

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HEREDİTER TROMBOFİLİLİ TERM GEBELERİN DOĞUM
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Vedat KARAKAYA

Danışman
Doç. Dr. Fatih ÇELİK

2022–AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

HEREDİTER TROMBOFİLİLİ TERM GEBELERİN DOĞUM
SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Vedat KARAKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Fatih ÇELİK

2022-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

Tez Başlığı : Herediter Trombofilili Term Gebelerin Doğum Sonuçları
Ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi
Tez Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Vedat KARAKAYA
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fatih ÇELİK

İş bu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan

Üye

Üye

ONAY
DEKAN

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen, fikirlerine değer verdiğim tez danışman hocam Doç. Dr. Fatih Çelik 'e; tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan Prof. Dr. Mehmet Yılmaz, Prof. Dr. Dağıstan Tolga Arıöz, Prof. Dr. Mine Kanat Pektaş, Doç. Dr. Mesut Köse, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kayacık Günday, Dr. Öğr. Üyesi Rıza Dur, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Eroğlu hocalarıma;

Hayatıma girdiği için müteşekkir olduğum ve hayatımın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitim sürecinde de bana güç veren, her zaman yanımda olan tecrübesi ve fikirleri ile yoluma ışık tutan, huzur kaynağım, hayat arkadaşım, can yoldaşım, meslektaşım, sevgili eşim Tuba Karakaya'ya; hayatımın neşe kaynağı, hayat enerjim olan varlıkları için her daim şükrettiğim canım oğlum Ahmet Talha ve biricik kızım Cemre'ye;

Öğrenim hayatım boyunca bana destek veren, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen kıymetli aileme;

Asistanlık döneminde desteklerini esirgemeyen ve fikirlerine değer verdiğim, eğitim pratiğinde birlikte yol aldığım, özveri ile çalışan tüm AFSÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanı arkadaşlarıma ve Kadın Hastalıkları ve Doğum ailesine; Sonsuz teşekkür eder, en kalbi şükranlarımı sunarım.

Arş. Gör. Dr. Vedat KARAKAYA
Afyonkarahisar, 2022

HEREDİTER TROMBOFİLİLİ TERM GEBELERİN DOĞUM SONUÇLARI VE KOMPLİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Vedat KARAKAYA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Nisan 2022

Danışman: Doç. Dr. Fatih ÇELİK

ÖZET

Amaç: Araştırma kapsamında belirlenen kriterler doğrultusunda trombofili saptanıp term olarak doğum yapan gebelerin perinatal sonuçlarını (gebelik kaybı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, abrupsiyo plasenta, venöz tromboz vb) değerlendirmeyi, doğum şekilleri, APGAR skorları, tromboz profilaksileri ve aynı dönemde trombofili öyküsü olmayan term doğum yapmış gebelerin perinatal sonuçlarını (gebelik kaybı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, abrupsiyo plasenta, venöz tromboz vb) değerlendirmeyi, doğum şekilleri, APGAR skorları karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde 1 Temmuz 2017 ile 31 Ekim 2021 tarihleri arasında term doğum yapan hastalar dahil edilmiştir. Vaka grubuna daha önce tekrarlayan gebelik kaybından kaynaklı düşük araştırması yapılarak, etyolojik sebeplerden yalnızca hereditör trombofili testleri pozitif olan hastalara çalışma kapsamında yer verilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler, hastaların geçmişteki gebelik öyküleri, trombofili tipleri ve trombofilik defekt sayıları kaydedilmiştir. Doğum şekillerinin ve doğum sonuçlarının retrospektif olarak incelendiği araştırmanın kontrol grubu, yine aynı dönemde kliniğimizde term doğum yapan trombofili öyküsü olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışma sonuçlarında, istatistiki önem düzeyi için p değeri <0,05 alınmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında rekürren gebelik kaybından kaynaklı gebelik öncesi etyolojik tarama yapılmış; hereditör trombofili saptanıp term doğum yapan 50 gebe çalışma grubuna dahil edilirken, trombofili öyküsü olmayan 50 gebeyse kontrol grubuna dahil edilmiştir. Trombofili tespit edilen olguların 46'sında (%92) abort, kontrol grubunda term doğum yapan gebelerin 13'ünde (%26) abort öyküsü vardır ($p<0,001$). Hereditör trombofili tespit edilen kadınlarda gebelik sayısı ortalaması $3,90\pm1,329$ (minimum 1, maksimum 8) olup, kontrol grubunda gebelik sayısı ortalamasının $2,36\pm1,425$ (minimum 1, maksimum 6) olduğu saptanmıştır. İki grup arasında ortalama gebelik sayısı bakımından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). İki grup preeklampsi, tromboemboli, IUGR komplikasyonları gelişimi karşılaştırıldığında preeklampsi vaka grubunda 3 (%6) görülmüş, kontrol grubunda hiç saptanmamıştır ($p:0,887$). Tromboemboli vaka grubunda 1 (%2), kontrol grubunda hiç saptanmamıştır ($p:0,399$). IUGR vaka grubunda 4 (%8), kontrol grubunda hiç saptanmamıştır ($p:0,247$). Abrupsiyo plasenta her iki grupta da görülmemiştir. Komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vaka grubunda DMAH (5 komplikasyon) veya DMAH+ASA

(3 komplikasyon) alan hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında komplikasyonlar bakımından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p:0,68).

Sonuç: Obstetrik sonuçlar bakımından karşılaştırıldığında, herediter trombofili saptanan grup ile trombofili öyküsü olmayan grup arasında abort ve gravida sayısı haricindeki diğer sonuçlarda istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında herediter trombofililerle ilişkisi gösterilen bazı komplikasyonlar çalışmamızda herediter trombofili ile ilişkilendirilememiştir. Bu çalışma grubumuzun küçüklüğünden kaynaklanabilir. Herediter trombofilinin gebeliğe etkilerinin daha net bir şekilde saptanabilmesi, daha geniş katımlı ve prospektif randomize çalışmaların planlanmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Herediter trombofili, gebelik komplikasyonu, term doğum.



EVALUATION OF DELIVERY OUTCOMES AND COMPLICATIONS OF TERM PREGNANTS WITH HEREDITARY THROMBOPHILIA

Assistant Doctor Vedat KARAKAYA

Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Research
Thesis in Medicine

April 2022

Advisor: Assoc. Prof. Fatih ÇELİK

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to evaluate perinatal outcomes of pregnant women diagnosed with thrombophilia through the criteria determined who had delivery at term (loss of pregnancy, preeclampsia, intrauterine growth retardation, abruptio placenta, venous thrombosis etc.) including the mode of delivery, APGAR scores, prophylaxis of thrombosis, and perinatal outcomes of the pregnant women without any history of thrombophilia who had delivery during the same period (loss of pregnancy, preeclampsia, intrauterine growth retardation, abruptio placenta, venous thrombosis etc.), and to compare the mode of delivery and the APGAR scores.

Material and method: The present research included the patients who had delivery at term in Obstetrics and Gynecology Clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University, Medical Faculty Hospital between July, 1, 2017 and October, 31, 2021. The miscarriage caused by recurrent loss of pregnancy was investigated in the case group and the patients with positive hereditary thrombophilia were included into the study. Demographic characteristics, previous pregnancy history of the patients, thrombophilia types, and number of thrombophilia defects of the patients were recorded. The control group of this retrospective study on mode and outcomes of the delivery was created from the patients without history of thrombophilia who had delivery in our clinic at term. The p value below 0.05 was taken for statistical importance level for study results.

Results: Etiological screening was performed due to recurrent pregnancy loss within the scope of the study; 50 pregnant women with hereditary thrombophilia who have delivered at term were included in the study group, and 50 pregnant women without a history of thrombophilia were included in the control group. Forty-six (92%) patients with thrombophilia had history of abortion whereas 13 (25%) of the pregnant women who had delivery at term had history of abortion ($p<0.001$). The mean number of pregnancies in the women with hereditary thrombophilia was 3.90 ± 1.329 (minimum 1, maximum 8); and the mean number of pregnancies in the women in the control group was 2.36 ± 1.425 (minimum 1, maximum 6). A statistically significant difference was detected between two groups for number of mean number of pregnancies ($p<0.001$). Both groups were compared for preaclemptia, thromboembolism, and development of IUGR complications; 3 (6%) patients with preeclampsia were detected in the case group; however, there was not any patient with preeclampsia in the control group ($p=0.887$). Thromboembolism was detected in 1 (2%) patient in the case group and none of the patients in the

control group ($p=0.399$). IUGR was detected in 4 (8%) patients in the case group and none of the patients in the control group ($p=0.247$). There was not any statistically significant difference for complication development. No significant difference was detected for complications in the comparison of the patients receiving DMAH (5 complications) or DMAH+ASA (3 complications) in the case group ($p=0.68$).

Conclusion: The comparison of the groups for obstetric results reveals a statistically significant difference in results except number of abortion and births in the case and the control group. When compared with other studies, some complications of which an association was shown with hereditary thrombophilia cases was not associated with hereditary thrombophilia in this study. This may be caused by limited number of the study group. Further prospective and randomized studies with larger patient series should be planned in order to clarify the effect of hereditary thrombophilia on the pregnancy.

Keywords: Hereditary thrombophilia, obstetric complication, term delivery.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Normal Koagülasyon ve Antikoagülasyon Sistemi.....	3
2.1.1. Ekstresek Yol (Doku Faktörü Yolu).....	3
2.1.2. İntresek Yol (Kontakt Yolu).....	4
2.1.3. Koagülasyonun İnhibisyonu	5
2.1.3.1. TFPI - Doku Faktör Yolu İnhibitörü.....	6
2.1.3.2. Antitrombin III.....	6
2.1.3.3. Protein Z'ye Bağlı İnhibitör Kompleksi	6
2.1.3.4. Protein C Antikoagülan Sistem.....	6
2.1.3.5. Protein S.....	7
2.1.4. Fibrinolitik Sistem	7
2.1.4.1. Fibrinoliz İnhibitörleri	8
2.2. Gebelikte Koagülasyon Sistem Değişiklikleri	8
2.3. Trombofili	10
2.3.1. Kazanılmış (Akkiz) trombofili	12
2.3.1.1. AFAS	12
2.3.2. Kalıtsal Trombofili	14
2.3.2.1. Protein C Eksikliği.....	14
2.3.2.2. Protein S Eksikliği	15
2.3.2.3. Antitrombin III Eksikliği	16
2.3.2.4. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu).....	17

2.3.2.5. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu	18
2.3.2.6. .Hiperhomosisteinemi - MTH R'nin Mutasyonu.....	18
2.4. Gebelikte Trombofili ve Sonuçları.....	19
2.4.1. Maternal Trombofili ve Gebelik Kaybı	20
2.4.2. Maternal Trombofili ve Preeklampsi.....	21
2.4.3. Maternal Trombofili ve Abrupsiyo Plasenta	23
2.4.4. Maternal Trombofili ve IUGG.....	23
2.4.5. Maternal Trombofili ve Preterm Doğum	24
2.4.6. Maternal Trombofili ve Venöz Tromboz	25
2.4.7. APGAR Skoru	26
2.5. Tromboprofilaksi.....	27
2.5.1. Unfraksiyone Heparin (UFH).....	28
2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH).....	29
2.5.3. Aspirin	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AFAS	: Antifosfolipit Antikor Sendromu
AKA	: Antikardiyolipin antükör
APC	: Aktive protein C
APCR	: Aktive protein C rezistansı
APGAR	: Aktivite, Nabız, Yüz buruşturma, Görünüm, Solunum
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT	: Antitrombin
COX	: Siklooksijenaz
DF	: Doku faktörü
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EPCOT	: European Prospective Cohort on Thromophilia
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDP	: Fibrin Yıkım Ürünleri
HB-EGF	: Heparin-bindingepidermal growth factor
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet
HIT	: Heparinle uyarınla trombositopeni
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
IVF	: İn vitro fertilizasyon
LA	: Lupus antikoagülanı
MTHFR	: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörleri
PCRec	: Protein C reseptörü
PS	: Fosfatidil serin
SGA	: Düşük doğum ağırlığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
TAT	: Trombin-antitrombin
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitör
TGK	: Tekrarlayan gebelik kaybı
tPA	: Doku plazminoen aktivatörü
UFH	: Unfraksiyone heparin
VTE	: Venöz tromboemboli

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Trombofilinin Sınıflaması.....	12
Tablo 2.2. Herediter Trombofili Etkenlerinin Sıklıkları.....	26
Tablo 2.3. APGAR Skoru.....	26
Tablo 2.4. Risk Gruplarına Göre Önerilen Profilaksi Yaklaşımı.	27
Tablo 2.5. Türkiye’deki DMAH’lerin Profilaktik ve Tedavi Dozları	30
Tablo 4.1. Herediter Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Kadınlara Ait Yaş Dağılımı.....	34
Tablo 4.2. Herediter Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Kadınlara Ait Gebelik Sayısı Dağılımı	36
Tablo 4.3. Herediter Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Parite Sayısı Dağılımı	37
Tablo 4.4. Herediter Trombofili Bulunan Ve Bulunmayan Gruplara Ait Abort Öyküsü Dağılımı	38
Tablo 4.5. Herediter Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Preeklampsi- Eklampsi, IUGR Komplikasyon Dağılımı.....	39
Tablo 4.6. Herediter Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Obstetrik Sonuç Dağılımı.....	40
Tablo 4.7. Herediter Trombofilisi Bulunan Gebelerde Trombofili Tipleri ve Sayıları	41
Tablo 4.8. Herediter Trombofili ve Kontrol Grubunda APGAR Değerlendirilmesi	42
Tablo 4.9. Herediter Trombofili ve Kontrol Grubunda Bebeklerin Doğum Kilosunun Değerlendirilmesi	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Koagülasyon Mekanizması Yolakları	4
Şekil 2.2.	Virchow Triadı	11
Şekil 4.1.	Trombofili Tespit Edilen Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımları	35
Şekil 4.2.	Hereditör Trombofili Bulunan ve Bulunmayan Kadınlara Ait Gebelik Sayısı Dağılımları.....	36
Şekil 4.3.	Hereditör Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Parite Sayılarının Dağılımı.....	37
Şekil 4.4.	Hereditör Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Grupların Öykülerindeki Abort Dağılımı	38

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Arteriyel ve venöz tromboz oluşumu yatkınlığında yaşanan artış trombofili olarak adlandırılır. Trombofilide gebeliğe ilişkin komplikasyonlar arasında tromboembolizm ile birlikte; erken gebelik kayıpları ve ölü doğum, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı, preterm doğum ve venöz tromboz yer almaktadır. Trombofili herediter (kalıtsal) ya da akkiz (kazanılmış) olarak ortaya çıkabilmektedir (1). Kalıtsal trombofililerde, trombojenik potansiyel gebelikle ilişkili fizyolojik değişiklikler nedeniyle artar. Gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler sonucunda pıhtılaşma yatkınlığında yaşanan artış; uteroplasental kan akımında azalma, plasental tromboz ve abortus kliniği ile sonuçlanabilmektedir (2).

Protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu), protrombin G20210A mutasyonu, Hiperhomosisteinemi-Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'ın C677T ve 1298 mutasyonu kalıtsal trombofililer arasındadır. Kalıtsal trombofilinin tromboembolik hastalık riskini artırdığı bilinmektedir. Son yıllarda, plasental tromboz, ağır preeklampsi, eklampsi, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet) sendromu, abrupsiyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), açıklanamayan ölü doğum ve tekrar eden gebelik kaybı (TGK) nedeni olarak trombofili durumlarından sıklıkla söz edilmektedir (3). TGK, klinik olarak tespit edilmiş gebeliğin 20. haftasının öncesinde 3 ya da üzerinde gebelik kaybı şeklinde açıklanmaktadır. Son yıllarda anne adaylarını söz konusu fetal kayıptan kaynaklanacak psikolojik travmalardan korumak için iki ardışık gebelik kaybı bu tanımı karşılamaktadır. Çocuk sahibi olmak isteyen eşleri %0,5 ila %3 oranında etkilediği bilinen TGK mühim bir üreme sorunu olup (4); literatürde kalıtsal trombofililerin TGK ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (2).

Tromboprofilaksi uygulaması ile obstetrik komplikasyonların hangi ölçüde önlenemediği net olarak bilinmemektedir (5). Tedavide başvurulabilecek potansiyel terapötik antikoagülanların sayısı artmakta olup, bugün sıklıkla düşük molekül ağırlıklı heparinlere (DMAH) başvurulduğu bilinmektedir. Heparine ek olarak; aspirin, steroid, warfarin tedavisi vb. alternatif tedavi yolları da mevcuttur.

Literatürde, düşük dozda aspirin tedavisinin gebelik komplikasyonların önlenmesinde etkili olduğunu ortaya koyan çok sayıda araştırmaya rastlanmaktadır (6).

Bu çalışma, belirlenmiş kriterler doğrultusunda trombofili saptanmış term olarak doğum yapan gebelerin perinatal sonuçlarının (gebelik kaybı, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), venöz tromboz vb) değerlendirilmesini, doğum şekillerini, APGAR (Aktivite, Nabız, Yüz buruşturma, Görünüm, Solunum) skorlarını, tromboz profilaksilerini ve aynı dönemde trombofili öyküsü olmayan term doğum yapmış gebelerin perinatal sonuçlarının (gebelik kaybı, preeklampsi, IUGR, venöz tromboz vb) değerlendirilmesini, doğum şekillerinin, APGAR skorlarının karşılaştırmasını amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Koagülasyon ve Antikoagülasyon Sistemi

Hemostaz, dolaşım esnasında kanın sıvı formunun korunması işlevini gören fizyolojik mekanizmaya verilen addır. Kan damarlarındaki travmalar neticesinde meydana gelen kanamanın durdurulması, ardından işlevini sürdürebilmesi damarın için pıhtıdan temizlenerek açılması bu fizyolojik mekanizmanın görevidir. Hemostaz sisteminde 3 önemli komponent söz konusu olup, bu komponentler; vasküler yapılar, trombositler ve koagülasyon sistemi ile fibrinolitik sistem olarak sıralanmaktadır. Koagülasyon sistemi ekstresek ve intrinsek yollardan oluşmaktadır (7). Kan akımının kısıtlı olduğu veya doku hasarı gözlenmeden anormal damar duvarına karşı hemorajik trombus oluşumu ekstresek yol tarafından sağlanırken, doku hasarına yanıt olarak fibrin pıhtısı oluşmasında intrinsek yol rol almaktadır. Daha sonra bu yollar fibrinojenin parçalanması ve protrombinden trombinin oluşumunu kapsayan ortak yolla sonlanır (7).

2.1.1. Ekstresek Yol (Doku Faktörü Yolu)

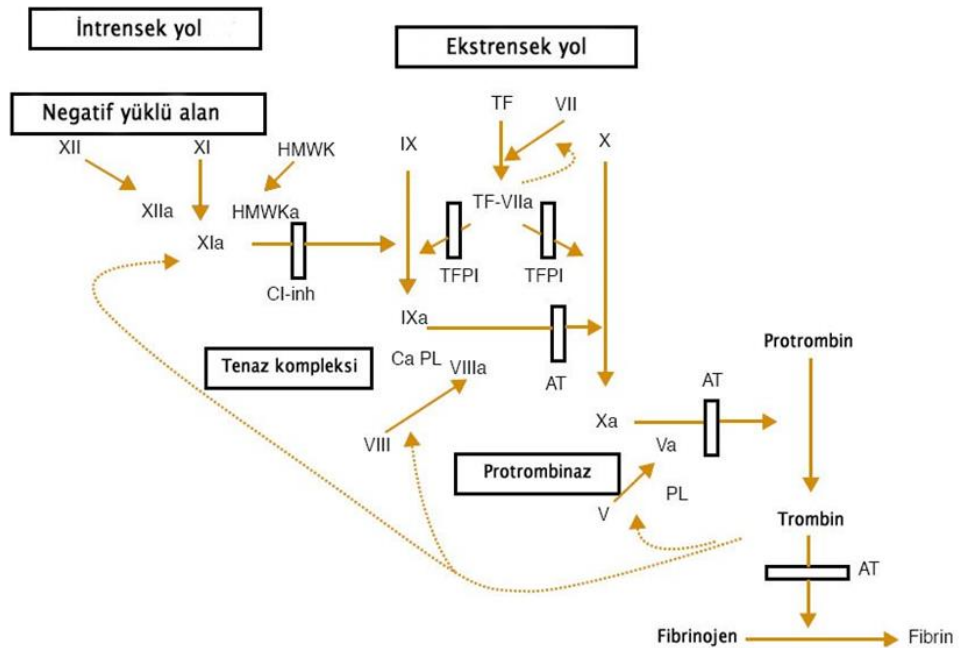
Doku faktörü (DF) olan tromboplastin, transmembran bir glikoprotein olup kan damarlarını çevreleyen hücrelerce üretilir. DF belli başlı doku membranlarından gelen fosfolipidlerle önemli bir proteolitik enzim içermekte olan bir lipoprotein kompleksinden meydana gelir. Ekstresek yol; vasküler hasar sonrası salınan DF'nin FVII'yi aktive etmesiyle başlar. FVII, DF'ye bağlandığında sınırlı proteolizle FVIIa'ya, yani aktive FVII'ye dönüştürülür. DF/FVIIa kompleksi membran yüzey üzerine yapışır. Ortaya çıkan sistem ile koagülasyon mekanizmasının yalnızca lokal olarak gereken bölgede aktive olması mümkündür. Kompleks; intrinsek yol üzerinden FIX 'u FIXa (aktive FIX)'ya dönüştürürken, ayrıca FX'u FXa (aktive FX)'ya dönüştürür. İntrensek ve ekstresek yollar FX aktivasyonunda birleşirler. FXa + FVa (aktive FV) + FII (protrombin) + fosfatidil serin (PS) hep bir arada protrombinaz kompleksinin oluşmasını sağlar ve protrombini trombine (FIIa) dönüştürür. Stabil pıhtı oluşumu için gerekli fibrinojenden (FI) fibrin oluşumunu sağlayan Trombin, eş zamanlı olarak da FXIII'ün, yani fibrin stabilize eden faktörün

aktif hale gelerek güçlü fibrin pıhtısı oluşumunu gerçekleştirir (8). Bahsi geçen işlemin başlamasının ardından, sonra trombin, F tarafından, V üzerinden devamlı pozitif feedbackle tüm süreç hızlandırılır (9).

2.1.2. İntrensek Yol (Kontakt Yolu)

İntrensek yol; F12, F11, F9, F8, F10'un yanı sıra prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, Ca^{+2} ve trombosit fosfolipidlerini kapsamaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, F12 ve F11, trombosit fosfolipidleri kollajen doku gibi negatif yüklü bir yüzeye karşılaşıncı intrinsek yol başlamaktadır. Kontakt faz elemanları aktive edici bir yüzeye toplanınca F12 parçalanarak F12a'ya dönüşmektedir. F12a prekallikreini uyararak kallikrein üretimini artırır. Aynı zamanda F12a, F11'i F11a'ya dönüştürerek aktive etmektedir. F11a, F9'u F9a'ya çevirir. F9a da F10'u F10a'ya çevirerek aktive etmektedir. Bundan sonra ortak yol başlar. Ortak yolda ise intrinsek veya ekstrinsek yolların herhangi biri tarafından üretilen F10a, protrombini trombine çevirerek aktive etmektedir. Trombin de fibrinojeni fibrin, F13'ü F13a'ya dönüştürerek aktive etmektedir. F13a ise fibrini stabilize eder (10).

İntrensek ve ekstrinsek yollar Şekil 2.1'de anlatılmıştır.



Şekil 2.1. Koagülasyon Mekanizması Yolakları (10)

2.1.3. Koagülasyonun İnhibisyonu

Trombin fibrinojenin yanı sıra, farklı pek çok faktör ve yol üzerinde aktive edici etkiye sahiptir. Dolayısıyla, thrombin, pıhtılaşma faktörleri ile trombositleri aktive etmekle kalmayıp, antikoagülan sistemi meydana getiren trombomodulin ve protein C sistemi ile fibrinolitik sistem (plazmin) de aktif hale getirir. Sonuç olarak, hemostazın son ürünü olup, trombositler ile fibrinden (kimi zamanda arada sıkışmış eritrositlerden) meydana gelen pıhtının uygun zamanda erimesini sağlayan unsur plazmindir. Normal insanlarda hemostaz gelişiminin ve seyrinin yalnızca bir unsura bağlı olmadığı bilinmektedir. Bu gelişim prokoagülanların, inhibitör mekanizmaların (antikoagülan sistem) ve diğer risk faktörlerinin etkisi arasındaki sinerji ile ilişkilidir (11). İnhibitör mekanizmalar; doku faktör yolu inhibitörü, antitrombin III, protein Z'ye bağlı inhibitör kompleksi, protein C antikoagülan sistemi, prostasiklin, tromboksan ve nitrik oksit olarak sayılabilir (12).

Pıhtılaşma sisteminin etkin oluşu, reaksiyonun yalnızca hasar bölgesinde gerçekleşmiş olmasına bağlı olup, bu fibrin oluşumunun hasar bölgesiyle sınırlı kalmasını sağlayan antikoagülan system tarafından sağlanır. Rol oynayan antikoagülan proteinlerin arasında doku faktör yolu inhibitörü (TFPI-Tissue factor pathway inhibitor), antitrombin, protein C, intrensek sistem inhibitörleri bulunur. Endotelial hücreler devamlı olarak TFPI salgılar. TFPI'nın, faktörün Xa'ya bağlanmasının ardından TF-VIIa kompleksine bağlanma niteliği kazanmasıyla, ekstrensek yol hızla inhibe edilir (13, 14).

Normal damar sistemindeki pıhtılaşmanın önüne geçen başlıca faktörler şöyle sıralanmaktadır (7):

1. Endotelin düzgünlüğü (İntrensek yol aktivasyonunun önüne geçer)
2. Glikokaliks tabakası (Pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin endotele yapışmasına engel olur)
3. Trombomodulin (Trombini bağlama yoluyla ortamdan uzaklaştırırken, protein C yolunun aktif hale getirir)
4. Fibrin iplikçikleri (Trombinin önemli bir kısmını içine hapseder ve bu şekilde ortamdan uzaklaşmasını sağlar)

5. Antitrombin III (Trombini bağlar ve böylece fibrinojene etkietmesini engeller)
6. Heparin (Antitrombin III ile birleşmesi, antitrombin III'ün trombini uzaklaştırma yeteneğini 10 katına çıkarır. Aynı zamanda heparin-antitrombin III kompleksi F XIIa, XIa ve Xa'nın da ortamdan uzaklaşmasını sağlar)
7. Alfa2 makroglobulin (Pıhtılaşma faktörlerinin birçoğunu bağlayarak proteolitik etkilerinin önüne geçer)

2.1.3.1. TFPI - Doku Faktör Yolu İnhibitörü

Primer olarak endotelde sentezlenen TPFI , fizyolojik DF + FVIIa kompleksi inhibitörüdür. Bir parçası DF/FVIIa, diğer parçası da FXa ile birleşir. DF + FVIIa kompleksinin enzimatik yapısını bloke ederek monositler aracılığıyla parçalanmasını sağlar (12).

2.1.3.2. Antitrombin III

Geri dönüşümsüz bir serin proteaz inhibitörü olan Antitrombin, koagülasyon yolağı üstündeki proteazlar olan FXIa, FXa, FIXa, FIIa'ya bağlanarak bu proteazların nötralize olmasını sağlar. Sıklıkla serbest halde bulunan trombin ve FXa üzerine bağlanır ve bu sayede dolaşımdaki fazla trombin ile FXa'yı nötralize eder. Böylece koagülasyon mekanizması durdurulur ve ortaya çıkan trombin-antitrombin (TAT) kompleksinin dolaşımdan hızla temizlenmesi mümkün hale gelir (15, 16).

2.1.3.3. Protein Z'ye Bağlı İnhibitör Kompleksi

Protein Z' ye bağlı inhibitor kompleksi, Vitamin K ile kompleks oluşturarak negatif yüklü fosfolipidlere, FXa'yı inhibe etmek üzere bağlanır (12).

2.1.3.4. Protein C Antikoagülan Sistem

Antikoagülasyon sisteminde protein C anahtar role sahiptir. Protein C aktivasyonu, trombin ve protein C'nin membrana bağlanmasıyla mümkün olur. Aktivasyon için protein C'nin, öncelikle endotel üzerinde eksprese olan protein C reseptörüne (PCRec) bağlanması gerekir. Protein C'yi aktifleştirilmesi için, trombinin yine endotel yüzeyindeki trombomodulene bağlanması gerekli olup; PCRec'ü, protein C'yi trombomodulin'e bağlanan trombine sunma işlevini üstlenir.

Antikoagulan görevini gerçekleştirebilmesi içinse Aktive Protein C (APC), PCRec'ünden ayrılmalıdır. Bunun sağlanması için Protein S kofaktörünün devreye girmesine ihtiyaç vardır (17). Protein S/APC kompleksi faktör Va ile faktör VIIIa'nın inaktif hale gelmesini sağlar ve protrombinase aktivitesi bu şekilde sonlandırılır. Aynı zamanda trombin kendi kendisinin üretimini sınırlandırır. Faktör V mutasyonlarının bu noktadaki rolü oldukça önemlidir (18). Aktive protein C vakalarının yaklaşık %95'i, aktive protein C etkisine direnç oluşumu ile sonuçlanan FV Leiden mutasyonları ile ilişkilidir (12).

2.1.3.5. Protein S

Protein S; Vitamin K'ya bağlı bir protein olup, aktive protein C'ye ait etkileri kolaylaştıran kofaktör işlevi taşımaktadır. İnsan plazmasındaki Protein S'nin %30'luk bir bölümü serbest dolaşmakta iken, diğer kısmı C4b-binding protein üzerine bağlanır (12).

2.1.4. Fibrinolitik Sistem

Fibrinoliz, fibrin pıhtısının parçalanması durumuna verilen addır (19). Tromboz oluşumuna engel olan fibrinolitik sistem ile normal durumlarda fibrin oluşumuyla sona eren koagülasyon sistemi arasında bir denge mevcuttur. Sistem dahilindeki faktörler arasından bir ya da birkaçının etkinliğinin azalması ya da artması halinde hemostaz sağlanamayabileceği gibi, tromboz oluşumu da söz konusu olabilir (20). Doku hasarı durumunda koagülasyonun aktif hale gelmesiyle birlikte hemostaz sağlanmasının ardından fibrin plazmin tarafından yıkılmalıdır. Plazmin "plazminojen aktivatörleri" tarafından plazminojenden meydana gelmektedir. Bir pıhtı oluşturulduğunda, diğer plazma proteinleriyle beraber oldukça fazla miktarda plazminojen de pıhtı içerisinde tutulur, ancak aktive hale gelmeden plazmine dönüşümü gerçekleşmez. Yaralanan dokular ve damar endoteli tarafından, oldukça yavaş bir şekilde, doku plazminojen aktivatörü (tPA) adındaki güçlü aktivatoru salgılar. Bu, pıhtı kanamanın durdurulmasının üstünden (bir) 1 gün veya daha uzun süre geçtikten sonra, plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlayarak pıhtıyı ortadan kaldıran maddedir (9). Plazmin, fibrin iplikçikleri ile birlikte fibrinogen, FV, FVIII, protrombin, FXII vb. maddelerin de sindirilmesini sağlayan bir proteolitik enzim işlevine sahiptir. Kanda küçük miktarlarda devamlı olarak plazmin üretilmesiyle,

pıhtılaşma sisteminin active olması önemli oranda önlenabilir. Ancak kanda mevcut faktörlerden bir diğeri olan “alfa 2 antiplazmin” tarafından plasmin bağlanır ve inhibe edilir. Bundan dolayı, plazminin etkili olabilmesi için plazmin oluşum hızı kritik bir düzeyin üzerine çıkmalıdır (9).

2.1.4.1. Fibrinoliz İnhibitörleri

Fibrinoliz inhibitörleri; antitrombin III, plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) ve alfa2-antiplazmindir. PAI-1, endotel hücreleri ve trombositler tarafından salgılanırken, yalnızca gebe kadınlarda bulunan PAI-2 plasentada sentezlenmektedir (12).

2.2. Gebelikte Koagülasyon Sistem Değişiklikleri

Plazma volümündeki artış, en fazla 1.ve 2. trimesterde olacak şekilde, gebeliğin 24. haftasında azami seviyeye erişir. Gebelik sürecinde, plazma volümünde artışın beraberinde, hemostatik system de önemli değişimlere uğrar. Hemostatik mekanizmaların trombus oluşumuna eğilimli yeni bir denge kazanır. Fetoplasental dolaşımın devam ettirilebilmesi bakımından mutlaka gerekli olan söz konusu fizyolojik değişimler, tromboz açısından, gebelik ve puerperium sürecindeki kadınlar için gebe olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek risk teşkil eder (7). Gebeliğin koagülasyon faktörlerine etkileri, 3. aydan başlayarak belirgin bir hal alır. Fibrinojen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, yüksek molekül ağırlığı yüksek kininojen ve prekallikrein gebelik sürecinde artar (7). Söz konusu artış bilhassa fibrinojen, Faktör VII, VIII, X için oldukça belirgin biçimde gözlemlenir. Faktör VIII koagulan aktivitesi ve vonWillebrand faktör gebelik süresince progresif bir artış gösterir. 20. haftada fibrinojen seviyesi normal seviyenin iki katı artar ve gebelik bitimine kadar artıştaki bu seyir devam eder. Gebelikte plazma artışına bakıldığında, en belirgin artışın fibrinojen için gerçekleştiği görülür. Benzer biçimde Faktör VII 2. Trimester için de %200 seviyelerine yaklaşan bir artış söz konusu olup, bu seviye gebelik sona erene dek devamlılığını sürdürür. Gebelikte, Faktör VIII son trimesterde en yüksek değerlerini almakta iken, Faktör X’de son trimesterde belirgin biçimde artar. Faktör XII ise gebeliğin son yarısında daha düşük bir artış sergiler. Öte yandan Faktör XI ve XIII düzeylerinde gebelik süresince %70 seviyesine ulaşan bir düşüş yaşanır. Faktör II ve V düzeylerine ilişkin çelişkili raporlar mevcut bulunmakta

beraber, temelde büyük bir değişikliğin yaşandığı söylenemez (7).

McColl vd. Tarafından yürütülen araştırmada, gebe 239 kadının değerlendirmeye alınmış, bunların %38'lik bir bölümünde kazanılmış APC rezistans gelişmiş olduğu tespit edilmiştir. Faktör V ve VIII seviyelerindeki artışın ve serbest protein S düzeyindeki düşüşün bu durumla ilişkilendirilmiştir (21). Koagulasyon proteinlerindeki söz konusu artışın başta östrojen olmak üzere çeşitli hormonlardan kaynaklandığı belirtilmektedir (22). Gebelik süresince fibrin yıkım ürünleri (FDP)'nde ufak bir artış yaşanmakta olup, bu durum fibrin oluşumunda artışa işaret etmektedir. Trombinin etkisi ile fibrinojenin fibrine dönüşümü esnasında açığa çıkan Fibrinopeptit A düzeylerinin de gebelik süresince yükseldiği düşünülmekte olup, bu da fibrin oluşumunda artışı gösterir. Vasküler sistemde Faktör X'in ve Faktör V'nin daimi olarak düşük miktarlarda aktive olduğu ve aktive hale gelen bu koagülasyon faktörlerinin trombosit reseptörlerine bağlanma yoluyla protrombinaz kompleksi ile trombin oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. Doğal antikoagülanlar arasında olan antithrombin III (ATIII), öncelikle trombin olmak üzere aktif hale gelmiş Faktör X'u, Faktör IX'ı, XII'yi inaktifleştirir. Gebelik boyunca ATIII düzeyinde kayda değer bir değişim yaşanmasa da, doğum esnasında ve doğumu takip eden bir haftalık sürede ATIII düzeylerinin azaldığı görülür (23). Fakat gebelikte artış gösteren plazma volümü hesaba katıldığında, ATIII seviyesinin sabit kalabilmesinin yalnızca sentezindeki artış ile mümkün olacağı görülmektedir. Doğal bir antikoagülan olan protein C, prokoagülan proteinlerden Faktör V ile Faktör VIII'i proteoliz ile parçalayarak inaktif hale getirir. Protein S, bahsi geçen proteolizle inaktivasyon reaksiyonlarında protein C'nin kofaktörü olarak işlev görür. Protein C gebelik boyunca sabit kalır ya da düşük oranlarda artarken, Protein S'nin kayda değer derecede azaldığı görülür. Gebelikte prokoagülan ve antikoagülanlarda meydana gelen bu değişimler, trombus oluşumuna eğilimli yeni bir dengenin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (23).

Postpartum dönemde, gebelik sırasında hemostatik parametrede meydana gelen değişiklikler hızlı bir şekilde normal haline geri döner. Bunlar arasında eski haline en hızlı geri dönen, fibrinolitik aktivite olup; plasentanın ayrılmasıyla plazminojen activator inhibitörü (PAI) düzeyi azalır ve fibrinolitik aktivitede hızlı bir artış yaşanır. Postpartum dönemde PAI düzeylerindeki hızlı düşüş ile birlikte

doku plazminojen aktivatöründe (tissue plasminogen activator, tPA) yaşanan artış da fibrinolitik aktivitedeki artıştan sorumludur. tPA seviyesinde yaşanan bu anlık ancak kısa süreli yükseliş, plasenta ayrılması esnasında endotelden açığa çıkan tPA ile ilişkili bulunmaktadır (23).

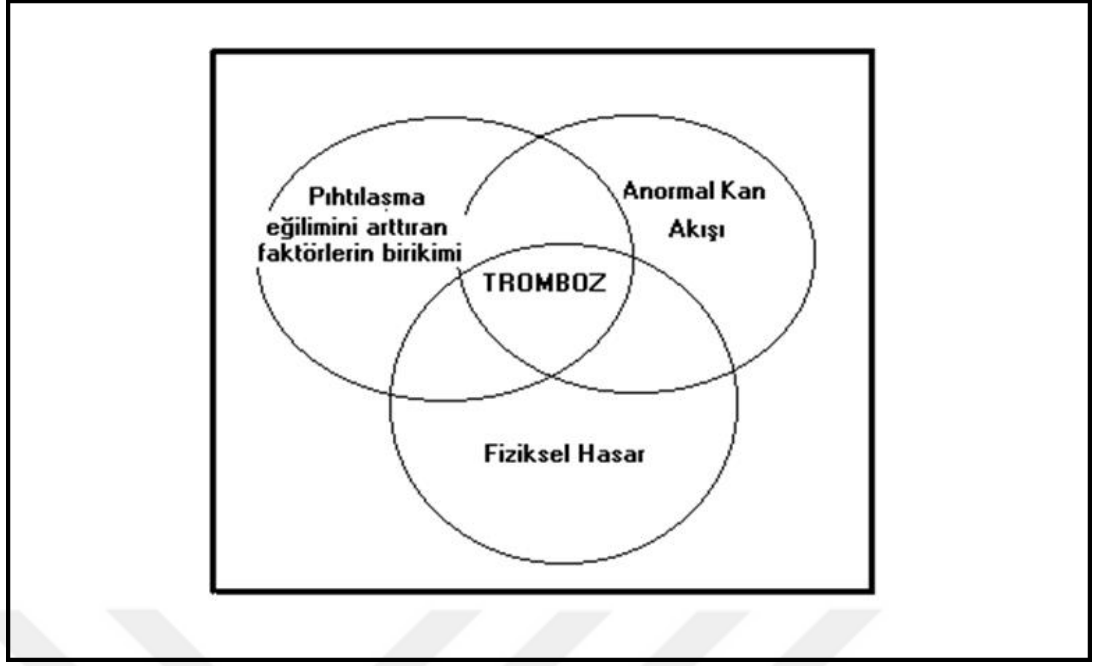
Neticede, sağlıklı bir gebelik sürecinde farklı koagülasyon proteinlerindeki artış, kimi antikoagülan proteinler ve fibrinolizde meydana gelen düşüş geçici bir hiperkoagülabilité döneminin gelişmesini saplayabilir (23).

2.3. Trombofili

Trombofili, doğuştan veya kalıtsal olabilen trombotik eğilimdir. Kalıtsal trombofili, kazanılmış trombofililerin (antifosfolipit sendromu) keşfedilmesinden sonra fark edilmiş tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı sebeplerindendir. Kalıtsal ve kazanılmış trombofililerin patofizyolojileri benzerlik göstermektedir (24).

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınların bir bölümünde, gebelik ile tetiklenen trombojenik değişimler kişinin varolan pıhtılaşma yatkınlığını artırmakta, dolayısıyla uteroplasental kan akımı azalırken, plasental tromboz ve gebelik kayıpları ortaya çıkabilmektedir (25).

Gebelik, Virchow Triadı'nda söz edilen venöz staz, vasküler zedelenme ve hiperkoagülabilité durumlarının tamamının bir arada yaşanabildiği bir durumdur (25).



Şekil 2.2. Virchow Triadı (Symons (2001)’dan uyarlanmıştır)

Damarlardan birinde zedelenme veya yırtılma meydana geldiğinde, bir dizi mekanizmanın birbirini takip etmesiyle hemostaz sağlanmaktadır. Bahsi geçen mekanizma; damar spazmı, trombosit tıkaç oluşumu, kanın koagülasyonu sonucunda kan pıhtısı oluşması ve fibröz dokunun pıhtı içerisine doğru büyümesi yoluyla damarda açılan deliği kalıcı biçimde kapatır. Hemostatik sistem, gebelik sürecinin ovulasyon, implantasyon ve plasentasyon aşamalarında önemli bir role sahiptir.

Erken ve/veya tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açan, etyolojisinde otoimmün faktörlerin rol oynadığı; Sistemik Lupus Eritomatozus (SLE) ve Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS) edinsel hiperkoagülabilité nedenleridir. Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve MTHFR’nin termolabil varyantı en sık rastlanan kalıtsal trombofililerdir. Daha az rastlanan trombofililerse antitrombin, protein C ve protein S’nin otozomal dominant bozulukları olarak sıralanmaktadır (24, 25).

Tablo 2.1. Trombofilinin Sınıflaması.

Hereditör trombofililer	Akkiz trombofililer
→ Aktive Protein C Rezistansı (FV Leiden mutasyonu) → Protein C ve Protein S sistemindeki anormallikler → Antitrombin III eksikliği Protrombin gen mutasyonu-Hiperprotrombinemi → Disfibrinojenemi Hiperhomosisteinemi → Fibrinolitik sistemde anormallikler Faktör XII eksikliği	→ AFAS → Fizyolojik/tromboenik durumlar (gebelik travma, ileri yaş) → Diğer (Malignansi, hiperlipidemi, nefrotik sendrom)

2.3.1. Kazanılmış (Akkiz) trombofili

Kazanılmış trombofililer içinde AFAS, otoimmün hastalıklar, endokrinolojik bozukluklar, hematolojik hastalıklar ve kronik hastalıklar sayılabilir (27).

2.3.1.1. AFAS

AFAS obstetrik morbiditelere (TGK, IUGG, preeklampsi, açıklanamayan fetal ölüm vb.) sebep olan yüksek seviyede AFA konsantrasyonlarının söz konusu olduğu, otoimmün bir hastalık türüdür (26). Klinik tanı kriterleri tekrarlayan tromboembolik olaylar (arteryel, venöz, küçük damarlar) ile tekrarlayan gebelik kaybı (10 haftalıktan küçük 3 ya da üzerinde kayıp, 10 haftalıktan sonra fetal ölüm, ciddi preeklampsi ya da plasental yetersizlikten kaynaklı 34. haftalıktan küçük prematür doğum) olarak sayılabilir ve tanı konabilmesi adına söz konusu klinik kriterlerin en az biri ve laboratuvar bulgularından (minimum 12 hafta arayla 2 ya da üzerinde Lupus antikoagülan varlığı, Ig M veya G izotipinde antikardiyolipin antikorun orta veya yüksek titresi, Ig M veya IgG izotipinde antibeta 2-glikoprotein 1 antikorunun 99 persentil titresi) da en az birinin varlığı şarttır. Çeşitli antifosfolipid antikorlar tariflenmiş olsa da, kabul görmüş olanlar yalnızca antikardiolipin antikor (AKA) ve Lupus antikoagülanı (LA) olmuştur. LA; bazı fosfolipid bağımlı pıhtılaşma testlerini uzatmakta olup, bu testlerin aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kaolin pıhtılaşma zamanı, seyreltilmiş Russel yılan zehiri zamanı ve plazma pıhtılaşma

zamanıdır. Bu testler arasında daha pratik olduğu için aPTT yaygın kullanılmaktadır. Sendrom otoimmün bir hastalık ile olmadığı durumlarda primer; otoimmün bir hastalık ile bağlantılı olduğu durumlarda sekonder değerlendirilir. Tromboz ve fetal kayıp açısından klinik tipler arasında farklılık görülmemektedir. AFAS; tekrarlayan fetal kayıplar, pulmoner emboli ve intrauterin gelişme geriliğine yol açabilmelerinden ötürü obstetrik alanda incelenmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarının %5 ile %10'luk bir bölümü AFAS ile ilişkilendirilmiştir (27).

Normal erken gebelikte ekstrasvillöz trofoblastlar desidual damarları invaze eder, ardından düşük dirençli uteroplental damarlar dönüştürerek maternal arteriyel dolaşıma ilerleyecek trofoblastların ortaya çıkmasını sağlayan ilk pıhtıyı oluşturur (28). Trofoblastlar ya da maternal damar duvarlardaki antifosfolipid antikorlar endovasküler trofoblast invazyonunu engeller. Intervillöz kan akımını sınırlayan plakların oluşmasını engeller. Ayrıca trofoblastları direkt hasara uğratabilirler. Sonuçta anormal endovasküler trofoblast invazyonu antifosfolipid antikor sendromu bulunan vakalarda erken gebelik kayıplarını ve uteroplental vasküler yetmezlikten kaynaklı geç gebelik komplikasyonlarını sıklaştırır (12). Bahsi geçen vakalarda rastlanması olası tromboz mekanizmaları; endotelden prostasiklin salınımının, protein C ya da S aktivasyonunun, antitrombin aktivitesinin ya da endotelial plazminojen aktivatör salınımının engellenmesi şeklinde sıralanabilir. LA için pozitif olgular %80'e yakın bir oranda AKA için de pozitifken, AKA (+) olgular LA için %10 ila %50 arasında bir oranda pozitif olmaktadır. Bundan dolayı, hastaların her iki antikor için de test edilmesi gerekmektedir. LA antikorun 5 katı sıklıkta olan AKA sendromu, genellikle arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkilendirilir. Öte yandan LA, sıklıkla venöz tromboz ile ilişkili bulunmaktadır. AKA'da prematür koroner arter, prematür serebrovasküler ve retinal vasküler hastalıklarına sıklıkla rastlanır. IgG, M ve A, AKA tromboza bağlı olarak gelişir. Aynı zamanda antikor titrelerinin yüksek oluşu da kötü obstetrik sonuç insidansında yaşanan artışlarla alakalıdır. IgG ve IgM, AKA'ların klinik açıdan taşıdığı önem bilinmekte olup; AKA'ların artan titrelerinde prognoz kötüleşmektedir (29).

2.3.2. Kalıtsal Trombofili

Kalıtsal trombofili beyaz ırkta sık görülür ve prevalansı %15'e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir (30). TGK olan kadınlarda, kalıtsal trombofililer ile ortak bir grup anormallik gösterilmiş olmasına rağmen bu durum etyolojik açıdan kesinlik anlamı taşımaz. İlk kez 1996' da prospektif bir çalışmanın konusu olan kalıtsal trombofililere olan ilgi günümüze kadar artarak devam etmiştir (31).

2006 yılında üç randomize kontrollü, sekiz prospektif kohort ve 68 retrospektif çalışma sonuçlarını birleştiren sistematik bir derleme yayınlanmıştır. Birinci trimesterde tekrarlayan veya ikinci trimesterde tek gebelik kaybı olarak tanımladıkları erken gebelik kaybıyla trombofiliyi ilişkilendiren 25 çalışma; homozigot Faktör 5, heterozigot F5, heterozigot F2 (protrombin geni) mutasyonu, antikardiolipin antikoları, lupus antikoagulanı, akkiz activate protein C rezistansı ve hiperhomosisteinemi F5 ve protrombin mutasyonunun bu kayıplarla ilgili olduğunu kanıtlar nitelikteydi. Veriler üzerinde yapılan alt analizde, hem homozigot hem heterozigot olguların, ikinci trimester gebelik kaybı riskini birinci trimesterden daha çok artırdığı gösterilmiştir (32).

2.3.2.1. Protein C Eksikliği

Protein C ilk defa 1976'da vitamin K bağımlı bir protein olarak tanımlanmıştır. Takip eden yıllarda bu proteinin antikoagulan özelliği tespit edilmiştir. 1981'de yapılan bir çalışmada bir ailede protein C eksikliğine bağlı trombofili tespit edilmiş; aynı zamanda bunun tromboz için risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (33).

Protein C, karaciğer organında K vitaminine bağımlı biçimde sentezlenen protein yapıda doğal bir antikoagülandır. Trombin ve trombomodülin tarafından aktive protein C'ye dönüştürülerek antikoagülan fonksiyon gösterir. FVa ve FVIIIa, aktive protein C ile inhibe olur (34). APC'nin inhibitör etkisi vitamin K bağımlı antikoagülanlardan bir diğeri, protein S tarafından arttırılır (35).

Protein C eksikliği ile ilişkili klinik durumlar venöz tromboembolizm, warfarinle ilişkili cilt nekrozu ve neonatal purpura fulminansı kapsar. Protein C

eksikliği olan çoğu hasta 20’li yaşların başına kadar asemptomatik olup 50’li yaşlara kadar ilerleyen yıllarda artan tromboembolik olay gelişimi gözlenir. Alt ekstremite derin venleri en sık trombüs görülen lokalizasyondur (35). Protein C’nin eksikliği halinde, artan koagülasyon sebebiyle TKG, preeklampsi ve IUGG gibi gebelik komplikasyonlarına rastlanabilir (36).

AT III eksikliğine benzer biçimde, protein C eksikliğinin genetik kalıtım paterni de otozomal dominanttır. Bu proteinin eksikliği jeneralize mikrotromboz, kanama ve doku nekrozuyla giden ve fatal seyreden neonatal purpura fulminansa yol açabilir. Heterozigot olanlarda tromboz oranı 10 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca protein C eksikliği olanlarda uzun dönem boyunca antikoagülasyon yapılması gerekmektedir (37).

2.3.2.2. Protein S Eksikliği

Protein S, protein C sisteminin ko-faktörü olan, vitamin K bağımlı, glikoprotein yapılı bir antikoagülandır. Hem hepatositler hem de megakaryositler tarafından sentez edilir ve plazmada serbest (free) protein S ve kompleman komponenti olan C4b bağlayıcı proteine (C4b BP) bağlı olan kısım olmak üzere iki farklı formda bulunur ve sadece serbest protein S APC ko-faktör aktivitesine sahiptir (35). C4b-BP düzeyinin yükselmesine yol açan durumlarda (enfeksiyon, cerrahi stress, gebelik) yalnızca serbest protein S protein C ile kompleks oluşturabildiğinden, protein S aktivitesi azalır. Trombin – trombomodülin kompleksi ile aktive olmuş protein C ; protein S varlığında Faktör Va ve VIIIa’yı inaktifleştirerek trombin oluşumunu kontrol eder , ayrıca plazminojen aktivatör inhibitör 1’in sentezini de inhibe eder (38).

Protein S eksikliğinin tanısında serbest protein S ölçümü total protein S ölçümü ve fonksiyonel testlerden daha duyarlıdır. Fonksiyonel testlerin kullanımı APC rezistansı bulunan hastalarda hatalı protein S fonksiyonel eksikliği tanılarına yol açabilir (35).

2.3.2.3. Antitrombin III Eksikliği

Antitrombin III, yeni adı ile antitrombin (AT) veya heparin ko-faktör I olarak da bilinir, trombin ve diğer koagülasyon faktörlerinin vitamin K bağımlı olmayan, glikoprotein yapılı major inhibitörüdür (39). İlk başta bir serin proteazın (pıhtılaşma faktörü) aktif rezidüsüyle AT'nin reaktif bölgesi arasında bir bağ meydana gelir. Bunun ardından AT ayrılarak pıhtılaşma faktörünün irreversibl biçimde değişmesini sağlar ve pıhtılaşma yoluna daha fazla katılmasına engel olur. Faktor Xa, IXa, XIa ve XII'yi inhibe ederken, eş zamanlı olarak membrana bağlı doku faktör-VIIa kompleksinin dissosiasyonunun hızlanmasını sağlar (40).

Kalıtımsal trombofilik durumlardan en trombojenik olanı AT yetmezliği olup, otozomal dominant olarak kalıtılır. Homozigot AT eksikliği ölümcüldür. Heterozigot mutasyon prevalansı düşük olup, 1/2000-1/5000 aralığındadır. Venöz tromboemboli (VTE) öyküsüne sahip vakalardan yalnızca %1'lik bölümünde karşılaşılmaktadır (41).

2 tür antitrombin III eksikliği mevcuttur. Bunlar arasında en sık rastlanan form, protein seviyelerinin ve aktivitesinin azaldığı Tip 1 iken; disfonksiyonel aktivitenin söz konusu olduğu Tip 2'de protein düzeyinde düşüş yaşanmaz (40). AT III eksikliği tanısında AT III antijen ölçümü ve AT III'ün fonksiyonel ölçümü iki farklı tanı metodu olup antitrombin antijen ölçümü, antijen konsantrasyonu normal olup azalmış fonksiyonel aktivite gösteren antitrombin eksiklikliği vakaların taranmasında yetersiz kalır. Bu nedenle fonksiyonel ölçüm seçilmiş yöntemdir (42).

Bazı patofizyolojik durumlar AT III'ün serum konsantrasyonunu azaltarak kazanılmış AT III eksikliği durumuna yol açabilir. Akut trombozda, major cerrahide ve preeklampsi-eklampsi ile komplike gebeliklerde artmış tüketime bağlı AT III seviyeleri azalır (43, 44, 45).

AT III eksikliği durumunda; TKG, IUGR, preeklampsi vb. riskler artar. Avrupa prospektif kohort araştırmasında; AT III eksikliğin mevcut olduğu 105 vakada 250 gebelik meydana gelmiş, bunların %1,7'lik bölümünde TKG'ya rastlanmıştır. Bu bulgu, AT III eksikliğin tespit edildiği gebelerin ciddi

problemlerle karşılaşabileceğini, bundan dolayı söz konusu gebeler için antikoagulan tedavinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (46).

2.3.2.4. Aktive Protein C Rezistansı (Faktör V Leiden mutasyonu)

Faktör V plazmada inaktif bir ko-faktör olarak bulunur. Pıhtılaşma kaskadının aktifleşmesiyle meydana gelen trombin bir taraftan fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlarken, öte taraftan endotelial membran proteinlerinden trombomodulin üzerine bağlanmaktadır. Trombin tarafından aktivasyonu ile FVa ortaya çıkar ve protrombinin trombine dönüşümünde ko-faktör olarak rol oynar. FVa ağır zincirinde enzimatik olarak meydana gelen proteolitik ayrılma ile inaktif hale gelir. Bahsi geçen olayla, trombin prokoagulan formundan antikoagulan forma dönüşür. Ardından protein C trombin tarafından aktif hale getirilir. Aktifleşen protein C (APC), kofaktör protein S'nin mevcut olduğu durumlarda F Va'nın öncelikle 506. pozisyonunda, sonrasında da sırayla 306. ve 679. pozisyonunda olacak şekilde; F VIIIa'nın ise özgül bölgelerden kesilerek inaktif hale gelmesini sağlar (47, 48). FV Leiden aktive protein C tarafından gerçekleştirilen 506. pozisyonunda ayrılma işlemine dirençlidir, bu da inaktivasyonunun yavaş olmasına neden olur (49).

Aktive protein C rezistansı (APCR) plazma örneğinde APC'ye azalmış antikoagulan yanıt göstermesi ile tanımlanmakta olup; protein C yolunda meydana gelen birçok anomaliye bağlanabilir. Söz konusu anomalilerin; defektif APC kofaktörleri, defektif APC substratları ya da normal bir protein C yolu karşısında oluşan antikor ya da öteki ajanlardan kaynaklanması mümkündür. APC karşısında direnç ilişkili kalıtımın otozomal dominant olduğu belirtilmektedir (50).

Faktör V Leiden mutasyonundan kaynaklı olarak ortaya çıkan trombotik predispozisyonun, daha sonraki gebelikler için uteroplental yatakta trombozla sonuçlanabileceği hipotezinin, literatürde pek çok kez kanıtlandığı görülmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu prevalansına I. ve II. trimester gebelik kayıplarında daha sık rastlanmaktadır. Bu mutasyon TKG ile ilişkilendiriliyor olsa da (51), Faktör V Leiden mutasyonunun ve fetal kayıpların değerlendirildiği raporların tamamının söz konusu ilişkiyi desteklediği söylenemez (52).

2.3.2.5. Protrombin G20210A Gen Mutasyonu

Protrombin (Faktör II), vitamin K bağımlı olarak karaciğerde sentezlenmekte olan protein türüdür. Koagülasyon kaskadının son ürünü olan trombinin prekürsörüdür. Yarı ömrü yaklaşık 3-5 gündür (53).

1996'da protrombin geninin translasyona uğramayan 3'- ucunda 20210 pozisyonunda guaninden adenine baz değişiminin tromboz için bir risk faktörü olduğu ve heterozigot taşıyıcıların normale göre % 30 daha fazla plazma protrombin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (54). Protrombin G20210A mutasyonunun ortalama prevalansı % 0.7- 4 olarak bildirilmiştir (55). Heterozigotlarda tromboz riskinin 3 kat arttığı ve homozigotlarda riskin 30 katına çıktığı bilinmektedir (56, 57). FV Leiden ve protrombin G20210A mutasyonunun birlikteliği durumunda venöz tromboembolizm riski daha yüksektir (53).

Sekiz vaka kontrollü çalışmanın toplu analizinde venöz tromboemboli riski için bulunan odds oranları FV Leiden mutasyonunu heterozigot taşıyan bireylerde 4.9, protrombin gen mutasyonu için heterozigot olanlarda 3.8 ve her iki mutasyonu da taşıyanlarda ise 20.0 olarak bulunmuştur (58).

2.3.2.6. .Hiperhomosisteinemi - MTH R'nin Mutasyonu

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. 5-metiltetrahidrofolat dolaşan folatın predominant formudur ve homosisteinin metiyonine remetilasyonunda karbon donörü olarak rol oynayan bir ko-faktördür. Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde 677. nükleotidde sitozin (C) yerine timin (T) gelmesi ile MTHFR termolabil varyantı C677T oluşur. Homozigot veya heterozigot durumda mutasyon azalmış enzimatik aktivite ile ilişkilidir (59). Populasyonda MTHFR mutasyonu homozigot olanların oranı % 9-17, heterozigot olanların oranıysa % 30-41 olarak bulunmuştur (60). Homozigot MTHFR mutasyonu olanlarda plazma homosistein seviyeleri artmıştır. Artmış homosistein seviyeleri kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Hiperhomosisteinemisinin venöz tromboembolizmde de bir risk faktörü olduğuna dair

veriler mevcuttur (61, 62). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda MTHFR termolabil varyant genotipinin tek başına venöz tromboembolizm riskini arttırmadığı öne sürülmüştür (61, 62, 63).

2.4. Gebelikte Trombofili ve Sonuçları

Kalıtsal trombofililer ve istenmeyen fetal sonuçlar arasındaki ilişkinin temeli, maternal- fetal yüzeydeki venöz veya arteriyal tromboza sekonder plasental gelişim ve fonksiyonun bozulmasına dayanır. Endotelyal disfonksiyon, vazokonstrüksiyon, plasental iskemi ve koagülopati anormal plasental gelişime neden olur ve sonuçta plasental perfüzyonda azalma gözlenir. Buna ek olarak, spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda, gebeliklerde vaskülopati ve hiperkoagülabilité ile ilişkili olarak tromboz da yetersiz intervillöz aralığı perfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak trombofili ile komplike gebelikte şiddetli preeklampsi, IUGG, abrupsiyo placentae, ölü doğum ve TKG riski artmıştır (64, 65).

Başka bir çalışmada yine plasentanın maternal ve fetal olmak üzere çift kan akımına sahip olduğundan yola çıkan bazı araştırmacılar paternal veya fetal trombofilinin de gebelik kaybına yol açabileceği hipotezini geliştirmişler ancak paternal trombofilinin herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (66, 67).

Uzmanlar fetal ve maternal protrombotik mutasyonların gebelik kaybı üzerine sinerjistik etkisi olabileceği ortak görüşünde bulunmuşlardır. Fakat henüz insan çalışmalarıyla ortaya konmuş bir sinerjizm bulunmamaktadır. Yenidoğanların F5 ve F2 mutasyonlarının tarandığı geniş bir seride de fetal trombofiliyle gebelik kaybı arasında risk artışına sebep olacak bir bağlantıya rastlanmamıştır (68).

Literatürdeki araştırmaların önemli bir bölümü, küçük olgu-kontrol ve heterojen popülasyonlardan elde edilmiş kohort çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmaların önemli oranda çelişkili olduğu ve potansiyel raporlama önyargılarını içerdiği görülmektedir (32, 69, 70).

2.4.1. Maternal Trombofili ve Gebelik Kaybı

Gebelikte, trombofili tespit edilen vakalarda tromboz riski ve olumsuz maternal ve fetal sonuç olasılığı yükselir. Doğru işleyen bir hemostaz süreci zigot implantasyonu ve plasantasyonun uygun tamamlanması için gereklidir. Tromboz ve protrombotik değişiklikler bu süreci sekteye uğratarak gebelik kaybına neden olabilir. Rey ve ark. 31 çalışmayı içeren metaanalizde, FVL mutasyonu ile protrombin gen mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (71). Ancak bazı çalışmalarda MTHFR mutasyonu, protein C ile antitrombin III eksikliği ve fetal kayıp arasında anlamlı ilişkisiye rastlanmamıştır (72, 66). Başka bir çalışmada fetal kayıp protrombin mutasyonu ile ilişkili bulunmuş, öte yandan MTHFR mutasyonu ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (73, 66). Artan fetal kayıp riski bulunmadığını ortaya koyan benzer bulgulara maternal protrombin G20210A gen mutasyonu bulunanlarda da rastlanmıştır (74). Kalıtsal trombofililerle 0-3 ay gebelik kaybının ilişkili olduğunu ortaya koyan birtakım metaanalizler ve retrospektif kohort çalışmaları mevcut olsa da; prospektif kohort çalışmaları, kalıtsal trombofiliyle fetal kayıpların ilişkili olmadığını göstermektedir (31, 71, 75, 76, 77, 78).

Kalıtsal trombofili ve gebelik kaybı öyküsüne sahip vakalarda, herhangi bir tedavi uygulanmayan ya da veya aspirinle tedavi edilenlerle karşılaştırma yapıldığında, profilaktik dozla uygulanan düşük moleküler ağırlıklı heparinle tedavinin faydası bulunmadığı güncel meta-analizlerle ortaya konmuştur (79, 80).

Bir Cochrane derlemesinin sonuçları, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan ve kalıtsal trombofili tespit edilen kadınlara uygulanan pıhtı önleyici tedavilerin (aspirin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin) uygulanmasını destekleyen kanıtların yetersiz olduğunu ve bu sorunun yanıtlanabilmesi adına randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermiştir (6).

Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü'nün Ölü Doğum Ortak Araştırma Ağı tarafından gebelikte ilerleyen dönemlerde yaşanan fetal ölümlere ilişkin yürütülen toplum bazlı prospektif olgu-kontrol çalışması kapsamında gerçekleştirilen sekonder analiz, protrombin ve MTHFR gen mutasyonlarıyla ölü doğumlar arasında ilişkisinin bulunmadığını

göstermektedir. Öte yandan, ölü doğumlarla homozigot faktör V Leiden mutasyonunun zayıf bir ilişkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Antepartum ölü doğum gerçekleştiren 205 kadından 2'sinin homozigot faktör V Leiden mutasyonu bulunduğu görülmüştür. Nihayetinde, araştırmacılar ölü doğumlarda kalıtsal trombofili taraması yapılmasına yönelik olarak kanıtları yerterli bulmamıştır (81).

2.4.2. Maternal Trombofili ve Preeklampsi

Geçmişte normotansif olan bir kadında gebelikte 20. haftanın ardından gözlemlenen 140 mmHg ve üzeri sistolik kan basıncı ile 90 mmHg ya da üzeri diyastolik kan basıncına Proteinüri'nin eşlik etmesi durumuna preeklampsi denmektedir (82). Trombofili ve preeklampsi arasında mevcut ilişkiyi inceleyen araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Sonuçlarda ortaya çıkan bu farklılıklar için, fetüsün etkisinin de söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Kupferminc; fetüsün anneden kalıtsal trombofili alması durumunda plasentadaki tromboz hızının artacağını ve etkilenmemiş fetüslere kıyasla komplikasyonların yaşanabileceğini belirtir (83). Kombine trombofili insidansı ile şiddetli preeklampsi durumunda daha sık karşılaşılr (84).

Gerçekleştirilen çalışmaların önemli bir bölümünde ve metaanalizlerde, şiddetli preeklampsinin trombofili ile ilişkisi ortaya konmuştur. Temelde, şiddetli preeklampsinin FVL mutasyonu ile, hiperhomosisteinemiyle, protein C, S ve antitrombin III eksikliğiyle ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Şiddetli preeklampsi ile protrombin ve MTHFR mutasyonları arasındaki ilişki ise henüz açıklığa kavuşmamıştır. Hafif preeklampsilerde bu ilişki yoktur (85).

TREATS çalışmasında trombofili ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi irdeleyen 25 çalışmanın (11.183 olgu) risk değerlendirilmesinde; homozigot FVL (5 çalışma, OR 1.87, %95 CI 0.44-7.88), heterozigot FVL (14 çalışma, OR 2.19 %95 CI 1.46-3.27), heterozigot protrombin (8 çalışma, OR 2.54 %95 CI 1.52-4.23), hiperhomosisteinemi (2 çalışma, OR 3.49, %95 CI 1.21-10.11), homozigot MTHFR (12 çalışma, OR 1.37, %95 CI 1.07-1.76), AT III eksikliği (1 çalışma OR 3.89, %95 CI 0.16-97.19), protein C eksikliği (1 çalışma, OR 5.15 %95 CI 0.26-102.22) ve protein S eksikliği (3 çalışma, OR 2.83, %95 CI 0.76-10.67) olarak bulunmuştur (86).

Artış gösteren preeklampsinin kalıtsal trombofililerle beraber var olduğunu belirtmek için yeterli kanıt olmamak ile birlikte klinik çalışmaların bazılarında, faktör V Leiden mutasyonunun preeklampsi ile ve ağır preeklampsinin gebeliğin 37. haftasından erken preeklampsi ile ilişkisi bulunduğu ortaya konmuştur (6, 80, 87, 88). Öte yandan, farklı pek çok olgu kontrol çalışması, faktör V Leiden mutasyonunun preeklampsiyle ilişkili olduğunu kanıtlamamıştır (89, 90, 91).

Meta analizlerde, analizi gerçekleştirilen çalışmanın türü ile ilişkili sonuçların çelişki barındırdığı görülmektedir. Otuz bir çalışmadaki 7522 olguyu kapsayan bir meta-analizin sonuçları, faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsinin ilişkili olduğu göstermektedir (92). Bir diğer meta-analizde, aynı şekilde, 37 çalışmadaki 5.048 preeklampsi hastasının dahil edilmesiyle, preeklampsinin faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili olduğunu tespit edilmiştir (OR, 1.60;% 95 CI, 1.28–2.00). Her iki meta-analiz de, gen mutasyonlarına yönelik olarak heterozigot ve homozigot olan kadınları bir arada analiz etmiştir (93). Bu verilerin tersine, faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu ile preeklampsi arasında söz konusu olan ilişkinin değerlendirildiği 2016 sistematik derlemeyi ve 21833 olguyu kapsayan 10 prospektif kohort çalışmanın meta-analizi kapsamında, bu mutasyonlar ve preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (94). Benzer şekilde, rastgele örneklem ile belirlenmiş 7343 kadının dahil edildiği güncel bir prospektif kohort çalışmada heterozigot faktör V Leiden ya da protrombin gen mutasyonu ile preeklampsi, gebelik kaybı, abruptio plasenta ya da gebeliğin kaçınıcı haftasında olunduğuna göre küçük fetuslar (< 10th peecentile) vb. bileşik olumsuz sonuçların arasında bir ilişkinin gözlenmediği belirtilmektedir (70). Yine pek çok araştırmada, ayrıca protrombin G20210A mutasyonu ve preeklampsi ya da şiddetli preeklampsi ilişkili bulunmamıştır (70, 74, 84, 92, 95, 96). Diğer yandan, 2014 tarihli bir meta-analiz, protrombin gen mutasyonu ile preeklampsinin ilişkili olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır (45-65)(OR, 1.81;% 95 CI, 1.25-2.63). İlgili sonuçlar, yine 2014 tarihli, rastgele örneklem yapılmış hasta grubunda yürütülen ve mevcut bir ilişkiye işaret etmeyen araştırmanın bulguları ile uyumlu değildir. Yine farklı meta-analizlerde, protein C ve protein S eksikliğinin preeklampsiyle ilişkili bulunmuş olmasına karşın, sonuçların az sayıda olgunun dahil olduğu az sayıda çalışmaya dayandığı görülmektedir (97).

2.4.3. Maternal Trombofili ve Abrupsiyo Plasenta

Doğumdan önce plasentanın uterus ile bağının ayrılması, abrupsiyo plasenta olarak adlandırılır. Van der Molen vd. tarafından yürütülen araştırma, plasental vaskülopatinin risk faktörlerini; APCR, protein C eksikliği, hiperhomosisteinemi, MTHFR mutasyonu ya da burada sayılanların bir kombinasyonu olarak açıklamıştır (98).

Kupfermenc vd., abrupsiyo plasenta vakalarında trombofili insidansının %70 olduğunu göstermiştir. Bu vakalarda %60 oranında trombofilik mutasyona, %10 oranında antitrombin III eksikliği ya da AFAS bulunmuştur (87). Farklı bir çalışmada, abrupsiyo plasenta olguları ile kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda, sırayla protrombin mutasyonu %18,5'a karşı %3,2 (OR:5,8) olarak tespit edilmiştir (99). Vries vd. tarafından yürütülen çalışmada, abrupsiyo plasenta %26 hiperhomosisteinemi ve %29 protein S eksikliği ile ilişkilendirildi (100). Olgu-kontrol çalışmalarına dayalı bir meta-analizin sonuçları, abrupsiyo plasenta ile hem homozigot ve hem de heterozigot faktör V Leiden mutasyonu ve heterozigot protrombin G20210A mutasyonu arasında ilişki olduğu bildirildi (97). Faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonları ve gebelik sonuçlarına odaklanan prospektif kohort çalışmalar, bahsi geçen mutasyonlarla plasental abruption arasında ilişki tespit edememiştir. Genel itibariyle, trombofili ile plasental abrupsiyonun ilişkilendirilebilmesi için kanıtların yetersiz olduğu söylenebilir (74, 89).

2.4.4. Maternal Trombofili ve IUGG

IUGG, genel anlamda fetüsün tahmini ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10 persentil altında oluşu şeklinde tanımlanabilir. Öte yandan 3 ve 5 persentil altında oluşu ya da ortalamadan 2 standart sapma düşük oluşu da IUGG tanısı için kullanılabilir (101). IUGG ve SGA terimlerinin birbiri yerine sıklıkla kullanıldığı görülse de, temelde ayrı ayrı ele alınmaları gerekmektedir. SGA, tahmini ya da gerçek ağırlığı 10 persentil altındaki fetüslerin ve yenidoğanların tamamını kapsayan bir ifadedir. IUGG ile kalıtsal trombofililer arasında mevcut olan ilişki vaka kontrol çalışmaları kapsamında fark edilmiştir. Kupfermenc vd.'nin çalışmasında; 44 IUGG olgusunun %50'lik bir bölümünün minimum 1 trombofilik faktöre sahip olduğunu ve bu bebeklerde total trombofili insidansı % 61.5 saptandı (99).

FVL ve protrombin gen mutasyonu ile IUGG arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analizde, analiz kapsamına alınan çalışmaların arasında istatistik olarak anlamlı bir heterojenitenin beraberinde, FVL/protrombin gen mutasyonları ve IUGG arasında ilişki bulunabileceği belirtilmiştir. IUGG tanısını fetal ağırlığı %10'un ve %5'in altında alan seriler tek tek incelendiğinde, FVL/protrombin gen mutasyonlarıyla IUGG arasındaki ilişkinin yalnızca %5'ten düşük fetal ağırlığa sahip olgularda mevcut olduğu görülmektedir. Bu meta-analize göre plasenta yetersizliği ile ilişkili olarak ortaya çıkan şiddetli IUGG olgularının FVL ve protrombin gen mutasyonu arasında ilişkiden söz edilebilir (102).

Varies vd., abrupsiyo plasenta, intrauterin fetal ölüm, IUGR vb. obstetrik komplikasyonlara sahip kadınların trombofili öyküsüne odaklandıkları çalışmada; IUGR bulunan olguların %38'lik bir bölümünün hiperhomosisteinemiye, %23'lük bir bölümünün protein S eksikliğine ve %12,5'lik bir bölümünün FV Leiden mutasyonuna sahip olduğunu tespit etmiştir (100). Bununla birlikte birçok olgu-kontrol, kohort ve sistematik derleme çalışmasında, faktör V Leiden mutasyonu ile 10 veya 5 percentil altındaki fetal gelişim kısıtlanması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (87, 95, 103). Benzer biçimde, protrombin G20210A mutasyonu ile fetal gelişim kısıtlanması arasında da ilişkiselliğin gösterilemediği çalışmalar mevcuttur (74, 103, 104).

Fetal gelişim kısıtlanması bulunan 493 yeni doğan ile 472 uygun kontrol olgusunun incelendiği olgu kontrol çalışması kapsamında, fetal gelişim kısıtlanmasının faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu veya MTHFR mutasyonları ile ilişkisi tespit edilmemiştir (105).

2.4.5. Maternal Trombofili ve Preterm Doğum

Doğum kilosundan bağımsız olarak, son adet tarihinden itibaren tamamlanan, 37 haftadan önceki doğumlar preterm doğum olarak adlandırılmaktadır (106). Verspyck vd., çalışmalarında, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlarda olguların trombofili sıklığının anlamlı derecede arttığını tespit etmiştir. Prematür ve term gruplar arasında MTHFR, protrombin G20210, FVL mutasyonları bakımından anlamlı farklılığa rastlamamıştır (104).

Gibson vd.'nin çalışmasında, 28. haftadan erken doğan prematürlerle protrombin G20210 gen mutasyonunun ilişkili olduğu saptanmıştır. Gebelik 28. Ve 31. haftaları arasında doğan olgularda, MTHFR gen mutasyonu sıklığında artış görülürken, 32. ve 36. gestasyon haftaları arasında doğan olgularda trombofili eğilimi tespit edilmiştir (107).

2.4.6. Maternal Trombofili ve Venöz Tromboz

Gebelikte DVT % 0,05 ila %1,8 sıklığında olup, sezaryenle doğum gerçekleştiren kadınlarda bu oranın % 2,2-3'e kadar yükselebileceği bilinmektedir (108). Gebelikle bağlantılı VTE'nin risk faktörleri; maternal yaşın fazla oluşu, obezite, 2 ya da üzerinde tromboz öyküsü ve ailede tromboz öyküsü varlığı olarak sayılabilir (109).

Gebelikle bağlantılı tromboz riskinin tespit edilmesinde, en başta klinik risk faktörleri mevcudiyetinin incelenmesi gereklidir. Trombofili testleri yapılacaksa antikoagülasyondan önce yapılmalıdır. Çünkü heparin antitrombin düzeylerinde azalmaya yol açarken, warfarin protein C ve S konsantrasyonlarını azaltır (110).

Venöz tromboembolili gebelerde % 24 ila %46 oranında FVL mutasyonuna rastlanmaktadır. FVL mutasyonuna rastlanan vakalarda tromboz relatif riskinde homozigotlarda 80, heterozigotlarda 7 ila 10 kat artış yaşanmıştır (111). Gebelikte protrombin G20210A gen mutasyonuna sahip kadınlarda tromboz riskinin 10-15 kat arttığı görülmüştür (112).

Medikal tedavide; subkutan unfraksiyone heparin (UFH) ya da DMAH ile başlanmakta olup tedavi 3 aya ya da postpartum 6. haftaya dek sürdürülmelidir. Günümüzde daha çok DMAH tercih edilmektedir (113).

Tablo 2.2. Herediter Trombofili Etkenlerinin Sıklıkları

	Prevalans (%)				
Trombofili	Toplumda	İlk VTE'de	Relatif Risk (İlk VTE)	Tekrarlayan VTE'de	Relatif Risk (Tekrarlayan)
AT Eksikliği	0.02-0.04	1-2	25-50x	2-5	2.6x
PC Eksikliği	0.02-0.05	2.5-5	10-15x	5-10	1.8x
PS Eksikliği	0.01-1	1-3	10-15x	5-10	1x
FVL, heterozigot	2-10	20	3-8x	40-50	1.1-1.4x
FVL, homozigot	1.5	2	80x		
PT G20210A	1-3	9	1-5x	15-20	0.7-1.7x
FVL + PT G20210			6-10x		2.7x

2.4.7. APGAR Skoru

APGAR skoru, doğumun hemen ardından bebeğin hızlıca sistematik biçimde değerlendirilmesini mümkün kılan bir yöntemdir. Rutin olarak doğum sonrası 1. ve 5. dakikalarda; ve uzamış müdahalelerde 10. ve 20. dakikalarda bakılır. Düşük APGAR skoru (0-3), asidoz ile birlikte değerlendirildiğinde neonatal ölümle ilişkilidir. Ancak nörolojik sonucu öngörmez (172).

Tablo 2.3. APGAR Skoru

Puanlama			
Belirti	0	1	2
Kalp hızı	Yok	<100	>100
Solunum çabası	Yok	Yavaş, düzensiz	İyi, ağlayarak
Kas tonusu	Gevşek	Ekstremitelerde hafif fleksiyon	Aktif hareket
Burun deliğine sokulan katatere cevap	Cevap yok	Yüz buruşturma	Öksürme, hapşıрма
Renk	Mavi-soluk	Vücut pembe ekstremiteler mavi	Tamamen pembe

2.5. Tromboprofilaksi

TGK'da tedavi etyolojiye yönelik olmalıdır. TGK ile kimi kalıtsal ve edinsel hiperkoagülabilité durumları arasında söz konusu olan ilişki (Faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, anti fosfolipit antikorları) net olarak görülebiliyor olsa da, diğerleri ve TGK arasındaki ilişki açığa kavuşturulmalıdır (114).

Herditer veya akkiz trombofilisi olduğu bilinen gebelerde tedavi veya profilaksi yaklaşımları genelde ampiriktir. Trombofilisi olan kadınlarda gebelikten önce veya gebeliğin erken dönemlerinde başlanacak antitrombotik tedavi önerilmektedir (115).

Tablo 2.4. Risk Gruplarına Göre Önerilen Profilaksi Yaklaşımı (116).

Risk	Hasta Ailede	Yaklaşım
Düşük	VTE öyküsü olanlar Protein C veya S eksikliği olanlarFVL için heterozigot olanlar VTE öyküsü olanlar	Postpartum dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)
Orta	FVL için homozigot olanlar VTE"si olanlar Trombofilisi olanlar TGK, ciddi preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü olanlar	Gebelik ve postpartum dönemde DMAH
Yüksek	Gebeliği sırasında akut VTE"si olanlar Prostetik kalp kapağı olanlar Birden fazla trombofilik defektio olanlar Tekrarlayan tromboembolik komplikasyon öyküsü olanlar	Gebelik ve postpartum dönemde yüksekdoz DMAH tedavisi

Tromboproflaksinin DVT için faydalarına rağmen etkileri ve maliyet etkinliği açısından kanıtlar yetersizdir (172). Tromboprofilaksi tedavisinin, obstetrik komplikasyonların önlenmesinde hangi ölçüde başarılı olduğuna dair net bir bilgi bulunmamaktadır. Bir çalışmada antitrombotik tedavi görmeyen, trombofilisi ve TKG olan hasta grubunun yalnızca %25'lik kısmında gebeliğin canlı doğum ile sonlandığı belirtilmektedir. Bir diğer çalışmadaysa, DMAH tedavisi uygulanan trombofilik ve TKG bulunan kadınlarda anlamlı oranda başarılı sonuçlara ulaşılmıştır (116).

Gebelikte kullanılabilen antitrombotik ajanlar sınırlı sayıdadır. Gebelikte en çok fraksiyone olmayan heparin ve DMAH kullanımına odaklanılmaktadır. Bugün sıklıkla DMAH tercih edilmekte olup, DMAH 5000 dalton ağırlığında polisakkarit zincirden oluşmaktadır. Bu zincirler antitrombin ve faktör 10a'ya bağlanarak faktör 10a'yı inaktive etmektedir. Heparin tedavisi fetus için güvenli bulunmaktadır. Ancak osteopeni ve trombositopeni gibi iki önemli maternal komplikasyonundan bahsedilmektedir. Heparin tedavisinin yanı sıra steroid, aspirin, warfarin ve immünoglobulin (Ig) gibi alternatif tedavi yöntemleri mevcuttur (117).

2.5.1. Unfraksiyone Heparin (UFH)

Klinik çalışmalar, erken dönem gebelik kaybındaki temel patolojinin plasental trombozlar olduğunu, bu nedenle antikoagülan kullanımının gebelikte başarı olasılığını artırabileceğini göstermektedir. Heparin fetomaternal arayüzde işlev görmektedir olup, heparin antifosfolipid antikorlarına bağlanabilmekte ve Th-1, sitokin, interferon gamma hareketini antagonize edebilmektedir. Bu sayede erken gebelikte trofoblast ve maternal vasküler endoteli koruyucu etki yapar. Antikoagülan aktivitesi, farmakokinetik nitelikleri ve moleküler ağırlığı ile, heparinin heterojen bir yapısı mevcuttur. Çeşitli pozisyonlarda sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuştur. Heparinin antikoagülan etkisi için antitrombine ihtiyaç vardır. AT ile bağlanmaktadır ve antitrombin yolu ile FaktörXa'yı inaktif hale getirir. Heparin-AT kompleksi trombin ile birlikte FXIa, FXa ve FIXa'yı da inaktif hale getirir. FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi), kategori C olup plasentayı geçmediği; fetus bakımından güvenli olduğu ve emziren annelerde kullanılabileceğini bildirmiştir. Yarı ömrü kısa olup, subkutan ya da devamlı infüzyon halinde uygulanmalıdır (118).

UFH'nın en önemli dezavantajı parenteral uygulama gerektirmesi, %2 major kanama riski, özellikle uzun dönem kullanımda görülen kemik dansitesinde %17-35'lik azalma ile seyreden osteoporoz, % 2 vertebral kırık riski ve heparinle uyarılan trombositopeni (HIT) riskidir (119).

2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Plasentayı geçmeyen ve fetüs için güvenli olan DMAH; emziren annelerde kullanıldığı gibi, VTE tedavisinde ve profilaksisinde de kullanılmaktadır. Günde 1 ya da 2 kez subkutan uygulanmakta iken; biyoyararlanımı UFH'ye kıyasla daha iyi, plazma yarı ömrü daha uzun olup, osteoporozun ve heparinin indüklediği trombositopeni insidansı daha düşüktür (118).

DMAH'ler anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da'dır. DMAH faktör Xa'yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığından daha düşük dozda daha belirgin etkilere sahiptir. DMAH'lerin trombine etkisi fazla değildir. DMAH antitrombotik özelliğini trofoblast biyolojisi üzerine direk etki ile trofoblast apoptozisinde modülasyona yol açarak gösterir. Bu etkinin TKG olgularında klinik yararını açıklayan mekanizmalardan biri olduğuna çeşitli çalışmalarda yer verilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler trofoblast proliferasyonu, invazyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek sitoprotektif etki sağlar. Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) trofoblast fonksiyonu üzerine düşük molekül ağırlıklı heparin etkisi için önemli bir faktördür. DMAH, desidual HB-EGF ekspresyonunu indükler ve apoptozise uğrayan desidual hücrelerin sağ kalımını artırır (120).

DMAH plasentadan geçmez, süte geçiş göstermez ve teratojen etkileri saptanmamıştır. Fetal hemorajiye yol açmazlar (120).

DMAH'lerin gebelik kaybını önleyici mekanizmaları;

1. DMAH direkt aPL'ların trofoblastlara bağlanmasını önleyerek normal

trofoblast invazyonunu sağlamaktadır (121).

2. Heparin kompleman aktivasyonunu azaltmaktadır (121, 122).
3. IL-1 seviyesinde ve IL-6 üretiminde artış sağlamaktadır (123).
4. Desidual E-kadherin ekspresyonunda azalma, selektin aracılı hücre adezyonunun modülasyonu, heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörüne bağlanma, insülin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyinde artışla trofoblast invazyonunda artışa yol açmaktadır (123).
5. Sinsisyotrofoblastik anti-apoptotik faktor Bcl-2 düzeyinde artışa yol açmaktadır (123).
6. Trofoblast invazyonundan sorumlu spesifik proteazların aktivitesinde artış yapmaktadır (124).
7. aPL'ların trofoblastlar üzerindeki kompleman aracılı aktivasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (124).

Tablo 2.5. Türkiye'deki DMAH'lerin Profilaktik ve Tedavi Dozları (8)

DMAH	Piyasa adı	Anti-faktör-Xa/IIa Aktivitesi	VTE için profilaktik doz	VTE için terapötik doz
Enoksaparin Sodyum	Clexane	2.7/1	40mg (4000 IU) her gün	1mg (100 IU)/ kg günde 2 kere
Dalteparin sodyum	Fragmin	2.1/1	2500-5000 IU her gün veya 2500 IU günde 2 kere	100 IU/ kg günde 2 kere
Nadroparin kalsiyum	Fraxiparin, fraxodi	3.2/1	3075 IU her gün	170 IU/ kg her gün veya günde 2 kere
Tianzaparin sodyum	Innohep	1.9/1	2500-4500 IU her gün	175 IU/kg her Gün

Profilaktik heparin tedavisinde ilk trimesterde 5000 U/ml başlanarak, her trimesterde 2500 U artırılabilir. Anti-Xa seviyesinin 0,15-0,3 aralığında tutulması için çalışılır. DMAH 2500-5000IU/gün uygulanır. Anti-Xa düzeyinin incelenmesi gerekli değildir (125).

DMAH'lerden yapılan çalışmalar dalteparin, enoksaparin, nadroparin gibi moleküller ile yapılmıştır. Tinzaparin ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve

tinzaparinin gebelikteki kullanımı ile ilişkili osteoporotik fraktür olgusu bildirilmiştir (120).

2.5.3. Aspirin

Aspirin siklooksijenaz enzimidaki serin kalıntılarını irreversible olarak hidroksilleyerek siklooksijenaz (COX) enzimini seçici ve geri dönüşsüz olarak inhibe eder. Aspirin vazokonstriksiyonu ve trombosit agregasyonunu engellemektedir ve etkisi geri dönüşsüzdür (126). Diğer profilaktik yöntemlerle karşılaştırıldığında etkinliği daha sınırlı olmakla birlikte, randomize olmayan az sayıda düşük dozda aspirin ve/veya DMAH profilaksisi uygulayan ve gebelik sonuçlarının geçmişteki gebeliklerin sonuçlarıyla kıyaslandığı bir çalışmada, profilaksinin faydalı olabileceği ortaya konmuştur (127).

Düşük dozda (80-100mg) aspirin kullanımına ilişkin, fetal ve maternal yan etkiler söz konusu olmayıp, düşük doz aspirin kullanımının güvenli olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte 3. trimesterde yüksek doz aspirin kullanımının fetal kardiyak sorunlarına (duktus arteriosusun erken kapanması) sebebiyet verebileceği, preterm bebeklerde intrakraniyal hemorajilere ve maternal kanamalara yol açabileceği bilinmektedir (128).

Aspirin yüksek riskli obstetrik komplikasyonların (gebelik kaybı öyküsü, preeklampsi, eklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta) yönetiminde yaygın olarak reçete edilmektedir. Aspirinin TGK da dahil olmak üzere obstetrik komplikasyonlardaki faydası uteroplental bütünlük ve trofoblast implantasyonu üzerine olumlu etkilerine dayandırılır. İn vitro fertilizasyon (IVF) sükluslarındaysa uterin damarlarda hiperperfüzyona katkı sağlayarak ebriyo implantasyon başarısızlığını azaltması beklenir. Bu etkisini platelet agregasyonu için gerekli olan tromboksan A₂'yi inhibe ederek gösterir. Ek olarak interleukin 3 üzerine stimüle edici etkisi sayesinde embriyonik implantasyon üzerine kolaylaştırıcı ortama katkı sağlar (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın başlangıcından önce, araştırmanın yürütülecek olduğu Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Bu araştırma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'nde 1 Temmuz 2017-31 Ekim 2021 tarihlerinde gebelik takibi yapılmış hastalarla yürütülmüştür. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage Guideline doğrultusunda, daha önce tekrarlayan gebelik kaybindan kaynaklı düşük araştırması gerçekleştirilmiş ve vaka grubuna etyolojik sebepler arasından yalnızca trombofili test sonuçları (protein C/S eksikliği, antitrombin III eksikliği, FVL mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, MTHFR 677/1298 mutasyonu) pozitif olan, term doğum gerçekleştirmiş vakalar çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Bu hastalar gebeliğin ilk trimesterinde tromboprofilaksi (DMAH 40 mg/gün+düşük doz aspirin 100mg/Gün ve DMAH 40mg/gün) başlanan vakaların demografik verileri, daha önceki gebelik öyküleri (gravida, parite, gebelik kaybı öyküsü), trombofili tipleri ve trombofilik defekt sayıları kaydedilmiştir. Doğum biçimleri (vajinal doğum, sezaryen) ve perinatal sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, venöz tromboz, IUGR, 1. dakikadaki APGAR skorları, 5. dakikadaki APGAR skorları) retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın kontrol grubu, aynı tarih aralıklarında, kliniğimizde term doğum yapan, herediter trombofili öyküsü olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışma grubu gibi, kontrol grubuna ait demografik veriler ile geçmişteki gebelik öyküleri kaydedilmiş, perinatal sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Vaka seçim kriterleri: 1 Temmuz 2017 ile 31 Ekim 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde doğum yapmış olması, 18-45 yaş aralığında olması, term doğum (37 hafta üzeri) olması, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olması, gebelik kaybında etyolojik taramada trombofilinin haricinde saptanan bir sebep bulunmaması, trombofili testleri (protein C ve protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, FVL mutasyonu, protrombin mutasyonu, MTHFR 677/1298 mutasyonu) mutasyon analizlerinin en az birinin anlamlı olması koşulu aranmıştır.

Vaka seçiminde araştırmanın dışlama kriterleri; 37 gestasyon haftasından önce doğum yapmış olan, yaşı 18'den küçük ve 45'ten büyük olan, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmayan, TKG'ya neden olan başka bir etyolojik faktör saptanan, trombofili testi negatif olan, çoğul gebelik durumu olan, majör fetal anomalisi olan, geçmişte tromboz öyküsü olan, DMAH ve aspirin kullanım kontrendikasyonu olan, sigara içen, AFA pozitifliği olan, kronik hipertansiyon, kronik böbrek, hepatik yetmezliği veya DM, SLE öyküsü bulunan hastalar olarak belirlenmiştir.

Kontrol dahil edilme kriterleri; 1 Temmuz 2017 ile 31 Ekim 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde doğum yapmış olması, 18-45 yaş aralığında olması, term doğum (37 hafta üzeri) olması, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olmaması, herediter trombofili öyküsü olmaması şartı arandı.

Çalışmanın kriterlerini karşılayan 50 hasta çalışma grubunu oluştururken, kontrol gibi yine 50 hastadan oluşturulmuş ve hastaların tamamına ait kayıtlar incelenmiştir. Çalışma kapsamında başvurulacak değişkenler değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

İstatistiki analiz: Verinin normal dağılıma uygun olup olmadığı test edilerek, normal dağılıma sahip sürekli değişkenlerin analizi için independent sample t testinden, normal dağılım sergilemeyen sürekli değişkenlerin analizi için Mann whitney U testinden yararlanılmıştır. Kategorik değişkenleri analiz etmek içinse ki-kare testine başvurulmuştur. Odds Ratio (OR=tahmini relatif risk) risk ölçütü olarak alınmış olup; bu değer ≤ 1 oluşu risk artışı söz konusu olmadığına, >1 oluşu ise büyük değerlerde de risk artışına işaret eder. Bunların % 95'lik güven aralıkları belirlenmiş ve aralığın OR=1 değerini kapsamaması halinde risk artışı önemsiz kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (altsınır-üstsınır), n ve % şeklinde ifade edilmiş olup; $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analiz, SPSS ver 19,0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda rekürren gebelik kaybından dolayı gebelik öncesi etyolojik tarama yapılarak herediter trombofili saptanıp term doğum yapmış 50 gebe çalışma grubuna ve herediter trombofili öyküsü olmayan term doğum yapmış 50 gebe kontrol grubuna alınarak; demografik, obstetrik ve perinatal sonuçların retrospektif incelemesi yapılmıştır.

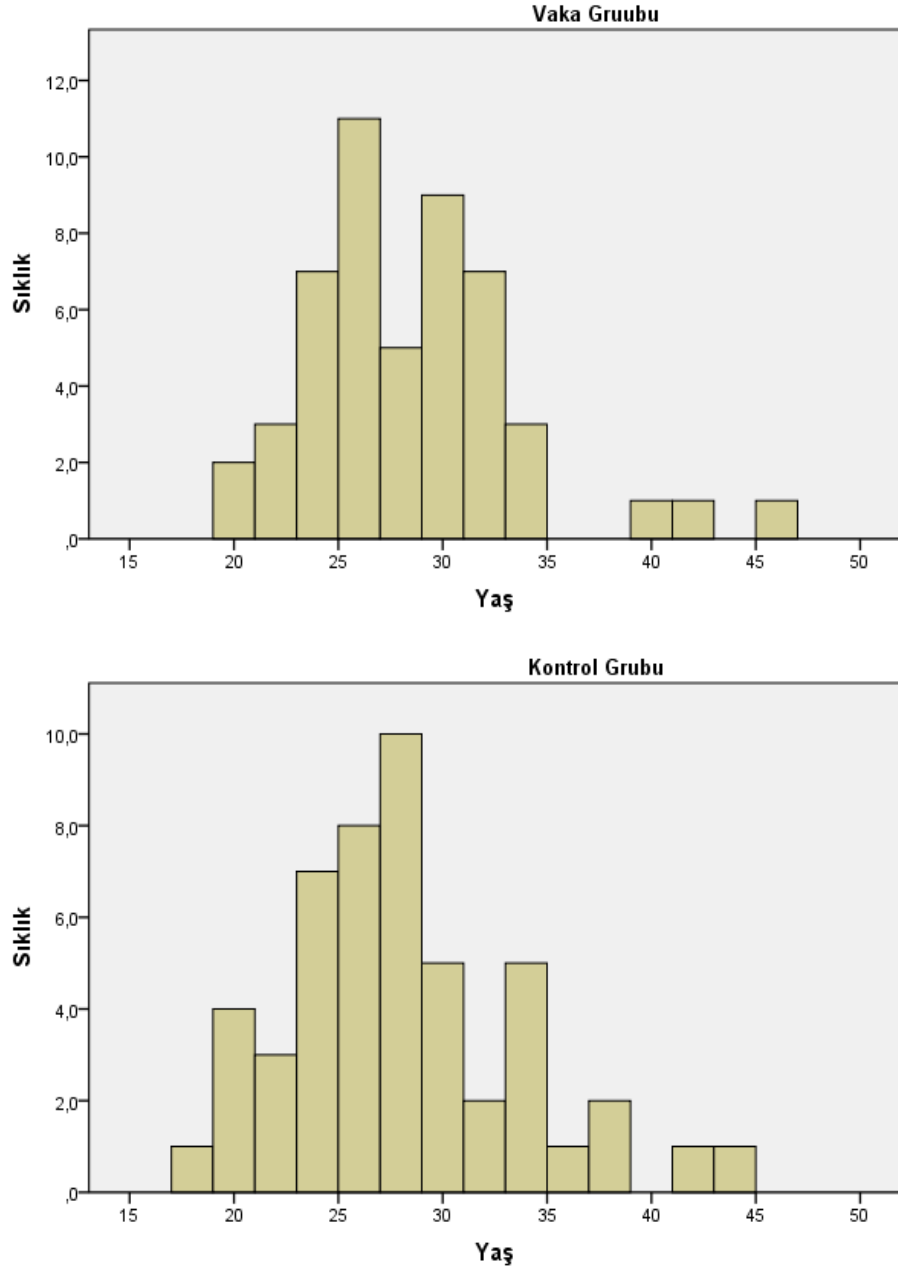
Hastalara ait yaş dağılımına bakıldığında, herediter trombofiliye rastlanan grupta yaş ortalamasının $28,14 \pm 5,639$ (en küçük 20; en büyük 45) olduğu; kontrol grubunda ise yaş ortalamasının $27,86 \pm 5,610$ (en küçük 18; en büyük 43) olduğu görülmüştür. Bu iki grupta yaş yönünden istatiki anlamlı farklılık söz konusu değildir ($p=0,620$).

Trombofili saptanan ve saptanmayan kadınlara ait yaş dağılımına Tablo 4.1’de ve Şekil 4.1’de yer verilmiştir.

Tablo 4.1. Herediter Trombofili Saptanan ve Saptanmayan Kadınlara Ait Yaş Dağılımı

	Hasta (n:50)Ort ± SS (AS-ÜS)	Kontrol (n:50)Ort ± SS (AS-ÜS)	Toplam (n:100)Ort ± SS (AS-ÜS)	P
Yaş	$28,14 \pm 5,639$ (20-45)	$27,86 \pm 5,610$ (18-43)	$27,86 \pm 5,603$ 29 (18-45)	0,620

AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır

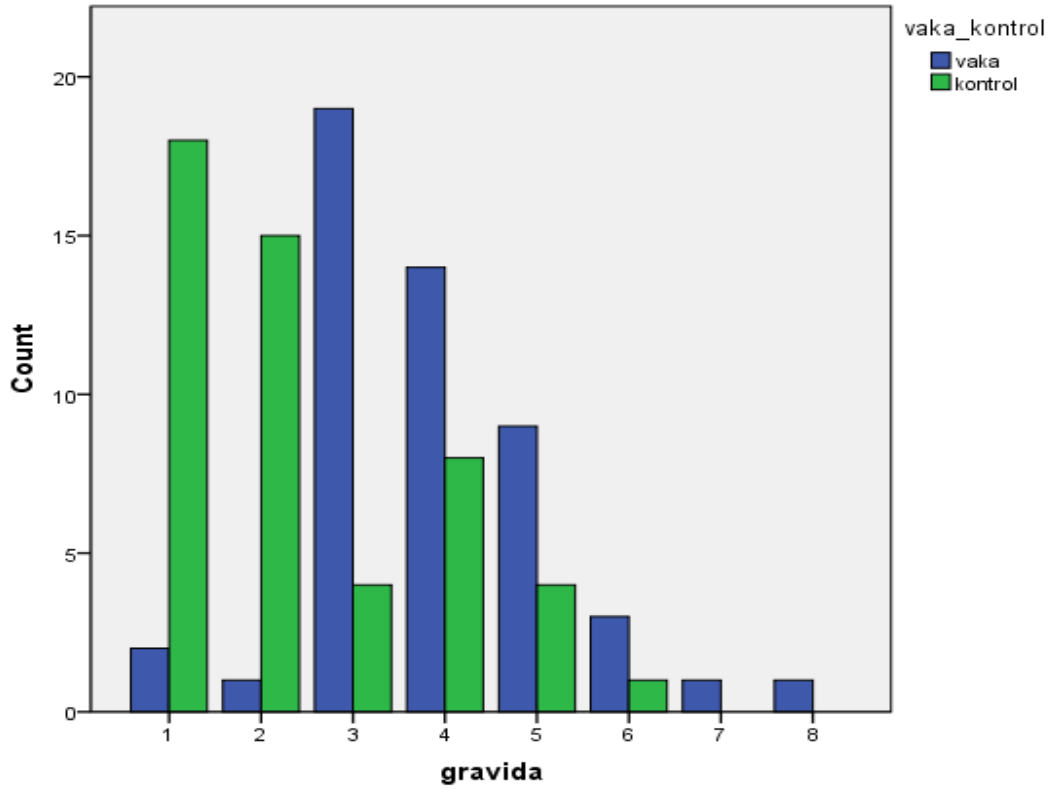


Şekil 4.1. Trombofili Tespit Edilen Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Yaş Dağılımları

Hereditör trombofilisi bulunan kadınlarda gebelik sayısı ortalamasının $3,90 \pm 1,329$ (en az 1, en fazla 8) olduğu görülürken; kontrol grubunda bu ortalama $2,36 \pm 1,425$ (en az 1, en fazla 6) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında gebelik sayısı ortalaması bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Hereditör trombofilisi bulunan ve bulunmayan kadınlara ait gebelik sayısı dağılımı Tablo 4.2’de ve Şekil 4.2’de yer almaktadır.

Tablo 4.2. Herediter Trombofilili Saptanan ve Saptanmayan Kadınlara Ait Gebelik Sayısı Dağılımı

	Hasta (n:50)Ort ± SS (AS-ÜS)	Kontrol (n:50)Ort ± SS (AS-ÜS)	Toplam (n:100)Ort ± SS (AS-ÜS)	P
Gravida	3,90±1,329 (1-8)	2,36±1,425 (1-6)	3,13±1,574 (1-8)	<0,001

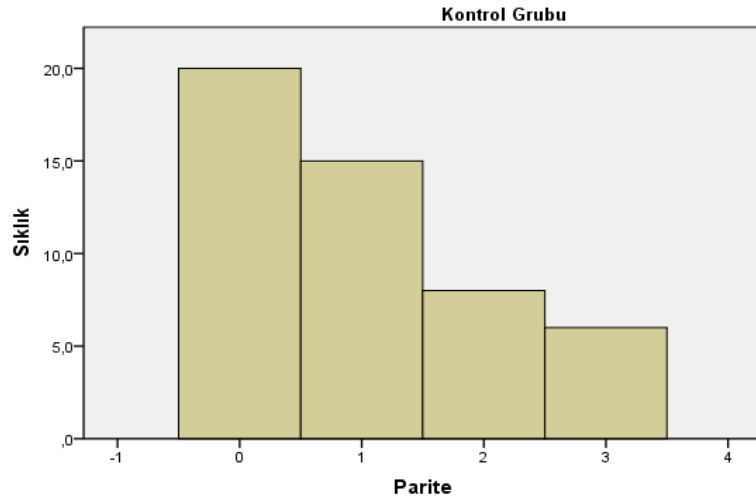
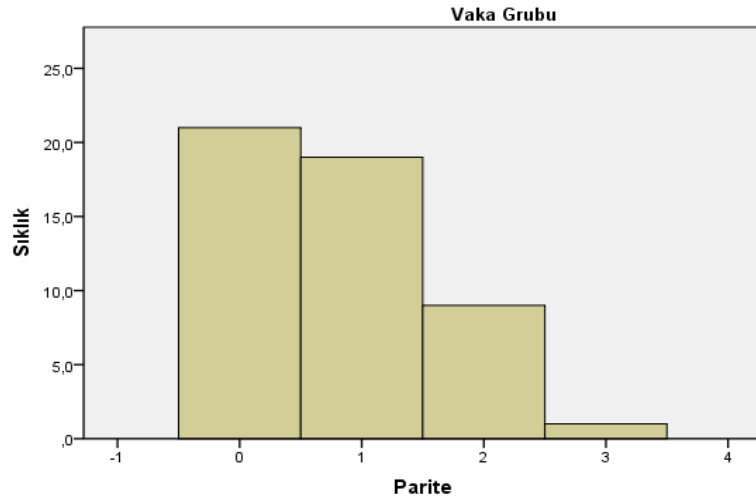


Şekil 4.2. Herediter Trombofilili Bulunan ve Bulunmayan Kadınlara Ait Gebelik Sayısı Dağılımları

Herediter trombofilisi bulunan kadınlardan 21 tanesi (% 42), kontrol grubundaki hastalarinsa 20 tanesi (% 40) daha önce doğum yapmamıştır. Trombofilisi bulunan grup içerisinde daha önce 1 doğum gerçekleştirmiş 19 (% 38), 2 ve üzeri doğum gerçekleştirmiş 10 (% 20) kadın bulunmakta olup; kontrol grubunda ise bu sayılar sırayla 15 (% 30) ve 15(% 30) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında, parite sayıları bakımından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ($p=0,474$). Herediter trombofilisi bulunan ve bulunmayan gebelere ait parite sayısı dağılımına Tablo 4.3’de ve Şekil 4.3’de yer verilmektedir.

Tablo 4.3. Herediter Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Parite Sayısı Dağılımı

Parite Sayısı	Hasta (n:50)n (%)	Kontrol (n:50)n (%)	Toplam (n:100) n (%)	p
0	21 (42)	20 (40)	41 (41)	
1	19 (38)	15 (30)	34 (34)	
≥ 2	10 (20)	15 (30)	25 (25)	0,474



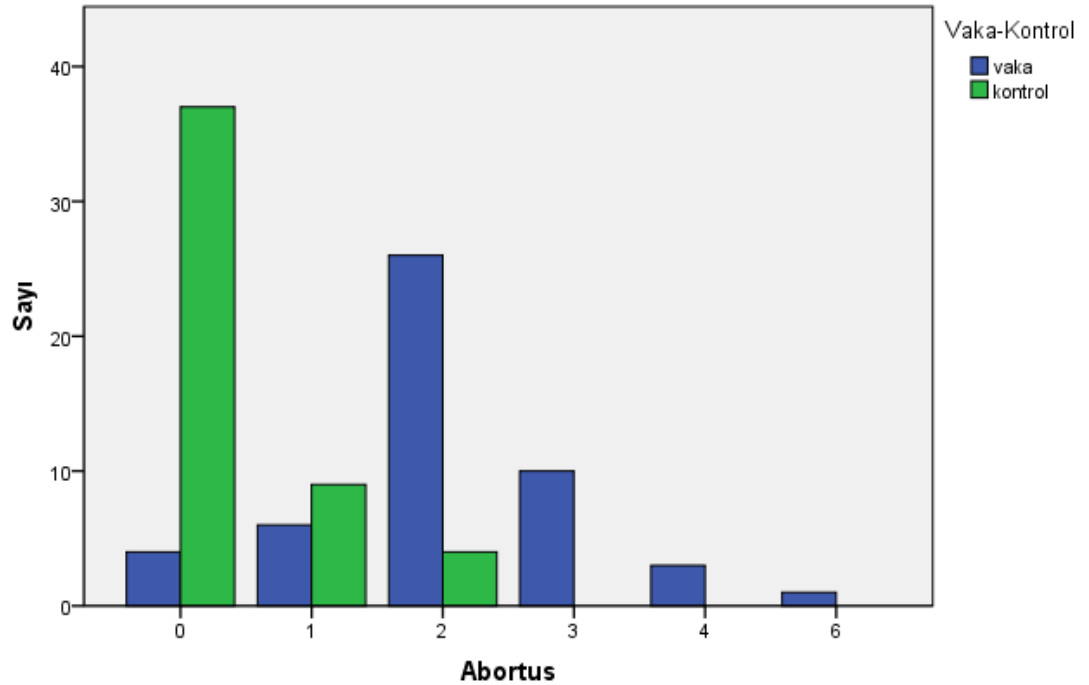
Şekil 4.3. Herediter Trombofilisi Olan ve Olmayan Kadınların Parite Sayılarının Dağılımı

Çalışmamızda vaka grubu hastalarının 46'sında (%92) abort öyküsü vardır. Kontrol grubunda gebelerin 13'ünde (%26) abort öyküsü vardır. Trombofilisi olan hastaların 6'sında (%12) 1 kez abort görülmüşken; kontrol grubunun 9'unda (% 18)

daha önce 1 kez abort görülmüştür. Trombofili saptanan hastaların 26'sında (% 52), kontrol grubunun 4'ünde (% 8) 2 kez abort öyküsü vardır. Vaka grubunda 3 kaybı olan 10 (% 20), 4 kaybı olan 3 (%6), 6 kaybı olan 1 (%2) hasta varken; kontrol grubunda 3 ve üzeri gebelik kaybı öyküsü yoktur. Dört ve üzeri abort öyküsü olan hasta sayısı trombofili saptanan grupta 4'tür (% 8). Vaka grubunda gebelerin 4'ünde hiç abort öyküsü yoktur. Kontrol grubundaki 37 hasta (% 74) daha önce hiç abort olmamıştır. Gruplar arasında öyküde abort sayısı bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Trombofilisi olan ve trombofili öyküsü olmayan hastaların abort öyküsü dağılımları Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Herediter Trombofili Bulunan Ve Bulunmayan Gruplara Ait Abort Öyküsü Dağılımı

Abort sayısı	0	1	2	3	4	6	Total
Vaka	4	6	26	10	3	1	50
Kontrol	37	9	4	0	0	0	50
Total	41	15	30	10	3	1	100



Şekil 4.4. Herediter Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Grupların Öykülerindeki Abort Dağılımı

Hereditör trombofili tespit edilen hasta grubu ile trombofilisi olmayan kontrol grubu arasında; gebelikte preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı vb. komplikasyonlar karşılaştırıldı. Söz konusu komplikasyonlara Hereditör trombofili grubunda 3 (% 6) hastada rastlanırken; kontrol grubunda bu komplikasyonlar gözlenmemiştir. Her iki grupta da plasenta dekolmanı izlenmemiştir. İki grup arasında gebelikteki preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı komplikasyonları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,887$).

Hereditör trombofili tanımlı hasta grubu ve trombofilisi olmayan kontrol grubu daha önceki gebeliklerde IUGR öyküsü bakımından karşılaştırılmış; vaka grubunda 4 (% 8) gebede IUGR görülürken kontrol grubundaki gebelerde IUGR gözlenmemiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,247$).

Her iki grup için preeklampsi-eklampsi, IUGR bilgilerine Tablo 4.5’de yer verilmektedir.

Tablo 4.5. Hereditör Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Preeklampsi- Eklampsi, IUGR Komplikasyon Dağılımı

	Hasta(n:50) n (%)	Kontrol(n:50) n (%)	Toplam (n:100) n (%)	p
Preeklampsi/eklampsi				
VAR	3 (6)	0 (0)	3 (3)	0,887
YOK	47 (94)	50(100)	97(97)	
IUGR				
VAR	4 (8)	0 (0)	4 (4)	0,247
YOK	46 (92)	50(100)	96 (96)	

Hereditör trombofilisi olan hasta grubuyla trombofili öyküsü olmayan kontrol grubunun tromboemboli komplikasyonu bulunması açısından karşılaştırmada ise; trombofili grubundaki 1 (% 2) hastada tromboemboli komplikasyonu geliştiği tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarda tromboemboli komplikasyonu görülmedi. İki grup arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p=0,399$).

Vajinal doğum sayısı hereditör trombofilisi bulunan gebelerde 20 (%40) iken, trombofilisi bulunmayan gebelerde bu sayının 25 (%50) olduğu görülmektedir. Sezaryen oranının ise trombofilik grupta 30 (%60), kontrol grubunda 25 (%50) olduğu görülmüştür. Doğum şekli bakımından iki grup arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır (p:0,631).

Hereditör trombofi tanısı konan hasta grubu ve trombofili öyküsü olmayan kontrol grubuna ait tromboemboli ve doğum şekli dağılımına Tablo 4.6'da yer verilmektedir.

Tablo 4.6. Hereditör Trombofilisi Bulunan ve Bulunmayan Gebelere Ait Obstetrik Sonuç Dağılımı

Obstetrik Sonuç	Hasta(n:50)n (%)	Kontrol(n:50) n (%)	Toplam(n:100) n (%)	P
Venöz tromboz				
VAR	1 (2)	0 (0)	1 (1)	
YOK	49 (98)	50 (100)	99 (99)	0,399
Doğum şekli				
Vajinal	20 (40)	25 (50)	45 (45)	
Sezaryen	30 (60)	25 (50)	55 (55)	0,631

Hereditör trombofili saptanan gebelerin 6'sında (% 12) antitrombin III eksikliği, 16'sında (%32) FVL mutasyonu heterozigotluğu, 7'sinde (%14) protrombin G20210A mutasyonu, 20'sinde (%40) MTHFR c 677 mutasyonu heterozigotluğu, 11'inde (%22) MTHFR c 677 homozigotluğu, 6'sında (%12) MTHFR 1298 mutasyonu heterozigotluğu, 1 tanesinde (% 2) MTHFR 1298 homozigotluğu saptanmıştır. Trombofilik defekt sayıları incelendiğinde; defekt sayısı 1 olan 33 (%66), defekt sayısı 2 olan 17 (%34) hasta olduğu görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen vaka grubunda Protein C ve protein S eksikliği ve FVL mutasyonu homozigotluğu saptanmamıştır. Abort sayıları açısından tek gen mutasyonu ve 2'li gen mutasyonu olanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,96). Tablo 4.7'de, trombofili tespit edilen gebelerde trombofili tiplerine ve sayılarına yer vermektedir.

Tablo 4.7. Herediter Trombofilisi Bulunan Gebelerde Trombofili Tipleri ve Sayıları

	Hasta (n:50)n (%)
FVL heterozigot mutasyonu	16(32)
FVL homozigot mutasyonu	0(0)
Antitrombin III eksikliği	6 (12)
Protrombin G20210A mut.	7 (14)
MTHFR 677 mutasyonu	Heterozigot; 20 (40)
	Homozigot; 11 (22)
MTHFR 1298 mutasyonu	Heterozigot; 6 (12)
	Homozigot; 1 (2)
Protein C eksikliği	0 (0)
Protein S eksikliği	0 (0)
Trombofilik Defekt Sayısı	
1	33 (66)
2	17 (34)

Herediter trombofilili hastalarda 1.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 4, en yüksek değer 9, ortalama 8.30 görüldü. Kontrol grubunda 1.dk APGAR değerlendirmesi en düşük 4, en yüksek 10 ve ortalaması 8,34 idi. Vaka grubunda 5.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 4, en yüksek değer 10, ortalama değer 9,20 görüldü. Kontrol grubunda 5.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 7, en yüksek değer 10, ortalama değer 9,24 görüldü. Her iki grupta 1. dk APGAR skorları bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p:0,767). Yine iki grubun ait 5. dakika APGAR skorları arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır (p:0,455).

APGAR skorlarının trombofilisi bulunan ve bulunmayan gruptaki dağılım Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Herediter Trombofilili ve Kontrol Grubunda APGAR Değerlendirilmesi

Vaka-kontrol- APGAR		N	Minumum	Maksimum	Ortalama
Vaka	1.dk	50	4	9	8,30
	5.dk	50	4	10	9,20
Kontrol	1.dk	50	4	9	8,34
	5.dk	50	7	10	9,24
Toplam	1.dk	50	4	9	8,27
	5.dk	50	4	10	9,27

Herediter trombofilili gebelerde DMAH kullanan 33 (%66) hasta, DMAH+ASA kullanan 17 (%34) hasta vardı. Kontrol grubunda hiç bir gebe ASA veya DMAH kullanmıyordu. DMAH kullanan gebelerin 2'sinde preeklampsi, 1'inde tromboemboli ve 2'sinde IUGR olmak üzere 5'inde komplikasyon gözlemlendi. DMAH+ ASA kullanan gebelerin 1'inde preeklampsi ve 2'sinde IUGR olmak üzere 3'ünde komplikasyon gözlemlendi. Her iki ilaç kullanım şeklinde komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0,68).

Herediter trombofilili gebelerin bebeklerinde ortalama doğum kilosu 3208 ± 578 gr, kontrol grubu gebelerin bebeklerinde ortalama doğum kilosu 3301 ± 441 saptandı. İkisi arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p:0,372)

Tablo 4.9. Herediter Trombofilili ve Kontrol Grubunda Bebeklerin Doğum Kilosunun Değerlendirilmesi

vaka_kontrol		N	Minimum	Maximum	Mean	P
vaka	ağırlık	50	2300	5335	3208,80	
kontrol	ağırlık	50	2160	4280	3301,10	
toplam	ağırlık	100	2160	5335	3254,95	0,372

5. TARTIŞMA

Araştırmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne 1 Temmuz 2017-31 Ekim 2021 aralığında başvurmuş ve klinikte doğum gerçekleştirmiş, gebelik öncesi tekrarlayan gebelik kaybı taramaları yapılan 100 hasta katılmıştır. Bahsi geçen hastalardan, herediter trombofili haricinde etyolojik sebep saptanamamış 50 hasta Çalışma Grubu'nu oluştururken, kontrol grubu gebelik kaybı durumunda etyolojik bir nedenin saptanmadığı 50 hastadan oluşmaktadır.

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda TKG %1-%5 oranındadır (130). Anatomi, otoimmün, endokrinolojik, genetik anormallikler vb. pek çok faktör sebep olarak gösterilirken, büyük bir kısmı açıklanamayan gebelik kayıpları olarak sınıflandırılmaktadır. Son yıllarda trombofilinin TKG'nın etyolojisindeki rolü ve tedavi modalitelerine ilgi artmaktadır (131).

Gebelik durumunda, trombofilisi bulunan hastalarda tromboz ve olumsuz maternal ve fetal sonuç riski artmaktadır. Doğru işleyen bir hemostaz süreci zigot implantasyonu ve plasantasyonun uygun tamamlanması için gereklidir. Tromboz ve protrombotik değişiklikler bu süreci sekteye uğratarak gebelik kaybına neden olabilir (71).

Kalıtsal trombofililer ve istenmeyen fetal sonuçlar arasındaki ilişkinin temeli, maternal- fetal yüzeydeki venöz veya arteriyel tromboza sekonder plasental gelişim ve fonksiyonun bozulmasına dayanır. Vazokonstriksiyon, endotelial disfonksiyon, plasental iskemi ve koagülopati anormal plasental gelişime neden olur ve sonuçta plasental perfüzyonda azalma gözlenir. Buna ek olarak spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucunda meydana gelen gebeliklerde vaskülopati ve hiperkoagülabilitateye bağlı ortaya çıkan tromboz da intervillöz aralığın yetersiz perfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak trombofili ile komplike gebelikte şiddetli preeklamps, IUFG, abrupsiyo placent, ölü doğum ve TKG riski arttığı yönünde veriler elde edilmiştir (64, 65). Yine de, maternal trombofilinin gebelik kaybına etkileri incelenecek olduğunda; pek çok metaanaliz ve

retrospektif kohort çalışmada trombofili ve ilk trimester arasındaki ilişkiyi ortaya koyarken, prospektif kohort çalışmalar kalıtsal trombofili ve gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi kanıtlamakta yetersiz kalmıştır (132).

Çalışmamızda belirlediğimiz kriterler çerçevesinde trombofili saptanıp term olarak doğum yapan gebelerin perinatal sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, IUGR, venöz tromboz vb.) değerlendirmeyi, doğum şekilleri, APGAR skorları, tromboz profilaksileri ve aynı dönemde trombofili öyküsü olmayan term doğum yapmış gebelerin sonuçları (gebelik kaybı, preeklampsi, IUGR, venöz tromboz vb.) değerlendirmeyi, doğum şekilleri, APGAR skorlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Araştırmaya dahil olan ve çalışma grubunu oluşturan hereditör trombofili haricinde etyolojik sebep saptanamamış 50 hastanın yaş ortalamasının $28,14 \pm 5,639$ (en küçük 20; en büyük 45), kontrol grubu yaş ortalamasının ise $27,86 \pm 5,610$ (en küçük 18; en büyük 43) olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ve çalışma grubu arasında yaş bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,620$). Deruelle ve arkadaşlarının TKG ve trombofili arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yaptığı bir çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde hasta grubunda yaş ortalaması 30.9 (yıl), kontrol grubunda 32.4 (yıl) bulunmuştur (133). Alanso ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise hasta grubunda yaş ortalaması 30.2 iken, kontrol grubunda 31.4 bulunmuştur (134). Bu çalışmalarla bizim çalışma gruplarımızın yaş ortalamaları birbiriyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda hereditör trombofili saptanan kadınlara ait gebelik sayısı ortalaması $3,90 \pm 1,329$ (en az 1, en fazla 8) , kontrol grubuna ait gebelik sayısı ortalaması ise $2,36 \pm 1,425$ (en az 1, en fazla 6) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında gebelik sayılarının ortalaması bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık söz konusudur ($p<0,001$). Araştırma sonuçlarına benzer biçimde, Çolakoğlu ve arkadaşlarının TKG olan hastalarda yaptıkları prospektif bir çalışmada hasta grubunda gravida ortalama 4, parite ortalama 1, TKG sayısı ortalama 4 bulunmuş. Kontrol grubunda gravida 3, TKG sayısı 0, parite 1 bulunmuştur (135).

Araştırmada, daha önce doğum yapmamış kadınların sayısının hereditör trombofili tespit edilen hastalarda 21 (% 42), kontrol grubunda 20 (% 40) olduğu

tespit edilmiştir. Trombofilisi bulunan grupta geçmişteki doğum sayısı 1 olan 19 (% 38), 2 ve üzeri olan 10 (% 20) hasta bulunmakta iken; kontrol grubunda bu sayının sırayla 15 (% 30) ve 15 (% 30) olduğu görülmüştür. İki grup arasında parite sayıları bakımından istatistiksel anlamlı farka rastlanmamıştır($p=0,474$). Deruelle vd.'nin yaptığı çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubunda parite bakımından anlamlı farka rastlanmıştır (133). Bu sonuç bizimkiyle uyumlu bulunmamaktadır.

Çalışmamızda en sık saptanan trombofili %40 ile MTHFR 677 mutasyonu heterozigotluğu iken bunu %32 ile FVL heterozigot mutasyonu izlemiştir. Hastalarımızın %22'sinde MTHFR 677 homozigotluğu, %12'sinde MTHFR 1298 mutasyonu heterozigotluğu, % 2'sinde MTHFR 1298 homozigotluğu saptanmıştır. Ülkemizde Bolu ili Abant bölgesinde yapılan bir çalışmada hereditör trombofili gen defekti ve yapısal kromozom anamolilerinin tekrarlayan gebelik kaybına etkileri araştırılmış; kalıtsal trombofili gen mutasyonu olan olgularda MTHFR mutasyonlarının toplam oranı bizim çalışmamızla benzer bir şekilde % 88.9 saptanmış; bu olguların %4.9'unda trombofili gen mutasyonuna yapısal kromozomal anomalilerin eşlik ettiği gözlenmiştir (136). Yine ülkemizde gebelerde Çukurova bölgesinde yapılan bir çalışmada ($n=60$); MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu (%43.3) en sık saptanan trombofili tipi olmuş, FV Leiden mutasyonu olguların %25'inde saptanmıştır (8). Çin popülasyonu üzerinde yapılan, MTHFR 677 mutasyonu olan 2427 olgunun incelendiği metaanaliz çalışmasında, mutasyonun gebelik kaybını arttırdığı ($OR=1.574, \%95 \text{ CI: } 1.163-2.13, p=0.003$) ancak aynı hipotezin beyaz ırk için ($OR=1.269, \%95 \text{ CI: } 0.914-1.761, p=0.045$) geçerli olmadığı öne sürülmüştür (137). Said vd. tarafından, kalıtsal trombofililer ve istenmedik gebelik sonuçları arasında mevcut olan ilişkinin araştırıldığı vaka kontrol çalışması, trombofilisi bulunan hasta grubunda % 42,6'lık bir oranla en sık MTHFR 1298 mutasyonuna rastlandığını, bunu % 40'lık bir oranlar MTHFR 677 mutasyonunun takip ettiğini ortaya koymuştur. FVL mutasyonuysa % 7'lik bir oranla tespit edilmiştir (138). Raziel ve arkadaşları, TGK'da hiperhomosistineminin ve MTHFR mutasyonlarının normal nüfusun geneline kıyasla daha sık ortaya çıktığını kanıtlamıştır. Fakat sunulan pek çok araştırmanın, TGK ve MTHFR 667 mutasyonunu ilişkilendirmediği görülmektedir. İlk 16 haftadan önceki gebelik kayıpları ile hiperhomosistinemi arasında söz konusu olan ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde, $OR \ 1,4 \ (95\%CI,1.0-2.0)$ olduğu, güçlü olmayan bir ilişki tespit

edilmiştir (139). Molen Evd ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasına göre MTHFR gen spesifik nokta mutasyonu (677) sonucu homosisteinin remetilasyonu bozulur. Farklı çalışmalarda homozigot mutasyonun TGK'yı beraberinde getirdiği belirtilmiş olmasına karşın, tekrar eden erken veya geç gebelik kaybıyla ilişkilendirilememiştir (98). Literatürdeki çalışmaların çoğunda MTHFR gen mutasyonunun tekrarlayan gebelik kaybı insidansını etkilemediği görülmektedir. Çalışmalarda fetal kayıp olgularının ortalama % 8-13'ünde MTHFR gen mutasyonu saptanmış, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (71, 140, 141).

Özellikle Türkiye'de yapılan çalışmalarda MTHFR mutasyonu sıklığı ve tekrarlayan gebelik kaybına etkisi genel olarak literatürde saptanan oranlardan daha yüksek değerlerde izlenmektedir ve bu fark etnik gruplar arasındaki genetik varyasyonlara dayandırılmıştır (142, 143). Bizim çalışmamızda da Türkiye'dekilerle benzer olarak yüksek çıkmıştır.

Literatürde FV Leiden mutasyonunun normal popülasyondaki sıklığı %2-%25 arasında değişmekte olup, tekrarlayan gebelik kaybı olgularında bu oran %2-%49 aralığında bildirilmiştir (142). Tekrarlayan gebelik kaybı olgularının incelendiği daha küçük ölçekli bir çalışmada FV Leiden mutasyonu % 6 saptanmış yapılan polimorfizm çalışmalarında ise özellikle FV 1691 ve 5279 gen mutasyonları izlenen hasta grubunda tekrarlayan gebelik kaybında anlamlı risk artışı olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$) (144). Grandone ve arkadaşları, yürüttükleri araştırmada gebelik kaybı sayısı 2 ya da 2'nin üzerinde olan vakalarda 7/43 (%16,3) ve normal kontrol grubunda 5/118 (%4,3) oranında Faktör V Leiden heterozigot mutasyonuna rastlamış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamıştır (145). Başka bir araştırmada, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonunun TGK riskini 4,9 kat artırabileceği ortaya konmuştur (146). Otuz bir çalışmayı içeren bir metaanalizde FV Leiden mutasyonunun erken dönemdeki tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olduğu ispatlanmıştır (71). Yapılan bir başka küçük ölçekli çalışmada, protrombin ve FV Leiden mutasyonları ile tekrarlayan gebelik kaybında risk artışı saptanırken, MTHFR gen mutasyonu için böyle bir risk artışı gösterilememiştir (147, 148). Bu çalışmaların aksine ; NICHD (National Institute of Child and Human Development) tarafından 4885 olguda yapılan çalışmada FV Leiden heterozigot mutasyonu vakaların %

2.7'sinde saptanmış, fetal kayıba etkisi olmadığı bildirilmiştir (74). FV Leiden ile birlikte FII ve MTHFR mutasyonları için gen polimorfizmlerinin fetal kayıba etkisinin araştırıldığı bir çalışmada(n=280), bu trombofilik gen varyantlarının tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili olmadığı savunulmuştur (149).

Türkiye'de Konya ilinde yapılan bir çalışmada (n=301) tekrarlayan gebelik kaybı olan popülasyonda FVL mutasyonu %18.2 saptanırken, kontrol grubunda bu oran %12 olarak gösterilmiş, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (150).

Tüm bu sonuçların ışığında mutasyonsıklıklarının, toplumların veya çalışma gruplarının genetik özelliklerine göre değişiklik gösterdiği aşıkardır. Bu durum etnik gruplar arasındaki genetik varyasyonlara bağlanabilir ancak yapılan çalışmalarda özellikle ülkemizde akraba evliliklerin sıklığı üzerinde durulmuştur (8).

AT 3 eksikliği ilk olarak 1965 yılında tespit edilmiştir (151). Bu faktörün eksikliği görülen kadınların yaklaşık %70'inde, gebelik veya puerperal dönemde tromboz görülebilmektedir. AT 3 eksikliği heterojen bir bozukluk olup, 80'den fazla değişik mutasyondan bahsedilmektedir, en çok otozomal dominant kalıtılan formu görülmektedir. Bu form tip 1 olarak adlandırılmakta, erkek ve kadınları aynı oranda etkilemektedir (151). Sağlıklı popülasyonda %0.02 oranında görülürken tromboza bağlı semptomları olanlarda %1-3 oranında görülebilmektedir. Ayrıca AT 3 eksikliği olan hastalarda tromboz riski 10-20 kat artmaktadır (152). Preston ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, TKG kaybı olan hastalarda AT 3 eksikliğini %1-2.8 arasında bulmuşlardır. Tekrarlayan IUÖ olanlarda ise bu oran biraz daha artarak %5.2 bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda hereditör trombofili saptanan gebelerin % 12'sinde antitrombin III eksikliği saptandı. Bu oran Preston ve ark. Yaptığı çalışmadan daha yüksektir.

Protrombin gen mutasyonunun normal popülasyondaki sıklığı %1.7-7 arasında değişmektedir (55, 153). Literatür protrombin gen mutasyonu ve tekrarlayan gebelik kaybı ilişkisi açısından incelendiğinde; metaanalizler ve büyük hasta popülasyonları üzerinde yapılan çalışmalarda erken dönemde tekrarlayan fetal kayıpla protrombin gen mutasyonu arasındaki ilişki anlamlı gibi gözükmemektedir (71, 154); ancak bu

hipotezi desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yapılan en büyük çalışmalardan birinde, 7343 olgunun incelendiği çalışmada kalıtsal FV Leiden ve protrombin gen mutasyonlarından herhangi birini taşıyan 507(%6.9) olgu tespit edilmiş ve bunların sadece %11'inde plasenta bağımlı komplikasyon (fetal kayıp, preeklampsi, SGA, ablasyo plasenta) gözlenmiş, TGK'da anlamlı risk artışı olmadığı ispatlanmıştır (70). Benzer olarak Wramsby, Altıntaş ve Pauer'ın çalışmalarında da mutasyon ve kontrol gruplarında protrombin gen mutasyonu açısından anlamlı fark izlenmemiştir (155, 156, 157). Çalışmamızın sonucunda protrombin gen mutasyonunun TGK üzerinde etkili olduğunu destekler nitelikte vaka grubunun %14'ünde protrombin G20210A heterozigot mutasyonu saptanmıştır. İzole Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu saptanan hastalarımız %4'tür. Protrombin G20210A homozigot mutasyonu hiç saptanmamıştır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada 112 tekrarlayan gebelik kaybı olan olguda, çalışmamıza benzer olarak, homozigot protrombin mutasyonu hiç saptanmazken, vakaların %8.9'unda heterozigot mutasyon izlenmiştir (142).

Protein C eksikliği hereditör trombofili sebeplerinden birisidir. AT 3 eksikliği gibi otozomal dominant geçiş göstermektedir. Homozigot veya çift heterozigot olan hastalarda ciddi tromboembolik olaylar oluşabilir (152). Protein C genel sağlıklı popülasyonda %0.2-0.4 oranında görülürken, tromboz öyküsü olanlarda %3-5 oranında görülmektedir (158). Preston ve arkadaşlarının yaptığı trombofili ile ilgili bir prospektif kohort çalışmasında protein C eksikliği TGK olan hastalarda %1.4 (0.9-2.2) bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunda protein C eksikliği gözlenmedi.

Gris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada protein S eksikliğini TGK olan hastalarda %5-8, kontrol grubundaysa %0-0.2 arasında bulmuşlardır (159). Sanson ve arkadaşları protein S eksikliği olan aileler üzerinde bir çalışma yapmışlar ve protein S eksikliğinin TGK riskini 2 kat arttırdığını öne sürmüşlerdir (160). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunda protein S eksikliği gözlenmedi.

Litertürde hakim kanı, çoklu gen mutasyonlarının fetal kayıp riskini tek gen mutasyonlarına göre daha fazla arttırdığı yönündedir (161). Bu trombofili gen mutasyonlarının izole etkilerinin pekiştirilmesi sonucu ortaya çıkan kollektif etki gibi

düşünülebilir. Türkiye’de 168 olguda yapılan bir çalışmada izole protrombin, FV Leiden veya MTHFR gen mutasyonlarının tekrarlayan gebelik kaybı riskine anlamlı etkilerinin olmadığı gösterilmiş, çoklu gen mutasyonlarının risk artışını etkileyebileceği savunulmuştur (162). EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) çalışmasında, birden fazla kalıtsal trombofili gen mutasyonu olan grupta fetal kayıp oranının anlamlı derecede arttığı bildirilmiş, tek gen mutasyonu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise fetal kayıp sırasıyla %29 ve %23 olarak saptanmıştır(OR=1.35) (31). Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunda, gen panellerine, tek gen mutasyonları hakimdir. Bununla birlikte % 34 oranında çoklu gen mutasyonu saptanmıştır. Abort sayıları açısından tek gen mutasyonu ve 2’li gen mutasyonu olanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,96).

Preeklampsi-kalıtsal trombofili ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları değerlendirilerek ortak bir kanıya varmak günümüz için mümkün görünmemekte ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bir metaanalizde (n= 21.833); FV Leiden mutasyonu ve F II gen mutasyonu olan olgularda preeklampsi oranı 3.8 ve 3.5 iken, kontrol gruplarındaki oranlar sırasıyla 3.2 ve 3 olarak saptanmış, FV ve F II mutasyonları ve preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (74, 94). Başka bir metaanalizde preeklampsi/eklampsi görülen hastalarda MTHFR ve FV Leiden sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak bu sonuçlara, düşük hasta katılımı ve az sayıda çalışmadan ulaşıldığından net sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (97). Bizim çalışmamızda herediter trombofili saptanan hasta grubuyla trombofili bulunmayan kontrol grubunda gebelikte preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlar bakımından karşılaştırma yapıldığında, bu komplikasyonlar trombofili grubunda %6 hastada görülmüştür. Kontrol grubunda bu komplikasyonlar saptanmamıştır. İki grup arasında gebelikteki preeklampsi, eklampsi ve plasenta dekolmanı bakımından söz konusu olan farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,887).

Trombofili ile IUGG/SGA gelişme riski arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda da sonuçlar farklılık göstermektedir. Vaka kontrol çalışmalarında; fetal doğum ağırlığının 10.persentil altında olması IUGG olarak tanımlanmış ve çalışmalarda IUGG popülasyonunda ortalama trombofili sıklığı %0-8 arası bildirilmiştir (103). Retrospektif kohort bir başka çalışmada protrombin gen

mutasyonu ile IUGG arasında anlamlı ilişki saptanırken, FV Leiden mutasyonu için aynı ilişki söz konusu değildir (105). Bu sonuçları desteklemeyen bir başka çalışmada, FV Leiden mutasyonu olan kadınlarda IUGG oranı %3.3 saptanmış, bu oran kontrol grubunda %3.6 olarak gözlenmiştir (94). Olguların FV Leiden mutasyonu açısından tarandığı bir çalışmada, %2.7 oranında heterozigot mutasyon izlenmiş olup, çarpıcı olarak, bu grupta hiç bir hasta IUGG bebek doğurmamıştır (99) Maternal FV Leiden, MTHFR ve protrombin gen mutasyonları olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, trombofilili grupta SGA'lı bebek doğurma riski açısından artış saptanmamışlardır (105). IUGG açısından yapılan büyük bir metaanalizde vaka kontrol çalışmalarında protrombin ve FV Leiden gen mutasyonu olan olgularda IUGG oranında artış olduğu saptansa da büyük hasta gruplarında yapılan kohort çalışmalarda bu ilişkinin önemini kaybettiğini ancak net bir sonuca ulaşmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (102). Türkiye çalışmalarında da benzer olarak, SGA sıklığı bakımından trombofilisi bulunan grupla kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (8). Bizim çalışmamızda hereditör trombofilinin tespit edildiği hasta grubu ile trombofilisi olmayan kontrol grubu, geçmiş gebeliklerde IUGR öyküsü bakımından karşılaştırılmış; trombofilisi grubunda IUGR öyküsü % 8 oranında ortaya çıkarken, trombofilisi olmayan grupta hiç IUGR öyküsü yoktur. IUGR öyküsü olan hastaların 3'ünde tek gen defekti vardır. Bunlardan 2'sinde MTHFR 677 heterozigot mutasyonu, 1'inde protrombin G20210A heterozigot mutasyonu görülmüştür. İki mutasyonu olan bir hastanın mutasyonları G20210A heterozigot ve FVL'dir. Kontrol ve vaka grupları, istatistiki olarak anlamlı farka sahip değildir (p=0,247).

Venöz tromboz maternal, morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Trombofilisi bulunan gebelerde venöz tromboembolinin görülme olasılığı artabilmektedir. Folkerlinga ve arkadaşları tarafından trombofilisi tespit edilen hastalarda gebelik ile ilişkili venöz tromboembolizm riskinin araştırıldığı çalışma, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği olan gebelerde venöz tromboemboli görülme sıklığının sırasıyla % 3, % 1,7 ve % 6,6 olduğu ortaya çıkmış ve trombofilik defekt sayısındaki artışın VTE görülme oranını da artırdığını göstermiştir (163, 164). Pomp vd. tarafından, postpartum dönemde venöz tromboemboli ve protrombotik defektler arasında söz konusu olan ilişkiyi ortaya koyma amacıyla yürütülen vaka kontrollü araştırma ise; postpartum gebelikte

ve lohusalıkta venöz tromboz riskini artırdığını, bu riskin ilk altı hafta daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Mutasyonu taşımayan vakalar ile kıyaslandığında, FVL mutasyonu taşıyıcılarının gebelik ile ilişkili venöz tromboz riskinin 52 kat arttığı, protrombin G20210A mutasyonuna sahip kadınlarda ise 31 kat arttığı kanıtlanmıştır (165). Venöz tromboemboliye en sık neden olan kalıtsal trombofili mutasyonları FV Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır (166). Derin ven trombozunun gebelikteki sıklığı ve etyolojisi ile ilgili bir çalışmada 34720 gebelik takip edilmiş, bunların 32(%0.1)'sinde gebelik süresince DVT saptanmıştır ve bu gebelerin 9 tanesinde tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü mevcuttur. DVT gelişen grupta hiç protrombin gen mutasyonu saptanmazken; kontrol grubu ile DVT grubu karşılaştırıldığında; FV Leiden heterozigot mutasyonu sıklığı sırasıyla 0 ve %12.5, PAI-1 4G/4G mutasyonu %3 ve % 40 iken, MTHFR gen mutasyonu ve fibrinojen gen mutasyonları için anlamlı fark saptanmamıştır (167). Bizim çalışmamızda trombofili tespit edilen hasta grubu ile trombofilisi bulunmayan kontrol grubu tromboemboli komplikasyonu bakımından karşılaştırıldığında; trombofili grubunda hastaların % 2'lik bir kısmı tromboemboli gelişmişken kontrol grubunda tromboemboli geliştiren hastanın bulunmadığı gözlenmiştir. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,399$). Vaka grubumuzda emboli görülen hastanın FVL heterozigot mutasyonu ve MHFTR 677 heterozigot mutasyonu birlikteliği vardır.

Trombofilinin kötü obstetrik sonuçlarını azaltmaya yönelik pek çok tedavi seçeneği denenmiştir. İlk olarak Lubbe ve arkadaşları 1983'te prednizon ve aspirin tedavisini denemişler. Bu çalışmada yüz güldürücü gestasyonel sonuçların %15'lerden %30-78'e çıktığını görmüşlerdir (168). Trombofili ve TGK olan hastalarda antitrombotik tedavi rejimlerini inceleyen çok az sayıda kohort çalışması ve kontrolsüz vaka serileri bulunmaktadır (169). İlk prednizon ve aspirin denemesinden sonra günümüze kadar Ig, anfraksiyone heparin ve DMAH gibi tedavi modelleri denenmiştir. Günümüzde DMAH anfraksiyone heparin tedavisine göre daha çok tercih edilmektedir. Çünkü DMAH daha uzun ömürlüdür, günde tek doz yeterli olmaktadır, injekte edilen volüm azdır, trombositopeni, doğumda veya gebelik sırasında kanama gibi komplikasyonları azdır. Bu nedenle de DMAH tedavisi sırasında hastaların monitorize edilmesine gerek görülmemektedir (169).

Özdemir vd., gebelik sonuçlarının hereditör trombofili saptanan vakalarda aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisiyle araştırıldığı çalışmalarında, doğum ile neticelenen 35 gebelikte sezaryen ile doğum oranının % 88,5 olduğunu göstermişlerdir (170). 4088 kadını içeren bir kohort çalışmasında DMAH alanların intrapartum ve postpartum kanama insidansı almayanlara göre yüksek bulunmuş(173). Çalışmamızda hereditör trombofilisi bulunan gebelerden 20 tanesi (%40), trombofilisi bulunmayan gebelerden 25 tanesinin (%50) vajinal doğum yaptığı tespit edilmiştir. Trombofilik gruba ait sezaryen ile doğum oranının 30 (%60), kontrol grubuna ait sezaryen ile doğum oranının 25 (%50) olduğu görülmüştür. İki grup arasında doğum tipi bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Bir çalışmada, DMAH alan hasta grubunun bebeklerinin %3'ünde 5. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olduğu görülmüştür. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (171). Araştırmamızda Hereditör trombofilili hastalarda 1.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 4, en yüksek değer 9, ortalama 8.30 görüldü. Kontrol grubunda 1.dk APGAR değerlendirmesi en düşük 4, en yüksek 10 ve ortalaması 8,34 idi. Vaka grubunda 5.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 4, en yüksek değer 10, ortalama değer 9,20 görüldü. Kontrol grubunda 5.dk APGAR değerlendirmesinde en düşük değer 7, en yüksek değer 10, ortalama değer 9,24 görüldü. Her iki grup 1.dk APGAR skorları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,767$). Her iki grup 5.dakika APGAR skorları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,455$).

Bir çalışmada aspirin eklenerek veya eklenmeden DMAH veya anfraksiyone heparinle yapılan antitrombotik tedaviyle preeklampsi, İUGG, ablasyo plasenta gibi komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmiştir (171). Çalışmamızda DMAH kullanan gebelerin 2'sinde preeklampsi, 1'inde tromboemboli ve 2'sinde IUGR olmak üzere 5'inde komplikasyon gözlemlendi. DMAH+ ASA kullanan gebelerin 1'inde preeklampsi ve 2'sinde IUGR olmak üzere 3'ünde komplikasyon gözlemlendi. Her iki ilaç kullanım şeklinde komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,68$).

6. SONUÇ

Gebelik durumunda, trombofili saptanan vakalarda tromboz ve olumsuz maternal ve fetal sonuç riski yükselir. Doğru işleyen bir hemostaz süreci zigot implantasyonu ve plasantasyonun uygun tamamlanması için gereklidir. Tromboz ve protrombotik değişiklikler bu süreci sekteye uğratarak gebelik kaybına neden olabilir.

Kalıtsal trombofililer ve istenmeyen fetal sonuçlar arasındaki ilişkinin temeli, maternal- fetal yüzeydeki venöz veya arteriyel tromboza sekonder plasental gelişim ve fonksiyonun bozulmasına dayanır. Endotelyal disfonksiyon, vazokonstriksiyon, plasental iskemi ve koagülopati anormal plasental gelişime neden olur ve sonuçta plasental perfüzyonda azalma gözlenir. Buna ek olarak spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon sonucunda meydana gelen gebeliklerde, vaskülopati ve hiperkoagülabilité ile ilişkili olarak tromboz yetersiz intervillöz aralık perfüzyonu ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak trombofili ile komplike gebelikte şiddetli preeklampsi, abrupsiyo placentae, IUGG, ölü doğum ve TKG riski arttığı yönünde veriler elde edilmiştir.

Kalıtsal trombofili sahibi hastalarda tromboz eğilimi, uteroplasental dolaşımı içeren plasentada trombotik lezyonları beraberinde getirerek; fetal kayıp, preeklampsi, IUGG, abrupsiyo placentae vb. pek çok obstetrik komplikasyonla sonuçlanabileceği ifade edilmektedir.

Trombofili tespit edilen gebelik vakalarında trombofili tiplerinin belirlenmesi, trombofili saptanarak tromboprolaksi uygulanan hasta grubu ile aynı dönem içerisinde trombofili tespit edilmeyen kontrol grubunun fetal kayıp, preeklampsi- eklampsi, SGA, preterm doğum, venöz tromboz ve doğum şekli gibi obstetrik sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla yürütülen bu çalışmanın sonuçları aşağıda maddeler halinde verilmektedir:

1. Üniversite hastanemizde 1 Temmuz 2017-31 Ekim 2021 tarih aralığında tekrarlayan gebelik kaybından dolayı taraması gerçekleştirilen hereditör trombofiliden başka etyolojik neden saptanmayan 50 gebe ile trombofilik

gebelik kaybı öyküsü olmayan 50 term gebenin abort ve gravide sayıları anlamlı farklı bulunmuştur.

2. Çalışmamızda vaka grubu hastalarının 46'sında' (%92) abort öyküsü vardır. Kontrol grubunda gebelerin 13'ünde (%26) abort öyküsü vardır. Gruplar arasında öyküde abort sayılarında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$).
3. Çalışmamızda herediter trombofili tespit edilen kadınlarda gebelik sayısı ortalamasının $3,90\pm1,329$ (en az 1, en fazla 8), kontrol grubunda gebelik sayısı ortalamasının $2,36\pm1,425$ (en az 1, en fazla 6) olduğu görülmüş; iki grup arasında gebelik sayısı ortalaması bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).
4. Herediter trombofili grubundaki 3 (% 6) hastada preeklampsi, Kontrol grubunda preeklampsi gözlenmedi. İki grup arasında gebelikteki preeklampsi yönünden istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır (0,887)
5. Çalışmamızda en sık saptanan trombofili %40 ile MTHFR 677 mutasyonu heterozigotluğu iken bunu %32 ile FVL heterozigot mutasyonu izlemiştir. Hastalarımızın %22'sinde MTHFR 677 homozigotluğu, %12'sinde MTHFR 1298 mutasyonu heterozigotluğu, % 2'sinde MTHFR 1298 homozigotluğu saptanmıştır.
6. Herediter trombofili tanılı hasta grubuyla, trombofilisi olmayan kontrol grubunda, önceki gebeliklerdeki IUGR öyküsü bakımından yapılan karşılaştırma sonucunda; vaka grubunda 4 (%8) gebede IUGR görüldü. Kontrol grugrubundaki gebelerde IUGR gözlenmedi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ($p=0,247$).

Diğer çalışmalarla kıyaslandığında herediter trombofililerle ilişkisi gösterilen bazı komplikasyonlar çalışmamızda herediter trombofili ile ilişkilendirilememiştir. Bu çalışma grubumuzun küçüklüğünden kaynaklanabilir. Herediter trombofilinin gebeliğe etkilerinin daha net bir şekilde saptanabilmesi, daha geniş katılımlı ve prospektif randomize çalışmaların planlanmasını gerektirmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Onbaşıoğlu M. Fetal trombofilinin preeklampsi ve intrauterin büyüme olgularında etkisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 2009.
- 2) Rai, R. &Regan, Recurrent miscarriage. The Lancet,2006; 368(9535), 601-611.
- 3) Kireççi A. Ağır preeklampsi ve trombofili ilişkisi. Uzmanlık tezi, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005.
- 4) Zegers-Hochschild F ve ark. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. Fertil Steril, 2009; 92(5):1520-1524.
- 5) Laskin CA. Low Molecular Weight Heparin and Aspirin for Recurrent Pregnancy Loss: Results from the Randomized, Controlled HepASA Trial. J Rheumatol,2009.
- 6) de Jong PG ve ark. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014; Issue 7. Art. No.: CD004734.
- 7) Hellgren M: Hemostasis during pregnancy and puerperium. Haemostasis 1996;26:224-247.
- 8) Kafadar YT. Trombofili saptanan gebelerde perinatal sonuçların değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana 2012.
- 9) Greer JP ve ark. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition. In: Lippincott Williams; 2004. 677-715.
- 10) Kişnişçi ve ark. Rekürren abortus. Ed. Kişnişçi. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.Baskı, Güneş kitabevi, Ankara 1996, s.1312-1318.
- 11) Carvalho ACA. Hemostasis and thrombosis. In: Schiffman FJ, ed. Hematologic pathophysiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998:161-244.
- 12) Regan L ve Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. J Reprod Immunol 2002;55:163.
- 13) Kasthuri RS ve ark. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis: measurement of their levels in coagulation assays. Semin Thromb Hemost 2010; 36:764-71.
- 14) Kotschy M ve ark. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in blood coagulation and in thrombotic complications. Kardiol Pol 2010; 68:1158-62.
- 15) Muszbek L ve ark. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. Clin Chem Lab Med 2010;48:67-78.
- 16) Olson ST ve ark. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases: A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. Biochimie 2010;92:1587-96.
- 17) Berczky Z ve ark. Protein C and protein S deficiencies: similarities and

differences between two brothers playing in the same game. Clin Chem Lab Med 2010;48:S53-66.

- 18) Castoldi E ve Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. J Thromb Haemost 2010;8:445-53.
- 19) Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. Br J Haematol 2005;129:307-21.
- 20) Ashby ve ark. Mechanisms of platelet activation and inhibition. Hemat Oncol Clin North Amer 1990;4:1-26.
- 21) McColl, Walker G: Thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. BJ Obstet Gynaecol, 1999; 106:756-766.
- 22) Matsuura T ve ark. Is factor XI deficiency related to recurrent miscarriage? Semin Thromb Hemost, 2001;27(2):115-20.
- 23) Letsky EA, Swiet M: Maternal hemostasis coagulation problems of pregnancy in; Thrombosis and Hemorrhage Loscalzo J, Schafer AI, Blackwell Scientific Publications, 1994;965-998.
- 24) Robertson L ve ark. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132: 171-96.
- 25) Yamaç G ve ark. Gebelik ve Hiperkoagülabilite. Gebelik ve Sistemik Hastalıklar . Medikal&Nobel, 1. Baskı, İstanbul, 2002 , (20) : 277- 291.
- 26) Francis J ve ark. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. Mol Hum Reprod, 12(7):2006; 435-42.
- 27) Bertolaccini ML, Khamashta MA: Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. 2006; Lupus, 15(3):172-8.
- 28) Pijnenborg ve ark. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast in early human pregnancy. Placenta 1983;4:397.
- 29) Silver RM ve ark. Anticardiolipin antibodies: Clinical consequences of low titers. Obstet Gynecol 1996; 87: 494-500.
- 30) Greer ve ark. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood, 2005; 106, 401-407.
- 31) Preston ve ark. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. The Lancet, 1996; 348, 913-916.
- 32) Robertson ve ark, Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. British Journal of Haematology, 2006;132, 171-196.
- 33) Amengual O ve ark. Pathophysiology of Thrombosis and Potential Targeted Therapies in Antiphospholipid Syndrome. Curr Vasc Pharmacol 2011;21:98-9.
- 34) Clouse LH ve Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. N Engl J Med 1986;314:1298.
- 35) Bauer KA. Protein C deficiency. UpToDate version 2012;19.3.
- 36) Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. Thrombosis Research

2009;12:16–21.

- 37) Pabinger I ve Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C or protein S deficiency on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
- 38) Gökosmanoğlu F ve ark. Habitüel abortus nedeniyle takip edilen iki olguda MTHFR defekti: olgu sunumu. *Perinatoloji Dergisi* 2008; 16(1): 31 – 35.
- 39) Khor B ve Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol* 2010;85:947.
- 40) Bates SM ve ark. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2008;133:844-6.
- 41) Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA Eds. *Williams Hematology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2000:1435-1449.
- 42) Bauer KA. Antithrombin (AT III) deficiency. UpToDate version 2012;19.3.
- 43) Damus PS ve Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res* 1975;6:27.
- 44) Lechner K ve Kyrle PA. Antithrombin III concentrates--are they clinically useful? *Thromb Haemost* 1995;73:340.
- 45) Weenink GH ve ark. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1092.
- 46) Samama M ve ark. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29: 76–99.
- 47) Kalafatis M ve ark. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *J Biol Chem* 1995;270:4053.
- 48) Cleary-Goldman J ve ark. The role of factor V Leiden mutation in recurrent pregnancy loss. *J Am Med Womens Assoc* 2003;58:165-72.
- 49) Bauer KA. Activated protein C resistance and factor V Leiden. UpToDate version 2012;19.3.
- 50) Brenner B ve ark. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97:551–4.
- 51) Younis JS ve ark. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:31-5.
- 52) Glueck CJ ve ark. Factor V Leiden mutation: a treatable etiology for sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008;89:410-6.
- 53) Bauer KA. Prothrombin gene mutation. UpToDate version 19.3, 2012.
- 54) Poort SR ve ark. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698.
- 55) Rosendaal FR ve ark. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706.

- 56) Souto JC ve ark. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-369.
- 57) Ar C. Kalıtsal Trombofililer 2011: Erişkin Görüş. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Antalya Kasım 2010; 112-115.
- 58) Emmerich J ve ark. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-- pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809.
- 59) Frosst P ve ark. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylentetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
- 60) Stein JH ve McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. *Arch Intern Med* 1998;158:1301-1306.
- 61) Rosenson RS ve Kang DS. Overview of homocysteine. UpToDate version 19.3,2012.
- 62) den Heijer M ve ark. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759.
- 63) Bezemer ID ve ark. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497.
- 64) Faught W ve ark. Changes in protein C protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;72:147-150.
- 65) Zotz RB ve ark. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseologie* 2008 ;28:455-64.
- 66) Dizon DS ve ark. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:402-405.
- 67) Jivraj ve ark. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*,2006; 21, 1161–1165.
- 68) Hundsdoerfer ve ark. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and Factor II G20210A genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of foetal loss. *Thrombosis and Haemostasis*,2003; 90, 628–635.
- 69) Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens* 2003;21:1221–8. (Meta-analysis).
- 70) Rodger MA ve ark. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12:469–78.
- 71) Rey E ve ark. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003;361: 901-908.

- 72) Zöller B ve ark. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein. *Can J Clin Invest* 1994;94:2521-2524.
- 73) Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994;84:294-297.
- 74) Silver ve ark. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010;115:14-20. (Level II-2).
- 75) Dudding TE ve Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91:700-11. (Meta-analysis).
- 76) Nelen WL ve ark. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9. (Meta-analysis).
- 77) Lissalde-Lavigne G ve ark. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control "NOHA first" study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2178-84. (Level II-2).
- 78) Sergi C ve ark. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:671-9. (Meta-analysis and Systematic Review).
- 79) Areia AL ve ark. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:81-6. (Meta-analysis).
- 80) Skeith L ve ark. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127:1650-5. (Meta-analysis).
- 81) Silver RM ve ark. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:468.e1-17. (Level II-2).
- 82) Gabbe SG ve ark. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th Ed, China: 2007; 866.
- 83) Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1:111.
- 84) Morrison ER ve ark. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-785. Review.
- 85) Nagy B ve ark. Detection of factor V Leiden in severe pre-eclamptic Hungarian women. *Clin Genet*, 1998;53:478-481.
- 86) Wu O ve ark. Screening for thrombophilia in high-risk situations: A meta-analysis and cost-effectiveness analysis (TREATS). *Br J Haematol*. 2005;131(1):80-90.

- 87) Kupfermanc MJ ve ark. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [published erratum appears in N Engl J Med 1999;341:384]. N Engl J Med 1999;340:9–13. (Level II-2).
- 88) Nurk E ve ark. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland homocysteine study. QJM 2006;99:289–98. (Level II-2).
- 89) Dizon-Townson D ve ark. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Obstet Gynecol 2005;106:517–24. (Level II-2).
- 90) Currie L ve ark. Is there an increased maternal-infant prevalence of Factor V Leiden in association with severe pre-eclampsia? BJOG 2002;109:191–6. (Level II-2).
- 91) Kahn SR ve ark. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. Am J Obstet Gynecol 2009;200:151.e1–9; discussion e1–5. (Level II-2).
- 92) Lin J ve August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2005;105:182–92. (Meta-analysis).
- 93) Wang X ve ark. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. PLoS One 2014;9:e100789. (Meta-analysis).
- 94) Rodger MA ve ark. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS Med 2010;7:e1000292. (Systematic Review and Meta-analysis).
- 95) D’Elia AV ve ark. Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2002;53:84–7. (Level II-3).
- 96) Livingston JC ve ark. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001;185:153–7. (Level II-3).
- 97) Alfircvic Z ve ark. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101:6–14. (Meta-analysis).
- 98) Van der Molen EF ve ark. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. BJOG 2000;107: 785-791.
- 99) Kupfermanc MJ ve ark. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placenta, and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(11): 963-967.
- 100) De Vries JI ve ark. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. BJOG 1997; 104: 1248-1254.
- 101) Intrapartum fetal heart rate monitoring. ACOG Practice Bulletin. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 12: 161-166.
- 102) Howley HE ve ark. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J*

Obstet Gynecol 2005; 192: 694-708.

- 103) Franchi F ve ark. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica* 2004;89:444-9. (Level II-2).
- 104) Verspyck E ve ark. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:36-40. (Level II-2).
- 105) Infante-Rivard C ve ark. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19-25. (Level II-2).
- 106) Lima F. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exper Rheumatol* 1996; 14: 131-136.
- 107) Gibson CS ve ark. Association between inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*.2006; 194: 947-957.
- 108) Cunningham F ve Leveno JK. Williams Obstetrik (Yavuz Ceylan, Gökhan Yıldırım, Ali Gedikbaşı, Halil Aslan, Ahmet Gül, Çev). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri .2010.
- 109) Türk hematoloji derneği. Kalıtsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu. Ulusal tedavi rehberi 2011.
- 110) Lockwood C. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;199:333-341.
- 111) Zotz RB ve ark. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 243-59.
- 112) Deitcher SR ve Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds), Lippincott Williams Wilkins, 11th edition, Philadelphia 2004: 1713-58.
- 113) Müngen E. Trombofili profilaksisinde ve tedavisinde temel prensipler 2008; 46-56.
- 114) Todorova M ve Baleva M. Some recent insights into the prothrombogenic mechanisms of antiphospholipid antibodies. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(7):811-26.
- 115) Berker B ve Cengiz L. Gestasyonel Trombofili. *Maternal-Fetal Tıp& Perinatoloji* 2001;13:725-29.
- 116) Louise Bowles ve Hannah Cohen. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:471-89.
- 117) Brenner Be ark. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-697.
- 118) Duhl AJ. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (5): 457.
- 119) De Santis ve ark. Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment. *Reprod Toxicol* 2006, 22:227.
- 120) Nelen WL ve ark. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent

- early pregnancy loss. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(4):519-24.
- 121) Girardi G. Guilty as charged: all available evidence implicates complement's role in fetal demise. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2008;59(3):183-92.
 - 122) Shamonki JM ve ark. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007;196(2):167. e1-. e5.
 - 123) Erden O ve ark. Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E- cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry. *Human reproduction*. 2006;21(11):3014-8.
 - 124) Salmon JE ve Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *Journal of reproductive immunology*. 2008;77(1):51-6.
 - 125) Rodie V ve ark. Low Molecular weight Heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;09: 1020-1024.
 - 126) Kutteh WH ve Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine*; 2006.
 - 127) Paidas MJ ve ark. Screening and management of inherited thrombophilias in the setting of adverse pregnancy outcome. *Clin Perinatol*. 2004; 31(4): 783-805.
 - 128) Jamer AH ve ark. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 jan; 63(1): 49-57.
 - 129) Fishman, P. ve ark. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin- 3. *Journal of Clinical Investigation*, 1993;91, 1834–1837.
 - 130) Kujovich J. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J of Obstet Gynecol* 2004;191:412-424.
 - 131) Carp HJA ve ark. Recurrent miscarriage; a review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 657.
 - 132) Inherited thrombophilias in pregnancy ACOG practice bulletin number 113 july 2010.
 - 133) Deruelle P ve ark. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: A retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2005;34:121-125.
 - 134) Alonso A ve ark. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses 2002;23:1337-1342.
 - 135) Çolakoğlu MC ve ark. Serum TNF- α , IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. *Int Congress series* 2004;1271:50-53.
 - 136) Ocak Z ve ark. Association of recurrent pregnancy loss with chromosomal abnormalities and hereditary thrombophilias. *African Health Sciences* 2013;13:2.

- 137) Wu X ve ark. Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(7):806-811.
- 138) Said JM ve ark. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Feb; 91(2): 250-5.).
- 139) Razieli A ve ark. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:657-62.
- 140) Foka ZJ ve ark. High frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Greek hemophiliacs. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):1116-7113).
- 141) Carp H ve ark. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1633-7.
- 142) Çakıroğlu H. Habitüel abortus tanılı hastalarda trombofilinin genetik markörlerinin retrospektif araştırılması. Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun 2011.
- 143) Karata S ve ark. Hereditary thrombophilia, anti-beta2 glycoprotein 1 IgM and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;67(3):251-255.
- 144) Metz J ve ark. Prevalence of Factor V Leiden mutation is not increased in women with recurrent miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1997;3:137-140.
- 145) Grandone E ve ark. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77:822-4.
- 146) Souza S ve ark. Factor V Leiden and factor II G2021 OA mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:2448-50.
- 147) İsaoglu U ve ark. The association between inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss in Turkish women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41(2):177-181.
- 148) Torabi R ve ark. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. *J Reprod Infertil.* 2012 Apr;13(2):89-94.
- 149) Dutra CG ve ark. Lack of association between thrombophilic gene variants and recurrent pregnancy loss. *Hum Fertil (Camb).* 2014 Jun;17(2):99-105.
- 150) Özdemir S ve ark. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda trombofili Mutasyon sıklığının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2010;20(3):93-94.
- 151) Girling J ve de Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:135-144.
- 152) Beck EA ve ark. A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen (fibrinogen Baltimore). *Nature* 1965;208:143-145.
- 153) Bennett SA ve ark. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(5):529-42. Review.

- 154) Reznikoff-Etiévan MF1 ve ark. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG*. 2001 Dec;108(12):1251-4.
- 155) Wramsby ML ve ark. Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):987-91.
- 156) Altintas A ve ark. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey. *Ann Hematol* 2007; 86:727-731.
- 157) Pauer HU ve ark. Analyzes of three common thrombophilic gene mutations in German women with recurrent abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Oct;82(10):942-7.
- 158) Franco RF ve Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Gen* 2001;109:369–384.
- 159) Gris JC ve ark. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedentd the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999;81:891-899.
- 160) Sanson BJ ve ark. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996;75:387-388.
- 161) Coulam CB ve ark. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *AmJ Reprod Immunol*. 2006 May;55(5):360-8.
- 162) Habibovic Z ve ark. Effects of inheritedthrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(4):347-50.
- 163) Folkeringa N ve ark. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol*. 2007 Jul; 138(1): 110-6.
- 164) Battinelli EM ve ark. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis*. 2013;2013:516420.
- 165) Pomp ER ve ark. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr; 6(4): 632-7.
- 166) Atahan E ve ark. Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;17(4):311.
- 167) Vora S ve ark. Deep venous thrombosis in the antenatal period in a large cohort of pregnancies from western India. *Thromb J*. 2007 Jul 4;5:9.
- 168) Lubbe WF ve ark. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1:1361–1363.
- 169) Younis JS ve ark. Familial thrombophilia –the scientific rationale for thrombophylaxis in recurrent pregnancy loss ? *Hum Rep* 1997;12:1389-1390.
- 170) Özdemir E. Herediter Trombofili Tanısı Alan Hastalarda Aspirin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi ile Gebelik Sonuçları *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28(2): 87-91.

- 171) Pihusch R ve ark. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:124-131.
- 172) Ellis-Kahana J ve ark. Ulusal bir çalışmada obez hamile kadınlarda venöz tromboembolizmi tahmin etmek için bir model geliştirmek. *Tromboz Araştırması* 2020; 191 :42-9.
- 173) Hastie R. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; (S0002–9378).

