato J. Bioconversion of arachidonic acid to prostaglandins and related compounds in human myometrium and uterine cervix. *Endocrinol Jpn* 1984; 31:815.

**19.** Wilhelmsson L, Wiklund M, Wikvist N. PGH2, 'D (A2 and P612 have potent and differentiated actions on human uterine contractility. *Prostaglandins* 1981; 21:277-286.

**20.** Ylikorkala O, Makila U-M. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:318-329.

**21.** Powell AM, Chan WY, Alvin P, Lie IF. Menstrual-PGF2, PGE2 and TXA2 in normal and dysmenorrheic women and their temporal relationship to dysmenorrhea. *Prostaglandins* 1985; 29:273-290.

22. Aitokailio-Tallberg A. Prostacyclin and thromboxane synthesis by endometrial cancer and leiomyomas. *Prostaglandins* 1990; 39:259-266.
23. Chegini N, Rao ChV, Wakim N, Sanfilippo J. Prostaglandin binding to different cell types of human uterus: quantitative light microscope autoradiographic study. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1986; 22:129-138.
24. Chegini N, Rao ChV. The presence of leukotrienes C4 and prostacyclin binding sites in nonpregnant human uterine tissue. *J Clin Endocr Metab* 1988; 66:76-87.
25. Hofmann GE, Rao ChV, Barrows GH, Sanfilippo J. Topography of human uterine prostaglandin E and F<sub>2</sub> receptors and their profiles during pathological states. *J Clin Endocr Metab* 1983; 57:360-366.
26. Hofmann GE, Rao ChV, Barrows GH, Rossano LT, Sanfilippo J. Prostaglandin E and F<sub>1</sub> receptors in human uterine leiomyomas. *J Clin Endocr Metab* 1984; 58:454-457.
27. Hofmann GE, Rao ChV, DeLeon FD, Toledo AA, Sanfilippo JS. Human endometrial prostaglandin E<sub>2</sub> binding sites and their profiles during the menstrual cycle and in pathological states. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:369-375.
28. Woodworth SH, Li X, Lei ZM, Rao CV, Yussman MA, Spinnato JA 2nd, Yokoyama C, Tanabe T, Ullrich V. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May; Abstract:78(5):1225-31.
29. F. Gary Cunningham, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom. *Williams Doğum Bilgisi* 2005; 21:855-877.
30. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji*. 2. baskı, İstanbul: 2001.
31. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20th edition, 1997.
32. Jonathon S. Berek. *Novak jinekoloji*. 2004; 13:1067-1094/ 507-509.

33. Atasü T, Şahmay Ş: Abortus. Jinekoloji, Nobel, 2. Baskı, İstanbul, 2001, (37):533-545.
34. Kışnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu: Rekürren abortus. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 1.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara,1996,1312-1318.
35. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology (1st ed). McGraw Hill, New York, 2008.
36. Beksaç S, Demir N, Koç A, Yüksel A: Erken gebelik problemleri ve düşükler. Obstetrik, Maternal – Fetal Tıp ve Perinatoloji, 1. baskı, Medikal&Nobel, Ankara, 2001, 1076-1085.
37. Üstün M, Özbilim G, Üner M, Karaveli Ş: Multipl Konjenital Anomalileri Olan Habitüel Abortus Olgusu. Perinatoloji Dergisi, 11(1-2): 41-45, 2003.
38. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss: Semin Reprod Med, 24(1):17-24, 2006.
39. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth restriction and miscarriage. Semin Thromb Hemost, 31(3):334-45, 2005.
40. El-Sayed Zaki M, Goda H: Relevance of parvovirus B19, herpes simplex virus 2, and cytomegalovirus virologic markers in maternal serum for diagnosis of unexplained recurrent abortions. Arch Pathol Lab Med, 131(6):956-60, 2007.
41. Jonathan SB, Eli YA, Paula AH: Reküran spontan erken gebelik kayıpları. Novak Jinekoloji, 12. Baskı, İzmit, 1998, 965-979.
42. Demirhan O, Tastemir D: Partial trisomy 1p due to paternal t(1;9) translocation in a family with recurrent miscarriages . Fertil Steril, 86(1):219.e15-9, 2006.
43. Clark DA, Lea RG, Podor T, Daya S, Banwatt D, Harley C. Cytokines determining the success or failure of pregnancy. Ann NY Acad Sci, 1991; 626:524–536.

44. Clark DA, Chauat G. What do we know about spontaneous abortion mechanisms? *Am J Reprod Immunol*, 1989; 19: 28–37.
45. Clark DA. Are there immune abortions? *Res Immunol*, 1990; 141:202–207.
46. Carp HJA, Toder V, Machiach S, Nebel L, Serr M. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Survey*, 1990; 45: 657–669.
47. RA Rainsbury, DA Viniker. *Practical Guide to Reproductive Medicine*, 1998; Syf:337.
48. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. *Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve İnfertilite*, 5. baskı, 1996; Syf: 841–851.
49. Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneşkitabevi, 1998.
50. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol*, 2000; 7(5):290–5.
51. Jonathan SB, Eli YA, Paula AH. *Novak Jinekoloji*. 12. Baskı, 1998; 965–979.
52. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167:135.
53. Aznar J, Villa P, Espana F, Estelles A, Grancha S, Falco C. Activated protein C resistance phenotype in patients with antiphospholipid antibodies. *J Lab Clin Med*, 1997; 130(2):202–8.
54. Pikee Saxena, M.M. Misro. Possible role of male factor in recurrent pregnancy loss. *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52(3) : 274-282.
55. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al, transvaginal ultrasound in threatened abortions, with empty gestational sacs. *Int. J Gynaecol Obstet* 1994; 46 : 297-301.

56. David K. James, Philip J. Ster, Carl P. Weiner, Bernard Gonik. Yüksek riskli gebelikler , yönetim seçenekleri.2008;3:105-124.
57. Boue J,Boue A,Lazar P:Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. Teratology 1995;12:11-16.
58. Wilcox A.J. Weinberg CR, O'Connor JF, et al Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988;319 :189-194.
59. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW.Sharp F, eds Early pregnancy loss : mechanism and treatment . New York :Springer Verlag . 1988:9-17.
60. Cunningham FG, MacDonald PC, Grant NF.(eds) Williams Obstetrics, ed 20 (Section 26, Abortion).Stamford, Appleton & Lange, 1997, pp 579-605.
61. Warburton, D. And Fraser, F.S, Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. Am J Hum Genet, 1964. 16:p.1.
62. Edmonda DK, Lindsays KS, Miller JF. Early embriyonic mortality in women Fertil Steril 1982;38:447-451.
63. Romen. E. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. JEpidemiol Comunity Health, 1984. 38(1):p.29-35.
64. Poland, B Miller, J.R.,Jones, D,C And Trimble , B.K., Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol, 1977; 127(7):685-91.
65. Reznikoff-Etievan 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, 108(12):1251-1254 , 2001.



66. Reznikoff-Etievan 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.
67. Kupferminc NJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A. Increased frequency of genetic Thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:913.
68. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME, Jacobs C. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1042–8.
69. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF. Hyperhomocysteinemia: A risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 1993;60: 820–5.
70. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339:1122–3.
71. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertility and Sterility* 1998; 69: 152–4.
72. Coumans ABC, Huijgens PC, Jacobs C, Schats R, De Vries JIP, Van Pumpus MG. Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14: 211–4.
73. Aerts LAGJM, Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Eskes TKAB. Stereospecific in vitro embryotoxicity of L-homocysteine in pre- and post-implantation rodent embryos. *Toxicol in vitro*. In 1993 Nov;7(6):743-9.

74. Meegdes BHLM, Ingenhoes R, Peeters LLH, Exalto N. Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril* 1988; 49:216–20.
75. James SJ, Pogribna M, Melnyc S, Hine RJ, Gibson JB. Abnormal folat metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 495–501.
76. Broze G. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*, 1995; 74: 90–93.
77. Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16(5):961–5.
78. Letsky EA, Swiet M, Loscalzo J, Schafer AI. Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; *Thrombosis and Hemorrhage*. Blackwell Scientific Publications 1994; 965–998.
79. Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis*, 1996; (Supplement 4):224-247.
80. Mc Coll, Walker G. The rol of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *B J Obstet Gynaecol* 1999; 106:756–766.
81. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost*, 2001; 27(2):115–20.
82. Yuanne S, Linda W, WRS North, MJ Seghatchian, TW Meade. Haemostasis in Normal Pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1984; 52(22):176–182.
83. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342:424–425.

84. Preston FE, Rosendaal FR et. al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet* 1996; 348(5):913–916.
85. Perry KG, Martin JN. Abnormal hemostasis and preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(2):338–350.
86. Booto LD, Yang Q. 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies. *Am J Epidemiol*, 2000; 151:862–77.
87. Wong WY, Eskes TK, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hiperhomocysteinemia. *Teratology* 1999; 60: 253–7.
88. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Stabellini G. C677T variant form at the MTHFR gene and CL/P:a risk factor for mothers? *Am J Med Genet* 2001; 98: 357–60.
89. Richard E, Bonnette, Marie A, Caudill, Anita M, Boddie. Plazma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 167–170
90. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR. Methylenetetrahydrofolate reductase Thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet*, 1999; 86: 71–4.
91. Martin DH, Ted K, Henk J Blom, Gerard MJ Bos, Ernes B, Pieter H, Reitsma, Jan P. hiperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1996; 334:759–769
92. Carol J, Shirly A, Beresford A, Gilbert S, Arno GM. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, 1995; 274:1049–1057.

93. Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals. Effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch Biochem Biophys*, 1972; 122: 583–90.
94. Gris JC, Quéré I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Marès P. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertility and sterility* 2001; 75: 823–825.
95. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:781–5.
96. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol* 2000; 93: 157–65.
97. 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.
98. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Comment in: Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 71(6):1048–53.
99. Franco RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJ, Reitsma PH *Br J Haematol*. 1999 Jan;104(1):50-4.
100. Rai R, Regan L. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18(4):369–77.
101. Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rogenhofer N, Hasbargen U, Hiller E, Thaler CJ. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous

- abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol*, 2001; 46(2):124–31.
- 102.** Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999;72(5):765–74.
- 103.** Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A. Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment. *Medscape Womens Health*, 1998; 3(3):2.
- 104.** Girolami A, Simioni P, Scarano L, Carraro G. Prothrombin and the prothrombin 20210 G to A polymorphism: their relationship with hypercoagulability and thrombosis. *Blood Rev* 1999; 13: 205–210.
- 105.** Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica* 2002; 87(2):177–81.
- 106.** Frosst P, Blomm HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995; 10: 111–113.
- 107.** Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis Y, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost*, 1999; 82: 6–9.
- 108.** D' Angelo A, Fermo I, D' Angelo SV. Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the Factor V gene. *N Engl J Med*, 1996; 335:289.
- 109.** Nelen WLDM, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet*, 1997; 350:861.
- 110.** Nelen WLDM, von der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EAP, Eskes TKAB. Recurrent early pregnancy loss and genetic related disturbances in folate and homocysteine metabolism. *B J Hosp Med*, 1997; 58: 511–513.

111. Foka ZJ, Lambropoulos AF et. al. Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 2000; 15(2):458–62.
112. Kayaalp O. Eikozanoidler ve diğer otakoidler, *Tibbi Farmakoloji*, 11. Baskı, Hacettepe Taş, Ankara: 2005:1279-1298.
113. Moncada S, Higgs E. Arachidonate metabolism in blood cells and the vessel wall. *Clin Haematol* 15: 273–287, 1986.
114. Smith WL. Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Annu Rev Physiol* 48:1986; 251–262
115. Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, Peppelenbosch MP, Versteeg HH. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J BiochemCell Biol* 36: 2004;1187–1205
116. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 55:1986; 69–102
117. Chan PS, Cervoni P. Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane in cardiovascular diseases. *Drug Dev Res* 1986; 7: 341–359.
118. Halushka PV, Allan CJ, Davis-Bruno KL. Thromboxane A2 receptors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12: 361–378.
119. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther* 103:2004; 147–166
120. Breyer RM, Bagdassarian CK, Myers SA, Breyer MD. Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:2001;661–690

121. Kent KC, Collins LJ, Schwerin FT, Raychowdhury MK, Ware JA. Identification of functional PGH<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> receptors on human endothelial cells. *Circ Res* 72:1993; 958–965
122. Cheng Y, Austin S, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, Lawson JA, FitzGerald G. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A<sub>2</sub>. *Science* 2002; 296: 539–541.
123. Vane JR. Back to an aspirin a day? *Science* 2002; 296: 474–475.
124. Katusic ZS, Shepherd JT. Endothelium-derived vasoactive factors. II. Endothelium-dependent contraction. *Hypertension* 1991; 18: III86 –III92.
125. Mistry M, Nasjletti A. Prostanoids as mediators of prohypertensive and antihypertensive mechanisms. *Am J Med Sci* 1988; 295: 263–267.
126. Susan J.K. Molecular Interactions at the Maternal-Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation. *Sem Reproductive Med* 2000; 18(3):237- 253.
127. Paria BC, Huet-Hudson YM, Dey SK. Blastocyst's state of activity determines the 'window' of implantation in the receptive mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10159-10162.
128. Sarani SA, Ghaffari-Novin M, Warren MA, Dockery P, Cooke ID. Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. *Hum Reprod* 1999; 14: 3101-3106.
129. Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, Ferre F. Embryo- Maternal Interactions at the Implantation Site: A Delicate Equilibrium. *Gynecology and Reproductive Biology* 1999; 83(1): 85–100.
130. Parr EL, Parr MB. Epithelial cell death during rodent embryo implantation. In: Yoshinago K, ed. *Blastocyst Implantation*. Boston: Serono Symposia USA Adams Publishing Group 1989; 105-115.

131. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. In: Yıldırım M, Okar I, Dalçık H, ed. Blastosist Oluşumu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 40-42, 130-135, 2002.
132. Paria BC, Lim H, Wang X-N, Liehr J, Das SK, Dey SK. Coordination of different effects of primary estrogen and catecholestrogen on two distinct targets mediates embryo implantation in the mouse. *Endocrinology* 1998; 139: 5235-5246.
133. Sunder S, Lenton E. Endocrinology of the Peri-implantation Period. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000; 14 (5): 789–800.
134. Paria BC, Lim H, Das SK, Reese J, Dey SK. Molecular signalling in uterine receptivity for implantation. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 67-76.
135. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 515–520.
136. Murphy CR, Rogers PAW, Hosie MJ, Leeton J, Beaton L. Tight junctions of human uterine epithelial cells change during the menstrual cycle: a morphometric study. *Acta Anat* 1992; 144: 36–38.
137. Illingworth IM, Kiska I, Bagley S, Ireland GW, Garrod DW, Kimber SJ. Desmosomes are reduced in the Mouse uterine luminal epithelium during the pre-implantation period of pregnancy: a mechanism for facilitating implantation. *Biol Reprod* 2000; 63: 1764–1773.
138. Brigden ML. The hypercoagulable state who how and when to test and treatment. *Postgraduate Medicine* 1997; 101:5249–5268.
139. **Kaaja** R, Julkunen H, Viinikka L, Ylikorkala O. *Obstet Gynecol.* 1993 Mar;81(3):327-31.
140. Tulppala M, Marttunen M, Söderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, Ylikorkala O. *Hum Reprod.* 1997 Jul;12(7):1567-72.