

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**HABİTUEL ABORTUSLU HASTALARDA TROMBOFİLİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR.ETİBAR EMİNOV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMAİL CÜNEYT EVRÜKE**

ADANA-2006

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. İ.Cüneyt Evrüke'ye;

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oktay Kadayıfçı'ya, Sayın Prof. Dr. İ. Köker'e, Sayın Prof. Dr. T. Çetin'e, Sayın Prof. Dr. A. Altıntaş'a, Sayın Prof. Dr. F. Tuncay Özgünen'e, Sayın Prof. Dr. M.A. Vardar'a, Sayın Doç. Dr. Y. Atay'a, Sayın Doç. Dr. S. C. Demir'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. L. Toksöz'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İ. F. Ürünsak'a;

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

Tez çalışmamın istatistik bölümünde bana yardımcı olan Hemş. Evren Aslaner'e;

5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim başta Sayın Uzm. Dr. A.Barış Güzel olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize;

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan sevgili eşim ve aileme;

TEŞEKKÜRÜ BİR BORÇ BİLİRİM...

Dr.Etibar EMİNOV

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT- KEYWORDS.....	VIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Habituel abortus	2
2.2. Hemostaz mekanizması	14
2.3. Fibrinoliz.....	21
2.4. Koagulasyon inhibisyonu	21
2.5. Gebelikte hematolojik değişiklikler	22
2.6. Herediter trombofiliye neden olan başlıca bozukluklar	26
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	35
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	58

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1: Hiperkoagulabiliteye neden olan durumlar	25
Tablo 2: Hasta grubuna ait tanımlayıcı istatistikler	35
Tablo 3: Kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler	36
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubu için Independent Samples Test	37-38
Tablo 5: Primer habituel abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler	39
Tablo 6: Sekonder habituel abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler	39
Tablo 7: Primer ve sekonder abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (AT III, Protein C ve Protein S).....	40
Tablo 8: Primer ve sekonder abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (F V Leiden, Protrombin ve MTHFR)	41
Tablo 9: 1. trimester abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler	43
Tablo 10: 2. trimester abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler	42
Tablo 11: 1. ve 2. trimester abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (AT III, Protein C ve Protein S).....	43
Tablo 12: 1. ve 2. trimester abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (F V Leiden, Protrombin ve MTHFR).....	44
Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	46
Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	47
Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x3 çapraz karşılaştırma tablosu	48
Tablo 16: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	50
Tablo 17: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	51
Tablo 18: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	52

Tablo 19: Primer ve sekonder abortus gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	53
Tablo 20: Primer ve sekonder abortus gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	54
Tablo 21: Primer ve sekonder abortus gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu	54

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil 1: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin polimerizasyonu	15
Şekil 2: Pıhtılaşmanın ekstresek yolu	17
Şekil 3: Pıhtılaşmanın intrensek yolu	18
Şekil 4: Yeni pıhtılaşma hipotezi	19
Şekil 5: Trombinin koagülan / antikoagülan fonksiyonu ve APC yolu	22
Şekil 6: Aktive Protein C'nin koagülasyon sistemindeki rolü	29
Şekil 7: F V'in proteolitik aktivasyonu ve inaktivasyonu	30

KISALTMA LİSTESİ

1. β -HCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin
2. FVL: Faktör V Leiden
3. MTHFR: Metil Tetrahidrofolat Redüktaz
4. WHO: World Health Organisation
5. HSV: Herpers Simpleks Virüsü
6. DM: Diabetes Mellitus
7. DNA: Deoksiribonükleik Asit
8. DES: Dietilstilbestrol
9. USG: Ultrasonografi
10. ADP: Adenozin di Fosfat
11. PA: Protrombin Aktivatörü
12. PF3: Platelet Faktor 3
13. HMWK: High Molecular Weight Kininojen
14. TPFİ: Tissue Faktor Pathway İnhibitor
15. tPA: Tissue Plasminogen Activator
16. AT III: Antitrombin 3
17. APC: Aktive Protein C
18. APCR: Aktive Protein C Rezistansı
19. FDP: Fibrin Destruction Product
20. PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
21. IL: İnterlökin
22. HDL: High Density Lipoprotein
23. ÇÜTF: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
24. EDTA: Etilen Daimin Tetraasetik Asit
25. PCR: Polimerase Change Reaction

ÖZET

Habituel abortuslu hastalarda trombofilinin araştırılması

Habituel abortus, birbirini izleyen en az iki ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Habituel abortuslar, obstetrikte etiyolojik ve prognostik faktör tayininde en yetersiz kalınan konulardan biridir. Tekrarlayan düşüklerin % 68'inde neden idiyopatikdir. Hemostatik hataların plasental yatak damarlarında tıkanıklığa yol açabilmesinden yola çıkılarak, gebelik sırasında koagülasyon faktörlerindeki beklenmeyen değişikliklerin düşük oluşumuna neden olabileceği düşünülebilir. Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu yüzden maternal trombofililer (Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonları, Protein C, Protein S ve AT-III eksiklikleri) obstetrik açıdan önemli patolojilerdir. Literatürde bu parametrelerin tekrarlayan fetal kayıplarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.

Çalışmada Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonlarına ve Protein C, Protein S, Antitrombin III eksikliklerine bağlı gelişen trombofilinin tekrarlayan düşüklerdeki rolünün, bu mutasyonların prevalansı ile araştırılarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2004- Mart 2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na habituel abortus tanısı ile başvuran 66 hasta ve 74 kontrol hastası dahil edilmiştir. Hasta grubunu idiopatik olarak tanımlanan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar oluşturmaktadır. Vaka ve kontrol grubuna ait hastalarda yukarıda ismi geçen parametreler çalışılarak tespit edildi iki grup arasında karşılaştırıldı.

Çalışma sonucunda habituel abortus ve kontrol grupları arasında Protein C ve Antitrombin III değerleri açısından anlamlı fark bulunurken, Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T mutasyonları ve Protein S değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı, Trombofili.

ABSTRACT

Research trombophilia from patient with habituel abortion

Habitual abortion is the spontaneous ending of at least two or more consecutive pregnancies before the 20th week of the pregnancy. Habitual abortion is one of the subjects in obstetrics in which there is not sufficient knowledge about ethiologic and prognostic factors. The reason for % 68 of recurrent abortion is idiopathic. 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. For the successful progress of pregnancy, an effective uteroplacental circulation is mandatory and this circulation can be effected by haemostatic disorders. Thus, the maternal thrombophillias (Factor V Leiden, Prothrombine G20210A, MTHFR C677T mutations, Protein C, Protein S and AT-III deficiencies) are obstetrically important pathologies. There are studies in the literature which support that these parameters are related to repeatitious fetal loss.

The study intends to bring up the role of thrombophillia in habitual abortion, which develops up to Factor V Leiden, Protrombine G20210A, MTHFR C677T mutations, Protein C, Protein S and AT-III deficiency, by investigating with the prevalence of these mutations.

66 patients with habitual abortion diagnosis and 74 control group have been involved in the study, who applied to Cukurova University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department between December 2004 and March 2006. Patient group was formed by the patients with repeatitious pregnancy loss which has been defined as idiopathical. The parameters above have been studied in patients of the case group and the control group, and they have been compared between the two groups.

As the conclusion of the study, a significant difference has been found between Protein C and Antithrombine-III values of the habitual abortion group and the control group, whereas the difference of Factor V Leiden, Prothrombine G20210A, MTHFR C677T mutations and Protein S values has been defined as insignificant statistically.

***Key words:* Habitual abortion, Trombophilia.**

1. GİRİŞ

Erken ve spontan gebelik kayıpları sık karşılaşılan jinekolojik problemlerdir. Günümüzde transvajinal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması, serum β -HCG ve progesteron düzeyi gibi biyokimyasal belirteçlerin ölçülmesi ile erken gebelik kayıpları, fizyolojik kanama, ektopik gebelik ve trofoblastik hastalıktan ayırt edilebilmektedir. Böylece spontan gebelik kayıplarının tedavisinde cerrahi seçeneğe ilave olarak, tıbbi tedavi ve gözlem uygulanabilmektedir. Bununla birlikte prognozu tespit edebilecek bir test bulunmamıştır.

Doğal seleksiyonun bir süreci olarak düşünüldüğünde spontan abortuslar, insan neslini koruyan bir araç rolü oynamaktadır. Böylece canlı doğan infantlardaki kromozom anomalisi oranı düşük olmaktadır. Bu abortusların % 75'i 16 gebelik haftasından, % 62'si ise 12. gebelik haftasından önce olmaktadır. Bazı spontan abortus vakalarında etiyoloji çok açık iken, bazılarında belli değildir. Biz bu çalışmada etiyolojisi karanlık olan tekrarlayan erken gebelik kayıplarında, Antitrombin-III, Protein-C ve Protein-S düzeylerini, Faktör-V Leiden, Faktör II(Prtrombin) G20210A ve Metiltetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonlarını inceledik ve etiyolojideki rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Habituel abortus

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

Erken gebelik kayıpları, mekanik ya da farmakolojik girişim olmaksızın gebeliğin 20. Haftadan 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 (1).

1977 yılında dünya sağlık örgütü (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter alarak yeni bir abortus tanımı getirmiştir. Bu tanıma göre, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramdan daha az embriyo veya fetüs ve eklerinin, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir(2). Habituel abortus, birbirini izleyen en az 2 ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Günümüzde, erken kimyasal gebeliklerin düşük sayılıp sayılmayacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Missed abortuslar, kendiliğinden uterustan atılmadıkları için WHO tanımlamasına dahil edilmemişlerdir. 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.

β -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 konusunda bir görüş birliği yoktur (3). Araştırmacılar canlı bir fetüsün kaybedilmesi ile missed abortus ya da blighted ovumun ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedirler (4, 5, 6). Düşüğün tekrarlama olasılığı olarak 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 (7). 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 (6). Carp’ın meta analizindeki bilgilere göre (6); 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 (8).

β -HCG için duyarlı testlerin kullanımı gebeliklerin % 30’a kadar varan kısmının implantasyonla 6 hafta arasında kaybedildiğini düşündürmektedir. Spontan düşüklerin yaklaşık % 80’ i gebeliğin ilk 12 haftasında olmaktadır ve erken gebelikteki bu düşüklerin neredeyse % 70’ i kromozom anomalilerine bağlıdır. Klinik olarak tanımlanan düşük 20 yaşından genç kadınların yalnızca % 12’ sinde olurken, insidans 40 yaşından büyüklerde % 26’ ya yükselir. 40 yaş üstü kadınlarda tüm düşük riski (fark edilen ve fark edilmeyen) yaklaşık % 75’ tir. 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 (8).

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’ ü 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 (9). 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 hakimdir.

2.1.1. Habituel abortuslarda sınıflama

2.1.1.1. Abortuslar oluş zamanına göre üç guruba ayrılır

a) Subklinik Abortus (Belirlenemeyen Abortus): Klinik olarak tespit edilmeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (9).

b) Erken Abortuslar: 12. gebelik haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar.

c) Geç Abortuslar: 13. gebelik haftası ve 20 gebelik haftasının sonuna kadar ki olan süre arasında oluşan abortuslar.

2.1.1.2. Abortuslar oluş şekline göre iki guruba ayrılır

a) Spontan Abortuslar: Hiçbir zorlama veya girişim (cerrahi ya da medikal) olmaksızın oluşan abortuslar.

b) Zorlanmış (Provake, İnduced) Abortuslar: Bu grup kendi arasında 2 alt guruba ayrılır.

- *Terapötik Abortuslar:* Bir gebelik olgusu annenin veya fetusun sağlığını tehdit ederek veya her ikisine de olumsuz etkiler yaparak seyir gösteriyorsa, bu tür olguların 20. gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır.
- *İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar:* Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır.

2.1.1.3. Abortuslar tamamlanma şekline göre 2 guruba ayrılır

a) Komplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dışına atılmasıdır. Tedavide uterin kavite keskin küretle kontrol edilmelidir.

b) İnkomplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır (10).

2.1.1.4. Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir

a) Abortus imminens (Düşük tehdidi): Gebeliklerin % 25'inde görülür. Kanama genellikle azdır ve bu kanama kahverenkli akıntıdan, parlak kırmızıya kadar değişiklik gösterebilir. Kanama genellikle kramp veya pelvik ağrı şeklinde görülen hafif bir ağrı ile birlikte dir. Pelvik muayenede serviks kapalı ve silinmemiştir. Düşen doku ve membran rüptürü yoktur. Uterus beklenen haftasına uygun büyüklüktedir (11).

Abortus imminens vakalarının % 50'si düşükle sonlanır. Gebeliği devam edenlerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir. Ancak preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalitede artmış risk bulunmuştur (12).

Tedavi konservatiftir. Hasta yatak istirahatına alınır. Gerekirse sedatize edilir. Koitus yasaklanır. Kan tablosuna göre kan transfüzyonu yapılır. İzole korpus luteum yetmezliği dışındaki nadir olgular dışında progesteron preparatı vermemek gerekir. Bu olgularda da kanama başlamadan tedaviye başlanmalıdır. Kontrolsüz progesteron tedavisi ile missed abortus olasılığı artar. Testesterondan elde edilen progesteron preparatı dişi fetusta virilizasyona neden olur (13).

b) Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük): Abortus imminens semptomları olan, servikal yetmezliği olmayan gebede internal servikal os'un dilate olması ile meydana gelir. Kanama fazladır. Amnion zarı yırtılmıştır ve pelvik ağrı vardır (14).

c) Missed abortus (Ölü düşük): İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama, servikal dilatasyon gibi bulguların

olmadığı durumdur. Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde β -hCG artmaz. Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. Ciddi koagülasyon defekti ve kanama görülebilir (15).

d) Habitüel abortuslar (Rekürren abortuslar, tekrarlayan düşükler):

Geleneksel olarak son menstruasyon tarihinden itibaren 20. gebelik haftasından önce klinik olarak fark edilmiş 3 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Tekrarlayan gebelik kayıpları yaklaşık olarak her 300 gebelikte bir görülür. Ancak gebelik kaybından önce fetal kalp aktivitesi saptanmışsa, kadının yaşı 35'ten fazla ise veya çiftin gebelik elde etmede zorluğu varsa iki spontan abortusun sonrasında gebelik kaybı için klinik araştırmaya başlanmalıdır. Tekrarlayan erken gebelik kaybı nedenleri olarak; İmmünolojik faktörler % 20–50, endokrin faktörler % 17–20, anatomik faktörler % 12–16, genetik faktörler % 3,5–5, enfeksiyöz faktörler 0,5–5, diğer faktörler(trombotik fak, çevresel fak, erkek fak. v.s) % 10 olarak sıralanabilir.

e) Septik abortus: Daha çok proveke abortuslarda nadiren spontan abortuslarda görülen yüksek ateş, piskokulu kanlı akıntı, karın ağrısı ve uterin hassasiyetle kendini gösteren bir tablodur. Olay endometrit ile başlar. Tedavi edilmez ise panmetrit, pelviperitonit ve septisemiye ilerler. En sık etken olan bakteriler E.Coli, Enterik gram negatif bakteriler, B-hemolitik treptokoklar, Stafilokoklar, Bakteroides ve Clostridyumlardır. Tedavide enfeksiyonu ortadan kaldırmak esastır. Antibiyoterapi başlanır ve enfekte nekroze endometriuma küretaj uygulanır. Gerekirse histerektomi yapılır. Hastanın septik şok tablosuna ilerlemesi engellenir.

2.1.2. Habituel abortusta etyolojik faktörler

Tekrarlayan gebelik kaybı sendromu her yıl 500.000'den fazla kadını etkileyen yaygın obstetrik bir problemdir. Tekrarlayan düşükler genellikle iyi tanımlanmış defektler nedeniyledir. Rodger ve arkadaşları habituel abortusun etyolojik faktörlerini;

- Kan koagülasyon proteinleri ve trombosit defektleri % 53
- Anatomik nedenler % 15
- Hormonal anomaliler % 15
- Kromozomal nedenler % 7

- Diğer nedenler (enfeksiyon, immünolojik, çevresel) % 10 olarak tanımlarken (16), daha eski ve klasik bir tanımlama ise şöyledir:

- 1) Genetik nedenler
- 2) Anatomik nedenler
- 3) Endokrinolojik nedenler
- 4) Enfeksiyöz nedenler
- 5) İmmünolojik nedenler
- 6) Çevresel nedenler
- 7) Koagülasyon sistemine ait patolojiler

2.1.2.1. Genetik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde % 3 sıklıkta genetik nedenler sorumlu tutulmaktadır. Genetik anomaliler fetal veya maternal kaynaklı olabilir. Genel kural olarak düşük ne kadar erken olursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı o kadar fazladır. 1. trimester kayıplarının % 60'ı, 2. trimester kayıplarının % 10-15'i, 3. trimester ölü doğumlarının ise % 5'i genetik hatalardan kaynaklanmaktadır. Genetik anomalileri yapısal ve sayısal olarak sınıflamak mümkündür. Gametogenezdeki kromozomal hatalar trizomi, monozomi, poliploidi gibi total kromozom sayısında gerçekleşen normalden sapmalar olarak tanımlanabilir. Yapısal anomaliler ise translokasyon, delesyon, inversiyon ve ringler gibi kromozomun kendisinde gerçekleşen morfolojik patolojilerdir. Yapısal kromozom anomalileri içerisinde en sık translokasyonlar, translokasyonlar içerisinde ise resiprokal ve robertsonian tipi translokasyonlar görülmektedir. Tek spontan düşüklerdeki fetal kromozomal anomaliler tekrarlayan düşüklerdekinden farklıdır. Ayrılmama ya da translokasyona bağlı otozomal trizomi en sık rastlanan anomalidir (erken gebelik düşüklerinin yaklaşık % 50'si) (8,17). Bu yapıların sitogenetik analizi yapıldığı takdirde % 50 sıklıkta trizomiler, % 15 sıklıkta monozomi, 45 XO ve değişen oranlarda poliploidi ile karşılaşılır.

2.1.2.2. Anatomik nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojisinde yaklaşık % 12–15 oranında anatomik nedenler sorumludur. Uterin arter anomalileri implante olan blastosist ve gelişen plasentaya giden kan akımını etkileyerek gebelik kaybına yol açabilir. İnutero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ile rastlanan uterin anomalilerden biri 2. trimester kayıplarına neden olan servikal yetmezlikken, diğeri unikornuat, bikornuat uterus ve uterus didelfis gibi uterin anomalilerdir. Potansiyel olarak gebelik kaybına yol açan akkiz anatomik anomaliler 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 endometrioste immünolojik fenomendir (18).

2.1.2.3. Endokrinolojik Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilgili endokrinolojik faktörler arasında luteal faz yetmezliği, diabetes mellitus ve tiroit hastalıkları gibi sebepler yer alır. Hipotiroidizm, ovulasyon ve korpus luteum disfonksiyonuna neden olarak rekürren abortusa yol açar. Ayrıca otoimmünite ile ilgili olabilen antitiroit antikolar da rekürren abortuslarla ilişkilendirilmiştir (18).

2.1.2.4. Enfeksiyöz Nedenler

Tekrarlayan spontan düşüklere özel enfeksiyon ajanlarını etyolojik faktörler olarak ortaya koyan düzenli raporlara rağmen bakteriyal ya da viral enfeksiyonların 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 yada daha fazla spontan düşüğü olan kadınlarda antiklamidyal antikoların belirgin bir insidansı bildirilmiştir (19); 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.

2.1.2.5. İmmunolojik Nedenler

Otoimmunitede humoral veya hücresel yanıt, konakçının kendine özgü bir parçasına yönelir. Lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikorlar otoimmün bir hastalık sonucu artan antifosfolipit antikorlardır. Yalnızca Sistemik Lupus Eritematosus'a özgü değil bir dizi klinik problemde ortaya çıkabilirler. Bu antikorlar trombosit ve damar endoteline karşıdır ve tromboza, spontan düşüklere, fetal kayıplara yol açarlar. Çeşitli araştırmalar tekrarlayan düşüğü olan kadınların % 10-16'sında antifosfolipit antikorları varlığını ortaya koymuştur (8,20).

Alloimmünite plasental veya fetal dokulardaki antijenlere karşı anormal maternal bağışık yanıtla ilişkili tüm tekrarlayan düşük nedenlerini içerir.

2.1.2.6. 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, antiprogestinler, antineoplastik ajanlar gibi ilaçlar, inhalasyon anesteziikleri, nikotin, etanol ve uterin kan akımını bozan kronik medikal hastalıklar diğer çevresel faktörler olarak sayılabilir. Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi artmış tekrarlayan düşük riskiyle birlikte (8).

2.1.3. Erken Gebelik Kayıplarında Semptom ve Bulgular

Spontan abortus olgularında sıkça görülen 3 semptom vardır. Bunlar;

a) Vaginal kanama: Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır. Kanama gebeliğin haftasına ve olayın ilerleyiş tarzına göre bol miktarda veya abondan vasıfta olabilir. Rengi siyahtan kırmızıya kadar değişebilir. Kısa sürebilir veya günlerce devam edebilir. Fazla miktarda 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.

b) Pelvik ağrı: Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır. Ağrı pelvis orta hatta ve simfisiz pubisinin hemen arkasında künt vasıflı veya kramp tarzında olabilir.

c) Düşen parça: Gebelik objesi ve eklerinin tamamı veya bir kısmı olabilir. Kanamaya bağlı anemi veya preşok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi, az idrar çıkarma v.s), enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı vaginal akıntı, 38 derece ve üzeri vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşiel kanamalar olabilir.

Ağrı ve kanamanın başladığı noktada gebeliğin geleceği büyük çoğunluğunda çoktan belirlenmiş durumdadır ve yapılacak girişimlerin hiç birisi bu kaçınılmaz 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. Böyle bir tedavi ancak lüteal faz yetmezliği kanıtlanmış olgularda ve bulgular ortaya çıkınca değil, konsepsiyondan hemen sonra progesteron desteğinin başlanması gerekmektedir. Sporadik spontan gebelik kayıplarında böyle bir tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir (21). Yatak istirahati de sıklıkla önerilen başka bir önlemdir, ancak etkin olduğuna dair kanıt yoktur. Cinsel ilişkiye ara verilmesi; İlişki sırasında spermdeki prostaglandinlerle temasın uterusun 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 enfeksiyon riskidir. Bunu destekliyecek verilerde yoktur. Vaginal kanamanın başladığı gün gebeliğin zaten sahip olduğu % 50 'lik devam etme şansı gerçekleşir ise önlemlerin işe yaradığı ve 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.

2.1.4. 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 tarihini, siklusların süresini, en son kullanılan korunma yöntemini, biliniyorsa gebe kalınan günü, mevcut kanamanın başlangıç zamanını ve yapıldıysa mevcut gebelikle ilgili önceki muayene ve laboratuvar (özellikle β -HCG ve USG) bulgularını öğrenmeye çalışılır. Bilinen ürogenital anormallikler, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, pelvik enfeksiyonlar ve jinekolojik operasyonlar sorgulanır. Yine ayrıca düşen parça öyküsü alınabilir.

b) Pelvik muayene: Dış genitallerin inspeksiyonu ile üretradan veya hemoroidlerden 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 portio vaginalisi, 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 meteryali görülürse forsepsle tutularak çıkarılır ve incelenir. Abort meteryalinin incelenmesi gebeliğin ekstruterin ya da intruterin olduğu konusunda fikir verebilir. Bimanuel tuşe muayenesi ile de servikal açıklık, uterus büyüklüğü, kıvamı ve hassasiyet varlığı araştırılır.

c) Laboratuvar bulguları: Transvaginal ultrasonografi erken dönemdeki sağlıklı gebeliklerin ortaya konmasında en pratik, en maliyet etkin ve en hızlı sonuç veren yöntemdir. Erken gebelikle 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 25 mm’nin altında olduğu durumlarda tanısal ve prognostik bir değerlendirme yapmak zordur. Sağlıklı bir gebelik kesesinin çapı her gün 1mm kadar artar. Ortalama kese çapı 25 mm’den büyük ise kese içerisinde embriyo gözlenmelidir. Eğer embriyoda kalp atımı izlenirse bu gebeliğin canlı bir bebekle sonuçlanma şansı % 97’dir (22). Kesenin anormal görülmesi kötü bir prognoz göstergesidir. Subkoryonik bir hemoraji varlığında spontan gebelik kaybı riski % 30’dur. Hemoraji plesentanın implantasyon yerine ne kadar yakınsa risk o kadar yüksektir. Kanamalı hastada uterus içerisinde debrisislerin bulunması kısmi veya tam bir spontan gebelik kaybını akla getirir. Kötü prognoz göstergesi olan diğer faktörler şunlardır (23).

- Gebelik kesesinin anormal bir şekle sahip olması
- Ortalama kese çapının günlük 1 mm büyüm 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 (24).

d) Serum β -HCG değeri: Serum β -HCG değeri sağlıklı gelişen gebelerde gebeliğin 8 haftasına kadar her 48 saatte bir %66 oranında artış gösterir (25). 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: 25 ng/ml’den yüksek progesteron düzeylerinde olguların %95’ inden daha fazlasında sağlıklı bir gebelik olduğu söylenebilir. 5 ng/ml’den daha az serum progesteron düzeyleri canlı bir gebeliğin bulunmadığını öngörebilir, fakat intrauterin mi, ekstrauterin mi olduğunu ayırt edemez (26). 5 ng/ml ile 25 ng/ml arasında çıkan değerler ise şüphelidir ve bu değerlere dayanarak bir yargıya varılmamalıdır.

2.1.5. Erken Gebelik Kayıplarında Tedavi

Spontan abortus tanısı kesin olarak konduktan sonra üç yaklaşım uygulanabilir.

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

2.1.5.1. Dilatasyon ve Küretaj

Ülkemizde ve dünyada halen en sık uygulanan tedavi şeklidir. Gebelik canlı değilse, hastanın ateşi, enfeksiyon 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, perfore edilmesi, işlem sonrası enfeksiyon 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 antibiotik profilaksisine gerek yoktur. Küretaj materyali patolojik değerlendirmeden geçirilmeli, gerekli durumlarda genetik değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.5.2. 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 (27). Mifepriston ile bu oran yarı yarıyadır (28). 7 haftadan küçük gebelerde misoprostol uygulaması ile olguların % 90'ından fazlasında tam sonuç alınabilmektedir. Ancak parite arttıkça başarı oranı azalmaktadır (29). Tıbbi tedaviyi tercih eden hastaların bu tedavi sırasında normalden daha fazla vaginal kanama, kasık ağrısı ve bulantı yaşayabileceklerini bilmeleri gereklidir.

2.1.5.3. İzleyici yaklaşım

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

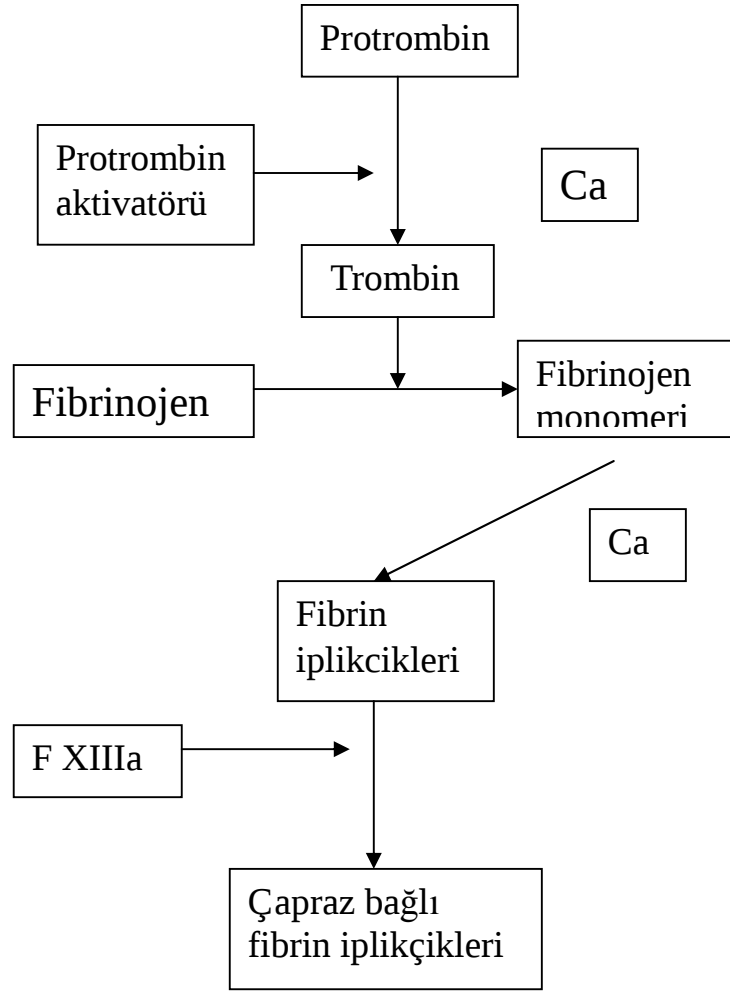
2.2. Hemostaz mekanizması

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 (30).

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 salgılana çeşitli platelet faktörleri, tromboksan A2 ve ADP (adenozin difosfat), 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 (30).

Bundan sonraki koagülasyon yolu 3 ana basamakta meydana gelmektedir (Şekil 1).

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.



Şekil 1: Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin polimerizasyonu.

2.2.1. Protrombin aktivatörünün 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 “ekstresek yol”

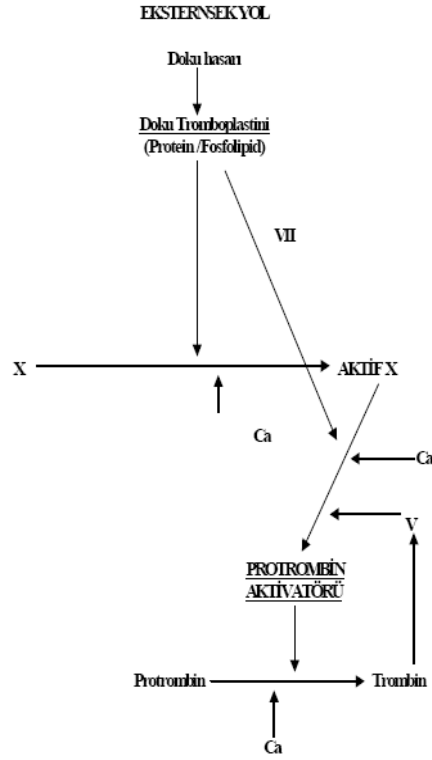
b) Kanın kendi içinde başlayan “intresek yol”

Hem ekstresek hem de intresek 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 (30).

2.2.1.1. Ekstresek 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 (0,5–8,4 ng/ml) F VIIa bulunmaktadır ve bunun mekanizması bilinmemektedir. F Xa, daha fazla F VII’nin F VIIa’ya dönüşümünü sağlayarak ekstresek 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 (30,31) (Şekil2).



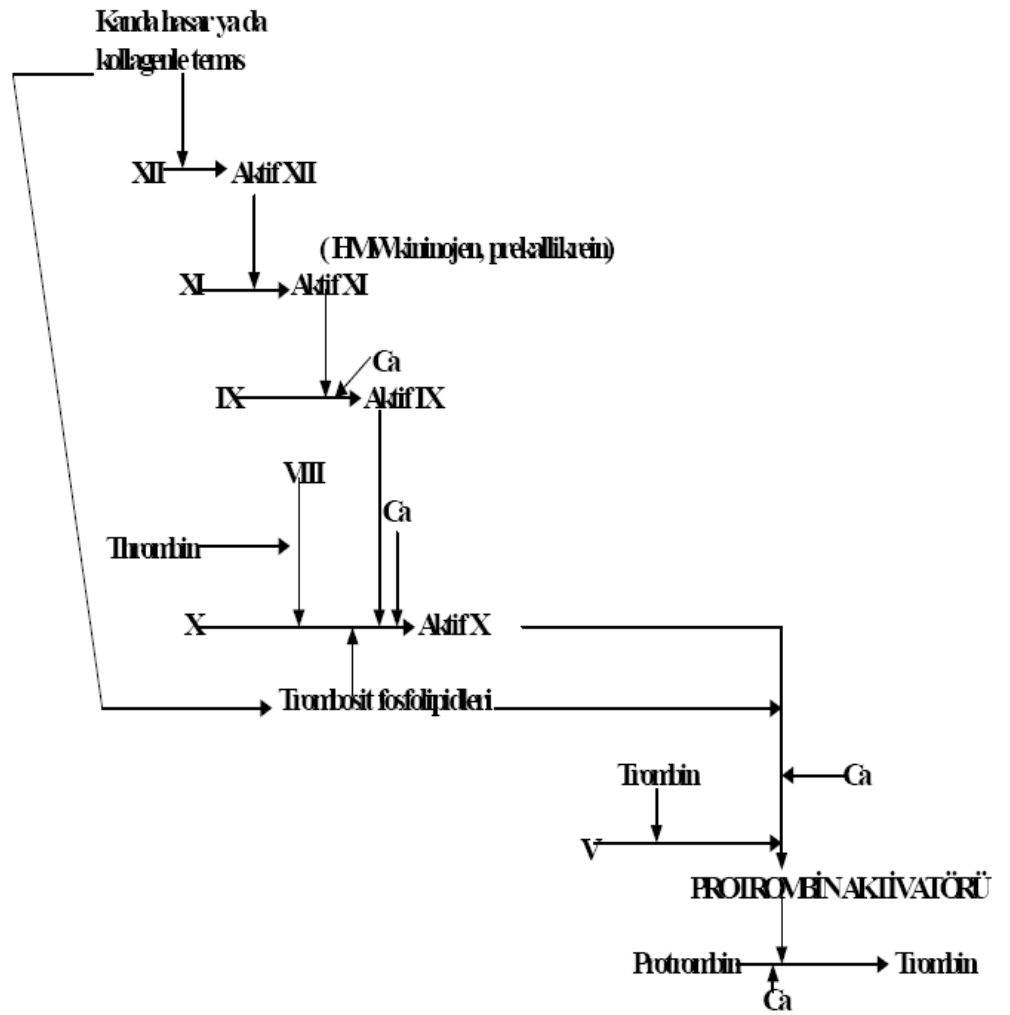
Şekil 2: Pıhtılaşmanın ekstresek yolu.

2.2.1.2. İntrensek 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 ekstresek yolun son aşamasındaki gibi trombosit ve doku fosfolipidleriyle birleşerek F-V’ e Ca varlığında bağlanır ve “protrombin aktivatörü” nü oluşturur (30,31) (Şekil 3). Yukarıda da anlatıldığı gibi, damar hasarından sonra pıhtılaşma ekstresek ve intrensek yolların

aynı anda aktivasyonu ile başlatılır. Doku faktörü ekstresek yolu başlatırken, F XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsek yolu aktive eder (30).

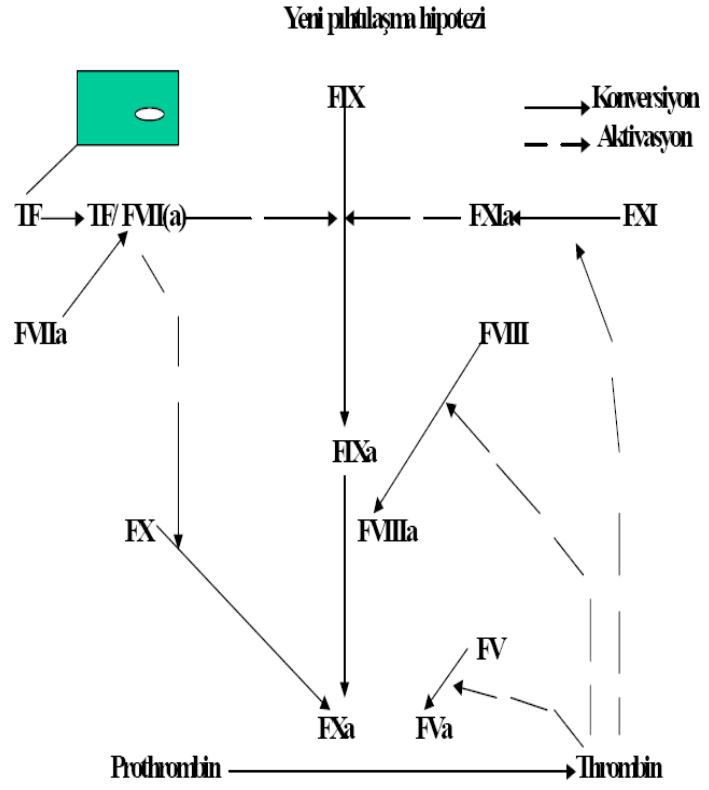
Ekstresek ve intrinsek yollar arasındaki en önemli farklardan biri ekstresek yolun “patlayıcı” doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan salınan doku faktörü ile kanda bulunan F X, F VII ve F V miktarları ile sınırlandırılabilir (30).



Şekil 3: Pıhtılaşmanın intrinsek yolu.

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 (32) (Şekil 4).



Şekil 4: Yeni pıhtılaşma hipotezi.

2.2.2. Protrombinin trombine çevrilmesi

Damar hasarı sonucunda ekstresek veya intrensek 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 (30).

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 (30).

2.2.3. 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 (30).

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 (30).

2.3. Fibrinoliz

Hemostaz sağlandıktan sonra “fibrinoliz” yani fibrinin plazmin tarafından yıkılması gerekir. Plazmin “plazminojen aktivatörleri” tarafından plazminojenden oluşturulmaktadır. Bir pıhtı oluşturulduğunda çok miktarda plazminojen de diğeri 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 (30).

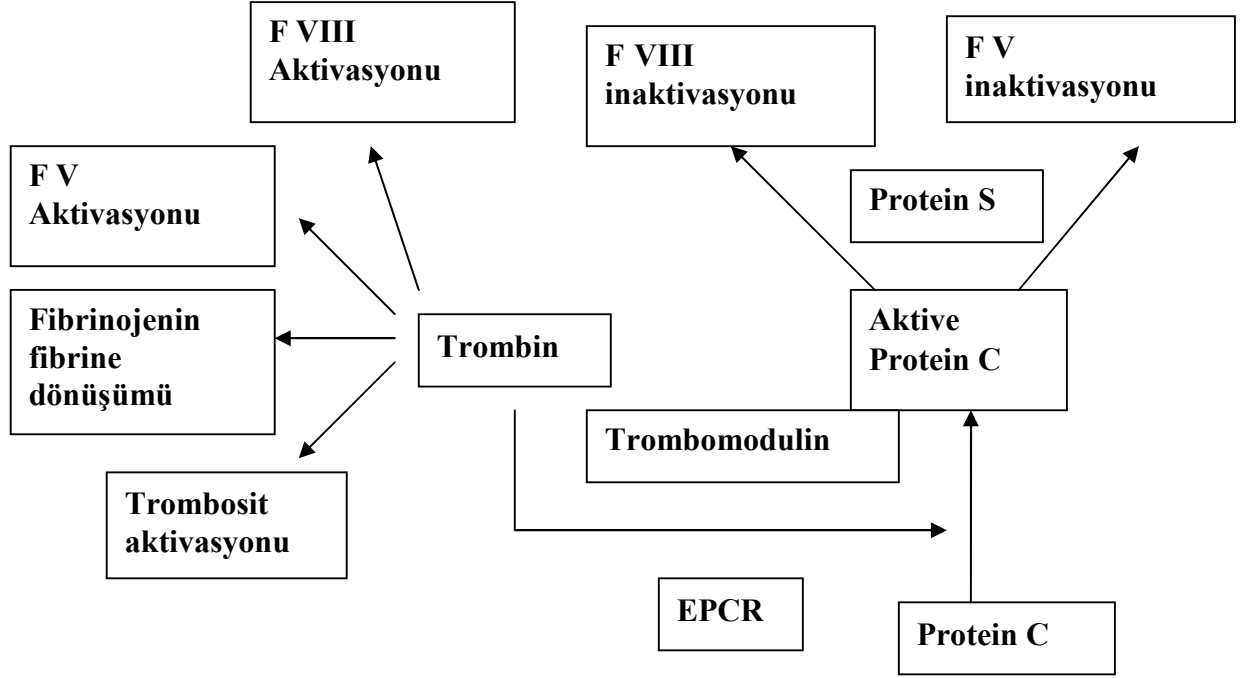
Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra fibrinojen, F V, F VIII, protrombin, F XII gibi maddeleri de sindiren bir proteolitik enzim görevi yapar. Az miktarlarda plazmin kanda sürekli olarak yapılır ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu ciddi olarak engelleyebilir. Fakat kanda bulunan diğeri bir faktör “alfa 2 antiplazmin” plazmini bağlayarak inhibe eder. Bu nedenle plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızının kritik bir düzeyi aşması gerekmektedir (30).

2.4. Koagülasyon inhibisyonu

Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler şunlardır:

- a. Endotelin düzgünlüğü (intrinsek yol aktivasyonunu engeller)
- b. Glikokaliks tabakası (pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerin endotele yapışmasını engeller).
- c. Trombomodulin (hem trombini bağlayarak onu ortamdan uzaklaştırır hem de protein C yolunu aktivasyonunu sağlar) (Şekil 5).
- d. Fibrin iplikçikleri (trombinin çoğunu içine hapsederek ortamdan uzaklaştırır).
- e. Antitrombin III (trombini bağlayarak fibrinojen üzerine etki etmesini engeller).
- f. Heparin (Antitrombin III ile birleştğinde antitrombin III’ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 kat artırır. Ayrıca heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa’yı da ortamdan uzaklaştırır).
- g. Alfa 2 makroglobulin (pek çok pıhtılaşma faktörünü bağlayarak proteolitik etkilerini önler) (30).

Tüm bu antikoagülan mekanizmaların herhangi birinde görülecek aksaklık potansiyel olarak trombofiliye dolayısıyla plasental yetmezliğe ve fetal kayba yol açabilir (21, 22, 23, 24, 25, 33, 34).



Şekil 5: Trombinin koagülan / antikoagülan fonksiyonu ve APC yolu.

2.5. 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 etyolojisinde potansiyel rol oynayabileceğine dair son zamanlarda ilgi odaklanmıştır (35).

Gebelikte plazma volümü artışı en fazla 1. ve 2. trimesterde olmak üzere 24. haftada en yüksek düzeye ulaşır (9). Gebelikte artan plazma volümüne 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 (36, 37). Normal gebeliklerin yaklaşık % 6-10'unda özellikle 3. trimester sonuna doğru herhangi bir obstetrik komplikasyona yol açmayan hafif bir trombositopeni görülmektedir (36).

Gebeliğin koagülasyon 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 (37, 38). Bu artış özellikle fibrinojen, Faktör VII, VIII, X açısından çok belirgindir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve von-Willebrand faktörü de gebelik boyunca progresif olarak artar. Gebeliğin 20. haftasında fibrinojen düzeyleri normalin iki katına ulaşır ve gebeliğin sonuna kadar da bu şekilde seyreder. Gebelikteki plazma artışı da gözönünde bulundurulursa fibrinojendeki artış en belirgin olanıdır. Aynı şekilde Faktör VII 2. 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 (39). 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 (38). Koagülasyon proteinlerinde gebelikte görülen bu artıştan çeşitli hormonların, özellikle östrojenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (37, 38, 40).

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 (36, 41). Ancak gebelik sırasında artan plazma volümü 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 (42). Prokoagülan ve antikoagülanların gebelik sırasında gösterdikleri bu değişiklikler prokoagülanların 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) artışıda sorumludur (40, 43). 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 antikoagülan proteinlerin ve fibrinolizin azalması ile geçici bir hiperkoagülabilité dönemi gelişmektedir.

Trombofili, arteriyel ve venöz dolaşımda tromboz oluşumuna yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Trombofili herediter veya edinilmiş (akkiz) olabilir

(Tablo 1). İlk kez 1965’te AT III eksikliği, 1981–1984 yılları arasında ise protein C ve protein S eksiklikleri herediter trombofilide etken olarak bildirilmiştir (44, 45). Bu 3 eksiklik herediter trombofilinin % 5-15’ini oluşturmaktadır (46).

1993 yılında Dahlback ve arkadaşları herediter trombofilisi olan bazı hastalardan alınan plazma örneklerinin APC’nin antikoagülan etkisine karşı dirençli olduğunu görmüşlerdir. Aktive Protein C rezistansı olarak adlandırılan bu bozukluğun kalıtsal trombozun en sık nedeni olduğu gösterilmiştir (47, 35, 48, 49, 50).

1994 yılında APC’ye rezistansın Faktör V genindeki bir nokta mutasyona bağlı olduğu anlaşılmıştır ve mutant gene Faktör V Leiden adı verilmiştir. APC’ye rezistans, herediter trombofilinin en sık nedeni olup olguların % 20-50’sini kapsamaktadır (35, 47, 51, 52, 53, 58).

1996 yılının sonlarında protrombin geninin 20210 nükleotidini ilgilendiren yeni bir genetik anomali daha tanımlanmıştır. Protrombin G20210A mutasyonu plazma protrombin düzeyinin artışı ile birlikte görülmekte, venöz tromboz ve tekrarlayan gebelik kaybı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21, 54, 55, 56, 57, 58).

Tablo 1: Hiperkoagülabilitateye neden olan durumlar (59).

Hereditör (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 (öz. 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.

2.6. Herediter trombofiliye neden olan başlıca bozukluklar

2.6.1. 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 artırılır (60).

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 (45, 46, 61).

AT III geni kromozom 1q23-25'te olup, 13,4 kb uzunluğunda, 7 ekzon ve 6 introndan oluşmaktadır (60).

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 taşır (46, 60, 61, 62, 63).

2.6.2. Protein C eksikliği

1976'da Stenflo tarafından K-vitamini bağımlı bir sığır plazma proteini olan "sığır protein C" bulunmuştur. Daha sonra insanda protein C'nin karaciğerde sentezlendiği ve trombin tarafından antikoagülan aktiviteye sahip bir serin proteaz haline dönüştürüldüğü gösterilmiştir (60).

Hereditör protein C eksikliğine bağılı tromboz eğilimi ilk kez 1981’de Griffin ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Toplumdaki insidansı ise 1000’de 1-5’tir. Protein C eksikliğinin genetik geçişı otozomal dominanttır (61).

Protein C geni kromozom 2q14-21’de bulunmakta olup, 11 kb uzunluğunda, 9 ekzon ve 8 introndan oluşmaktadır (60).

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 (46, 60, 61, 62).

2.6.3. 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 IL-4 etkisiyle T-hücrelerinden de salınmaktadır. Hereditör protein S eksikliğine bağılı tromboz eğilimi ilk olarak 1984’de tanımlanmıştır. Kalıtımı otozomal dominanttır (46, 60, 61, 62).

Protein S geni kromozom 3p11.1-11,2’de bulunmakta olup, 80 kb uzunluğunda, 15 ekzon ve 14 introndan oluşmaktadır (64).

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. pozisyonadaki serinin prolin ile yer değıştirmesi sonucunda “protein S Heerlen” adı verilen ve N-linked

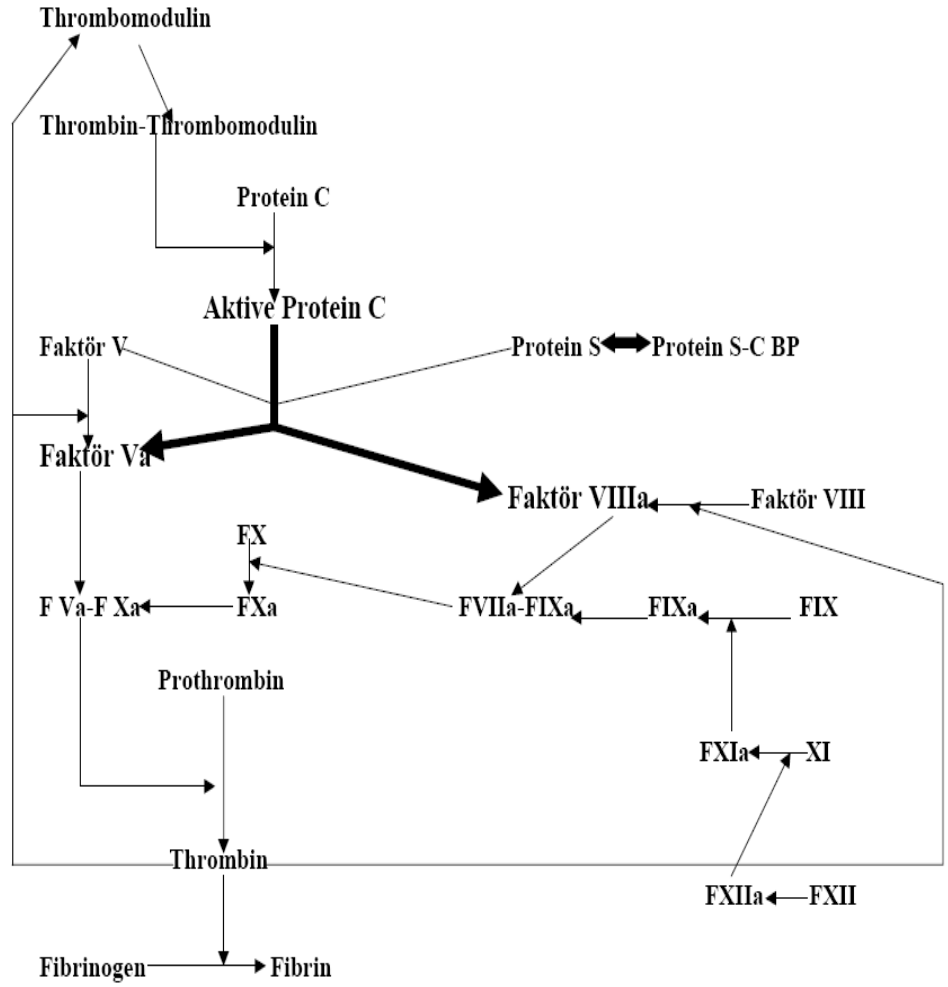
karbonhidratı olmayan bir molekül oluşumuna yol açar. Bu karbonhidratın olmayışının veya 460. pozisyonda prolin varlığının protein S fonksiyonları üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (46, 60, 61, 62).

2.6.4. 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 anomaliye bağlı olabilir. Bu anomaliler defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları veya normal bir protein C yoluna karşı oluşmuş antikör veya diğer ajanlardan kaynaklanabilir. APC'ye karşı dirençle ilgili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmiştir (60).

Tanımlanabilir bir defekti olmayan APCR'li familial venöz tromboz hastaların olması, bu konuda yoğun çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Sonuçta F V'in APC'ye karşı dirençte rolü olduğu gösterilmiştir (65). Bertina ve ark. F V geninin 1691. nükleotidinin kodladığı 506. aminoasit olan arjininin glutamine (R506Q) dönüşmesine neden olan bir guanin adenin yer değişimini saptamışlardır (66). 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 (67).

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. Bu gen lökosit adhezyon moleküllerinden selektin genlerine oldukça yakındır. İçerdiği 3 adet A domaini belirgin olarak seruloplazmine (Cu-bağlayan bir protein) homolog iken, C domainleri yağ globül proteinlerine homologdur. C2 domaini lipid membranlara bağlanmada rol alır. A ve C domainleri % 40 oranında F VIII'inkilere homolog olmalarına rağmen bu iki faktörün B domainleri arasında çok az homoloji olup, bu domainin F-V'in trombin tarafından aktivasyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir. F-V'in asidik bölgeleri ise yüksek oranda aspartat ve glutamin rezidüleri içermekte olup trombinle etkileşimi sağlamaktan sorumludurlar (60) (Şekil 6).

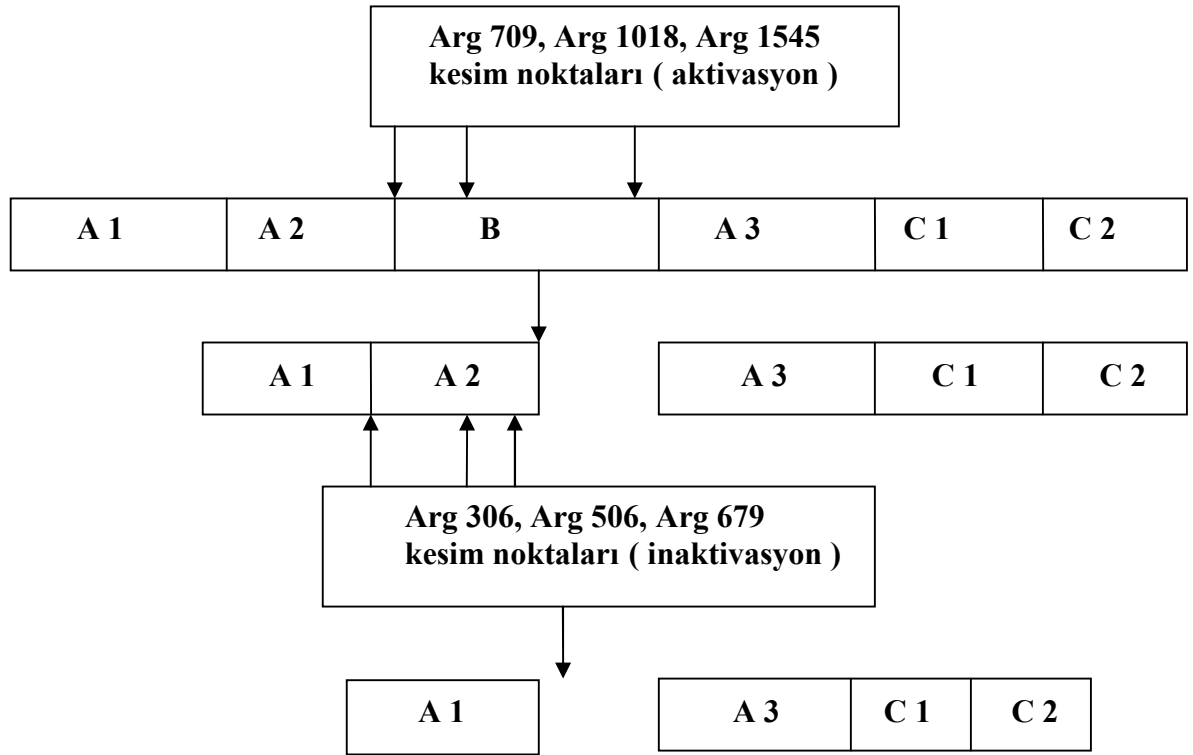


Şekil 6: Aktive Protein C'nin koagülasyon sistemindeki rolü.

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'yı önce 506. pozisyondan, daha sonra sırasıyla 306. ve 679. pozisyondan olmak üzere; F VIIIa'yı da özgül bölgelerden keserek inaktive eder (68) (Şekil 7).

F Va ilk olarak 506. pozisyondan kesildiğinde F Vaα oluşur. Bu form, % 70 oranında prokoagulan aktiviteye sahiptir. F Va'nın tam inaktivasyonu için 306.

pozisyonundan da kesilmesi gerekir. Bu reaksiyon protein S tarafından 20 kat hızlandırılır, ayrıca HDL (high density lipoprotein) de bu reaksiyonu artırıcı etkiye sahiptir. FV'in tam inaktivasyonu gerçekleşince A2 domaini de dissosiyeler olur (60) (Şekil 7).



Şekil 7: F V'in proteolitik aktivasyonu ve inaktivasyonu.

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. pozisyonundaki mutasyona bağlı olarak F V Leyden, normal F Va'dan 10 kat daha yavaş inaktive edilmekte ve dolaşımda 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 aktivasyonunu kaybetmesi için 306. pozisyonundan 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 (60).

F V molekülünün 306. pozisyonundaki kesim bölgesiyle ilgili olarak bugüne kadar 2 mutasyon bildirilmiştir. Bunlardan sadece biri APCR ile ilgilidir. 306. pozisyonundaki 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. Aynı kodonda 306. pozisyonunda arjinin glisin değişimine neden olan diğer mutasyonun ise APCR ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (69).

FV Leiden mutasyonunun sıklığı toplumlar ve ırklar arası farklılık göstermektedir. Avrupa popülasyonunda % 4–5 oranında mutasyon saptanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda en yüksek insidans Kıbrıs Rum toplumunda (% 13,3) ve İsveç'te (% 14,7), en düşük insidans ise Hollanda (% 2,9) ve İtalya'da (% 2,5) saptanmıştır (45). Ülkemiz ise mutasyonun en sık görüldüğü yerler arasındadır ve insidans % 9,1 civarındadır (70). Buna karşın Afrika popülasyonunda mutasyon tespit edilmemiştir ve Asya ülkeleri veya Asya kökenli oldukları düşünülen etnik grupların birçoğunda da mutasyon saptanamamıştır. Ortadoğu popülasyonunda ise Avrupa popülasyonuna yakın oranlar tespit edilmiştir. Tüm bunlar mutasyonun tek orijinli olduğunu düşündürmektedir (45, 69, 71).

2.6.5. 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. Böylece katalitik domain olan “trombin” ve plazma protrombin aktivasyonunun bir belirteci olan “protrombin fragman 1,2” oluşur. Trombin daha önce bahsedildiği gibi fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalizler, FV, VIII, XI, XIII ve trombositleri aktive eder. Ayrıca trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder (64).

Protrombin geni 11. kromozomun uzun kolunda lokalizedir, genin translasyona uğramayan 3' bölgesine (3'-UTR) rastlayan 20210. nükleotid pozisyonunda normalde

guanin nükleotidi bulunmaktadır. Bu nükleotidin adenine dönüşmesi G20210A mutasyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu mutasyonu taşıyan kişilerde protrombin düzeyi yüksek bulunmaktadır (21, 51, 54, 55, 56, 72, 73). Mutasyon ile protrombin düzeyi arasındaki ilişki, mutasyonun gen üzerindeki yerleşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (74). 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 (54,57).

Mutasyon beyaz populasyonda % 1–5 oranında bulunmaktadır. Mutasyon sıklığı Kuzey Avrupa'dan güneye inildikçe artar. Kuzey Avrupa'da % 1,7 olan insidans güney Avrupa ve Akdenizde % 3-5'tir (75).

2.6.6. 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 (76). 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 sınırda bir yükselme ve fetal kayıpta relatif bir risk artışı göstermiştir (77, 78). 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. Diyetle folat eklenmesinin gebelik kaybı riskini azaltıp azaltmadığı belirgin değildir (77, 78, 79, 80). Yine başka bir çalışma, tekrarlayan düşüklerde Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının rolü olduğunu saptarken, MTHFR C677T mutasyonunun ilişkisi olmadığını belirtmektedir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2004 - Mart 2006 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na tekrarlayan düşük şikayeti ile başvuran, artarda 2 ve üzerinde düşük yapmış primer ve sekonder habituel abortus tanıları ile izlenen hastalar dahil edildi. Bir hastayı habituel abortus olarak kabul etmek için 20. gebelik haftasından önce 2 veya daha fazla spontan düşük yapmış olması kabul edildi (58). Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesine anamnezle başlandı. Hastaların yaşı, gebelik, parite sayıları, düşük sayıları, tekrarlayan düşüklerin gebelik haftası, jinekolojik öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, sistemik hastalık varlığı (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar, vs), kanama diyatezi veya trombozu şüphelendiren semptomlar ve eşi ile akraba evliliği sorgulandı.

Çalışmaya habituel abortus tanısıyla izlenen, 20 – 40 yaş arası gebe olmayan 66 hasta alındı. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubundan habituel abortus öyküsü ve sistemik hastalığı olmayan, tromboz açısından bireysel ve ailesel öyküsü olmayan, herhangi bir obstetrik komplikasyon gelişmeden vaginal yolla veya sectio sezaryenle doğum yapmış sağlıklı 74 kadın çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri arasında; tekrarlayan gebelik kaybına neden olabilecek uterin anomali varlığı, kronik sistemik hastalık varlığı, antifosfolipit ve antikardiyolipin antikorları varlığı kabul edildi.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve tromboz öyküsü açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastaların demografik özellikleri, düşük sayıları, tekrarlayan düşüklerin gebelik haftası, tromboz öyküsü, eşi ile akraba evliliği kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm kadınlardan Na-sitratlı ve EDTA'lı tüplere venöz kan alındı. Protein C, protein S ve antitrombin III için; içinde sodyum sitrat olan tüplere 2 cc kan alınarak bekletilmeden chromogenic yöntemle ÇÜTF Dahiliye Hematoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210 mutasyonu ve MTHFR 677 mutasyonu için; EDTA'lı tüplere 2 cc kan alınarak +4 santigrat derecede saklanarak biriktirildi ve reel time PCR yöntemi ile DNA elde edilerek, ÇÜTF Dahiliye Hematoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Prospektif vaka-kontrol olarak dizayn edilen çalışmada Student-T, Ki-kare ve Korelasyon testi ile oddsratio ve relatif risk hesaplandı. Bu hesaplamalarda SPSS 14,0 versiyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Aralık 2004 - Mart 2006 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve habituel abortus tanısı alan 66 hasta ve aynı tarihler arasında aynı polikliniğe başvuran 74 sağlıklı bayan olmak üzere toplam 140 kadın çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya vaka grubunda alınan kişiler poliklinik başvuru sırasına göre gelişigüzel alınmıştır ve kontrol grubuna alınacaklar ise basit rasgele örnekleme ile atanmıştır. Tüm vaka ve kontrol grubundaki kişilerden onayları alındıktan sonra trombofili faktörleri için kan örnekleri alınmış ve Balcalı Hastanesi Hematoloji laboratuvarında analiz edilmiştir. İstatistiksel yöntem olarak bağımsız gruplarda T testi ve Ki-kare analizleri yapılarak hasta ve kontrol grupları trombolitik faktör değişkenlerine göre karşılaştırılmıştır. Aynı şekilde habituel abortus tanısı alan vaka grubunun primer veya sekonder ve 1. veya 2. trimester abortus tanılarına göre de aynı değişkenler için T testi ve Ki-kare analizi yapılmıştır. SPSS 14,0 paket program kullanılarak veriler kaydedildikten sonra analiz yapılmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $29,3 \pm 5,4$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $27,4 \pm 5,2$ olup iki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol grubunun trombolitik faktörlere ve yaşa göre tanımlayıcı istatistiklerine bakalım (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Hasta grubuna ait tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	89,9621	108,8455	80,8939	1,0606	1,0455	1,6515
Std. Deviation	17,0712	21,3552	24,8199	,2404	,2099	,7124
Minimum	51,80	65,00	23,70	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	133,00	181,00	131,30	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	291,424	456,043	616,026	5,781E-02	4,406E-02	,507

Tablo 3: Kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	83,2107	129,2185	74,4628	1,0667	1,0267	1,6533
Std. Deviation	12,5360	29,0310	28,2571	,2511	,1622	,6876
Minimum	54,78	84,75	14,00	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	111,13	226,94	163,08	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	157,151	842,798	798,466	6,306E-02	2,631E-02	,473

Önce hasta ve kontrol grupları arasında yani farklı ana kitleden elde edilen gruplar arasında karşılaştırmalar yapmak için independent samples T testi ile başlayalım. Bu analizde her bir gruba ait ölçümler bağımsızdır ve diğer gruba ait ölçümleri etkilememektedir. Gruplar; 1- hasta, 2- kontrol olarak ayrılmıştır. Her iki grup varyansların eşit olma zorunluluğuna bakılmaksızın hasta ve kontrol grubundaki trombolitik faktörleri inceleyelim. Değişkenlerimiz Protein-C, Protein-S, AT III, Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR C677T dir (Tablo 4).

Tablo 4: İndependent Samples Test (Hasta ve kontrol grubu).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equalit y of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidenc e Interval of the Differenc e	
									Lower	Upper
AT III	Equal variances assumed	5,187	0,024	2,697	139	,008	6,7515	2,5030	1,8026	11,7003
	Equal variances not assumed			2,646	117,989	,009	6,7515	2,5516	1,6985	11,8044
Protein-C	Equal variances assumed	10,214	0,002	-4,692	139	,000	-20,3731	4,3423	-28,9585	-
	Equal variances not assumed			-4,782	134,911	,000	-20,3731	4,2599	-28,7980	-
Protein-S	Equal variances assumed	1,195	0,276	1,427	139	,156	6,4311	4,5071	-2,4802	15,3425
	Equal variances not assumed			1,439	139,000	,152	6,4311	4,4699	-2,4066	15,2689
F-V Leiden	Equal variances assumed	0,085	0,771	-,146	139	,884	-6,0606E- 03	4,155E-02	-8,8211E- 02	7,609E- 02
	Equal variances not assumed			-,146	137,995	,884	-6,0606E- 03	4,143E-02	-8,7987E- 02	7,587E- 02
Protrombin G20210A	Equal variances assumed	1,443	0,232	,598	139	,551	1,879E-02	3,140E-02	-4,3289E- 02	8,086E- 02
	Equal variances not assumed			,589	121,733	,557	1,879E-02	3,191E-02	-4,4383E- 02	8,196E- 02
MTHFR C677T	Equal variances assumed	0,172	0,679	-,015	139	,988	-1,8182E- 03	,1180	-,2352	,2315
	Equal variances not assumed			-,015	135,357	,988	-1,8182E- 03	,1183	-,2358	,2321

Tablo 4: Independent Samples Test (Hasta ve kontrol grubu)(Devam).

YAS	Equal variances assumed	0,785	0,377	2,020	139	,045	1,8230	,9023	3,907E-02	3,6070
	Equal variances not assumed			2,017	135,693	,046	1,8230	,9039	3,554E-02	3,6105

Şimdi bu bağımsız gruplarda T-testi sonuçlarının yorumlarına bakalım:

AT III değişkeni için her iki grubun varyansları arasında fark yoktur ($p=0,002$). 2 yönlü testteki P değeri $< 0,001$ dir ve $p<0,05$ olduğundan iki grupta AT III değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Farkın ortalaması 6,7515 ve standart hatası 2,5030 olup farkın % 95 lik güven aralığı değerleri 1,8026; 11,7003 dür.

Protein-C için olan $p=0,002$ olup varyansları benzerdir ve $p<0,001$ dir. $P<0,05$ olduğundan iki grup arasında Protein-C değerleri bakımından anlamlı bir fark vardır. Farkın ortalama değeri -20,7031 ve standart hatası 4,3423 olup farkın % 95lik güven sınırları -28,9585 ; -11,7876 dir.

Protein-S için P değeri 0,276 dir ve varyansları farklı varsayılan bu iki grupta $p=0,156$ dir. $P>0,05$ olduğundan iki grup arasında Protein-S değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

F V Leiden için p değeri 0,771 dır ve varyansları farklı varsayılan bu iki grupta $p=0,884$ dür. İki grup arasında Faktör V Leiden değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) .

Protrombin G20210A için p değeri 0,232 dir ve varyansları farklıdır. İki grup arasında 2 yönlü T testindeki p değeri 0,551 dır ($p>0,05$) ve bu iki grupta da Protrombin G20210A değerleri benzer bulunmuştur.

MTHFR C677T için p değeri 0,679'dir. Varyansları farklı sayılan bu iki gruptaki MTHFR C677T değerleri için p değeri 0,988'dir ve çalışma için anlam taşımaz ($p>0,05$) .

Şimdi ise primer ve sekonder habituel abortus grupları için tanımlayıcı istatistiklere bakalım (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5: Primer habituel abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	90,9209	106,8512	78,8326	1,0930	1,0233	1,6744
Std. Deviation	16,3971	19,8268	26,9113	,2939	,1525	,7145
Minimum	58,40	65,00	23,70	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	133,00	153,00	131,30	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	268,866	393,104	724,217	8,638E-02	2,326E-02	,511

Tablo 6: Sekonder habituel abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	88,1696	112,5739	84,7478	1,0000	1,0870	1,6087
Std. Deviation	18,5089	23,9713	20,3383	,0000	,2881	,7223
Minimum	51,80	71,00	42,60	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	123,00	181,00	119,20	Homozigot normal	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	342,579	574,623	413,646	,000	8,300E-02	,522

Tanımlayıcı istatistiklere baktıktan sonra primer ve sekonder habituel abortus grupları için bağımsız gruplarda t testi sonuçlarına bakalım (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7: Primer ve sekonder abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (AT III, Protein C, Protein S).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AT III	Equal variances assumed	,130	,720	,621	64	,537	2,7514	4,4310	-6,1005	11,6033
	Equal variances not assumed			,598	40,600	,553	2,7514	4,5986	-6,5386	12,0413
Protein-C	Equal variances assumed	,673	,415	-1,038	64	,303	-5,7228	5,5134	-16,7370	5,2915
	Equal variances not assumed			-,980	38,356	,333	-5,7228	5,8417	-17,5451	6,0996
Protein-S	Equal variances assumed	2,709	,105	-,922	64	,360	-5,9153	6,4192	-18,7390	6,9085
	Equal variances not assumed			-1,002	56,530	,320	-5,9153	5,9014	-17,7348	5,9043

AT-III değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grupta anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,720$; $>0,05$).

Protein-C değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,415$; $>0,05$).

Protein-S değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,105$; $>0,05$).

Tablo 8: Primer ve sekonder abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (F V Leiden, Protrombin, MTHFR).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
F V Leiden	Equal variances assumed	11,361	,001	1,512	64	,135	9,302E-02	6,151E-02	-2,9848E-02	,2159
	Equal variances not assumed			2,075	42,000	,044	9,302E-02	4,482E-02	2,573E-03	,1835
Protrombin G20210A	Equal variances assumed	5,775	,019	-1,178	64	,243	-6,3701E-02	5,406E-02	-,1717	4,430E-02
	Equal variances not assumed			-,989	28,750	,331	-6,3701E-02	6,442E-02	-,1955	6,810E-02
MTHFR C677T	Equal variances assumed	,009	,926	,355	64	,724	6,572E-02	,1853	-,3044	,4359
	Equal variances not assumed			,354	44,649	,725	6,572E-02	,1859	-,3088	,4402

Faktör V Leiden değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,001$; $<0,05$).

Protrombin G20210A değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmüştür ($p=0,019$; $<0,05$).

MTHFR C677T değişkeninde primer ve sekonder abortus grupları için her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,926$; $>0,05$).

Abortus yapanları 1. ve 2. trimester abortusları diye iki kategoride sınıflandırdıktan sonra bu iki grup için tanımlayıcı istatistiklere bakalım (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9: 1. trimester abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	88,4612	107,4184	77,4918	1,0816	1,0204	1,6327
Std. Deviation	17,2017	22,4358	25,1807	,2766	,1429	,6980
Minimum	51,80	65,00	23,70	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	133,00	181,00	131,30	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	295,897	503,365	634,066	7,653E-02	2,041E-02	,487

Tablo 10: 2. trimester abortus grubu için tanımlayıcı istatistikler.

	AT III	Protein C	Protein S	Faktör V Leiden	Protrombin G20210A	MTHFR C677T
Mean	94,2882	112,9588	90,7000	1,0000	1,1176	1,7059
Std. Deviation	16,4145	17,8428	21,5126	,0000	,3321	,7717
Minimum	70,30	84,10	45,70	Homozigot normal	Homozigot normal	Homozigot normal
Maximum	123,00	153,00	119,20	Homozigot normal	Heterozigot	Homozigot mutant
Variance	269,435	318,366	462,792	,000	,110	,596

Şimdi 1. ve 2. trimester abortus grupları için bağımsız gruplarda t testi uygulayalım (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11: 1. ve 2. trimester abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (AT III, Protein C, Protein S).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AT III	Equal variances assumed	,022	,882	-1,217	64	,228	-5,8270	4,7875	-15,3912	3,7371
	Equal variances not assumed			-1,246	29,107	,223	-5,8270	4,6784	-15,3940	3,7400
Protein C	Equal variances assumed	,600	,442	-,921	64	,361	-5,5405	6,0181	-17,5631	6,4822
	Equal variances not assumed			-1,029	34,870	,311	-5,5405	5,3852	-16,4744	5,3935
Protein S	Equal variances assumed	1,201	,277	-1,930	64	,058	-13,2082	6,8444	-26,8814	,4651
	Equal variances not assumed			-2,084	32,387	,045	-13,2082	6,3374	-26,1111	-,3053

AT-III değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,022$; $<0,05$).

Protein-C değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,442$; $>0,05$).

Protein-S değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,277$; $>0,05$).

Tablo 12: 1. ve 2. trimester abortus grupları için bağımsız gruplarda T testi (F V Leiden, Protrombin, MTHFR).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Faktör V Leiden	Equal variances assumed	7,061	,010	1,211	64	,231	8,163E-02	6,744E-02	-5,3088E-02	,2164
	Equal variances not assumed			2,066	48,000	,044	8,163E-02	3,952E-02	2,172E-03	,1611
Protrombin G20210A	Equal variances assumed	11,741	,001	-1,668	64	,100	-9,7239E-02	5,829E-02	-,2137	1,920E-02
	Equal variances not assumed			-1,170	18,095	,257	-9,7239E-02	8,309E-02	-,2717	7,727E-02
MTHFR C677T	Equal variances assumed	,244	,623	-,363	64	,718	-7,3229E-02	,2019	-,4765	,3301
	Equal variances not assumed			-,345	25,682	,733	-7,3229E-02	,2121	-,5094	,3630

Faktör V Leiden değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,010$; $<0,05$).

Protrombin G20210A değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,001$; $<0,05$).

MTHFR C677T değişkeninde 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,623$; $>0,05$).

5. TARTIŞMA

Gebeliğin başarılı gidişatı için etkili bir uteroplasental dolaşım şarttır ve bu dolaşım hemostaz bozukluklarından etkilenebilir. Bu nedenle maternal trombofililer (Faktör V Leiden, Faktör II G20210A, MTHFR C677T mutasyonu, Protein C, Protein S ve AT III eksiklikleri) obstetrik açıdan önemlidir (42).

Uteroplasental dolaşım bozukluğu fetal kayıplarda önemli bir faktördür (58). Tekrarlayan fetal kayıpları olan hastalarda Faktör V Leiden ve vasküler plasental yetmezlik arasında çalışmaların çoğu sıkı bir bağ olduğunu göstermektedir (42, 58, 72, 82, 83).

Faktör V Leiden, Protein C, Protein S eksikliği olan kadınlarda hereditör trombofilik bozukluklarla, fetal kayıplar arasındaki ilişki incelendiğinde, özellikle kombine defektli veya Antitrombin III eksikliği olan kadınlar başta ölü doğum olmak üzere obstetrik açıdan artmış riske sahiptir (17, 55, 72, 73, 84). Faktör V Leiden varlığı, gebelikte derin ven trombozu (8 kat artmış risk), preeklampsi (mutasyonu taşıyan bireylerin % 26'sı), plasental yetmezlik (10 kat artmış risk), plasental ablasyon (mutasyonu taşıyanların % 29,6'sı) ve 2–3. trimester gebelik kayıpları (mutasyonu taşıyanların % 31,3'ü) gibi komplikasyonlara neden olabilir (86).

Çalışmamızda ≥ 2 tekrarlayan gebelik kaybı olan ve habituel abortusun idiyopatik olarak tanımlanan grubuna dahil 66 hasta, 74 kontrol çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Z.J.Foka ve arkadaşlarının 80 habituel Abortuslu hasta ve 100 kontrol grubu üzerinden yaptıkları bir çalışmada Faktör V Leiden mutasyonu varlığının 80 hastanın 15'inde, Protrombin G20210A mutasyonu varlığının 80 hastanın 7'sinde görüldüğünü, bu mutasyonların prevalansının 2. trimester düşüklerinde daha belirgin olduğunu saptamışlar. Fetal kayıplar açısından bu hastaların 4 kat artmış riske sahip olduklarını belirtmişler. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $P=0.003$ ve $P=0.038$). Bu polimorfizmin prevalansında en az 2 düşüğü olanlarla 3 ve üzerinde düşüğü olan hastalar arasında fark gösterilememiştir. Aynı çalışmada 80 hastanın 6'sında ve 100 kontrol vakanın 15'inde MTHFR C677T

mutasyonu homozigot olarak tespit edilmiş olup anlamsız bulunmuştur ($P=0.134$) (81).

Müge Aksoy ve arkadaşları 1. ve 2. trimesterde tekrarlayan düşük öyküsü olan 41 hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı bayanda Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının PCR yöntemiyle araştırmışlar. Vaka grubunda ki hiçbir hasta Protrombin G20210A mutasyonu açısından taşıyıcı değilken kontrol grubunda 2 hastada (% 4) bu mutasyon taşıyıcılığı saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Vaka grubunda 10 hasta Faktör V Leiden mutasyonu açısından taşıyıcı iken (% 22,4), kontrol grubunda 5 hastada (% 5) bu mutasyon taşıyıcılığı saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.06$). Hasta grubunda 1. ve 2. trimester kayıplar veya gebelik kayıplarının primer ve sekonder oluşu ile Faktör V Leiden taşıyıcılığı açısından istatistiksel fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (86).

Bizim çalışmada 66 tekrarlayan gebelik kaybı olan hastanın 3'ünde Protrombin G20210A heterozigositesi saptanırken (% 4,55), kontrol grubunda prevalans % 2,7 (2/74) olarak bulundu. (Tablo 13). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,551$; $>0,05$).

Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Protrombin G20210A		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
Hasta	63	3	66
Kontrol	72	2	74
Toplam	135	5	140

K.Hashimoto ve arkadaşları üç veya daha fazla ardışık idiopatik 1.trimester düşük öyküsü olan 52 Japon asıllı bayan hasta ve bunların erkek partnerlerinden 41'i ile düşük öyküsü olmayan 55 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubunda Faktör V Leiden mutasyonunu araştırmış. Bu çalışmanın sonucunda tekrarlayan düşük öyküsü olan 52 hasta ve 41 erkek partnerlerinden hiç birinde Faktör V Leiden mutasyonu tespit edilmemiştir (87).

N.M. Yusoff ve arkadaşları 3 ve daha fazla 1. ve 2. trimester tekrarlayan gebelik kaybı olan 46 Malezya kökenli hasta ve kontrol grubu olarak herhangi obstetrik komplikasyonu olmayan 46 sağlıklı bayanda Faktör V Leiden mutasyon prevalansını araştırdılar. Araştırmanın sonucunda ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda Faktör V Leiden mutasyonuna rastlanmamış olup, sonuç olarak Malezya popülasyonunda tekrarlayan 1. ve 2. trimester gebelik kaybı ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (88).

M.F.Reznifoff-Etiévant ve arkadaşları tekrarlayan 1.trimester gebelik kaybı olan 260 hasta ve tromboembolizm öyküsü olmayan 240 kontrol vakada Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları prevalansını inceledi. Faktör V Leiden mutasyonu hasta grubunda 27/260 (% 10.38), kontrol grubunda 11/240 (% 4,6) olarak bulundu; Odds ratio 2,4 (% 95 CI 1–5). Protrombin G20210A mutasyonu ise hasta grubunda 20/240 (% 7.69) , kontrol grubunda 7/240 (% 2,9) olarak bulundu; Odds ratio 2,7 (% 95 CI 1–7). Çalışmanın sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve tekrarlayan 1.trimester gebelik kayıpları Faktör V Leiden veya Protrombin G20210A mutasyonları ile önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir (89).

Bizim çalışmada vaka ve kontrol grupları Faktör V Leiden mutasyonu açısından araştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı olan 4 hastanın Faktör V Leiden açısından heterozigot (% 6,06) olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 5 hastada (% 6,76) Faktör V Leiden heterozigositesi saptandı (Tablo 14). İki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,884$; $>0,05$).

Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Faktör V Leiden		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
Hasta	62	4	66
Kontrol	69	5	74
Toplam	131	9	140

R.Pihusch ve arkadaşları iki ve daha fazla tekrarlayan düşüğü olan 102 hasta ve 128 sağlıklı bayandan oluşan kontrol grubunda Faktör V Leiden, MTHFR C677T ve Protrombin G20210A mutasyonlarını analiz ederek prevalanslarını karşılaştırmışlar. MTHFR ve Faktör V Leiden prevalansında farklılıklar olmadığı gösterildi. Protrombin G20210A mutasyonunda heterozigotluk ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($P=0.027$) (56).

Dilley A. ve arkadaşlarının üç veya daha fazla düşük öyküsü olan 22–45 yaş arası 60 hasta ve aynı yaş grubunda en az bir başarılı gebeliği olan 92 sağlıklı kadın ile yaptığı çalışmada Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T mutasyon taşıyıcıları ile mutasyon taşımayanlar arasında habituel abortus riski açısından anlamlı fark bulamamışlar (90).

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan 25 hastada (% 37,9) MTHFR C677T heterozigot iken, 9 hastada (% 13,6) homozigot olarak tespit edilmiş olup hasta grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı oranı % 51,5 (34/66). Kontrol grubunda ise 31 hasta heterozigot (% 41,9), 8 hasta ise homozigot (% 10,8) olarak saptanmış olup kontrol grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı oranı % 52,7’dir (39/74) (Tablo 15). Her iki grup arasında MTHFR C677T taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,988$; $>0,05$).

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x3 çapraz karşılaştırma tablosu.

	MTHFR C677T			Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	Homozigot mutant	
Hasta	32	25	9	66
Kontrol	35	31	8	74
Toplam	67	56	17	140

Rey E. ve arkadaşları 1975–2002 yılları arası yapılan 31 çalışmanın meta-analizi sonucunda Faktör V Leiden mutasyonunun erken ve geç tekrarlayan fetal kayıplar ve geç tekrarlamayan fetal kayıplarla ilişkili olduğunu bulmuşlar. Aynı meta-analizde Protrombin G20210A mutasyonunun erken tekrarlayan ve geç tekrarlamayan fetal kayıplarla ilişkili olduğu, Protein S eksikliğinin ise her üç gruba ilişkili olduğu tespit

edilmiştir. MTHFR C677T mutasyonu, Protein C ve Antitrombin-III eksikliğinin tekrarlayan fetal kayıplarla ilişkisi bulunamamıştır (91).

Önderoğlu L. ve arkadaşları açıklanamayan tekrarlayan düşük öyküsü olan 101 hasta ve aynı yaş grubundaki başarılı gebeliğe sahip 102 sağlıklı kadın ile yaptıkları çalışmada trombofilik anomali oranlarını karşılaştırmışlar. Sonuçta Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları ile Protein S, Protein C ve Antitrombin III eksikliği hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (92).

Ogasawara M.S. ve arkadaşları iki veya daha fazla ilk trimester düşüğü olan 536 hasta çalışmaya almış. Fakat bu hastaların 112'si daha önce düşük doz aspirin tedavisi aldığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Geri kalan 424 hastanın Protein S, Protein C ve Antitrombin III düzeylerine bakılarak hastalar her bir parametre için normal ve anormal (düşük) olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da bir sonraki gebeliğin düşükle sonuçlanma riskinin Protein S, Protein C ve Antitrombin III değerleri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (93).

Biz bu çalışmada 2 veya daha fazla 1. ve 2. trimester gebelik kaybı olan hasta grubu ile en az bir sağlıklı doğum yapmış ve gebelik kaybı olmayan kontrol grubu arasında AT-III, Protein-S ve Protein-C değerlerini de karşılaştırdık. İki grup arasında Antitrombin III ve Protein-C bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. P değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,001 olup $<0,05$. İki grup arasında Protein-S değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülemedi ($p=0,156$; $<0,05$). Bu sonuçlar Rey ve arkadaşları ile Ogasawara ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu iken, Önderoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumsuz bulunmuştur.

Vaka kontrollü 3 çalışma (Grandone et. al, Ridker et. al ve Brenner et. al.) (48, 77, 83) Faktör V Leiden ve fetal kayıp arasındaki ilişkiyi incelediğinde, fetal kayıpları olan hastalarda bu mutasyonu 4 kat, 2,2 kat ve 4 kat fazla olduğunu göstermişlerdir. Çalışma grubundaki hastalar Grandone ve Ridker'in çalışmasında seçilmeden alınmışken Brenner'in çalışmasında seçilerek oluşturulmuştur. Grandone ve Brenner 2. trimester kayıpları için daha belirgin risk tespit etmişlerdir.

Pauer ve arkadaşları Faktör V Leiden prevalansını 2 ve üzerinde düşüğü olan 84 seçilmemiş hastada (64 1. trimester, 20 2. trimester) ve 87 kontrol grubunda karşılaştırmışlardır. Hasta grubunda prevalansı % 10,7, kontrol grubunda % 9,2 oranında tespit etmişlerdir. Taşıyıcılık oranının 2. trimester kaybı olan hastalarda daha

belirgin olduğu saptanmıştır (15 hasta, % 9,4). Çalışmada kontrol grubundaki hastalar seçilmemiş hastalar olduğundan tromboz öyküsü olabileceği için Faktör V Leiden varlığının daha yüksek olmasının beklenebilir olduğunu öne sürmüşlerdir (52).

Dizon-Townson ve arkadaşları ≥ 3 tekrarlayan gebelik kaybı olan 40 hasta 25 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada (22 hasta 1. trimester, 18 hasta 2. trimester kaybı) hiçbir hastanın Faktör V Leiden açısından taşıyıcı olmadığını, ancak her iki grupta 1'er erkek partnerin taşıyıcı olduğunu saptamışlardır. Erkek partnerin taşıyıcılık durumunun gebelik sonucunu etkilemediğini öne sürerek, sonuçları değiştirebileceği düşünülerek daha fazla hasta ve kontrol ile çalışmanın genişletilmesini önermişlerdir (82). Bizde bu sonuçtan yola çıkarak erkek partnerleri Faktör V Leiden taşıyıcılığı açısından çalışmaya dahil etmedik.

Bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan hiçbir hastada ek patoloji yoktu ve hastaların hepsi seçilmiş hastalardı. Çalışmamızda 66 hastanın 49'unu (% 74,2) 1. trimester kaybı olan hastalar oluştururken, 17'sini (% 25,8) 2. trimester kaybı olan hastalar oluşturmaktaydı. 1. trimester kaybı olan hastalarda Faktör V Leiden taşıyıcılık oranı % 8,2 iken (4/49), 2. trimester kaybı olan hastalarda Faktör V Leiden taşıyıcılığına hiç rastlanmadı (0/17) (Tablo 16). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$; $<0,05$). Odds ratio hesaplandığında F V Leiden taşıyıcılığı olanlarda 2. trimester abortus yapma riski daha düşük görülmüştür, hatta bu çalışmamızda gözlenmemiştir ($OR<1$). Bu sonuç Grandone, Brenner ve Pauerin yaptığı çalışmalarla uyumsuz bulunmuştur.

Tablo 16: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Faktör V Leiden		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
1.trimester abortusları	45	4	49
2. trimester abortusları	17		17
Toplam	62	4	66

Protrombin G20210A heterozigosite oranı 1. trimester kaybı olan hastalarda % 2,0 iken (1/49), 2. trimester kaybı olan hastalarda bu oran % 11,8 olarak (2/17) bulundu (Tablo 17). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $<0,05$). Odds ratio hesaplandığında Protrombin G20210A taşıyıcılığı olanlarda 2. trimesterde abortus yapma riski 1. trimestere göre daha fazla bulunmuştur ($OR>1$).

Tablo 17: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Protrombin G20210A		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
1.trimester abortusları	48	1	49
2. trimester abortusları	15	2	17
Toplam	63	3	66

1. trimester gebelik kaybı olan 19 hastada (% 38,8) MTHFR C677T heterozigot iken, 6 hastada (% 12,2) homozigot olarak tespit edilmiş olup 1. trimester gebelik kaybı olan hasta grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı oranı % 51,0 (25/49). 2. trimester gebelik kaybı olan 7 hasta (% 41,2) heterozigot, 3 hasta ise (% 17,6) homozigot saptanmış olup 2. trimester gebelik kaybı olan hasta grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı % 58,8'dir (10/17) (Tablo 18). Her iki grup arasında MTHFR C677T taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,623$; $>0,05$).

Tablo 18: 1. ve 2. trimester abortus gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	MTHFR C677T			Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	Homozigot mutant	
1.trimester abortusları	24	19	6	49
2. trimester abortusları	7	7	3	17
Toplam	31	26	9	66

Ayrıca bu çalışmamızda 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında Antitrombin III, protein-C ve Protein-S değişkenleri için bağımsız gruplarda T testi yaptık. Bu değişkenler için p değerleri sırasıyla 0,022; 0,442; 0,277 olarak bulundu. Sadece Antitrombin III için p değeri <0,05 olup iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Protein-C ve Protein-S değişkenleri için ise $p>0,05$ olup 1. ve 2. trimester abortus grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Kutteh ve arkadaşları 28 primer düşüğü 22 sekonder düşüğü olan 50 hastalık vaka grubunu yine 50 hastadan oluşan kontrol grubu ile Faktör V Leiden taşıyıcılığı açısından karşılaştırdıklarında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını görmüşlerdir. Hastaların çoğunun 1. trimester sekonder düşüğü olan hastalar oluştuğunu belirtmişlerdir (1. trimester kaybı olanlar % 91,7, 2. trimester kaybı olanlar % 8,3). Faktör V Leiden açısından gruplar arasında anlamlı fark olmamasını, 1. trimester kayıplarında etiyolojide daha başka faktörlerinde olabileceğini öne sürerek açıklamışlardır (94).

M.L. Wramsby ve arkadaşları primer habituel abortusların Faktör V genindeki G1691 mutasyonunun prevalansını, MTHFR genindeki C677T mutasyonu ve Faktör II genindeki G20210A polimorfizmini analiz etmek amacıyla yaptıkları çalışmada Faktör V Leiden prevalansını primer habituel abortuslu hastalarda daha yüksek saptarken, Faktör II G20210A mutasyonu ve MTHFR geni C677T mutasyonu taşıyıcılarının fetal kayıplı hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farka sahip olmadığını göstermişlerdir. Faktör V Leiden için ise primer düşük yapan hastaların sekonder düşük yapan hastalara nazaran daha fazla risk altında olduğunu belirtmişlerdir (95).

Çalışmadaki 66 hastanın 43'ü (% 65,2) primer düşük yapan hasta iken, 23'ü (% 34,8) sekonder düşüğü olan hastalardı. Primer düşük yapan hastalarda Faktör V Leiden taşıyıcılığı % 9,3 olarak tespit edilmiştir (4/43). Sekonder düşük yapan hastalarda Faktör V Leiden taşıyıcılığına rastlanmadı (Tablo 19). Yapılan bağımsız gruplarda T testinde $p=0,001$ olup $<0,05$ olduğundan primer ve sekonder abortus tiplerine göre F V Leiden değişkeni farklılık göstermektedir. Bu sonuç Kutteh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumsuz iken M.L. Wramsby ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Tablo 19: Primer ve sekonder abortus gruplarında Faktör V Leiden mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Faktör V Leiden		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
Abort yok	69	5	74
Primer	39	4	43
Sekonder	23		23
Toplam	131	9	140

Primer düşük yapan hastalarda Protrombin G20210A taşıyıcılığı % 2,3 olarak tespit edilmiştir (1/43). Sekonder düşük yapan kadınlarda Protrombin G20210A oranı % 8,7 idi (2/23) (Tablo 20). Yapılan bağımsız gruplarda T testinde $p=0,019$ olup $<0,05$ olduğundan primer ve sekonder abortus tiplerine göre Protrombin G20210A taşıyıcılığı farklılık göstermektedir.

Tablo 20: Primer ve sekonder abortus gruplarında Protrombin G20210A mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	Protrombin G20210A		Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	
Abort yok	72	2	74
Primer	42	1	43
Sekonder	21	2	23
Toplam	135	5	140

Bu çalışmada primer gebelik kaybı olan 17 hastada (% 39,5) MTHFR C677T heterozigot iken, 6 hastada (% 14,0) homozigot olarak tespit edilmiş olup hasta grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı oranı % 53,5 (23/43). Sekonder gebelik kaybı olan 8 hasta (% 34,8) heterozigot, 3 hasta ise (% 13,0) homozigot saptanmış olup sekonder gebelik kaybı olan hasta grubunda toplam MTHFR C677T aleli taşıyıcılığı % 47,8'dir (11/23) (Tablo 21). Her iki grup arasında MTHFR C677T taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,926$; $>0,05$).

Tablo 21: Primer ve sekonder abortus gruplarında MTHFR C677T mutasyonu için 2x2 çapraz karşılaştırma tablosu.

	MTHFR C677T			Toplam
	Homozigot normal	Heterozigot	Homozigot mutant	
Abort yok	35	31	8	74
Primer	20	17	6	43
Sekonder	12	8	3	23
Toplam	67	56	17	140

Ayrıca bu çalışmamızda primer ve sekonder abortus grupları arasında Antitrombin III, protein-C ve Protein-S değişkenleri için bağımsız gruplarda T testi yaptık. Bu değişkenler için p değerleri sırasıyla 0,720; 0,415; 0,105 olarak bulundu. Her üç p

değeri de $>0,05$ dir. Sonuç olarak AT-III, Protein-C ve Protein-S değişkenleri açısından primer ve sekonder abortus grupları arasında anlamlı fark bulunamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. ve 2. trimester tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda AT III, Protein C ve Protein S eksiklikleri ile Faktör V Leiden, Faktör II G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığını araştırmayı amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

1. AT III ve Protein C hasta grubunda daha düşük düzeylerde bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

2. Protein S düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

3. Hasta ve kontrol grupları arasında Faktör V Leiden, Protrombin G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları açısından anlamlı fark bulunamadı.

4. Primer ve sekonder abortus yapan hastalarda AT III, Protein C ve Protein S düzeyleri benzer bulunmuştur.

5. Hasta grubunda Faktör V Leiden taşıyıcılığı olan 4 hastanın tümü primer abortus yapmış olup, sekonder abortus grubunda bu mutasyona rastlanmadı.

6. Vaka grubundaki hastaların çoğunluğunu primer abortus yapan hastalar oluşturmasına rağmen (43/66, 1 hasta % 2,3), sekonder abortus yapan hastalarda (23/66, 2 hasta % 8,7) daha yüksek oranda Protrombin G20210A taşıyıcılığına rastlanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,019 < 0,05$).

7. Primer ve sekonder abortus grupları arasında MTHFR C677T mutasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı.

8. AT III eksikliği 1. trimester abortuslarında 2. trimester abortuslarına göre daha sık görülmekte.

9. Protein C ve Protein S düzeyleri 1. ve 2. trimester abortus gruplarında benzer sonuçlar vermiştir.

10. Hasta grubunda Faktör V Leiden taşıyıcılığı saptanan 4 hastanın tümü 1. trimester abortus yapan hastalar olup, 2. trimester abortus yapan hastalarda bu mutasyona rastlanmadı.

11. Vaka grubundaki hastaların çoğunluğunu 1. trimester abortus yapan hastalar oluşturmasına rağmen (49/66, 1 hasta % 2), 2. trimester abortus yapan hastalarda

(17/66, 2 hasta % 11,8) daha yüksek oranda Protrombin G20210A taşıyıcılığına rastlanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,001 < 0,05$).

12. MTHFR C677T mutasyonu açısından 1. ve 2. trimester abortusları arasında anlamlı fark görülmedi.

Habituel abortus etyopatogenezinde hala netleşmemiş noktalar mevcuttur. Çalışmamızın sonucu, tekrarlayan gebelik kaybı için açıklanabilir bir nedeni olmayan hastaların düşük etyolojisini açıklamakta AT III ve Protein C eksiklikleri anlamlı iken, Protein S eksikliği, Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığının yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır. Ancak bu konuda daha büyük hasta ve kontrol grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji*. 2. baskı, İstanbul: 2001.
2. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics*. 20 th edition, 1997.
3. 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.
4. Clark DA, Chauat G. What do we know about spontaneous abortion mechanisms? *Am J Reprod Immunol*, 1989; 19: 28–37.
5. Clark DA. Are there immune abortions? *Res Immunol*, 1990; 141:202–207.
6. 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.
7. RA Rainsbury, DA Viniker. *Practical Guide to Reproductive Medicine*, 1998; Syf:337.
8. Speroff L, Robert HG, Nathan GK. *Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve İnfertilite*, 5. baskı, 1996; Syf: 841–851
9. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş kitabevi, 1998.
10. Wilcox AH, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N.Engl. j Med*, 1998; 319:189–194.
11. Mark H. Beers, Robert Berkow. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 17 th. Edition. Cilt 1. İstanbul: Merk yayıncılık, 1992.
12. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Mitsuda N. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 775.
13. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF. Early embryonic mortality in woman. *Fertility and Sterility*, 1982; 38: 447–451.
14. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet*, 1980; 2: 554–559.

15. **Boue J, Boue A, Lazar P.** Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*, **1995**; 12: 11–16.
16. **Bick RL.** Recurrent miscarriage syndrome and infertility caused by blood coagulation protein or platelet defects. *Hematol Oncol Clin North Am*, **2000**; 14(5):1117–31.
17. **Brenner B.** Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol*, **2000**; 7(5):290–5.
18. **Jonathan SB, Eli YA, Paula AH.** *Novak Jinekoloji*. 12.Baskı, **1998**; 965–979.
19. **Witkin SS, Ledger WJ.** Antibodies to Chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, **1992**; 167:135.
20. **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.
21. **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.
22. **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**; 340:9–13.
23. **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.
24. **DeVries JLP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, Van Geijn HP.** Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, **1997**; 104:1248–54.
25. **Wouters MGJ, 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.
26. **Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskes TKAB.** Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet*, **1992**; 339:1122–3.
27. **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.

28. **Coumans ABC, Huijgens PC, Jacobs C, Schats R, De Vries JĲP, Van Pumpus MG.** Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion. *Hum Reprod*, **1999**;14: 211–4.
29. **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 press.
30. **Meegdes BHLM, Ingenhoes R, Peeters LLH, Exalto N.** Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil steril*, **1988**; 49:216–20.
31. **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.
32. **Broze G.** Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*, **1995**; 74: 90–93.
33. **Geyman JP, Oliver LM, Sullivan SD.** Expectant, medical, or surgical treatment of spontaneous abortion in first trimester of pregnancy. A pooled quantitative literature evaluation. *J Am Board Fam Pract*, **1999**; 12: 55–64.
34. **Van Pumpus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MM, Von Blomberg BM.** High prevalence of hemostatic abnormalities in women. *Am J Obstet Gynecol*, **1999**; 180: 1146–1150.
35. **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.
36. **Letsky EA, Swiet M, Loscalzo J, Schafer AI.** Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; Thrombosis and Hemorrhage. *Blackwell Scientific Publications*, **1994**; 965–998.
37. **Hellgren M.** Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis*, **1996**; (Supplement 4):224–247.
38. **Mc Coll, Walker G.** The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *B J Obstet Gynaecol*, **1999**; 106:756–766.
39. **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.
40. **Yuanne S, Linda W, WRS North, MJ Seghatchian, TW Meade.** Haemostasis in Normal Pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*, **1984**; 52(22):176–182.
41. **Greer IA.** The challenge of thrombophilia in maternal fetal medicine. *N Engl J Med*, **2000**; 342:424–425.

42. **Preston FE, Rosendaal FR et. al.** Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *The Lancet*, **1996**; 348(5):913–916.
43. **Perry KG, Martin JN.** Abnormal hemostasis and preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, **1992**; 35(2):338–350.
44. **Booto LD, Yang Q.** 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies. *Am J Epidemiol*, **2000**; 151:862–77.
45. **Wong WY, Eskes TK, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM.** Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hiperhomocysteinemia. *Teratology*, **1999**; 60: 253–7.
46. **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.
47. **Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z.** Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol*, **1997**; 97(3):551–554.
48. **Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, Sciannone N, Pavone G, Di Minno G.** Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, **1997**; 77(5):822–4.
49. **Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Sakuragi N, Fujimoto S.** Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*, **2001**; 27(2):121–9.
50. **Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B.** Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril*, **2002**; 77(2):342–7.
51. **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.
52. **Pauer HU, Neesen J, Schloesser M, Hinney B, Rauskolb R.** Homozygous factor V Leiden mutation in a woman with multiple adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, **2000**; 264(3):164–5.
53. **Cummin AM, Tait RC, Fildes S, Young A, Keeney S, Hay CR.** Development of resistance to activated Protein C during pregnancy. *B J Haematol*, **1995**; 90: 725–727.
54. **RF Franco et al.** The 20210G A mutation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *B J Haematol*, **1999**; 104:5054.
55. **Rai R, Regan L.** Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Semin Reprod Med*, **2000**; 18(4): 369–77.

56. **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.
57. **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.
58. **Brigden ML.** The hypercoagulable state who how and when to test and treatment. *Postgraduate Medicine*, 1997; 101:5249–5268.
59. **Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM.** Assessment of homosisteine status. *J Inherit Metab Dis*, **1997**; 20: 286–94.
60. **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
61. **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.
62. **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**; 334:759–62.
63. **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.
64. **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.
65. **Gris JC, Quéré I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Marès P.** Vitamin supplementation and pregnancy outcom in women wite recurrent early pregnancy loss and hiperhomocysteinemia. *Fertility and sterility*, **2001**; 75: 823–825.
66. **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.
67. **Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M.** Hyperhomocysteinema and pregnancy review of our present understanding and therepeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol*, **2000**; 93: 157–65.
68. **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.
69. **Hankey GJ, Eikelboom JW.** Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, **1999**; 324: 1149–55.

70. **Carson NAJ, Neill DW.** Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*, **1962**; 37: 505–13.
71. **Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L.** Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease; the result of a metaanalysis. *Circulation*, **1998**; 98: 2520–6.
72. **Blumenfeld Z, Brenner B.** Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*, **1999**; 72(5):765–74.
73. **Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A.** Recurrent miscarriage: causes, evaluation, and treatment. *Medscape Womens Health*, **1998**; 3(3):2.
74. **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.
75. **Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G.** Presence of FV Leiden and MTHFR mutation in a patient with complicated pregnancies. *Thromb Haemost*, **1997**; 77(5):1036–7.
76. **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.
77. **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.
78. **D' Angelo A, Fermo I, D' Angelo SV.** Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the Factor V gene. *N Engl J Med*, **1996**; 335:289.
79. **Nelen WLD, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ.** Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet*, **1997**; 350:861.
80. **Nelen WLD, 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.
81. **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.
82. **Donna S, Dizon-Townson, Sanja K, D Ware B, Kenneth W.** The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J reprod Immunol*, **1997**; 34: 217–223.

83. **Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA.** Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med*, **1998**; 128(12 Pt 1):1000–3.
84. **Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME et. al.** Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **1995**; 173:1042–1048.
85. **Vincenzo S, Vincenzo A, Francesco M.** The impact of the Factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update*. **2000**; 6(3):301–306.
86. **Aksoy M, Tek İ, Karabulut H, Berker B, Söylemez F.** Habituel abortuslarda Faktör V Leiden ve Faktör II G20210A mutasyonu. *Turkish Journal of Haematology (supplement)*. **2004**; Volume 21, Number 3.
87. **Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, Ohashi K, Shimizu T, Azuma C, Murata Y.** The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*, **1999 Jul**; 14(7):1872–4.
88. **Yusoff N.M, Abdullah W.Z, Gazali S, Othman M.S, Baba A.A, Abdullah N, Isa M.N, Chong C.L.** The absence of faktör V Leiden mutation in Malays with recurrent spontaneous abortions. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, **2002**; 42:2:164–6.
89. **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 Dec**; 108(12):1251–1254.
90. **Dilley A, Bentino C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt BL, Paterson-Bamett A, Eller D, Philipp C.** Mutations in the faktor V, Protrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss. *J Maternal Fetal Neonatal Med*. **2002 Mar**; 11(3): 176–82
91. **Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I.** Trombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. **2003 Mar**; 15: 361(9361): 901–8.
92. **Önderoğlu L, Baykal C, Al RA, Demirtaş E, Deren O, Gurgry A.** High frequency of trombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol*, **2006**; 33(1): 50–4.
93. **Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K.** Factor XII but not protein C, protein S, Antitrombin III, or Factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, **2001 May**; 75(5): 916–9.
94. **Kutteh WH, Pork WM and Deitcher SR.** Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first trimester recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, **1998**; 71: 1048–1053.
95. **Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K.** Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil Steril*, **2000 Nov**; 74(5):987–91.